



Universidade do Estado do Rio de Janeiro

Centro Biomédico

Instituto de Medicina Social Hesio Cordeiro

Renata Batista da Silva

Inovação e ética nas Comissões de ética no uso de animais (CEUAs)

Rio de Janeiro

2024

Renata Batista da Silva

Inovação e ética nas Comissões de ética no uso de animais (CEUAs)

Tese apresentada como requisito parcial para obtenção do título de Doutora em Bioética, Ética Aplicada e Saúde Coletiva, da Universidade do Estado do Rio de Janeiro em regime de associação com a Universidade Federal do Rio de Janeiro, a Fundação Oswaldo Cruz e a Universidade Federal Fluminense.

Orientadora: Profa. Dra. Tatiana Tavares da Silva

Rio de Janeiro

2024

CATALOGAÇÃO NA FONTE
UERJ/REDE SIRIUS/CB/C

S586 Silva, Renata Batista da

Inovação e ética nas Comissões de ética no uso de animais (CEUAs) /
Renata Batista da Silva. – 2024.
92 f.

Orientadora: Prof.^a Dra. Tatiana Tavares da Silva

Dissertação (Doutorado em Saúde Coletiva) – Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Instituto de Medicina Social Hesio Cordeiro em regime de associação com a Universidade Federal do Rio de Janeiro, a Fundação Oswaldo Cruz e a Universidade Federal Fluminense.

1. Comitês de Cuidado Animal. 2. Experimentação Animal - ética.
3. Alternativas ao Uso de Animais. 4. Inovações Tecnológicas. 5. Conflito de Interesses. 6. Bioética. I. Silva, Tatiana Tavares da. II. Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Instituto de Medicina Social Hesio Cordeiro. III. Título.

CDU 608

Bibliotecária: Julia Franco Barbosa – CRB 7 5945

Autorizo, apenas para fins acadêmicos e científicos, a reprodução total ou parcial desta tese, desde que citada a fonte.

Assinatura

Data

Renata Batista da Silva

Inovação e ética nas Comissões de ética no uso de animais (CEUAs)

Tese apresentada como requisito parcial para obtenção do título de Doutora em Bioética, Ética Aplicada e Saúde Coletiva, da Universidade do Estado do Rio de Janeiro em regime de associação com a Universidade Federal do Rio de Janeiro, a Fundação Oswaldo Cruz e a Universidade Federal Fluminense.

Aprovada em: 27 de março de 2024.

Banca examinadora:

Prof.^a Dra. Tatiana Tavares da Silva (Orientadora)

Faculdade de Ciências Médicas - UERJ

Prof. Dr. Flavio Fernando Batista Moutinho

Universidade Federal Fluminense

Prof. Dr. Fabio Alves Gomes de Oliveira

Universidade Federal Fluminense

Dra. Gabriela Bertti da Rocha Pinto

Universidade Federal Fluminense

Dra. Karynn Vieira Capilé

Universidade Federal do Paraná

Rio de Janeiro

2024

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus, sempre presente em minha vida e em meus pensamentos, pelo discernimento para tomar decisões e por me auxiliar a seguir meu coração e minha vocação.

Às amigas e aos amigos que fiz durante minha jornada e que permanecem presentes fisicamente ou em pensamentos e interações virtuais, serei eternamente grata pelos conselhos, ombros e ouvidos emprestados, e pelas doces palavras ao longo destes anos.

À minha família, agradeço por acreditarem na minha capacidade e terem me incentivado a nunca parar de estudar, além de respeitarem e apoiarem meu tempo e intervalo necessários.

À Júlia, minha linda (por dentro e por fora) filha e meu amor maior, para quem eu sempre digo e repito o quanto é importante estudarmos, independentemente do tempo, da idade e das intempestividades, obrigada pela paciência, pelo amor, e por compreender minha ausência em alguns momentos.

Em especial à minha querida orientadora, Professora Doutora Tatiana Tavares da Silva, pela confiança na importância do meu trabalho, pelo respeito à pausa necessária durante a pandemia, e por todos os ensinamentos e aprendizados adquiridos, meus mais sinceros agradecimentos e meu respeito pela pessoa e profissional que você é.

RESUMO

SILVA, Renata Batista da. **Inovação e ética nas Comissões de ética no uso de animais (CEUAs)**. 2024. 92 f. Tese (Doutorado em Bioética, Ética Aplicada e Saúde Coletiva) – Programa de Pós-Graduação da Universidade do Estado do Rio de Janeiro, em regime de associação com a Universidade Federal do Rio de Janeiro, a Fundação Oswaldo Cruz e a Universidade Federal Fluminense, Rio de Janeiro, 2024.

As Comissões de ética no uso de animais (CEUAs) foram criadas pela Lei nº 11.794/2008, devendo ser compostas por médicos veterinários, biólogos, pesquisadores e/ou docentes, bem como por representantes de sociedades protetoras de animais. A CEUA é responsável por avaliar e aprovar projetos de ensino/pesquisa de acordo com os princípios éticos para experimentação animal, e repassar tais informações ao órgão superior normativo (CONCEA). Em caso de descumprimento dos termos definidos pelo órgão, a instituição pode ser penalizada. Para o cumprimento da rotina de atividades, membros da CEUA deparam-se frequentemente com situações que comprometem a análise do projeto submetido tanto no atendimento aos aspectos legais quanto na aplicação do princípio dos 3Rs (substituição, redução e refinamento). A tese proposta discute as dificuldades enfrentadas pelas CEUAs na condução de seus trabalhos, visando a proteção integral do animal não humano, seres vulneráveis numa relação de poder assimétrica, e na orientação ética de pesquisas experimentais. Questões éticas como o papel das CEUAs na formação bioética de pesquisadores, a aplicação do princípio dos 3Rs como fatores mínimos necessários para o desenvolvimento dos trabalhos das Comissões, o conflito de interesses que influencia a tomada de decisão e a necessidade de aplicação de outros recursos da Bioética como a ética da prudência para as deliberações, assim como a implementação das inovações tecnológicas, com os métodos substitutivos ao uso de animais não humanos, são abordados e discutidos em três artigos, com o objetivo de colaborar na análise e elaboração de propostas que amparem as CEUAs em sua atuação, visando a sensibilização e conscientização dos agentes envolvidos nos projetos que utilizam de animais não humanos, na aplicação de preceitos legais e, principalmente, garantindo que os animais não humanos sejam considerados moralmente e reconhecidos em sua vulnerabilidade no contexto da experimentação animal.

Palavras-chave: Comissões de ética animal; modelos animais; experimentação animal; alternativas ao uso de animais; redução; refinamento e substituição da experimentação animal; conflito de interesses; tomada de decisões; estudo sobre vulnerabilidade; pesquisa translacional.

ABSTRACT

SILVA, Renata Batista da. **Innovation and ethics in animal ethics committees (AECs)**. 2024. 92 f. Tese (Doutorado em Bioética, Ética Aplicada e Saúde Coletiva) – Programa de Pós-Graduação da Universidade do Estado do Rio de Janeiro, em regime de associação com a Universidade Federal do Rio de Janeiro, a Fundação Oswaldo Cruz e a Universidade Federal Fluminense, Rio de Janeiro, 2024.

The Animal Ethics Committees (AECs) were created by Law nº 11.794/2008 and must be composed of veterinarians, biologists, researchers and/or teachers, as well as representatives of animal protection societies. It is responsible for evaluating and approving teaching/research projects in accordance with the ethical principles for animal experimentation and forwarding such information to the normative agency (CONCEA). In case of non-compliance with the terms defined by the agency the institution may be penalized. To fulfill the routine of activities, Committees' members are often faced with situations that compromise the analysis of the project submitted both in compliance with the legal aspects and in the application of 3Rs principles (replacement, reduction and refinement). This thesis discusses the difficulties faced by AECs in carrying out their work, with a view to the full protection of non-human animals, vulnerable beings in an asymmetrical power relationship, and the ethical conduct of experimental research. Ethical issues such as the role of the CEUAs in the bioethical training of researchers, the application of the 3Rs principle as the minimum factors necessary for the development of the Commissions' work, the conflict of interest that influences decision-making and the need to apply other bioethical resources such as the ethics of prudence to deliberations, as well as the implementation of technological innovations with substitute methods for the use of non-human animals, are addressed and discussed in three articles with the aim of collaborating in the analysis and drafting of proposals to support AECs in their work, aiming to raise awareness among agents involved in projects involving non-human animals, in the application of legal precepts and, above all, ensuring that non-human animals are considered morally and recognized in their vulnerability in the context of animal experimentation.

Keywords: Animal care committees; animal models; animal research; animal use alternatives; animal testing reduction; refinement and Replacement. Conflict of interest; decision making; vulnerability study; translational research

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
ASPCA	American Society for the Prevention of Cruelty to Animals
BRACVAM	Brazilian Centre for Validation of Alternative Methods
CAL	Ciência de animais de laboratório
CEUA	Comissão de ética no uso de animais
COBEA	Colégio Brasileiro de Experimentação Animal
CONCEA	Conselho Nacional de Controle de Experimentação Animal
DBCA	Diretriz Brasileira para o Cuidado e a Utilização de Animais em Atividades de Ensino ou de Pesquisa Científica
DECS	Descritores em Ciências da Saúde
ECVAM	European Centre for the Validation of Alternative Methods
FDA	Food and Drug Administration
ICCVAM	Interagency Coordinating Committee on the Validation of Alternative Methods
MCTI	Ministério da Ciência, Tecnologia e Inovação
NC3RS	National Centre for the Replacement Refinement & Reduction of Animals in Research
OECD	Organisation for European Economic Cooperation
PREMASUL	Plataforma Regional de Métodos Alternativos à Experimentação Animal do Mercosul
RENAMA	Rede Nacional de Métodos Alternativos
RN	Resolução normativa
RSPCA	Sociedade Real para a Prevenção da Crueldade aos Animais
SBCAL	Sociedade Brasileira de Ciência de Animais de Laboratório

SUMÁRIO

	APRESENTAÇÃO DA TESE	9
1	RELATO DE EXPERIÊNCIA E MOTIVAÇÕES PARA A TESE.....	9
1.1	Contextualização da tese.....	10
2.	OBJETIVOS.....	20
3.	METODOLOGIA.....	21
4.	ARTIGOS DESENVOLVIDOS.....	23
4.1	Primeiro artigo: Papel das Comissões de ética no uso de animais na aplicação do princípio dos 3Rs: uma ética mínima?.....	23
4.2	Segundo artigo: As Comissões de ética no uso de animais (CEUAs) e os conflitos de interesse: emprego da ética da prudência na tomada de decisões.....	47
4.3	Terceiro artigo: Inovações tecnológicas voltadas à substituição ao uso de animais não humanos em pesquisa.....	64
	CONCLUSÕES.....	88
	REFERÊNCIAS.....	90

APRESENTAÇÃO DA TESE

1. RELATO DE EXPERIÊNCIA E MOTIVAÇÕES PARA A TESE

Como Médica Veterinária atuando há doze anos no biotério de criação e experimentação de camundongos isogênicos e transgênicos de uma instituição pública de pesquisa na cidade do Rio de Janeiro, diariamente me encontro em situações que exigem tomada de decisões acerca do uso adequado, ético e legal de animais não humanos em pesquisas. Orientações dadas frequentemente (e repetidamente) a usuários, treinamento constante de pessoal envolvido em procedimentos específicos e fiscalização dos trabalhos desenvolvidos no setor onde atuo são somente parte das funções que obrigatoriamente exerço, mas que não necessariamente sou bem-sucedida quanto aos resultados obtidos. Para além do lado técnico, percebo que ainda estamos distantes de utilizar de forma ética animais não humanos em pesquisa.

Apesar de a Ciência de Animais de Laboratório (CAL) ter evoluído nas últimas décadas, com recomendações de práticas éticas e de bem-estar animal, aliada ao respaldo legal para restrição ao uso e determinação da aplicação de procedimentos éticos em toda a cadeia experimental, ainda se percebe uma maior preocupação com o sucesso da pesquisa em si do que com a moralidade associada aos procedimentos envolvendo animais não humanos, o que gera um grande abismo entre o que se recomenda, legisla e pratica. Atribuo esse abismo à falta de sensibilidade por parte do pesquisador e de usuários para com a senciência e o sofrimento animal e uma maior preocupação com os resultados gerados pelas pesquisas e possíveis publicações, associada à falta de planejamento experimental e de políticas públicas e institucionais que garantam que os animais não humanos sejam de fato eticamente tratados e que excessos sejam punidos. Ainda hoje, o animal humano se coloca no centro das decisões ao instrumentalizar o animal não humano na busca por resultados, os quais podem ser irreprodutíveis ou não fidedignos.

Como coordenadora, também por doze anos, da Comissão de ética no uso de animais (CEUA) da instituição na qual atuo, tive a oportunidade de debater em reunião com outros representantes inúmeros casos de solicitações de projetos em que não eram considerados o uso de analgesia ou anestesia, ou não se respeitava o período mínimo necessário entre sucessivas coletas de sangue ou inoculação de substâncias nem sequer se demonstrava estatisticamente que o número de animais não humanos solicitado (geralmente muito acima do necessário) apresentava respaldo técnico ou matemático para tal.

A falta de fortalecimento, apoio e subsídio da CEUA pela via institucional, o conflito de interesses frequentemente constatado entre pesquisadores e membros de CEUA, e uma lacuna na existência e no incentivo para a implementação de métodos substitutivos tornam o trabalho da CEUA e de seus representantes um verdadeiro desafio, mesmo após mais de uma década da obrigatoriedade legal de sua existência. Em razão destas constantes dificuldades, e pela busca de se trabalhar de forma correta, ética e visando a proteção dos animais não humanos, seres vulneráveis numa relação assimétrica, é que me proponho a discutir neste trabalho os temas mais frequentes com os quais lido nesta jornada e propor recursos que amparem o trabalho destas Comissões.

1.1 Contextualização da tese

A utilização de animais não humanos em experimentação remonta ao século V a.C, com estudos desenvolvidos em órgãos de animais não humanos doentes, que eram comparados aos do animal humano, a fim de demonstrar didaticamente suas semelhanças. A viviseção era praticada como forma de observar estruturas orgânicas, verificar como estas se comportavam e formular hipóteses sobre o funcionamento delas. Segundo o pensamento da época, animais não humanos existiam somente para usufruto dos animais humanos, como servos (seja para seu consumo ou utilização) posto que, por serem irracionais, seriam destituídos de quaisquer direitos. O *status*

racional deles era totalmente rejeitado. Durante um longo período, especialmente na Idade Média, ciência e religião não eram bem distinguidas, e o pensamento judaico-cristão motivou a ideia de que animais não humanos não teriam direito à justiça nem sequer à própria existência. Como a dissecação de animais humanos não era permitida, a prática de vivissecção foi impulsionada por muito tempo (GUIMARÃES; FREIRE; MENEZES, 2016).

A partir do Renascimento (séculos XIV-XVI), com a valorização do racionalismo, da ciência e do antropocentrismo, as pesquisas que utilizavam animais não humanos passaram de um formato investigativo e descritivo para predominantemente experimental, com uso sistemático destes em pesquisas científicas. O caráter experimental dos estudos conduzidos nesse período tornou-os, conseqüentemente, mais invasivos e cruéis (STEFANELLI, 2011).

Na Idade Moderna, o pensamento cartesiano representou o alicerce para a instrumentalização do animal não humano, retirando do animal humano qualquer preocupação moral para com a senciência animal, isto é, a capacidade de sentir de forma consciente emoção, prazer ou dor. No século XVII, o filósofo René Descartes negava que os animais não humanos teriam percepção de dor, fome ou calor, o que os equivaleria à condição de seres autômatos, assemelhando-os a máquinas complexas análogas ao animal humano, mas na qual fenômenos involuntários, como respiração, fluxo sanguíneo e instinto seriam atribuídos ao funcionamento do corpo que não é dotado de alma. (ROCHA, 2004).

A teoria mecanicista de Descartes foi contestada ao se argumentar a ideia de que se os animais não humanos eram semelhantes anatomicamente ao animal humano, como era demonstrado nos experimentos, seria contraditório aceitar que eles não teriam capacidade de sentir dor. A frase formulada pelo filósofo Jeremy Bentham no século XVIII: “a questão não é ‘podem eles pensar?’ nem: ‘podem eles falar?’ mas: ‘podem eles sofrer?’” redirecionou as discussões éticas em relação aos animais não humanos, ao considerar não somente a consciência, mas também a senciência como pressuposto a ser apreciado na avaliação da considerabilidade moral destes (BENTHAM, 2017). Bentham entendia que a consideração moral para com os animais humanos deveria ser estendida aos animais não humanos. Na visão utilitarista de

Bentham, a máxima felicidade deveria ser alcançada para a maior quantidade de seres envolvidos na ação. Em razão disto, os animais não humanos, seres sencientes, não poderiam ser descartados desta fórmula, já que o bem-estar de cada indivíduo deveria ter o mesmo peso na tomada de decisão ética (BEZERRA, 2012).

Desde então, os estudos para as primeiras técnicas substitutivas foram iniciados e o pensamento crítico dessa época estimulou a sociedade a discutir se animais não humanos seriam realmente desprovidos de sofrimento, o que levou à reflexão de que a capacidade de sentir, e não a de raciocinar é que deveria ser norteadora ao se levar em consideração o tratamento imposto a eles.

Tal discussão levou ao surgimento, na Europa, das primeiras entidades que visavam a proteção animal, em função do aumento da utilização de animais não humanos em laboratórios. A Lei Inglesa de Anticrueldade, de 1822, proibia alguns atos contra animais não humanos e a Sociedade real para a prevenção da crueldade aos animais não humanos (RSCPA), criada em 1824, tinha como objetivo promover discussões para a criação de normas contra atos cruéis impostos estes (RSPCA, 2024). Entretanto, somente em 1876 surgiu, também na Inglaterra, a primeira Lei regulamentadora do uso de animais não humanos em pesquisa. Nos Estados Unidos da América, a fundação da *American Society for the Prevention of Cruelty to Animals* (ASPCA), em 1866, tinha por objetivo recolher e fornecer tratamento a animais não humanos subordinados a atos cruéis, assim como auxiliar na elaboração de leis que protegessem esses de maus-tratos (ASPCA, 2024).

No início do século XX, a Associação Médica Americana propôs os primeiros estudos sobre aspectos éticos voltados para o uso de animais não humanos em pesquisa. Tal preocupação foi ampliada ao logo do mesmo século, com participação da Organização das Nações Unidas para a Educação, a Ciência e a Cultura (Unesco) nos debates sobre o assunto, resultando na publicação, em 1978, da “Declaração Universal dos Direitos dos Animais” (GUIMARÃES; FREIRE; MENEZES, 2016).

Ressalvadas as exceções legais, animais não humanos ainda são utilizados de forma rotineira com fins educacionais, experimentais e em testes de qualidade e segurança de produtos. No ensino, a finalidade é a de repassar conhecimentos adquiridos em diferentes áreas, como na fisiologia, nos estudos de anatomia,

comportamentais, entre outros (MAGALHÃES; ORTÊNCIO FILHO, 2006). Na pesquisa, busca-se explorar os mecanismos de doença e cura de enfermidades diversas bem como a busca por novos fármacos para fins de tratamento e prevenção das doenças.

Considera-se que cada espécie animal é destinada a um grupo de estudos, e dentro de uma mesma espécie é possível encontrar uma gama de variedades produzidas por meio de técnicas de recombinação genética e transgenia, a fim de torná-las propensas a certas doenças, como *diabetes mellitus* ou hipertensão arterial. A partir daí, são selecionados como “modelo ideal” para testar determinadas drogas e/ou procedimentos, dependendo do objetivo do estudo (FERNANDES; PEDROSO, 2017).

Os roedores (camundongos e ratos) são os animais não humanos mais utilizados em pesquisa nos dias de hoje. Somente nos Estados Unidos da América, estas espécies representam cerca de 99% do total de mamíferos utilizados em ensaios com números, em grande parte, subnotificados (CARBONE, 2021). Na Comunidade Europeia as espécies mais utilizadas em testes, pesquisas, no ensino e em ensaios de segurança de produtos são os camundongos, seguidos de ratos e coelhos (EUROPEAN COMMISSION, 2020).

Muitas espécies são utilizadas em experimentos devido a sua similaridade filogenética com os animais humanos. Entretanto, na pesquisa translacional, principalmente – mas não de forma excludente – naquelas direcionadas a estudos comportamentais, alguns dos resultados encontrados são promissores, podendo ser aplicados aos animais humanos, enquanto outros falham em demonstrar a similaridade esperada entre os modelos não humano e humano.

[...] As suposições levantadas na própria literatura científica quanto a confiança e reprodutibilidade de dados provenientes da experimentação animal raramente têm sido verificadas ou submetidas a uma pesquisa minuciosa de qualquer tipo. Portanto, a argumentação irreduzível de que é necessária a manutenção da experimentação para se evitar a morte de milhares de vidas humanas, até mesmo com procedimentos extremamente sacrificantes, indignos, que não consideram nem valorizam o grau de sofrimento imposto ao animal, não tem validade científica (SILVA e VILLELA, 2016).

Como muitas doenças que acometem o animal humano não ocorrem nos animais não humanos, o estabelecimento de linhagens transgênicas tornou-se necessário. Entretanto, essas técnicas possuem limitações, principalmente no que

concerne ao estudo de doenças genéticas, onde a expressão do transgene integrado pode não acontecer como a do gene endógeno; ou ainda a transcrição dos transgenes pode não ocorrer na mesma proporção esperada (PEREIRA, 2008). Além disto, para a criação de um modelo animal transgênico é necessário contar com uma colônia expressiva de animais não humanos, e a formação deste se dá com o uso de metodologias muitas vezes ineficazes e com relação custo-benefício questionável. A ineficiência associada à produção do transgênico reduz drasticamente a confiabilidade do estudo em questão. Questiona-se a real intenção da criação de transgênicos, uma vez que estes se tornam objetos de propriedade intelectual com foco nos resultados obtidos em pesquisa e não com as questões éticas que permeiam a produção destes (PEGGS, 2013). Ademais, quando pouco se sabe sobre uma doença, a escolha da espécie pode ensejar a utilização de muitos animais não humanos que serão submetidos a protocolos invasivos e dolorosos e que, por muitas vezes, não fornecem resultados elucidativos ou promissores.

A fim de evitar o uso desnecessário de animais não humanos, preconiza-se um planejamento meticuloso para o projeto a ser desenvolvido. Características particulares das espécies que se pretende usar, como sua fisiologia, reprodução, aspectos comportamentais e necessidades nutricionais devem ser conhecidas. Habitualmente, o modelo animal é selecionado com base na facilidade de se elaborar práticas de criação e manejo, antes mesmo de se realizar o delineamento experimental ou de se avaliar a relevância biológica daquela espécie.

Na tentativa de se obter resultados em experimentos conduzidos com animais não humanos que sejam compatíveis com os resultados esperados em animais humanos, além dos modelos animais geneticamente modificados (transgênicos), produzidos exclusivamente para uso em pesquisa e manipulação em laboratório, concebidos e criados desde seu nascimento sob regime de confinamento, outra classe de animais manipulados para fins de pesquisa é a das quimeras. Estes organismos são construídos a partir de células embrionárias de diferentes origens, provenientes de animais humanos, e que vêm sendo produzidos para estudos de diferentes doenças, como no caso da infecção por HIV (PORS DAM MANN; SUN; HERMERÉN, 2019). Tal questão abre discussão para a considerabilidade moral destas quimeras, uma vez que

algumas envolvem o uso de tecido humano neural, tornando-se necessário mais estudos que investiguem a neurobiologia associada à capacidade moral e, por consequência, a ética na experimentação envolvendo quimeras.

Ademais os questionamentos éticos, a sociedade em geral e, em especial, os grupos de proteção animal argumentam sobre as ponderações práticas e econômicas que justifiquem a necessidade e o interesse de continuar utilizando animais não humanos tanto na pesquisa quanto no ensino, ou de criar, validar e disponibilizar métodos alternativos ao uso indiscriminado dos animais não humanos de laboratório (RODRIGUES; SANDRES; FEIJÓ, 2011). Com isso, busca-se ampliar o círculo de consideração moral, para além do animal humano, vislumbrando a relação com os animais não humanos como uma questão moral. Leva-se também em consideração as situações de conflito provocadas pelo uso de animais não humanos no ensino, que vêm se tornando cada vez mais frequentes em sala de aula: como colocado adiante:

[...] uma parcela considerável de estudantes se sente mal ou incomodada com tais procedimentos, é favorável à implementação de métodos substitutivos em sala de aula e apoia a oferta desses métodos a colegas que se opõem ao uso de animais (TRÉZ, 2015).

A concepção antropocêntrica de que o animal humano, como ser superior e, portanto, detentor de poder sobre os animais não humanos, se deu tanto em razão de costumes e culturas dos povos quanto à propagação da moral cristã ocidental, de não se importar com a extinção de qualquer espécie inferior àquela considerada dominante, ficando quaisquer discussões sobre ética e direitos dos animais não humanos relegadas a segundo plano. O ordenamento jurídico, herança do Direito Romano – de forte conotação antropocêntrica – reforça que qualquer objeto à disposição do animal humano existe em seu benefício e para sua servidão, excluindo animais não humanos da esfera de consideração moral por parte dos primeiros (LEVAI, 2001).

Os valores utilitaristas, senciocêntricos e a formulação dos princípios de substituição, redução e refinamento, popularmente conhecido como princípio dos 3Rs, apresentados em 1959 por Russel & Burch, levou a comunidade científica a se comprometer e discutir a utilização de animais não humanos em pesquisas experimentais. Na substituição, busca-se utilizar modelos desenvolvidos com recursos

de bioinformática, cultivos celulares *in vitro*, manequins animais para práticas didáticas, dentre outros. Na redução, recomenda-se que pesquisas e procedimentos sejam realizados com o menor número possível de animais não humanos, buscando-se embasar estatisticamente o número mínimo necessário. O refinamento sugere que todas as práticas com animais não humanos sejam realizadas visando a redução máxima de dor e angústia em todas as etapas do experimento, inclusive com a finalização antecipada deste, se necessário. O ponto final humanitário ou *humane endpoint* foi preconizado em documento redigido pela *Organisation for European Economic Cooperation* (OECD), o qual estabelece que animais não humanos utilizados em ensaios de toxicidade devem ser monitorados frequentemente quanto a parâmetros físicos, clínicos e comportamentais, a fim de se detectar sinais de distresse ou dor, indicativos de finalização experimental (OECD, 2000).

No Brasil, até a década de 1970, quando foram realizadas as primeiras discussões em Bioética no país após a publicação da Lei nº 6638/1979, a qual tornava obrigatória a utilização de anestesia em animais não humanos nos procedimentos de vivissecção, o bom senso do pesquisador era o único balizador moral na condução de experimentos com animais não humanos e nas práticas de ensino nas instituições (DITTRICH *et al.*, 2019). Os primeiros dispositivos legais relacionados à experimentação animal não ponderavam sobre o uso racional destes, a aplicação do princípio dos 3Rs, tampouco sobre a preocupação com o bem-estar animal.

A Constituição Federal do Brasil, em seu artigo nº 225, §1º, VII, reconhece a sensibilidade inerente aos animais não humanos, protegendo-os contra crueldades (BRASIL, 1988), porém baseado em critérios de sustentabilidade – defesa da fauna e da flora – obedecendo ainda a uma visão antropocêntrica, visando o bem-estar do animal humano, usuário e beneficiário direto do meio ambiente. Situações de abuso, maus-tratos e mutilações em animais não humanos são tratadas, na Constituição Federal, de forma generalizada e a aplicação de penalidades é prevista apenas quando existe envolvimento de animais não humanos silvestres, domésticos, nativos ou exóticos, nada mencionando sobre animais não humanos utilizados cientificamente.

A Lei 9.605, de 1998, que dispõe sobre as sanções penais e administrativas derivadas de condutas e atividades lesivas ao meio ambiente, e dá outras providências,

normatiza, no parágrafo 1º do artigo 32, a aplicação da pena de detenção, de três meses a um ano, e multa a quem realizar experiência dolorosa ou cruel em animal não humano vivo, ainda que para fins didáticos ou científicos, quando existirem recursos alternativos (BRASIL, 1998).

Entretanto, a regulamentação para o uso de animais não humanos em pesquisa ocorreu somente em 2008, com a publicação da Lei nº 11.794, conhecida como Lei Arouca. Anterior a isto, o Colégio Brasileiro de Experimentação Animal (COBEA), criado em 1983, redigiu um postulado contendo os “Princípios éticos de experimentação animal” visando o uso racional e o bem-estar de animais não humanos em pesquisa. O COBEA, que em 2008 passou a se chamar Sociedade Brasileira de Ciência de Animais de Laboratório (SBCAL), defendia a criação de leis específicas voltadas à experimentação animal, além de promover capacitação técnica para profissionais que atuam na área.

A Lei nº 11.794/2008 não somente limitou o uso de animais não humanos, obrigando instituições de ensino e pesquisa a cumprirem normas para sua utilização, como também ampliou o debate interdisciplinar e entre grupos com posicionamentos distintos e até mesmo antagônicos acerca do tema. A Lei Arouca restringe o uso de animais não humanos a instituições de pesquisa bem como a atividades de ensino, a estabelecimentos de níveis técnico e superior. A mesma Lei criou também o Conselho Nacional de Controle de Experimentação Animal (CONCEA), órgão vinculado ao atual Ministério da Ciência, Tecnologia e Inovação (MCTI), responsável pelo credenciamento e fiscalização de instituições que criam e utilizam animais não humanos (BRASIL, 2008).

O CONCEA também publica normas que regulamentam o uso e cuidado com animais não humanos nas instituições credenciadas. A fim de se fazer cumprir as diretrizes do CONCEA, tais instituições devem obrigatoriamente possuir Comissões de ética no uso de animais (CEUAs) compostas por médicos veterinários, biólogos, pesquisadores e/ou docentes, bem como por representantes de sociedades protetoras de animais legalmente constituídas no país. A CEUA é responsável por avaliar e aprovar projetos de ensino/pesquisa e repassar tais informações ao CONCEA, podendo a instituição ser penalizada em caso de descumprimento dos termos definidos pelo órgão

(BRASIL, 2008). A CEUA possui também caráter fiscalizatório e, em caso de transgressões aos preceitos éticos para o uso de animais não humanos em procedimentos, deve punir os agentes responsáveis, além de comunicar ao CONCEA sobre a transgressão apurada.

Importante ressaltar que, apesar do tempo decorrido desde os primeiros ensaios utilizando animais não humanos até a atualidade, mesmo com as mudanças e avanços na moral social e na criação de normas regulamentando este uso, a instrumentalização animal ainda é um fato. O pensamento científico moderno se mantém permeado pela ideia de que animais não humanos são seres inferiores e podem ser utilizados para se alcançar um “bem maior”, principalmente no que se refere às espécies mais distantes da convivência com o animal humano, como os pequenos roedores.

A fim de discutir o trabalho, competências e desafios das CEUAs para a aplicação da Bioética nas instituições de pesquisa, a presente tese foi dividida em três artigos, nos quais são analisados os tópicos considerados como primordiais para o enfrentamento de dificuldades no cumprimento das funções das Comissões, e sugeridas medidas capazes de atenuá-las.

Apesar de as CEUAs representarem uma obrigação legal (e moral) há mais de dez anos no Brasil, muitas ainda carecem de reconhecimento por parte de pesquisadores e responsáveis institucionais, o que enfraquece sua atuação. A CEUA possui, de acordo com a legislação, caráter consultivo, orientativo e fiscalizatório, o que leva à conclusão de que os membros que as compõem devam apresentar conhecimento técnico e normativo, indispensáveis à avaliação precisa de projetos de ensino e/ou pesquisa que envolvam animais não humanos e à prevenção constante da existência de conflitos de interesses, em especial quando há envolvimento de interesses financeiros, seja pela participação de indústrias farmacêuticas nas pesquisas, ou pela possibilidade de se angariar fundos de financiamento para o desenvolvimento desta. Entretanto, o CONCEA deixa dúvida quanto à eficácia destas Comissões e, conseqüentemente, do real papel delas na consideração dos preceitos éticos e de bem-estar animal, já que não oferece, de forma consistente, meios para capacitação e atualização constantes a fim de que os trabalhos da CEUA possam ser desenvolvidos.

No primeiro artigo da tese são discutidas as competências da CEUA na aplicação das normas regulamentadoras e do princípio dos 3Rs frente às dificuldades para seu funcionamento, como desvalorização de seus trabalhos e notabilidade, falta de incentivo institucional e adversidades para conscientização da comunidade científica quanto ao uso ético de animais não humanos.

No segundo artigo é examinado o problema ético relacionado ao conflito de interesses existente entre membros das CEUAs, pesquisadores e sociedade, e entre membros das Comissões e pesquisadores responsáveis pelos projetos de pesquisa. Por possuírem as CEUAs amparo legal, teoricamente elas detêm poder suficiente para vetar a realização de procedimentos considerados cruéis ou dolorosos, e fiscalizar de forma eficiente a realização de experimentos aprovados. Mas muitos dos ativistas pelos direitos dos animais discordam desta competência, pelo fato de as comissões serem compostas em sua maioria pela comunidade científica e, por este motivo, não encontrar dificuldades para aprovar seus projetos e garantir seus interesses.

Outro grande desafio para o desenvolvimento das atividades das CEUAs é a aplicação de métodos substitutivos ao uso de animais não humanos. Estes métodos podem ser físico-químicos ou envolver técnicas como cultura de tecidos, de microbiologia, com células-tronco, *chips* de DNA, modelos de análise computacional, levantamentos epidemiológicos e materiais à base de tecidos vegetais. Eles permitem não só a substituição total do uso de animais não humanos em testes específicos, mas também a capacidade de obter resultados de forma mais rápida, redução nos custos e flexibilidade para controlar as variáveis do experimento. No terceiro e último artigo da tese são analisadas a resistência à aplicação de métodos substitutivos ao uso de animais não humanos e apresentadas as inovações tecnológicas que corroboram para a implementação destes.

2. OBJETIVOS

Como objetivo geral, são abordados nesta tese os principais problemas que desafiam as CEUAs na aplicação da ética em pesquisa experimental e na proteção de animais não humanos enquanto seres vulnerados no contexto da experimentação animal, em especial o conflito de interesses e o estímulo à aplicação de métodos substitutivos ao uso de animais não humanos no Brasil.

A tese foi estruturada no formato de três artigos nos quais foram analisados, discutidos e propostos recursos para o enfrentamento de dificuldades pelas Comissões, as quais já foram brevemente apresentadas no capítulo anterior e são analisadas nos artigos que compõem a tese.

Cada artigo foi desenvolvido para atender um objetivo específico da tese, conforme descrito abaixo:

- a) Discutir o papel da CEUA na aplicação de normas regulamentadoras e do princípio dos 3Rs, suas limitações e dificuldades;
- b) Avaliar o conflito de interesses existente nos trabalhos desenvolvidos pelas CEUAs e a aplicação da ética das virtudes e da prudência na tomada de decisões;
- c) Apresentar as inovações tecnológicas voltadas à substituição ao uso de animais não humanos em pesquisa e os desafios para sua implementação.

3. METODOLOGIA

Para a elaboração da apresentação da tese e dos artigos que a compõem, foi realizada extensa revisão bibliográfica não sistemática com pesquisa documental e de artigos científicos e livros em bases de dados oficiais, como Scielo (*Scientific library eletronic online*) e Google Acadêmico, além de sítios nacionais e internacionais governamentais, contendo normas regulamentadoras que versem sobre os temas propostos e indicados nos objetivos da tese. A pesquisa foi realizada por meio da utilização dos descritores: modelos animais, experimentação animal, ética animal, comissões de ética animal, alternativas ao uso de animais, conflito de interesses, tomada de decisões, análise ética, pesquisa translacional, simulação por computador, sistemas microfisiológicos, selecionando-se os artigos encontrados que atendessem aos questionamentos levantados nesta tese.

Utilizou-se o método exploratório para a eleição dos artigos considerados pertinentes ao tema. Realizamos inicialmente a leitura de títulos e/ou resumos e, para aqueles selecionados, avaliamos os textos em sua íntegra. Os dados e as informações pertinentes foram descritos e analisados nos artigos elaborados, assim como os motivos que poderiam conduzir às dificuldades dos trabalhos das Comissões, com apresentação de possíveis soluções para os problemas identificados.

Muitos dos trabalhos selecionados pelo mecanismo de busca dos portais de pesquisa direcionavam para trabalhos que não correspondiam com a proposta ou abordagem da tese, ou que já estavam obsoletos devido a mudanças nas regulamentações sobre o tema e, por este motivo, foram descartados da análise. Como exemplos de artigos descartados durante o processo de análise citam-se aqueles voltados à utilização de animais não humanos em ensino, por não fazer parte do nosso escopo de estudo, ou artigos que versavam exclusivamente sobre os trabalhos das CEUAs dentro das instituições, com apresentação de dados e estatísticas geradas internamente.

Detectou-se certa dificuldade na busca por material que abordasse o tema de conflito de interesses relacionados às CEUAs, o que permitiu constatar que este é um

assunto pouco debatido e analisado no que concerne às atividades destas comissões, necessitando de abordagem para discussão.

Como cada artigo foi elaborado com a apresentação das seções necessárias à sua elaboração (introdução, desenvolvimento do texto e conclusão), as referências utilizadas para eles foram acrescentadas logo após o final de cada artigo, a fim de facilitar a pesquisa bibliográfica.

4. ARTIGOS DESENVOLVIDOS

4.1 Primeiro artigo: Papel das Comissões de ética no uso de animais na aplicação do princípio dos 3Rs: uma ética mínima?

Resumo

Animais não humanos são utilizados rotineiramente em pesquisa sob a alegação, defendida por pesquisadores, de que são capazes de mimetizar a fisiologia do animal humano e gerar resultados confiáveis, ainda que pesquisas refutem esta premissa. Apesar das inúmeras organizações internacionais voltadas à proteção e à normatização da experimentação animal e da adoção de métodos substitutivos ao uso destes, amparados nos princípios éticos elaborados por Russel & Burch na década de 1950, animais não humanos seguem sendo instrumentalizados e vulnerados em testes de segurança de alimentos e medicamentos, dentre outros. No Brasil, a Lei 11.794/2008 instituiu as Comissões de ética no uso de animais (CEUAs), que possuem como competência principal a avaliação de protocolos de ensino e pesquisa quanto aos aspectos normativos e éticos, regulamentados pelo Conselho Nacional de Controle de Experimentação Animal (CONCEA). Entretanto, lacunas quanto à formação em Bioética de membros das CEUAs, a falta de incentivo à implementação de técnicas substitutivas, além de uma preocupação direcionada ao atendimento de preceitos legais em detrimento da ética animal acabam por desconsiderar moralmente animais não humanos como seres vulnerados nesta relação. Apesar do avanço na normatização voltada às práticas de bem-estar na experimentação animal, observa-se o baixo comprometimento das instituições no apoio aos trabalhos das CEUAs e por parte do CONCEA na formação e orientação de membros destas Comissões para que elas possam atuar dentro de suas competências e, em conjunto com o órgão superior, na sensibilização de pesquisadores com a sensibilidade animal para a efetiva implementação e fiscalização da adoção dos princípios éticos em experimentação animal.

Palavras-chaves: Comissões de ética animal. Experimentação animal. Redução, refinamento e substituição da experimentação animal.

Abstract

Non-human animals are routinely used in research under the claim, defended by researchers, that they can mimic the physiology of human animals and generating reliable results, even though research refutes this premise. Despite the numerous international organizations aimed at protecting and regulating animal experimentation and the adoption of substitute methods for their use, based on the ethical principles drawn up by Russell & Burch in the 1950s, non-human animals continue to be used and vulnerable in food and drug safety tests, among others. In Brazil, Law nº 11.748/2008 established Animal ethics Committee (AECs), whose main competence is to evaluate teaching and research protocols in terms of normative and ethical aspects, regulated by National Council for the Control of Animal Experimentation (CONCEA). However, gaps in bioethics training of AEC members, the lack of encouragement to implement substitute techniques, in addition to a concern to comply with legal precepts to the detriment of animal ethics, end up morally disregarding non-human animals as vulnerable beings in this relationship. Despite the progress made in standardizing welfare practices in animal experimentation, there is a low level of commitment on the part of institutions to support the work of the AECs and on the part of CONCEA in training and guiding members of these Commissions so that they can act within their competencies and, together with the higher authority, in raising awareness among researchers to animal sentience in order to effectively implement and supervise the adoption of ethical principles in animal experimentation.

Keywords: Animal ethics committee. Animal research. Reduction, refinement and replacement of animal experimentation.

Introdução

No Brasil, as Comissões de ética no uso de animais (CEUAs) foram instituídas pela Lei nº 11.794/2008, também conhecida como Lei Arouca, a qual regulamenta o uso científico de animais não humanos em ensino e pesquisa. Como competência primária da CEUA, a qual deve estar vinculada à instituição de ensino/pesquisa de

origem, está a apreciação e análise de projetos que envolvam o uso de animais não humanos (BRASIL, 2008). Para esta análise, é necessário um esforço interdisciplinar de distintos grupos e carreiras profissionais, na tentativa de tornar equânime o debate acerca do uso ético de animais não humanos. Tais grupos incluem médicos veterinários, biólogos, docentes, pesquisadores, além de membros pertencentes a organizações e sociedades de proteção animal, conforme orienta a Resolução Normativa (RN) nº 51/2021, do Conselho Nacional de Controle de Experimentação Animal (CONCEA), órgão do Ministério da Ciência, Tecnologia e Inovação (MCTI) destinado à normatização para a instalação das CEUAs e dos biotérios ou instalações animais no país. (BRASIL, 2021).

Apesar da interdisciplinaridade possibilitar o amplo debate, é questionável o quanto os sujeitos envolvidos neste processo possuem capacitação para discutir de forma ética o uso de animais não humanos em experimentos e a implementação de métodos substitutivos sem que disponham de conhecimento prévio sobre ética animal. Diante dessa inconformidade, a avaliação torna-se meramente técnica, voltada para o atendimento de proposições legais numa espécie de *check list*, mantendo o animal humano – representado pelo pesquisador – e não o animal não humano, como figura central do processo decisório. O presente artigo se destina a discutir de que forma a CEUA pode orientar e cobrar pesquisadores e grupos de pesquisa a efetivamente aplicarem o princípio dos 3Rs para a escolha do método substitutivo, quando aplicável, no planejamento experimental em caso de necessidade de uso de animais não humanos, e na tomada de decisões durante o andamento do experimento, visando o bem-estar e o tratamento ético, esses entendidos como preceitos mínimos para que experimentos possam ser desenvolvidos em atendimento não somente à legislação, mas visando a proteção ao animal não humano.

Vulnerabilidade animal e a considerabilidade moral dos animais não humanos

É notório o conhecimento de que animais não humanos sentem fome, sede, dor e sofrem, ao contrário do que argumentava Descartes e outros cientistas nos séculos XVI e XVII. Descartes defendia, em sua teoria mecanicista, que as funções orgânicas

em animais não humanos estavam diretamente vinculadas à necessidade básica de funcionamento do corpo. Para ele, animais não humanos eram desprovidos de sentiência e alma pela sua incapacidade de se comunicar e, portanto, não participavam da esfera de moralidade do animal humano, tornando este último detentor do poder de usufruir do “corpo” do primeiro. Este pensamento permeou o imaginário de diferentes cientistas desde a Antiguidade até meados do século XVIII, demonstrando a relação de propriedade animal humano-animal não humano e a ausência total de qualquer obrigação moral por parte do primeiro (SILVA, 2019).

No século XVIII Immanuel Kant, diferentemente de Descartes, reconhecia que animais não humanos eram seres sencientes e, portanto, capazes de sentir dor. Entretanto, não seriam detentores de obrigações morais por parte do animal humano, reafirmando a teoria de instrumentalização animal de Descartes. Para Kant, qualquer dano provocado ao animal não humano feria direta e unicamente os interesses do dono deste, mas não o próprio, já que este seria uma mera propriedade (SILVA, 2019). Kant alegava que somente aqueles que detêm a razão, capazes de legislar e fazer escolhas de forma autônoma, deveriam ser considerados moralmente, reforçando a tese antropocentrista de que o animal humano possui direitos sobre animais não humanos, estes últimos considerados como coisas:

Os seres cuja existência não dependem de nossa vontade, mas da natureza, no entanto, se são seres desprovidos de razão, têm apenas valor relativo, como meio, e por isso são chamados de coisas, enquanto os seres racionais são chamados de pessoas, porque sua natureza já os distingue como fins em si mesmos, isto é, como algo que não pode ser usado apenas como meio [...] (MAÑALICH RAFFO, 2018).

Paralelamente, Kant defendia que se fosse possível tratar animais não humanos sem sofrimento, esta deveria ser a conduta adequada, pois uma violência infligida a um animal não humano poderia se tornar posteriormente uma violência aplicada sobre o animal humano. Segundo Kant, os deveres dos animais humanos para com os animais não humanos seriam considerados como deveres do primeiro para com ele mesmo, em respeito aos sentimentos compartilhados entre as espécies, interpretados como de valor moral (CAMENZIND, 2021).

O utilitarista Jeremy Bentham, no século XVIII, enfatizava a necessidade de aproximação entre o animal humano e o não humano ao defender que dor e prazer se

apresentavam de forma conectada entre as duas formas de ser, isto é, todos os seres sencientes deveriam ser respeitados e dignos de direitos. A capacidade de sofrer, e não a de pensar, seria determinante para a inclusão dos animais não humanos na esfera de moralidade do animal humano. Já no século XX, Peter Singer, também utilitarista, afirmava não existir argumento moral capaz de defender que qualquer tipo de sofrimento fosse infligido a um ser senciente, pois o princípio de igual consideração de interesses interpreta como equivalentes todos os seres sencientes (DARDENE, 2010).

Para Singer, a satisfação das preferências individuais de todos os sujeitos envolvidos e afetados por uma ação, de forma imparcial, torna uma conduta moralmente correta. O princípio da igualdade na consideração de interesses não poderia ser especista e só ao animal humano aplicável devido a sua capacidade de pensar. Possuindo os animais não humanos a capacidade de sofrer, estes devem ser comparados, por aproximação, às espécies que também sofrem e, portanto, merecedoras de igual consideração. Na experimentação animal, a argumentação de que pesquisas com animais não humanos podem trazer mais benefícios ao animal humano do que o sofrimento imposto a animais não humanos não pode ser defendida baseado unicamente na hipótese de que tais experimentos podem salvar vidas. Dor e sofrimento são semelhantes entre animais não humanos vertebrados, especialmente quanto a aves e mamíferos, e a incapacidade destes de se comunicarem ou argumentarem não diminuem seu valor intrínseco (SINGER, 1993).

O filósofo e ativista Tom Regan defendia que animais não humanos, pacientes morais de uma ação, deveriam ser respeitados em seus direitos básicos devido ao seu valor inerente. Tal conceito compreende que estes são sujeitos-de-uma-vida, ou seja, apresentam capacidades e habilidades mentais que os torna detentores de direito à vida, liberdade e integridade, assemelhando-se aos direitos imputados a animais humanos. (REGAN, 2006).

A consciência em animais não humanos foi reconhecida em julho de 2012, após reunião, na Universidade de Cambridge, de profissionais de diferentes áreas relacionadas às Neurociências para reavaliarem o substrato neurobiológico da experiência consciente e comportamentos relacionados a ela, para animais humanos e não humanos:

[...]Estudos com animais não humanos têm mostrado que circuitos cerebrais homólogos, correlacionados com a experiência e a percepção conscientes, podem ser seletivamente ativados e interrompidos para avaliar se são necessários, de fato, para essas experiências. [...]

[...]Em qualquer parte do cérebro de animais não humanos em que sejam induzidos comportamentos emocionais instintivos, observa-se que muitos dos comportamentos resultantes são consistentes com estados emocionais aprendidos, incluindo aqueles estados internos que estão relacionados aos mecanismos de recompensa e punição[...]

As aves parecem apresentar, em seu comportamento, neurofisiologia e neuroanatomia, um caso notável de evolução paralela da consciência. Evidências contundentes de níveis quase humanos de consciência têm sido observadas em papagaios-cinzentos africanos[...]

[...]Evidências de que as sensações emocionais de animais humanos e não humanos surgem a partir de redes cerebrais subcorticais homólogas fornecem provas convincentes para a existência de qualidades afetivas e suas essências individuais (*qualia*) primárias compartilhadas ao longo de um processo evolutivo comum (LOW, 2012).

Por fim, declararam que:

[...] evidências convergentes indicam que os animais não humanos apresentam substratos neuroanatômicos, neuroquímicos e neurofisiológicos de estados conscientes, juntamente com a capacidade de exibir comportamentos intencionais [...] indicam que os humanos não são os únicos a possuir os substratos neurológicos que geram a consciência. Animais não humanos, incluindo todos os mamíferos e aves, e muitas outras criaturas, incluindo polvos, também possuem esses substratos neurológicos (LOW, 2012).

As observações constantes da Declaração de Cambridge tinham caráter não somente informativo, mas de demonstrar a necessidade de avaliações constantes no campo da pesquisa envolvendo estudos sobre a consciência de animais não humanos e, diante das evidências, ampliar o debate sobre como estes devem ser tratados, em face de uma obrigação moral que se estabelecia com estas confirmações.

Se animais não humanos são seres sencientes e possíveis detentores de direitos, por que a discussão sobre se devem ou não ser utilizados em pesquisa ou a forma como devem ser tratados quando não é possível o uso de métodos substitutivos, ainda gera tantas polêmicas e discussões? Animais não humanos estão ainda presos a construções históricas, culturais e políticas que os colocam como meros objetos a favor da ciência e do mercado, mesmo que a eles sejam infligidos sofrimento e dor, dentre outros prejuízos (SILVA; CORRÊA, 2016).

A incapacidade de consentirem livremente com sua utilização em pesquisa, e o discurso defendido pelo meio acadêmico de que essa utilização é essencial para o avanço científico na cura de doenças humanas é o alicerce para que animais não humanos permaneçam sendo oprimidos e tratados de forma parcial.

Princípios éticos da experimentação animal x Dor e sofrimento animal

A publicação da Lei Arouca normatizou a aplicação dos princípios éticos, internacionalmente conhecidos como princípio dos 3Rs, que devem ser considerados na experimentação animal, e que foram descritos por Russel & Burch na década de 1950 (JANKOSKI; FISCHER, 2019). São eles: **substituição** (do inglês *replacement*), quando existir método substitutivo validado, tornando injustificável o uso de animais não humanos; **redução** ao menor número de animais não humanos necessário à obtenção de resultados confiáveis; **refinamento** na aplicação de procedimentos que minimizem o sofrimento, dor ou estresse animal, quando a utilização destes for imprescindível. Na Índia, desde 2004, o conceito de um quarto R, **reabilitação**, é reconhecido oficialmente como prosseguimento ao princípio dos 3Rs. Nele, animais não humanos recebem cuidados voltados ao alívio de dores e traumas físicos e psicológicos sofridos durante os experimentos, em centros de referência apoiados financeiramente pelo Governo. Para tal, as despesas para o desenvolvimento da pesquisa devem prever os custos destinados à reabilitação dos animais não humanos utilizados, baseado na expectativa de vida da espécie selecionada. A despesa correspondente à reabilitação também é maior quanto maior for o nível de consciência da espécie animal utilizada (PEREIRA; TETTAMANTI, 2005).

Apesar de o termo “bioética”, um neologismo construído a partir das palavras gregas *bios* (vida) + *ethos* (ética) ter sido citado por alguns autores antes do século XX, teve sua última definição criada pelo oncologista Van Rensselaer Potter, em 1971, que se preocupava com os avanços tecnológicos relacionados à saúde humana e suas consequências para o animal humano, animal não humano e meio ambiente (GARUTTI; PALMA, 2010). Potter buscou construir um diálogo entre cientistas e humanistas que desencadeasse reflexões éticas e o senso de responsabilidade moral na busca pela sobrevivência humana e melhoria da qualidade de vida baseada em valores éticos. O

diálogo proposto por Potter entre ética e ciência seria capaz de criar ações com o objetivo de gerar mudanças comportamentais individuais e coletivas, das quais dependeria a sobrevivência da espécie humana, a proteção e sobrevivência de outras espécies e dos ecossistemas, incluídas as gerações futuras (SCHRAMM, 2011). A bioética de Potter pode ser entendida como “uma nova ética, que combina a humildade, a responsabilidade e a competência interdisciplinar e intercultural, potencializando o senso de humanidade” (2012 *apud* ZANELLA, 2018).

No Brasil, as discussões em ética animal tiveram início após a década de 1970, com os movimentos pelos direitos dos animais não humanos (LACERDA, 2012). Somente na década de 1990 foi criado o primeiro curso de especialização em Bioética, desencadeando posteriormente um aumento na oferta de cursos de pós-graduação, mas restringindo o debate ao meio acadêmico, especialmente às áreas biomédicas e da saúde. Pelo caráter social da Bioética, o estabelecimento de pontes entre o saber científico e humanístico e a sociedade se faz necessário (RAMOS *et al.*, 2019).

Até aquele momento, somente o bom senso do pesquisador era responsável por delinear sua conduta moral em experimentos com animais não humanos, assim como nas práticas de ensino nas instituições. Em 1991, o COBEA publicou doze artigos intitulados “Princípios Éticos na Experimentação Animal” que tinham como finalidade regulamentar o uso de animais não humanos em experimentos, além de suprir uma lacuna legal que fosse capaz de proteger os profissionais envolvidos em experimentação animal (REZENDE; PELUZIO; SABARENSE, 2008).

Com a implementação das CEUAs institucionais, inferiu-se que qualquer projeto de pesquisa avaliado pelas comissões necessariamente incluiria práticas voltadas para o bem-estar animal, especialmente aquelas destinadas à redução do sofrimento destes durante os experimentos, tais como analgesia, anestesia e eutanásia precoce em caso de constatação de sinais de dor, técnicas consideradas como de refinamento experimental. Entretanto, desde que as CEUAs se tornaram obrigatórias, percebe-se uma maior preocupação com o atendimento de preceitos legais em detrimento da aplicação propriamente dita da Bioética e do princípio da igual consideração de interesses na proteção dos animais não humanos em experimentação.

Em artigo publicado sobre um estudo conduzido com dados de protocolos de pesquisas submetidos antes, durante e após a implementação da CEUA de uma instituição privada de ensino no Brasil, entre 2004 e 2015, revelou-se que a aplicação do princípio dos 3Rs foi identificada em apenas 3,2% dos protocolos submetidos e a aplicação de práticas de bem-estar animal esteve presente em 22,4% das metodologias dos experimentos. O mesmo estudo avaliou também formulários submetidos à CEUA, em instituições públicas e privadas, antes e após a implementação pelo CONCEA da Diretriz Brasileira para o Cuidado e a Utilização de Animais em Atividades de Ensino ou de Pesquisa Científica (DBCA), ocorrida em 2013. Estes apresentaram redução na utilização de ratos e de intervenções mais invasivas, além do aumento de orientações voltadas ao bem-estar animal. Entretanto, a relevância dos projetos ou justificativa para o desenvolvimento dos mesmos eram vagas e o termo de responsabilidade assinado pelo pesquisador responsável, o qual é obrigatório para o desenvolvimento dos experimentos, estava ausente em 17,5% dos formulários avaliados, o que denotava uma preocupação ainda bem limitada com as práticas voltadas à ética animal (FISCHER; RODRIGUES, 2018).

Experimentação animal e utilização de métodos substitutivos

Animais não humanos são utilizados de forma rotineira com fins experimentais na pesquisa básica, sob a alegação de que fornecem dados que compõem o alicerce para posterior delineamento experimental com animais humanos, e na pesquisa aplicada, voltada para a cura de enfermidades de interesse humano. São também utilizados em testes de segurança para comercialização de produtos de interesse humano e para o estudo de mecanismos de doença e cura de enfermidades diversas, bem como na busca por novos fármacos para fins de tratamento e prevenção de doenças. Nos testes para aprovação de medicamentos, alimentos, cosméticos e produtos saneantes, apesar de muitos países já possuírem métodos substitutivos aprovados e proibirem o uso de animais não humanos, em outros países a aplicação destes métodos é ainda escassa e, por vezes, apenas recomendada.

A substituição permite reduzir o número de animais não humanos utilizados em pesquisa bem como caracteriza uma forma de refinamento da técnica, consolidando

assim os três princípios sistematizados por Russel & Burch. Métodos substitutivos ao uso de animais não humanos são procedimentos, estratégias ou recursos validados que garantam segurança ao processo de testagem de medicamentos, cosméticos, saneantes, dentre outros produtos. Muitos métodos permitem, adicionalmente, diminuir os custos com testagem e acelerar o processo de aprovação de novos produtos disponíveis para a população (MORETTO, 2019). Os métodos substitutivos podem incluir técnicas *in vitro*, como na identificação de irritantes oculares e substâncias causadoras de alergias de contato; programas de computador contendo uma extensa base de dados, capazes de prever toxicidade química de uma substância ou, ainda, sistemas microfisiológicos, que utilizam células humanas estruturadas em um ambiente capaz de mimetizar a função de um órgão, como é o caso de um estudo em desenvolvimento nos Estados Unidos da América para o vírus SARS-CoV-2, causador da COVID-19. A limitação para uso de animais não humanos de diferentes espécies, que podem não desenvolver, ou apenas apresentarem sintomas leves da COVID-19, levou um grupo de pesquisadores a se empenharem na criação de pulmões do tipo *organs-on-chip*, possibilitando tanto o estudo da doença como também testes de eficácia de medicamentos para o tratamento da mesma (SPRANKLE, 2021).

Como resposta à Diretiva Europeia 1983/609/EEC para proteção ao uso de animais não humanos para fins científicos, criou-se em 1991 o *European Centre for the Validation of Alternative Methods* (ECVAM). O ECVAM financia e gerencia estudos voltados para a validação de métodos que substituam animais não humanos em pesquisas com fins regulatórios, como nos testes de segurança de produtos químicos, cosméticos, farmacêuticos, biológicos, dentre outros (HALDER; HARTUNG, 2008).

Com a finalidade inicial de validar métodos alternativos, o ECVAM ampliou sua função em 2010, com o objetivo de substituir totalmente o uso de animais não humanos em ensaios. Desde 2013, proíbe a comercialização de qualquer produto cosmético que contenha ingredientes ou matérias-primas testadas em animais não humanos, além de ter publicado 49 métodos alternativos reconhecidos internacionalmente pela *Organisation for Economic Co-operation and Development* (OECD), os quais abrangem, entre outros, corrosão e irritação da pele, lesões oculares e desreguladores endócrinos (EURL ECVAM ACTIVITIES, 2021).

Pesquisa publicada em 2020 aponta métodos alternativos promissores para o estudo de doenças respiratórias com uso de culturas tridimensionais (3D), esferoides, organoides e sistemas microfluidicos (*organ-on-a-chip*). O mesmo ocorre para técnicas substitutivas em estudos de câncer de mama, com uso de culturas bidimensionais (2D) e 3D, mamíferas e sistemas microfluídicos, especialmente nos estudos de bases moleculares do início do desenvolvimento da doença (GRIBALDO; DURA, 2022).

Relatório da Comissão Europeia publicado em maio de 2020 contendo dados de usos de animais não humanos em testes, pesquisas, no ensino e em ensaios de segurança de produtos, no período de 2015 a 2017, aponta que as espécies mais utilizadas foram os camundongos, seguidos de ratos e coelhos, sendo Alemanha, Reino Unido e França os países que mais utilizaram estas espécies (EUROPEAN COMMISSION, 2019). Relatório da *Animal Use Reporting - EU System* (ALURES), que engloba 28 países da Comunidade Europeia mais a Noruega e apresenta dados desde 2015, revelou que no ano de 2019 mais de 10 milhões de animais não humanos foram utilizados em pesquisas e testes, sendo 52,5% de camundongos seguidos de 19,3% de “outros peixes” e 9,4% de ratos (EUROPEAN COMMISSION, 2020), demonstrando tendência da comunidade científica na mudança de seleção de modelos animais.

Nos Estados Unidos da América, o comitê permanente do *National Institutes of Health* (NIH), denominado *Interagency Coordinating Committee on the Validation of Alternative Methods* (ICCVAM) e criado em 2000, é composto por dezessete agências reguladoras e de pesquisa que geram e divulgam informações acerca de testes de segurança de produtos, para que métodos alternativos ao uso de animais não humanos possam ser desenvolvidos, promovidos e recomendados. Atualmente, 128 métodos envolvendo substâncias químicas, biológicas, dentre outras, são reconhecidos pelo Comitê, apesar dos documentos serem considerados como recomendatórios, não ensejando responsabilidade legal (NATIONAL TOXICOLOGY PROGRAM, 2023).

Dados publicados em um estudo utilizando inventários de laboratórios de pesquisa nos Estados Unidos indicam que camundongos e ratos representam cerca de 99% do total de mamíferos utilizados em experimentos, cujo número, em grande parte subnotificado, pode ter alcançado entre 2017 e 2018 a marca de 111 milhões de animais não humanos destas espécies, por ano, muitos destes experimentos sendo

financiados por órgãos governamentais. Do total estimado, quase 45 milhões destes estavam incluídos em experimentos de “categorias de dor”, ou seja, na qual animais não humanos são submetidos a procedimentos que geram dor e/ou sofrimento, com ou sem uso de drogas que levem em consideração seu bem-estar (CARBONE, 2021).

No âmbito dos países que compõem o Mercosul, a Plataforma Regional de Métodos Alternativos à Experimentação Animal do Mercosul (PReMASUL), criada em 2015, tem por finalidade adequar a produção de alimentos, fármacos, cosméticos, dentre outros, a inovações tecnológicas que forneçam testes toxicológicos capazes de gerar resultados confiáveis, tanto ou mais que aqueles gerados por meio da experimentação animal. Com exceção do Brasil, os outros países do bloco econômico não possuem políticas voltadas à redução do uso de animais não humanos em testes, experimentos e ensino. Objetiva-se trocar conhecimento com demais países do Mercosul e parceiros europeus, e fornecer infraestrutura laboratorial e de capacitação em recursos humanos para a implementação de métodos alternativos ao uso de animais não humanos nos países do Mercosul, a fim de que possam se tornar referência na América Latina na substituição de animais não humanos em ensaios pré-clínicos ou não-clínicos (PLATAFORMA REGIONAL DE MÉTODOS ALTERNATIVOS À EXPERIMENTAÇÃO ANIMAL DO MERCOSUL, 2018).

Em 2015, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) aprovou a Resolução da Diretoria Colegiada RDC nº 35/2015, a qual dispõe sobre os métodos alternativos à experimentação animal aprovados e reconhecidos pelo CONCEA em suas Resoluções Normativas RN nº 18/2014, RN nº 31/2016, RN nº 45/2019 e RN nº 56/2022. O CONCEA define, em sua RN nº 54/2022, prazo de 5 anos a partir da publicação do método alternativo reconhecido para a adequação de instituições (MINISTÉRIO DA CIÊNCIA, TECNOLOGIA E INOVAÇÃO, 2022). Entretanto, nenhum conteúdo é mencionado sobre fiscalização das instituições a fim de confirmar se o método foi implementado e se ele se encontra em uso. Somente em fevereiro de 2023, com vigência a partir de março do mesmo ano, o CONCEA publicou na RN nº 58/2023 a proibição do uso de animais não humanos vertebrados em testes de desenvolvimento e controle de qualidade de produtos de higiene pessoal, cosméticos e perfumes para ingredientes e componentes que já possuam segurança e eficácia comprovadas

cientificamente. Para aqueles cuja segurança e eficácia não exista comprovação científica, a norma dita que métodos alternativos reconhecidos pelo CONCEA deverão ser obrigatoriamente empregados (BRASIL, 2023).

Importante mencionar que o CONCEA não publica dados sobre o quantitativo de animais não humanos utilizados em pesquisas experimentais, divulgando somente quais instituições estão credenciadas no respectivo Conselho. Em consulta direta feita ao órgão em janeiro de 2023, este não se pronunciou quanto a publicação de dados ou qualquer tipo de tratamento destes.

O BraCVAM (*Brazilian Centre for Validation of Alternative Methods*), criado em 2012 e localizado na Fundação Oswaldo Cruz, tem como missão promover o desenvolvimento e a disseminação de métodos alternativos ao uso de animais não humanos nas áreas de experimentação e ensino, apoiado no princípio dos 3Rs. Juntamente com a Rede Nacional de Métodos Alternativos (RENAMA) composta por laboratórios centrais e associados, fornece estrutura física e de recursos humanos capazes de promover a implantação de métodos alternativos, amparados pelas metodologias adotadas internacionalmente. Além de reduzir o uso de animais não humanos em pesquisas e testes, O BraCVAM objetiva garantir a confiabilidade e aumentar a competitividade do Brasil frente ao mercado produtivo mundial (BRACVAM, 2023).

Formação em Bioética para representantes de CEUAs

Ao receber um projeto de pesquisa submetido para análise, a CEUA deve levantar os requisitos necessários para assegurar que princípios éticos foram considerados na elaboração do projeto, tais como: adequação da espécie que se quer trabalhar e sua relevância biológica para o estudo em questão, delineamento experimental e uso de número mínimo de animais não humanos que produza resultados estatisticamente satisfatórios e reprodutíveis, técnicas de analgesia e anestesia aplicadas com vistas a diminuir ao máximo o sofrimento dos animais não humanos utilizados, demonstração de que o estudo não é duplicado e se os benefícios obtidos com os resultados previstos superam os prejuízos causados pelo uso de animais não humanos. Deve-se também avaliar se a equipe responsável pelos

experimentos e cuidados com animais não humanos possuem comprovada experiência, além de justificada a inexistência de métodos alternativos que não impeçam a aprovação do projeto.

A RN nº 49/2021 do CONCEA determina que qualquer usuário – compreendido como “todos os indivíduos envolvidos na manipulação de animais em atividades de produção, manutenção ou utilização em pesquisa científica ou ensino”, devem possuir capacitação prática e em ética, além de treinamento específico aplicável à experimentação animal, a qual deve ser comprovada por meio de curso, treinamento específico, experiência ou disciplina acadêmica na área de Ciência de Animais de Laboratório (CAL). A CEUA institucional é responsável por validar a certificação da capacitação apresentada, de acordo com o perfil das atividades desenvolvidas na instituição pelo usuário solicitante. Tal normativa aumentou a oferta de cursos na área de CAL, visando cumprir o que foi determinado pelo CONCEA. Somente em setembro de 2022, quase um ano e meio após a publicação da RN nº 49/2021, o CONCEA publicou em sua página na internet o texto “Orientações acerca da RN nº 49/2021 (Capacitação)”, de caráter meramente acessório e não normativo com o intuito de apresentar os requisitos mínimos satisfatórios para que as comissões possam validar a comprovação da capacitação apresentada. (BRASIL, 2021).

A RN nº 51/2021 do CONCEA, apesar de não orientar expressamente em seu artigo 10 a necessidade de os membros da CEUA apresentarem conhecimento em Bioética, ficando esta exigência restrita somente à área de formação, a qual deve figurar “com reconhecida competência técnica e notório saber”, declara, no artigo 3º, IV, c, que é dever da instituição à qual a CEUA está vinculada prover “subsídios materiais e financeiros para a capacitação e atualização técnica dos membros de CEUAs em ética e em cuidados e uso de animais em experimentação”, assegurando o suporte necessário para o cumprimento de suas obrigações junto ao CONCEA e alinhada às determinações da Lei Arouca (BRASIL, 2021).

Perspectivas para fortalecimento da CEUA como agente para a aplicação da Bioética animal

Pelo exposto até o momento, é de se esperar que os membros da CEUA, responsáveis por avaliar a capacitação de usuários de animais não humanos, possuam amplos conhecimentos tanto na área técnica quanto em assuntos relacionados ao bem-estar, ética e legislação voltadas à proteção animal, assim como possa contar com amparo legal e institucional para que atualizações e capacitações sejam constantemente implementadas. Somente desta forma se torna possível julgar se solicitantes de projetos estão capacitados a manipularem eticamente animais não humanos, bem como fiscalizar práticas associadas. Apesar de evidente tal prerrogativa, esta não é considerada na RN nº 51/2021 do CONCEA, a qual apenas determina que membros da CEUA tenham formação em áreas específicas e que possuam conhecimento técnico e notório saber em suas áreas de atuação, nada mencionando acerca da Bioética ou Ética animal. O mesmo dispositivo legal reconhece ainda, no §3º do artigo 10, que a CEUA pode ser constituída por membros de outras categorias profissionais, desde que isso esteja determinado no regimento interno da comissão, o que torna a tarefa de julgar a capacitação de usuários ainda mais arriscada e não consonante com a vulnerabilidade animal e os princípios que regem a ética e o bem-estar animal em pesquisas científicas.

Vale ressaltar que as disciplinas de Bioética e Ética animal não fazem parte da grade de disciplinas obrigatórias de grande parte dos currículos dos cursos de graduação e/ou pós-graduação das áreas de formação elencadas na RN nº 51/2021. Depreende-se, logo, que um membro da CEUA treinado inadequadamente – ou mesmo nem treinado – não será capaz de apreciar de forma congruente a capacitação do usuário envolvido em projeto de pesquisa com animais não humanos bem como o projeto como um todo quanto aos requisitos éticos, tornando-se uma grande limitação para membros destas comissões. O CONCEA, como órgão normatizador e de cunho orientativo, deveria prover meios para uniformizar e até mesmo ofertar um modelo de capacitação destinada a membros da CEUA que, por extensão, servirão de base para a avaliação da capacitação dos usuários envolvidos nas pesquisas com animais não humanos. O que se vê atualmente são grupo de representantes de CEUA se reunindo

em redes sociais, discutindo dúvidas e ideias acerca dos trabalhos da comissão, numa tentativa de preencher uma lacuna preterida pelo órgão normatizador. Além disso, associações voltadas à proteção animal ofertam de forma regular cursos teóricos destinados à representantes de CEUAs, cuja participação é voluntária.

A comunicação e orientação técnica com capacitação para os trabalhos das comissões devem ser consideradas pelo CONCEA como de extrema urgência para o sucesso dos trabalhos da CEUA. Somente em 2022, dez anos após a obrigatoriedade de implantação das Comissões de ética nas instituições de ensino e pesquisa no Brasil, o CONCEA iniciou seu calendário de visitas técnicas com o objetivo de conhecer a rotina de trabalho das CEUAs, verificar a aplicabilidade da legislação pertinente e auxiliar no enriquecimento dos trabalhos desenvolvidos (MINISTÉRIO DA CIÊNCIA, TECNOLOGIA E INOVAÇÃO, 2022).

Ao se discutir um protocolo de pesquisa submetido à CEUA, uma série de questionamentos são avaliados, tais como: se o estudo foi previamente testado *in vitro* e se os resultados obtidos reforçam a necessidade de se continuar a pesquisa em animais não humanos; se estudo piloto visando a redução do número de animais não humanos utilizados e o planejamento adequado para testes posteriores foi planejado; se o estudo não é duplicado ou já amplamente repetido; se práticas de refinamento são previstas, além de cuidados e monitoramento permanentes do animal não humano frente a procedimentos invasivos, dentre muitos outros. Apesar de serem considerados pontos-chave para a aprovação ética de uma pesquisa, a maioria destes questionamentos sequer é considerada no desenho experimental apresentado.

Frequentemente e de forma repetida projetos são devolvidos aos solicitantes por não conterem informações básicas como as expostas anteriormente, além de não apresentarem embasamento científico que endosse a necessidade da aplicação de determinadas técnicas, muitas delas consideradas antiéticas. A CEUA auxilia o pesquisador, orientando-o e informando-o sobre alternativas ou metodologias para o estudo proposto, capazes de diminuir o sofrimento animal sem invalidar resultados, e obtém como resposta do pesquisador que as alternativas apresentadas podem “influenciar negativamente” nos resultados esperados, sem qualquer justificativa para tal, denotando distanciamento ético e desconhecimento por parte daqueles que

deveriam ser detentores de conhecimento de seus objetos de estudo e das características do modelo animal escolhido. Observa-se ainda nos tempos atuais a ideia de que animais não humanos foram criados para servir ao animal humano e que o favorecimento do agente moral - com resultados que beneficiem seus similares -, em detrimento do paciente moral, deve prevalecer (FELIPE, 2006).

É imperativo considerar que o sofrimento causado a um ser que possui consciência e sensibilidade e é detentor de valor intrínseco possui o mesmo peso de sofrimento similar infligido a um animal humano. Animais não humanos podem possuir percepção de memórias vividas, acúmulo de aprendizado, continuidade de vida e tempo futuro e, portanto, são pertencentes a uma comunidade moral, que não deve tratá-los como instrumentos sentenciados a suprir necessidades e satisfazer os desejos de animais humanos. Por outro lado, as CEUAs devem se afastar do argumento puramente utilitarista utilizado pelos pesquisadores de que os benefícios obtidos com a pesquisa são maiores que os danos provocados aos animais não humanos, numa espécie de supervalorização dos interesses humanos, principalmente no que concerne aos experimentos voltados à pesquisa básica, os quais não necessariamente se apresentarão como descobertas relevantes para a saúde ou melhoria da qualidade de vida humana. Além disso e não menos importante, a reprodutibilidade e repetitividade de experimentos devem ser avaliadas para que vidas de animais não humanos não sejam utilizadas em vão, sem um adequado delineamento experimental.

No tocante à capacidade de aplicação de métodos alternativos (que propiciam o uso reduzido do número de animais não humanos ou o refinamento da técnica) ou substitutivos (que substituem por completo o uso de animais não humanos) pelas instituições, destacam-se a complexidade das etapas envolvidas no processo completo para aprovação de uma metodologia alternativa/substitutiva, dependentes de apoio financeiro e governamental, a necessária mudança de paradigmas, as parcerias entre indústrias e o meio acadêmico, dentre muitos outros que acabam por tornar o processo moroso e burocrático. Não menos importante, evidenciam-se também a resistência das grandes indústrias em manter as técnicas tradicionais e menos onerosas, os fundos de apoio à pesquisa que não incentivam experimentos que utilizem metodologia alternativa ao uso de animais não humanos e a falta de estímulo técnico e orientativo das CEUAs

em recomendar o uso dos métodos, todos estes impedindo que a implementação de técnicas substitutivas sejam uma realidade ativa. Metodologias alternativas/substitutivas devem ser amplamente divulgadas e devidamente cobradas dos envolvidos nos experimentos, com fiscalizações frequentes das CEUAs e repasse de informações a órgãos superiores.

É necessário também que se desenvolvam políticas públicas de sensibilização da população acadêmica para que pesquisadores, pessoal técnico e alunos de graduação e pós-graduação tenham consciência e humanidade frente à vulnerabilidade e sentiência animal na pesquisa científica e que a velha máxima “sempre foi realizado desta forma e nunca houve problema” não seja mais institucionalizada como ainda o é atualmente. Estados Unidos e países da União Europeia, dentre outros, cobram um determinado valor dos pesquisadores para cada animal e dia de alojamento necessários para mantê-los nos biotérios. Essa receita serve não somente para arcar com custos de manutenção dos animais não humanos como também pode ser utilizado para provocar um senso de responsabilidade, já que o aspecto financeiro em muitos casos parece ser mais relevante que a preocupação ética e de bem-estar animal. Capacitação frequente e comprovada, orientação e fiscalização dos projetos aprovados pelas comissões de ética animal precisam ter respaldo não somente legal, mas garantido pela direção da instituição à qual a CEUA está vinculada, com proteção integral de seus membros e respectivos julgamentos, os quais muitas vezes são reputados como meros obstáculos à aprovação dos projetos de pesquisa.

Considerações finais

O estabelecimento do sistema de revisão ética dos protocolos de uso animal no Brasil, com sua instância central no CONCEA e nas diversas CEUAs, instaura-se como expressão concreta das perspectivas filosóficas que tratam da ética nas relações com os animais não humanos (NETO; LORENZO; SANCHEZ, 2017). A contribuição da corrente da ética animal nesse contexto deve atuar de forma central, pois postula que o círculo de consideração moral para outras espécies animais, além do animal humano, deve ser expandido (TRÉZ, 2015).

O uso de animais não humanos em pesquisas experimentais voltadas para a reprodução de doenças do animal humano bem como para o desenvolvimento de novos fármacos é alvo de frequentes discussões acerca de sua eficácia, já que grande parte dos estudos não conseguem mimetizar doenças, além de somente 9,6% dos testes para novos medicamentos serem aprovados na fase I de estudo clínico. Logo, o uso de animais não humanos em pesquisa não é capaz de assegurar a descoberta de novas terapias para doenças importantes, como Alzheimer e câncer (GRIBALDO; DURA, 2022).

A falta de programas eficientes de conscientização da população acadêmica e de pesquisa ante o uso racional de animais não humanos, bem como a ausência de procedimentos rotineiros de fiscalização das instituições credenciadas no CONCEA e das CEUAs institucionais pode gerar ineficácia tanto da aplicação, na prática, da Lei Arouca, quanto comprometer o envolvimento conjunto de representantes legais das instituições credenciadas no CONCEA - ou mesmo daquelas que utilizam animais não humanos em fins científicos e de ensino e que ainda não possuem credenciamento, pesquisadores, professores, membros de CEUAs e toda a cadeia de profissionais envolvidas e que atuam dentro das instituições. Ademais, orientações *in loco* e fiscalizações por parte do CONCEA somente foram iniciadas nas instituições credenciadas, ainda de forma tímida, no ano de 2021, reforçando a necessidade de um acompanhamento mais próximo do órgão regulador, capaz de gerar conhecimento e aprimorar os trabalhos executados pelas comissões de ética animal.

Nesse sentido, é necessário produzir conhecimento sobre o funcionamento e a atuação dessas instâncias, tanto no que se refere à educação da comunidade científica para a ética da proteção animal quanto no que tange às consequências concretas da atuação de revisão ética dos protocolos para reduzir o sofrimento e a morte de animais não humanos (NETO; LORENZO; SANCHEZ, 2017). A partir da investigação crítica dos princípios e conceitos fundamentais incluídos no debate moral, a ética pode fornecer subsídios para a condução da pesquisa científica. Além disso, e em primeiro lugar, para informar à comunidade científica sobre a moralidade de suas ações alertando-a que centros de pesquisa não aceitam mais que seja ignorada a questão do

desconhecimento e/ou ausência de ética nos ensaios com animais não humanos (REZENDE; PELUZIO; SABARENSE, 2008).

Referências

BRACVAM. Centro Brasileiro para Validação de Métodos Alternativos. 2023. Disponível em: <http://www.bracvam.fiocruz.br/>. Acesso em 5 de janeiro de 2023.

BRASIL. CONCEA. Resolução CONCEA/MCTI nº 49, de 7 de maio de 2021. Dispõe sobre a obrigatoriedade de capacitação do pessoal envolvido em atividades de ensino e pesquisa científica que utilizam animais. Disponível em: <https://www.in.gov.br/en/web/dou/-/resolucao-concea/mcti-n-49-de-7-de-maio-de-2021-318712950>. Acesso em 21 de janeiro de 2023.

BRASIL. CONCEA. Resolução Normativa CONCEA nº 51, de 19 de maio de 2021. Dispõe sobre a instalação e o funcionamento das Comissões de Ética no Uso de Animais - CEUAs e dos biotérios ou instalações animais. Disponível em: <https://www.in.gov.br/web/dou/-/resolucao-normativa-concea-n-51-de-19-de-maio-de-2021-321534226>. Acesso em 21 de janeiro de 2023.

BRASIL. CONCEA. Resolução nº 58, de 24 de fevereiro de 2023. Dispõe sobre a proibição do uso de animais vertebrados, exceto seres humanos, em pesquisa científica, desenvolvimento e controle de produtos de higiene pessoal, cosméticos e perfumes que utilizem em suas formulações ingredientes ou compostos com segurança e eficácia já comprovadas cientificamente e dá outras providências. Disponível em: <https://www.in.gov.br/en/web/dou/-/resolucao-n-58-de-24-de-fevereiro-de-2023-466792333>. Acesso em 2 de março de 2023.

BRASIL. Lei nº 11.794, de 8 de outubro de 2008. Regulamenta o inciso VII do § 1º do art. 225 da Constituição Federal, estabelecendo procedimentos para o uso científico de animais; revoga a Lei nº 6.638, de 8 de maio de 1979; e dá outras providências. Disponível em: http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_ato2007-2010/2008/lei/l11794.htm. Acesso em 21 de fevereiro de 2020.

CAMENZIND, S. Kantian Ethics and the Animal Turn. On the Contemporary Defence of Kant's Indirect Duty View. *Animals (Basel)*. 16;11(2):512, 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33669248/>. Acesso em 17 de fevereiro de 2023.

CARBONE, L. Estimating mouse and rat use in American laboratories by extrapolation from Animal Welfare Act-regulated species. *Scientific Reports*. 11, 493 (2021). Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41598-020-79961-0>. Acesso em 1 de fevereiro de 2023.

DARDENNE, E. From Jeremy Bentham to Peter Singer. *Revue d'études benthamiennes (online)*. 7. 2010. Disponível em: <https://journals.openedition.org/etudes-benthamiennes/204?lang=en#tocto2n1>. Acesso em 25 de janeiro de 2023.

EURL ECVAM ACTIVITIES. The EU Legislation on the Protection of Animals Used for Scientific Purposes. *Alternatives to Laboratory Animals*. Volume 49, Issue 6, November 2021, pages 229-234. Disponível em: <https://journals.sagepub.com/doi/epub/10.1177/02611929211063560>. Acesso em 3 de janeiro de 2023.

EUROPEAN COMISSION. Alures – Animal using reporting – EU system. *Section 1: Numbers of animals used for research, testing, routine production and education and training purposes in the EU*, 2020. Disponível em: https://webgate.ec.europa.eu/envdataportal/content/alures/section1_number-of-animals.html. Acesso em 25 de janeiro de 2023.

EUROPEAN COMISSION. Commission Staff Working Document. 2019 report on the statistics on the use of animals for scientific purposes in the Member States of the European Union in 2015-2017. Disponível em <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?qid=1581689520921&uri=CELEX:52020DC0016>. Acesso em 11 de janeiro de 2023.

FELIPE, S. T. Valor inerente e vulnerabilidade: critérios éticos não-especistas na perspectiva de Tom Regan. *Ethic@*, Florianópolis, v.5, n. 3, p. 125-146, Jul 2006. Disponível em: <https://periodicos.ufsc.br/index.php/ethic/article/download/1677-2954.2009v8n1p147/18477/63588>. Acesso em 25 de fevereiro de 2023.

FISCHER, M. L.; RODRIGUES, G. S. Planejamento e divulgação da pesquisa com animais como parâmetro de integridade. *Revista. Bioética*, 2018 26 (4): 543-55. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/bioet/a/fCfMSR64DrP6bqT7TB6rRMh/?lang=pt&format=pdf#:~:text=A%20integridade%20na%20pesquisa%20com,e%20divulga%C3%A7%C3%A3o%20de%20dados%20id%C3%B4neos>. Acesso em 4 de fevereiro de 2023.

GARUTTI, S.; PALMA, B. Experimentação científica com animais: considerações sobre os comitês de ética. *Revista de História Comparada*. 2010; 4-2: 107-124. Disponível em: <https://revistas.ufrj.br/index.php/RevistaHistoriaComparada/article/view/79/74>. Acesso em 4 de fevereiro de 2023.

GRIBALDO, L.; DURA, A. EURL ECVAM Literature Review Series on Advanced Non-Animal Models for Respiratory Diseases, Breast Cancer and Neurodegenerative Disorders. *Animals: an open access journal from MDPI*, 2022 Aug 25;12(17):2180. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2076-2615/12/17/2180>. Acesso em 7 de janeiro de 2023.

HALDER M.; HARTUNG T. European Centre for the Validation of Alternative Methods (ECVAM): its role and contribution. In *Conference Proceedings: Proceedings of the International Symposium*. Strasbourg (France): EDQM, Council of Europe; 2008. p. 23-

32. Disponível em: <https://publications.jrc.ec.europa.eu/repository/handle/JRC44990>. Acesso em 5 de janeiro de 2023.

JANKOSKI, L.G.Q; FISCHER, M.L. O papel da bioética nas comissões de ética animal. *Revista Bioética*, 2019 27(3): 549-65. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/bioet/a/7jR3WTbkjvLnY7SpF6nV6Rz/?lang=pt#:~:text=%E2%80%9C%20A%20bio%C3%A9tica%20%C3%A9%20um%20princ%C3%ADpio,desnecess%C3%A1rio%20dos%20organismos%20de%20estudo%20%E2%80%9D>. Acesso em 21 de janeiro de 2023.

LACERDA, B. A. Pessoa, dignidade de justiça: a questão dos direitos dos animais. *Revista Ética e Filosofia*. V. 2 n.15 (2012). Disponível em: <https://periodicos.ufjf.br/index.php/eticaefilosofia/article/view/17725>. Acesso em 6 de fevereiro de 2023.

LOW, P. The Cambridge Declaration on Consciousness. Edited by Jaak Panksepp, Diana Reiss, David Edelman, Bruno Van Swinderen, Philip Low and Christof Koch. *Francis Crick Memorial Conference on Consciousness in Human and non-Human Animals*. Cambridge, United Kingdom, 2012. Disponível em: <https://fcmconference.org/img/CambridgeDeclarationOnConsciousness.pdf>. Acesso em 17 de fevereiro de 2023.

MAÑALICH RAFFO, J. P. Animalidad y subjetividad. Los animales (no humanos) como sujetos-de-derecho. *Revista de Derecho (Valdivia)*, Valdivia, v. 31, n. 2, p. 321-337, 2018. Disponível em: https://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0718-09502018000200321. Acesso em 28 de fevereiro de 2023.

MINISTÉRIO DA CIÊNCIA, TECNOLOGIA E INOVAÇÃO. CONCEA inicia visitas técnicas. 2022. Disponível em: <https://www.gov.br/mcti/pt-br/composicao/conselhos/concea/paginas/comunicados/concea-inicia-visitas-tecnicas>. Acesso em 20 de janeiro de 2023.

MINISTÉRIO DA CIÊNCIA, TECNOLOGIA E INOVAÇÃO. Métodos alternativos reconhecidos pelo CONCEA. 2022. Disponível em: <https://www.gov.br/mcti/pt-br/composicao/conselhos/concea/paginas/publicacoes-legislacao-e-guia/metodos-alternativos-reconhecidos-pelo-concea#:~:text=De%20acordo%20com%20a%20Resolu%C3%A7%C3%A3o%20Normativa%20CONCEA%20n%C2%BA,a%20contar%20da%20publica%C3%A7%C3%A3o%20da%20respectiva%20Resolu%C3%A7%C3%A3o%20Normativa>. Acesso em 26 de setembro de 2023.

MORETTO, L. D. *Métodos alternativos ao uso de animais em pesquisa reconhecidos no Brasil*. São Paulo: Limay, 2019. p. 15. Disponível em: https://api.abdi.com.br/file-manager/upload/files/low_res_abdi_livro.pdf. Acesso em 10 de janeiro de 2023.

NATIONAL TOXICOLOGY PROGRAM. Alternative methods accepted by US agencies. 2023. Disponível em: <https://ntp.niehs.nih.gov/whatwestudy/niceatm/accept-methods/index.html>. Acesso em 30 de janeiro de 2023.

NETO, J. L. C.; LORENZO, C.; SANCHEZ, M. N. Influência de uma comissão de ética na proteção de animais. *Revista Bioética*. 25 (3): 630-5, 2017. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/bioet/a/dzcCWTzXgTkGGKbSLv5tp5L/>. Acesso em 28 de dezembro de 2023.

PEREIRA, S.; TETTAMANTI, M. Ahimsa and Alternatives - the Concept of the 4th R. The CPCSEA in India. *Altex*, 22(1):3-6, 2005. Disponível em: <https://www.altex.org/index.php/altex/article/view/921/937>. Acesso em 4 de fevereiro de 2023.

PLATAFORMA REGIONAL DE MÉTODOS ALTERNATIVOS À EXPERIMENTAÇÃO ANIMAL DO MERCOSUL (PreMASUL). Informe 1, 2018. Disponível em: https://www.recyt.mercosur.int/files/ComisionPlataformaBiotecsur/Acta2018_01/ANEXOIII_Informe_y_Formulario_PREMASUL.pdf. Acesso em 3 de janeiro de 2023.

RAMOS, F. R. S. *et al.* Desafios atuais da bioética brasileira. *Revista Bioética* (Impr.). 2019; 27 (3): 446-54. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/bioet/a/5CDZjm3cZvQj8pXfFTfK5bt/?lang=pt#>. Acesso em 4 de fevereiro de 2023.

REGAN, T. *Jaulas vazias: encarando o desafio dos direitos dos animais*. Porto Alegre: Lugano, 2006, p. 60.

REZENDE, A. H. de; PELUZIO, M. do C. G.; SABARENSE, C. M. Experimentação animal: ética e legislação brasileira. *Revista de Nutrição*. 2008, 21 (2):237-42. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rn/a/8c53nBhytJSW7Zn8PsK5Ptv/?lang=pt>. Acesso em 16 de fevereiro de 2023.

SCHRAMM, F. R. Uma breve genealogia da bioética em companhia de Van Rensselaer Potter. *Revista Bioethikos* - Centro Universitário São Camilo, 2011;5(3):302-308. Disponível em: <https://www.arca.fiocruz.br/handle/icict/25680>. Acesso em 17 de fevereiro de 2023.

SILVA, A. O status moral dos animais segundo o ordenamento jurídico brasileiro. *Jus Brasil*, 2019. Disponível em: <https://alcineidesilva.jusbrasil.com.br/artigos/632834733/o-status-moral-dos-animais-segundo-o-ordenamento-juridico-brasileiro>. Acesso em 20 de janeiro de 2023.

SILVA, T. T.; CORRÊA, M. C. D. V. *Ética na Experimentação animal: limites e controvérsias de uma prática*. 1. ed. Saarbrücken: Novas Edições Acadêmicas, v. 1. 2016, 192 p.

SINGER. P. *Practical Ethics*. Second edition. Cambridge University Press, New York, USA. 1993, 395 p.

SPRANKLE, C. Organs-on-a-chip for COVID-19 research group led by NTP center. *Environmental Factor* (online). March 2021. Disponível em: <https://factor.niehs.nih.gov/2021/3/science-highlights/organ-chip/index.htm>. Acesso em 20 de fevereiro de 2023.

TRÉZ, T.A. A caracterização do uso de animais no ensino a partir da percepção de estudantes de ciências biológicas e da saúde. *História, Ciências, Saúde–Manguinhos*, 2015. 22, (3), 863-880. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/hcsm/a/crq45jjG4z39XRSCcmVH75L/?lang=pt>. Acesso em 4 de fevereiro de 2023.

ZANELLA, D. C. Humanidades e ciência: uma leitura a partir da Bioética de Van Rensselaer (V. R.) Potter. *Interface* (Botucatu) [Internet]. 2018 22(65), 473-480. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/icse/a/KMG8Dc6tmhdYdtWTwy88jPP/abstract/?lang=pt>. Acesso em 4 de fevereiro de 2023.

4.2. Segundo artigo: As comissões de ética no uso de animais (CEUAs) e o conflito de interesses: aplicação da ética da prudência na tomada de decisões

Resumo

O conflito de interesses é uma realidade desafiadora ao cumprimento dos trabalhos das Comissões de ética no uso de animais (CEUAs), que possuem como competência primordial o julgamento ético de projetos de ensino e/ou pesquisa envolvendo animais não humanos. A lacuna existente sobre o tema nas normativas brasileiras voltadas à experimentação animal, associada à falta de apoio institucional para a proteção das comissões dificultam os trabalhos conduzidos por estas. A insuficiência na transparência de dados dos trabalhos desenvolvidos em parceria com indústrias e agências de fomento bem como a falta de consciência de pesquisadores acabam por agravar a situação, influenciando negativamente nas deliberações das comissões e vulnerabilizando ainda mais animais não humanos, em uma relação de poder assimétrica. A ética das virtudes de Aristóteles, mais precisamente a virtude da prudência, pode servir como guia na busca pela deliberação ética, ao ponderar sobre os meios necessários para se alcançar uma boa ação ou um bom fim, que considere a felicidade como um fim destinado a todos os agentes envolvidos na ação moral.

Palavras-chaves: Experimentação animal. Estudo sobre vulnerabilidade. Virtudes. Análise ética.

Abstract

Conflict of interest is a reality that challenges the work of the Animal Ethics Commission (AECs), whose primary competence is the ethical judgment of teaching and/or research projects involving non-human animals. The gap in Brazilian regulations on animal experimentation, coupled with the lack of institutional support for the protection of the commissions, make it difficult for them to carry out their work. Insufficient transparency of data on work carried out in partnership with industry and development agencies, as well as a lack of awareness on the part of researchers, end

up aggravating the situation, negatively influencing the committees' deliberations, and making non-human animals even more vulnerable in an asymmetrical power relationship. Aristotle's virtue ethics, more precisely the virtue of prudence, can serve as a guide in the search for ethical deliberation, by weighing up the means necessary to achieve a good action or a good end, which considers happiness as an end destined for all the agents involved in moral action.

Keywords: Animal experimentation. Vulnerability Study. Virtues. Ethical analysis.

Introdução

As comissões de ética no uso de animais (CEUAs), criadas com a Lei nº 11.794/2008, possuem como atribuição primária a avaliação e fiscalização de projetos que utilizem animais não humanos em ensino e/ou pesquisa. O objetivo principal destas comissões é orientar pesquisadores e a equipe que irá desenvolver os procedimentos com animais não humanos para que o princípio dos 3Rs – substituição (do inglês *replacement*), redução e refinamento - formulados por Russel & Burch em 1959, sejam implementados, assim como o atendimento integral às normas vigentes para o emprego científico de animais não humanos. Como objetivo, busca-se garantir que práticas, como o emprego de técnicas substitutivas - quando existentes e validadas -, o uso racional de animais não humanos, a aplicação de procedimentos de analgesia e anestesia, o monitoramento constante de parâmetros de sofrimento e bem-estar animal, além do cumprimento integral dos procedimentos aprovados pela comissão, sejam indicados e efetivamente aplicados.

No Brasil, o Conselho Nacional de Controle de Experimentação Animal (CONCEA), órgão vinculado ao Ministério da Ciência, Tecnologia e Inovação (MCTI), regulamenta e auxilia os trabalhos desenvolvidos pelas CEUAs, por meio da publicação de guias, resoluções normativas e orientações que permitem uniformizar os trabalhos das CEUAs institucionais no país, além de oferecer respaldo legal e técnico para a denúncia de transgressões observadas quanto ao uso ético de animais não humanos e a aplicação de penalidades, quando cabível.

Para que os trabalhos da CEUA possam ser desenvolvidos com êxito, visando a proteção e a ética na experimentação animal, é necessário que uma série de requisitos

sejam preenchidos. Primeiramente, a instituição à qual a CEUA está vinculada, na figura de seu responsável legal, deve estar verdadeiramente comprometida com as atividades da comissão, que deve ter seu valor e trabalho reconhecidos em nível de Direção. Essa, de acordo com a RN nº 51/2021, deve prover a CEUA com os meios necessários, seja em infraestrutura, capacitação e atualização técnica para o seu bom funcionamento de seus trabalhos. Além disso, a CEUA deve ser constituída por integrantes formados em áreas específicas, com notória competência no campo de atuação de interesse para a Ciência de Animais de Laboratório (CAL), além de membros de sociedades protetoras de animais, legalmente estabelecidas no país, a fim de ampliar e tornar o debate equânime e interdisciplinar. O artigo pretende discutir os conflitos de interesses relacionados às atividades das CEUAs, como estes prejudicam o debate ético e comprometem a responsabilidade das comissões no cumprimento de suas atribuições e de que forma a aplicação da prudência no julgamento de projetos de pesquisa pode auxiliar na resolução destes conflitos.

O conflito de interesses como desafio ao trabalho da CEUA

Ao receber um projeto de ensino ou pesquisa para avaliação, a CEUA deve cumprir algumas etapas que assegurem uma análise equilibrada e imparcial do protocolo submetido, alinhada ao cumprimento das recomendações do CONCEA e das normas em vigor. Inúmeros são os desafios enfrentados pelas comissões no exercício de seus trabalhos, desde a falta de reconhecimento, desvalorização de seu trabalho e importância institucional, passando pela ausência de estrutura de funcionamento e, dentre outros, a dificuldade para a conscientização e mudança de paradigmas de pesquisadores e equipe técnica envolvidos nos projetos de ensino ou pesquisa. Muitos acreditam que as comissões atuam como um obstáculo à aprovação de seus projetos e, mesmo nos tempos atuais, ainda consideram animais não humanos meros instrumentos necessários à produção de resultados, muitos destes já amplamente publicados e nem sempre reproduzíveis.

Uma grande dificuldade encontrada pela CEUA no exercício legal e ético de sua função é garantir a total isenção, dentre seus componentes, na avaliação e julgamento dos protocolos de pesquisa submetidos. Especialmente nas instituições menores, em

que existe pouca oferta de pessoas capacitadas para atuarem como membros destas comissões, os representantes que compõe a CEUA acabam por avaliar ou participar da avaliação de projetos cujos responsáveis são seus colegas de trabalho, fato que impede uma apreciação isônoma, capaz de tornar legítimo o parecer concluído, caracterizando o que é conhecido como conflito de interesses.

O conflito de interesses é definido por THOMPSON (1993 *apud* RIOS; MORAES, 2013) como a “situação na qual o julgamento de um profissional acerca de um interesse primário tende a ser influenciado inadequadamente por um interesse secundário” e pode ocorrer entre representantes das comissões e sociedade, e entre representantes das comissões e pesquisadores responsáveis pelos projetos de pesquisa e ensino, dentre outras situações.

“Conflito” pode ser definido como contradição ou luta de princípios, propostas ou atitudes, enquanto “interesse” significa a participação pessoal numa situação qualquer e a dependência que dela resulta para a pessoa interessada (ABBAGNANO, 2007 *apud* RIOS, MORAES, 2013). Por conseguinte, conflito de interesses pode ser representado como uma contradição de propostas e princípios em uma situação ou ação da qual participam indivíduos ou grupos e que resulta em algum vínculo para com estes. No vocabulário estruturado dos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS), o conflito de interesses indica um benefício pessoal adquirido por meio de uma ação profissional e é relacionado ao descritor “má conduta profissional”, que é tido como violação de leis, regulamentos ou padrões profissionais (DeCS, 2023).

Tal tipo de conflito está presente não somente para a defesa de interesses pessoais ou científicos como, por exemplo, na necessidade constante de publicação por parte de pesquisadores e comunidade científica – a qual muitas vezes ocorre “a qualquer custo”, desconsiderando aspectos éticos e normativos – ou por prestígio profissional, por interesses econômicos, devido ao incentivo financeiro por parte das agências de fomento em pesquisa na liberação de verbas, ao investimento financeiro de indústrias químicas/farmacêuticas em centros de pesquisa destinadas a testes pré-clínicos, ou ainda para o patrocínio de congressos, simpósios, dentre outros (GOLDIM, 2006). O conflito se faz também presente quando envolve interesses privados em detrimento do interesse público, no que tange a cargos e funções públicas,

influenciando de forma negativa o desempenho de funções que deveriam proteger e beneficiar a sociedade (GUPTA, HOLLA, SURI, 2015).

A hierarquia institucional é outro fator que acentua o conflito de interesses, uma vez que membros das CEUAs podem se sentir coagidos durante a avaliação de projetos que, apesar de legalmente terem a obrigação de ocorrer em ambiente de sigilo e confidencialidade, apresentam tais premissas comprometidas, principalmente quando se trata de estabelecimentos de menor porte, em que há uma aproximação física e profissional entre representantes das comissões e comunidade científica institucional. A situação se agrava em instituições nas quais os funcionários passam por avaliações de desempenho que repercutem diretamente em seus salários e funções. Em alguns casos, tais avaliações podem ser realizadas por pesquisadores que possuem interesse direto nos projetos de pesquisa apreciados pelas comissões, ficando seus representantes desconfortáveis em revelar tal situação e assediados moralmente a julgarem projetos que não cumprem com os requisitos éticos satisfatórios para que sejam aprovados.

Normativas brasileiras no tocante ao conflito de interesses

No Brasil, a Resolução nº 196/1996 do Conselho Nacional de Saúde, vigente até 2013, aprovava as diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos e determinava, no capítulo III.3, que:

A pesquisa em qualquer área do conhecimento, envolvendo seres humanos deverá observar as seguintes exigências:

r) assegurar a inexistência de conflito de interesses entre o pesquisador e os sujeitos da pesquisa ou patrocinador do projeto (BRASIL, 1996).

Já o capítulo VII.2 da referida Resolução, ao discorrer sobre os Comitês de Ética em Pesquisa, mencionava:

Liberdade de trabalho - Os membros dos CEPs deverão ter total independência na tomada das decisões no exercício das suas funções, mantendo sob caráter confidencial as informações recebidas. Deste modo, não podem sofrer qualquer tipo de pressão por parte de superiores hierárquicos ou pelos interessados em determinada pesquisa, devem isentar-se de envolvimento financeiro e não devem estar submetidos a conflito de interesse (BRASIL, 1996).

A partir de 2013 passou a vigorar a Resolução nº 466/2012, do Conselho Nacional de Saúde, a qual também menciona o conflito de interesses como tema a ser

analisado pelos Comitês de ética em pesquisa (CEP) e pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP), conforme citado no capítulo IX, que determina as atribuições nas duas instâncias, “IX.8 - analisar e monitorar, direta ou indiretamente, protocolos de pesquisas com conflitos de interesse que dificultem ou inviabilizem a justa análise local.” (BRASIL, 2012).

De acordo com o texto da Resolução nº 196/1996, as Comissões de ética em pesquisa humana possuíam como atribuição obrigatória investigar o projeto de pesquisa também sob o aspecto financeiro, avaliando as origens dos recursos envolvidos, a fim de julgar se o projeto submetido poderia apresentar algum tipo de conflito. Já a Resolução nº 466/2012 retirou do texto a obrigatoriedade do pesquisador em apresentar o orçamento detalhado da pesquisa, incluindo a remuneração paga a este pelo agente financiador, apesar de na Plataforma Brasil - base utilizada para o registro de pesquisas com animais humanos – a indicação da existência de patrocinador para o estudo figurar como item obrigatório.

No tocante a animais não humanos utilizados em ensino e/ou pesquisa, as normativas do CONCEA sequer mencionam a possível existência de conflito de interesses, desconsiderando que essa condição pode impedir o emprego da Bioética no julgamento de projetos.

A RN nº 30/2016 do CONCEA definia, no item 3.12. que conflito de interesse é a “situação na qual uma pessoa possa se encontrar envolvida de modo a impedir-lhe a isenção necessária no exercício de suas funções.” A normativa indicava a necessidade de que os membros da CEUA declarassem possíveis conflitos de interesse para evitar parcialidades no julgamento de projetos:

5.2.3.2. Antes de serem nomeados, todos os membros da CEUA devem reconhecer, por escrito, o conhecimento e aceitação dos procedimentos operacionais da CEUA (declaração de conflito de interesse e conhecimento da legislação, assinatura do termo de confidencialidade) e do art. 6º, §§ 3º e 4º, da Resolução Normativa nº 1 do CONCEA, os quais tratam do resguardo de sigilo, confidencialidade de suas ações e eventuais dolos (BRASIL, 2016).

A mesma RN determinava que a coordenação da CEUA deveria encaminhar administrativamente a solução para conflitos de interesses que envolvessem os membros da comissão. Esta Resolução foi revogada recentemente pela RN nº 55/2022, do mesmo órgão, a qual não menciona em seu texto sobre o conflito de interesses ou

como solucioná-lo, o que demonstra como o tema, apesar de extremamente relevante, é subestimado como um impedimento à aplicabilidade da ética na avaliação de projetos com animais não humanos (BRASIL, 2022).

Animais humanos e não humanos: considerações morais

O conflito está também caracterizado quando interesses dos animais humanos se sobrepõem ao de animais não humanos, uma vez que os últimos, assim como os primeiros, também possuem o desejo de se manterem vivos e de não sofrerem, mas muitas vezes são utilizados de forma desnecessária, repetitiva e cruel. Considerando-se que muitos dos experimentos utilizando animais não humanos não são aplicáveis a animais humanos, os interesses envolvidos na experimentação animal acabam por caracterizar a instrumentalização deste em uma total discrepância se compararmos o tratamento dado a animais humanos participantes de pesquisas (FRANCIONE, 2013). Enquanto o parâmetro utilizado para a avaliação de possíveis atos cruéis em pesquisas objetivando a implementação do princípio dos 3Rs é a senciência (capacidade de sentir e sofrer) animal, o critério de proteção aplicável ao animal humano é o direito à dignidade, de caráter personalíssimo e protegido por lei, em decorrência do fato que este pertence à mesma espécie que irá ponderar se sua participação em um ensaio clínico é ou não ética (ALVIM, 2020).

O valor dado ao animal humano em oposição ao do animal não humano não possui outra fundamentação a não ser o fato de que o primeiro é sujeito de direito pelo simples fato de existir - qualificando a vida humana como sagrada e divina. Desta forma, os animais não humanos são alocados em uma espécie de “plano inferior”, submetidos aos desejos e conveniências do animal humano, dualidade esta que ainda permanece no imaginário de muitos pesquisadores e pessoas que utilizam animais não humanos em estudos ou pesquisas e que necessita ser rompida, sob o ponto de vista de que todos são seres vivos, providos de inteligência, pertencentes a uma escala evolutiva, e detentores de direitos e considerações morais (HENRÍQUEZ, 2014).

As situações nas quais exista conflito de interesses envolvendo o uso de animais não humanos necessitam de uma justificativa sólida em que pesem os interesses de todos os seres envolvidos. Em especial, quando a morte está no cerne da questão, as

preferências individuais não devem estar em desequilíbrio. De acordo com o princípio da igual consideração de interesses, idealizado por Peter Singer, não há justificativa moral capaz de desconsiderar o sofrimento imposto a seres que possuem interesse em sobreviverem, capacidade de sofrerem, história pregressa de vida e pretensões futuras (SINGER, 1993). Pesquisas realizadas em animais não humanos não podem ser meramente especulativas, extensamente já reproduzidas ou figurarem em uma busca incessante por notoriedade e conhecimento, que pouco benefício irá trazer para todas as espécies envolvidas nos experimentos. As ações envolvidas na pesquisa com animais não humanos devem ser baseadas em hipóteses palpáveis e resultados satisfatórios e necessários, impedindo que se crie uma barreira especista e egóica na qual o número de publicações geradas com os estudos ou o apoio financeiro conquistado sejam o principal objetivo.

No Reino Unido, pioneiro na elaboração de leis que visam a proteção de animais não humanos utilizados em testes e pesquisas científicas, existe uma forte recomendação para que experimentos desse tipo sejam rigorosamente desenhados, uma vez que mesmo que existam sólidos indícios de que os resultados obtidos em ensaios pré-clínicos sejam eficazes, quando o mesmo tratamento é empregado a animais humanos, observam-se falhas em mais de 80% dos casos (PERRIN, 2014).

No Brasil, membros de CEUAs devem orientar pesquisadores a utilizar métodos substitutivos, em atendimento à aplicação dos princípios éticos de substituição, redução e refinamento, os quais devem ser exigidos nos protocolos de pesquisa. Uma vez que exista método substitutivo reconhecido e validado, a pesquisa não pode ser desenvolvida com uso de animais não humanos. O CONCEA estabeleceu, na RN nº 54/2022, prazo de cinco anos para que as instituições se adequem à implementação dos métodos alternativos reconhecidos e validados no país. Os métodos disponíveis não necessariamente substituem em sua totalidade o uso de animais não humanos, mas podem atender aos princípios éticos de redução e refinamento (MINISTÉRIO DA CIÊNCIA, TECNOLOGIA E INOVAÇÃO, 2022).

A teoria aristotélica das virtudes e o emprego da prudência na avaliação de pesquisas com animais não humanos

Aristóteles conceituava a virtude como um traço de excelência do caráter, uma disposição enraizada naquele que a possui (SANTOS, 2022), e a dividia em virtudes morais ou éticas, resultantes de práticas e hábitos, como a coragem, a temperança ou a justiça, e virtudes intelectuais ou dianoéticas, adquiridas pelos estudos, como a sabedoria prática e teórica e a ciência.

A virtude também se divide em espécies de acordo com esta diferença, porquanto dizemos que algumas virtudes são intelectuais e outras morais; entre as primeiras temos a sabedoria filosófica, a compreensão, a sabedoria prática; e entre as segundas, por exemplo, a liberalidade e a temperança. Com efeito, ao falar do caráter de um homem não dizemos que ele é sábio ou que possui entendimento, mas que é calmo ou temperante. No entanto, louvamos também o sábio, referindo-nos ao hábito; e aos hábitos dignos de louvor chamamos virtudes (Aristóteles, 2016).

Segundo Aristóteles, a virtude estaria relacionada à excelência moral, a uma atitude ativa na busca do bem, podendo ser adquirida tanto pela instrução quanto pela prática (CRUZ, 2020). A prudência é considerada uma virtude dianoética, acima das virtudes éticas, por estar relacionada à racionalidade da alma. É uma virtude aperfeiçoada por meio do hábito e que busca aquilo que é bom para si, ou seja, para o responsável pela deliberação pela ação, e para o bem do “homem” em geral. Para tal, devem ser considerados os meios adequados que conduzam a um fim considerado bom (SILVA, 2017).

Esta teoria perdeu força na época do Renascimento com o surgimento da ética do dever, que se baseava em princípios e regras de conduta e, posteriormente, com o consequencialismo, sob influência do racionalismo (CRUZ, 2020). O consequencialismo define que o valor de um ato está intimamente relacionado às consequências do mesmo e ao máximo bem provocado, considerando-se benefícios e malefícios, além do contexto no qual se insere a ação. Já a teoria das virtudes de Aristóteles é teleológica, preocupada com os objetivos e propósitos de uma atividade, não com a utilidade dela. Ações moralmente questionáveis, nas quais privilegia-se somente o autor da ação, ou em que não se pondera sobre todos os aspectos envolvidos, pode levar à má conduta moral e produção de resultados de baixa credibilidade. Ao pensarmos em ciência,

projetos de pesquisa visando somente resultados tendem a desconsiderar que práticas antiéticas ou cruéis necessitam ser evitadas.

As propostas de Aristóteles voltaram a ganhar força com o surgimento da Bioética, na década de 1970. Em tempos modernos não é possível, dentro de regras inflexíveis e carentes de considerações de valor – como defendia a ética do dever –, abraçar a pluralidade de princípios e valores que norteiam as decisões, inclusive na área da saúde. Os meios devem ser considerados na obtenção dos fins e cada situação deve ser tratada em sua particularidade. Para Aristóteles, a virtude moral da prudência é a principal responsável para alcançar boas escolhas (PASTURA, LAND, 2016).

A prudência não consiste em meramente avaliar custos e benefícios de uma ação baseado em critérios de conveniência e utilidade em uma determinada situação, mas na correlação do fim alcançado pela ação com a própria ação. Para agir com prudência, é necessária experiência para o “bem agir”. Depreende-se daí que para agir com prudência deve haver uma identificação direta do sujeito que delibera com os meios pelo qual delibera e os fins alcançados pela sua ação. Quando desprovido de uma ampla visão das consequências ou quando existe constrangimento para agir em causa diversa da qual inicialmente se propõe, o indivíduo se afasta desta identificação e é desviado do fim pretendido (MORAES, 2016).

A prudência relaciona-se diretamente com a virtude moral: por meio da razão, sabedoria, experiência, inteligência e intuição, a prudência é constantemente aperfeiçoada. Segundo Aristóteles, “pois a virtude nos faz desejar o que é correto e a prudência nos faz adotar os meios corretos”, ou seja, a razão aperfeiçoada é a ferramenta pela qual é possível se fazer uma boa escolha que, por consequência, acarretará um fim de excelência (SPINELLI, 2015). Aristóteles acreditava que a boa disposição é o elemento adicional à prudência, capaz de fazer que com o agente moral atue evitando paixões e inclinações pessoais. Essa boa disposição é adquirida pela constante prática de ações virtuosas, que já originalmente no indivíduo, como potência (PEREIRA, 2011).

De acordo com o Dicionário online de Português, a prudência é a “qualidade da pessoa que age de maneira a evitar perigos ou consequências ruins, com precaução, cautela, atenção, sensatez” ([Prudência] in: DICIO, 2023). Tal definição se alinha

àquela definida por Aristóteles e compreendida como uma virtude e não como um excesso, como pode ser erroneamente interpretada. Agindo com prudência no julgamento de projetos envolvendo animais não humanos, os representantes das CEUAs tornam-se detentores de fato e responsáveis por suas ações, ou seja, seus atos são escolhidos por eles próprios, o que resulta na “boa deliberação” e, consequentemente no “bom resultado” (ou o “bom fim”).

Desse modo, quando se fala em conflito de interesses envolvendo pesquisa científica com uso de animais não humanos, a prudência deve ser norteadora das decisões proferidas pela CEUA, tendo em vista que o “bom fim” pretendido por essa Comissão é o uso ético de animais não humanos e, para tal, avaliações rigorosas devem ser conduzidas, considerando-se os objetivos do estudo, os procedimentos propostos, a exigência para adoção de métodos substitutivos, sempre que existentes, além da implementação de práticas de bem-estar animal ao longo de toda a cadeia experimental.

Ações para o enfrentamento do conflito de interesses nas CEUAs

Apesar da existência de leis e o estabelecimento de comissões de ética que punem agentes públicos envolvidos em conflito de interesses, na prática o tema é pouco debatido e raramente é solucionado com penalidades severas aos envolvidos, ficando a população suscetível aos resultados de políticas públicas elaboradas neste cenário. Considerando que animais não humanos envolvidos nesse processo não possuem voz nem podem assinar um termo de consentimento para que sejam utilizados em pesquisas, tal tema é ainda mais delicado, tornando o papel imparcial da CEUA imprescindível para o atendimento das normas de proteção ao animal não humano.

A lacuna existente sobre o tema reflete a necessidade de que normas voltadas à proteção animal possuam uma base ética desde a sua concepção, envolvendo múltiplos agentes, de diferentes áreas, mas todos com sólidos conhecimentos em Bioética, evitando que matérias essenciais, como o conflito de interesses, deixem de ser abordadas e previstas nas regulamentações (HOSSNE, 2008). Atualmente, o CONCEA é composto por, entre outros, representantes dos diferentes Ministérios do

Governo Federal, que não obrigatoriamente possuem experiência ou conhecimento em Ciência de animais de laboratório ou em ética animal (MINISTÉRIO DA CIÊNCIA, TECNOLOGIA E INOVAÇÃO, 2023).

As normativas devem não somente abordar o conflito de interesses, mas determinar os meios para evitá-lo, as condutas cabíveis quando ele for detectado e as sanções aplicáveis, para que representantes de CEUAs possuam respaldo legal para proteção do exercício de suas funções e para que a aplicação dos princípios éticos para o uso de animais não humanos em pesquisa saia de um lugar de discurso teórico e burocrático para a *práxis*. Além disso, a transparência na publicação de dados do financiamento de pesquisas de todos os agentes envolvidos, como pesquisadores, colaboradores e indústrias, deve figurar como obrigatória para o enfrentamento do conflito de interesses. A título exemplificativo, muitas revistas científicas solicitam aos autores apenas o número do parecer do projeto de pesquisa aprovado na CEUA, não requisitando sequer cópia do parecer ou documento assinado pela Comissão atestando tal aprovação.

Ademais, fundos de financiamento para pesquisas voltadas ao desenvolvimento e à implementação de métodos substitutivos ao uso de animais não humanos devem ser impulsionados, colaborando para a redução do uso destes em experimentos nos quais a substituição já é uma realidade em outros países, e contribuindo para a mudança de mentalidade na Academia, onde pesquisadores tentam, ainda nos tempos atuais, manter práticas antiquadas e cruéis sob o pretexto de que as mesmas sempre produziram resultados, ou de que o emprego de técnicas de refinamento, como a analgesia pré e pós-cirúrgica, em casos de constatação de sinais de dor, podem interferir negativamente nos resultados, sem qualquer fundamentação teórica para o mesmo.

O conflito existente entre os setores público e privado merece especial atenção quando envolve políticas públicas voltadas à saúde da população como um todo. Os investimentos realizados pelas indústrias químicas e farmacêuticas para pesquisa de novos medicamentos, além de substâncias utilizadas nas indústrias de alimentos, dentre outros, e a proximidade de organizações lobistas com políticos responsáveis pela sugestão de pautas e formulação de normas que podem afetar a saúde da

população, podem gerar prejuízos enormes em termos de saúde pública e não devem ser desconsiderados. Tendo em vista que muitas das pesquisas desenvolvidas para o estabelecimento de novas substâncias são realizadas em instituições públicas envolvendo agentes públicos, diretrizes para evitar o conflito de interesses e sanções associadas devem ser estabelecidas e priorizadas.

Considerações finais

O CONCEA informa em sua página na internet que recebe denúncias sobre o uso indevido de animais não humanos ou qualquer operação ilegal, seja referente à CEUA ou a pesquisadores envolvidos em projetos de ensino ou pesquisa. Entretanto, por não regulamentar sobre conflito de interesses, resta dúvida sobre como o órgão agiria frente a uma notificação deste tipo. Vale ressaltar que o CONCEA não possui competência fiscalizatória, mas pode estabelecer sanções para pesquisadores ou para a instituição envolvida, com o auxílio de órgãos de fiscalização (MINISTÉRIO DA CIÊNCIA, TECNOLOGIA E INOVAÇÃO, 2022).

O funcionamento de uma comissão de ética animal depende não apenas de sua constituição formal, mas do reconhecimento por parte da instituição à qual ela faz parte em nível de Direção bem como pelos pesquisadores que apresentarão à mesma seus projetos, para avaliação da comissão. Reconhecimento não significa apenas respeitar trâmites legais e burocráticos para atendimento de uma necessidade, mas compreender que a comissão possui o propósito primordial de proteger a vida de animais não humanos para que não sejam utilizados em vão, sem os devidos cuidados aos quais possuem direito, ou para atender interesses diversos daqueles aos quais deveriam ser estritamente utilizados.

A fim de que possam desempenhar seus papéis, representantes de CEUA devem se sentir protegidos em sua função e confortáveis em seus julgamentos e discussões, livres de quaisquer ameaças ou desamparo legal ou institucional. Do contrário, o trabalho pode ser desmotivado e uma percepção de invisibilidade pode se instaurar, já que a CEUA ainda é entendida por muitos pesquisadores como um obstáculo à execução de seus projetos de pesquisa. Para atenuar essa situação, incumbe ao CONCEA, como órgão legitimador, não somente orientar membros destas

comissões em seus trabalhos, mas incluir o problema do conflito de interesses em suas regulamentações e conduzir para as soluções possíveis, promover debates e capacitação em ética a membros de CEUA e manter contato direto e frequente com as diretorias das instituições credenciadas no órgão, a fim de promover a conscientização sobre a importância do trabalho da CEUA.

Para impedir que o conflito de interesses interfira nas deliberações das comissões, cabe aos representantes das CEUAs exercitar de forma habitual suas virtudes, estar cientes da responsabilidade e relevância de suas ações, considerando meios, benefícios e finalidades acima de preferências pessoais ou de particulares e atuar de forma prudente no julgamento do que é considerado bom para todos os envolvidos, de forma integral e universal (SANGALI, STEFANI, 2012).

O “homem virtuoso” de Aristóteles é aquele que não subestima sua competência e capacidade, enfrenta perigos quando necessário, e se envergonha ao receber favores (VARGAS, 2016). Neste cenário, o conflito de interesses, configurando como uma contrariedade à implementação do debate ético para o uso de animais não humanos, deve ser vigorosamente combatido.

Referências

ALVIM, M. S. Limites éticos do uso danoso de animais na experimentação a partir do paradigma moral e jurídico do princípio do tratamento humanitário. *Revista Brasileira de Direito e Justiça*. V. 4, Jan./Dez.2020. Disponível em: <https://revistas2.uepg.br/index.php/rbdj/article/view/17450/10517>. Acesso em 11 de julho de 2023.

ARISTOTELES (Autor). *Ética a Nicômaco*. Tradução de Luciano Ferreira de Souza. São Paulo. Editora Martin Claret, 2016, 270p.

BRASIL. Resolução nº 196, de 10 de outubro de 1996 (revogada). Aprova diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos. Brasília, Ministério da Saúde, Conselho Nacional de Saúde, 1996. Disponível em: https://www.gov.br/ebserh/pt-br/ensino-e-pesquisa/pesquisa-clinica/resolucao-196_anvisa.pdf. Acesso em 20 de julho de 2023.

BRASIL. Resolução nº 466, de 12 de dezembro de 2012. Aprova diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos. Brasília, Ministério da Saúde, Conselho Nacional de Saúde, 2013. Disponível em:

<https://conselho.saude.gov.br/resolucoes/2012/Reso466.pdf>. Acesso em 23 de janeiro de 2024.

BRASIL. Resolução nº 30, de 2 de fevereiro de 2016 (revogada). Baixa a Diretriz Brasileira para o Cuidado e a Utilização de Animais em Atividades de Ensino ou de Pesquisa Científica – DBCA. Brasília, Ministério da Ciência, Tecnologia e Inovações, Conselho Nacional de Controle de Experimentação Animal, 2016. Disponível em: https://antigo.mctic.gov.br/mctic/opencms/legislacao/outros_atos/resolucoes/migracao/Resolucao_Normativa_CONCEA_n_30_de_02022016.html#:~:text=Resoluc%C3%A7%C3%A3o%20Normativa%20CONCEA%20n%C2%BA%2030%2C%20de%202022.02.2016%20Revogada,de%20Ensino%20ou%20de%20Pesquisa%20Cient%C3%ADfica%20%E2%80%93%20DBCA. Acesso em 21 de julho de 2023.

BRASIL. Resolução nº 55, de 5 de outubro de 2022. Atualiza o texto da Diretriz Brasileira para o Cuidado e a Utilização de Animais em Atividades de Ensino ou de Pesquisa Científica - DBCA. Brasília, Ministério da Ciência, Tecnologia e Inovações, Conselho Nacional de Controle de Experimentação Animal, 20. Disponível em: <https://www.in.gov.br/web/dou/-/resolucao-n-55-de-5-de-outubro-de-2022-434869177>. Acesso em 22 de julho de 2023.

CRUZ, J. S. Ética das virtudes: em busca da excelência. *Revista de Medicina* (São Paulo). 2020; 99(6), 591-600. Disponível em: <https://www.revistas.usp.br/revistadc/article/view/173129>. Acesso em 22 de agosto de 2023.

DeCS. Descritores em Ciências da Saúde: 2023. Edição revista e ampliada. São Paulo: BIREME/OPAS/OMS. Disponível em: https://decs.bvsalud.org/ths/resource/?id=28895&filter=ths_termall&q=conflito%20de%20interesses. Acesso em 1 de agosto de 2023.

FRANCIONE, G. L. *Introdução aos direitos animais: seu filho ou seu cachorro?* Campinas: Editora Unicamp, 2013.

GOLDIM, J. R. Conflitos de interesse e suas repercussões na Ciência. *Revista Brasileira de Psiquiatria*. 2006; 28(1):3-4. Disponível em: SciELO - Brasil - Conflitos de interesse e suas repercussões na ciência Conflitos de interesse e suas repercussões na ciência. Acesso em 4 de julho de 2023.

GUPTA, A.; HOLLA, R.; SURI, S. Conflict of interest in public health: should there be a law to prevent it? *Indian Journal of Medical Ethics*. 2015 Jul-Sep; 12(3): 172-7. Disponível em: <http://ijme.in/articles/conflict-of-interest-in-public-health-should-there-be-a-law-to-prevent-it/?galley=html>. Acesso em 15 de agosto de 2023.

HENRÍQUEZ, R. A. El efecto del dualismo filosófico en el problemade de la ética animal. *Acta Bioethica* [Internet]. 2014;20(1):109-117. Disponível em: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=55431250012>. Acesso em 13 de julho de 2023.

HOSSNE, W. S. Comissão de ética animal. *Ciencia e Cultura*. São Paulo, v. 60, n. 2, p. 37-40, 2008. Disponível em: http://cienciaecultura.bvs.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0009-67252008000200016. Acesso em 19 de agosto de 2023.

MINISTÉRIO DA CIÊNCIA, TECNOLOGIA E INOVAÇÃO. Membros do Concea. 2023. Disponível em: <https://www.gov.br/mcti/pt-br/composicao/conselhos/concea/paginas/composicao-concea/membros-do-concea#:~:text=Membros%20do%20Concea%201%20Presidente%20do%20Concea%3A%20Ministro,Representantes%20do%20Minist%C3%A9rio%20da%20Sa%C3%BAde%3A%20...%20Mais%20itens>. Acesso em 19 de agosto de 2023.

MINISTÉRIO DA CIÊNCIA, TECNOLOGIA E INOVAÇÃO. Métodos alternativos reconhecidos pelo CONCEA. 2022. Disponível em: <https://www.gov.br/mcti/pt-br/composicao/conselhos/concea/paginas/publicacoes-legislacao-e-guia/metodos-alternativos-reconhecidos-pelo-concea#:~:text=De%20acordo%20com%20a%20Resolu%C3%A7%C3%A3o%20Normativa%20CONCEA%20n%C2%BA,a%20contar%20da%20publica%C3%A7%C3%A3o%20da%20respectiva%20Resolu%C3%A7%C3%A3o%20Normativa>. Acesso em 26 de setembro de 2023.

MINISTÉRIO DA CIÊNCIA, TECNOLOGIA E INOVAÇÃO. Perguntas frequentes ao CONCEA e suas respostas. 2022. Disponível em: <https://www.gov.br/mcti/pt-br/composicao/conselhos/concea/paginas/perguntas-frequentes/perguntas-frequentes-ao-concea-e-suas-respostas>. Acesso em 8 de agosto de 2023.

MORAES, F. Prudência e Filosofia prática em Aristóteles. *Anais de Filosofia Clássica*, vol. 10 nº 20, 2016. Disponível em: <https://revistas.ufrj.br/index.php/FilosofiaClassica/article/view/3240/10259>. Acesso em 05 de agosto de 2023.

PASTURA, P. S. V. C.; LAND, M. G. P. L. A perspectiva da ética das virtudes para o processo de tomada de decisão médica. *Revista Bioética* (Internet). 2016, maio;24(2):243-9. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/bioet/a/FNdfzd7BCNwHMRCyyJr4Xhb/?lang=pt#ModalHowcite>. Acesso em 22 de agosto de 2023.

PEREIRA, R. S. Alguns pontos de aproximação entre a ética aristotélica e a kantiana. *TRANS/FORM/AÇÃO: Revista de Filosofia*, [S. l.], v. 34, n. 3, p. 31–40, 2011. Disponível em: <https://revistas.marilia.unesp.br/index.php/transformacao/article/view/1632>. Acesso em 29 de agosto de 2023.

PERRIN, S. Preclinical research: Make mouse studies work. *Nature*. 507, 423–425, 2014. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/507423a>. Acesso em 5 de agosto de 2023.

[Prudência] In: DICIO, *Dicionário Online de Português*. Porto: 7Graus, 2023. Disponível em: <https://www.dicio.com.br/prudencia/>. Acesso em 5 de agosto de 2023.

RIOS, L. E.; MORAES, V. A. Uma abordagem ética do conflito de interesses na área de saúde. *Revista Bioethikos* - Centro Universitário São Camilo. 2013;7(4):398-403. Disponível em: <https://saocamilo-sp.br/assets/artigo/bioethikos/155557/a04.pdf>. Acesso em: 4 de julho de 2023.

SANGALI, I. J.; STEFANI, J. Noções introdutórias sobre a ética das virtudes aristotélica. *Conjectura: Filosofia e Educação*, v. 17, n. 3, p. 49-68, set./dez. 2012. Disponível em: <http://www.ucs.br/etc/revistas/index.php/conjectura/article/view/1796/1127>. Acesso em 22 de agosto de 2023.

SANTOS, B. A. G. dos (org.). Textos selecionados de filosofia das virtudes. [recurso eletrônico]. *Pelotas: NEPFIL online*, 2022. 244p. Disponível em: https://guaiaca.ufpel.edu.br/bitstream/handle/prefix/9605/Textos_selecionados_de_filosofia_das_virtudes.pdf?sequence=1&isAllowed=y. Acesso em 29 de agosto de 2023.

SILVA, E. J. *A Ética Aristotélica como Caminho para a Realização Máxima do Humano*. 2017. 54p. Dissertação (Mestrado em Filosofia). Instituto de Ciências Humanas e Sociais, Programa de Pós-graduação em Filosofia, Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro, Seropédica, RJ, 2017. Disponível em: <https://tede.ufrj.br/jspui/handle/jspui/2217#preview-link0>. Acesso em 15 de agosto de 2023.

SINGER, P. *Practical Ethics*. Second edition. Cambridge University Press, New York, USA. 1993, 395 p.

SPINELLI, P. T. *A prudência na Ética Nicomaquéia de Aristóteles*. 2015. 198p. Dissertação (Mestrado em Filosofia). Instituto de Filosofia e Ciências Humanas, Curso de Pós-Graduação em Filosofia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, 2015.

VARGAS, Fábio. A ética aristotélica à luz de suas referências. *Revista Scripta Alumni*, n.16. 7-23, 2016. Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/312235874_A_Etica_Aristotelica_a_Luz_de_suas_Referencias. Acesso em 29 de agosto de 2023.

4.3. Terceiro artigo: Desafios e perspectivas para a implementação de métodos substitutivos ao uso de animais não humanos em pesquisa

Resumo

A substituição ao uso de animais não humanos em pesquisa é a principal meta proposta por Russel & Burch quando da publicação do princípio dos 3Rs para a experimentação animal ética, na década de 1950. Regulamentações para a redução ou proibição do uso de animais não humanos em ensaios específicos vêm sendo desenvolvidas nas últimas décadas e a atuação orientativa e fiscalizatória das Comissões de ética no uso de animais (CEUAs) deve garantir o comprometimento da comunidade científica na adoção de métodos substitutivos, quando reconhecidos e aplicáveis. Entretanto, as CEUAs esbarram na alegação, por parte de pesquisadores e responsáveis institucionais, da falta de infraestrutura e incentivo financeiro que facilitem a adoção destes métodos, além de uma cultura arraigada no meio científico de que animais não humanos podem permanecer sendo instrumentalizados, em um discurso que desconsidera moralmente os seres vulnerados desta relação. O presente artigo tem por objetivo apresentar algumas das inovações tecnológicas que impulsionam a substituição ao uso de animais em pesquisa e discutir as normas brasileiras que regem o uso de métodos substitutivos e as perspectivas para aplicação destes, tendo as CEUAs como intermediadores no processo de implementação das metodologias.

Palavras-chave: Experimentação animal. Comissões de ética animal. Estudo sobre vulnerabilidade. Alternativas ao uso de animais. Pesquisa translacional. Simulação por computador. Sistemas microfisiológicos.

Abstract

Replacing the use of non-human animals in research is the main goal proposed by Russel & Burch when they published the 3R principles in animal ethical experimentation in the 1950s. Regulations to reduce or ban the use of non-human animals in specific trials have been developed over the last few decades and the guiding and supervisory role of Animal Care Committees (AECs) should guarantee the scientific

community's commitment to adopting replacement methods, when recognised and applicable. However, the AECs come up against researchers and institutional managers' claims of a lack of infrastructure and financial incentives to facilitate the adoption of these methods, as well as an ingrained culture in scientific community that non-human animals can continue to be instrumentalised, in a speech that morally disregards the vulnerable beings in this relationship. The aim of this article is to present some of the technological innovations driving substitute methods for animal use in research and to discuss the Brazilian rules that regulate the use of substitute methods and the prospects for their application, with the Animal Care Committees (AECs) acting as intermediaries in the process of implementing these methodologies.

Keywords: Animal research. Animal care committees. Vulnerability study. Animal use alternatives. Translational research. Computer simulation. Microphysiological Systems.

Introdução

Historicamente, animais não humanos foram considerados modelos ideais para obtenção de respostas favoráveis em ensaios pré-clínicos de novas drogas ou em estudos de metabolismo e avaliação do sistema imune, dentre outros, em uma tentativa de se extrapolar estes resultados para animais humanos. Entretanto, falhas são observadas nas tentativas de se reproduzir resultados na fase clínica, devido às diferenças fisiológicas e genéticas entre as espécies, denominadas no meio científico de “falhas translacionais” (LEENARS *et al.*, 2019). Exemplo disto foi a tentativa, na década de 1990, do desenvolvimento de uma vacina contra o vírus da imunodeficiência humana (HIV), a qual foi testada em chimpanzés, considerados modelos ideais à época, mas que apresentaram resultados insatisfatórios nos testes em animais humanos (BÉDARD *et al.*, 2020). Em estudos de processos inflamatórios, a predição dos resultados é ainda mais imprecisa devido à maior resistência dos camundongos a processos inflamatórios sistêmicos ocasionando respostas moleculares heterogêneas, o que dificulta a comparação com respostas semelhantes em animais humanos (SEOK *et al.* 2013).

Todos os anos, milhões de experimentos utilizando animais não humanos são conduzidos no mundo. O sofrimento e a morte impostos a estes têm sido motivo de debates éticos para demonstrar as inúmeras desvantagens em se manter tal prática (DOKE; DHAWALE, 2015). No Brasil, estudos e regulamentações baseadas no princípio dos 3Rs (substituição, do inglês *replacement*), redução e refinamento) vêm sendo publicadas com o intuito de se promover métodos alternativos que tenham por finalidade reduzir, refinar ou substituir integralmente (métodos substitutivos) o uso de animais não humanos em pesquisa e ensino, com a produção de resultados confiáveis e mais próximos da realidade. Entretanto, a resistência por parte de pesquisadores, instituições e indústrias que se colocam em uma posição superior, instrumentalizando o animal não humano, associada a uma falha nos processos de fiscalização e transparência de dados, faz da aplicação destes métodos uma realidade distante. Nas instituições de ensino e pesquisa públicas, a aplicação destes métodos é ainda prejudicada pela falta de apoio financeiro, já que as técnicas que substituem o uso de animais não humanos dependem de infraestrutura e capacitação.

O presente artigo tem por objetivo apresentar algumas das inovações tecnológicas que impulsionam a substituição ao uso de animais não humanos em pesquisa e discutir as normas brasileiras que regem o uso de métodos substitutivos, além das perspectivas para aplicação destes, tendo as Comissões de ética no uso de animais (CEUAs) como intermediadores no processo de implementação deste princípio ético.

Regulamentações para a adoção de métodos alternativos ao uso de animais não humanos

Nos últimos 30 anos, metodologias alternativas ao uso de animais não humanos em pesquisa e ensaios vêm sendo desenvolvidas. Estas não necessariamente substituem animais não humanos, uma vez que podem envolver apenas a redução do número destes ou prever técnicas de refinamento para diminuir dor e sofrimento.

A pressão exercida pela sociedade para que animais não humanos sejam tratados com dignidade e respeito e a necessidade do setor industrial de se adequar às legislações internacionais – mais restritivas quanto ao uso de animais não humanos

para fins experimentais – a fim de que possam competir no mercado mundial impulsionaram o aprimoramento e a adoção destas metodologias. A pressão ética para reduzir, refinar ou substituir o uso de animais não humanos em testes alavancou mundialmente a publicação de normas que regulamentam a validação de métodos alternativos; no entanto, existem diferenças gritantes no avanço legal dependendo dos setores e países envolvidos (MADDEN *et al.*, 2020).

O Reino Unido e a União Europeia foram pioneiros na elaboração de dispositivos regulamentares que estabelecem, desde a década de 1980, normas para proteção de animais não humanos utilizados cientificamente. Criado em 1991, o EURL ECVAM (*European Union reference laboratory for alternatives for animal testing*), é laboratório de referência da União Europeia responsável pelo desenvolvimento, a validação e adoção de métodos alternativos aos testes com animais não humanos (EURL ECVAM ACTIVITIES, 2021).

O *National centre for the replacement refinement & reduction of animals in research* (NC3Rs) foi criado em 2004 no Reino Unido para, em conjunto com a comunidade científica, desenvolver novas abordagens e tecnologias para substituição ao uso de animais não humanos em pesquisa, além de reduzir ou refinar o uso destes em testes onde a substituição total ainda não é possível (NC3Rs, 2023).

O trabalho conjunto com a *Organisation for European Economic Cooperation* (OECD) permitiu a publicação de diretrizes com testes de segurança validados, a maioria relacionados a produtos cosméticos, os quais são reconhecidos pelos membros pertencentes ao *International cooperation on alternative test methods* (ICATM), um comitê de cooperação internacional do qual países como Japão, Estados Unidos da América, Coréia do Sul, China e Brasil fazem parte. Este comitê trabalha de forma conjunta no desenvolvimento científico, na validação, revisão por pares e normatização de abordagens alternativas ao uso de animais não humanos (SILVA; TAMBURIC, 2022).

Desde 2009 os países integrantes da União Europeia proibiram testes conduzidos em animais não humanos na indústria cosmética, com exceção de ensaios de toxicidade de dose repetida, toxicidade reprodutiva e toxicocinética (EUROPEAN COMMISSION, 2019), os quais foram banidos em 2013, assim como a entrada e

comercialização na Comunidade de cosméticos e componentes que tenham sido testados em animais não humanos. O uso destes ainda é permitido nos protocolos de segurança e eficácia de substâncias terapêuticas (SILVA; CORRÊA, 2020).

Além dos países que integram a Comunidade Europeia, outros também proíbem o uso de animais não humanos em testes na indústria de cosméticos, como Israel, Nova Zelândia, México, Índia, Reino Unido, Canadá, dentre outros. Recentemente, em dezembro de 2023, o Chile foi o 45º país a proibir a experimentação animal na indústria de cosméticos, assim como a importação destes produtos ou de seus ingredientes, que tenham sido testados em animais não humanos (ECOPORTAL, 2024).

Nos Estados Unidos, a FDA (*Food and Drug Administration*), agência reguladora para garantia da segurança de alimentos e medicamentos, entre outros, por meio da publicação, em dezembro de 2022, do *FDA Modernization Act 2.0*, autoriza a aplicação de metodologias científicas alternativas – incluídos os ensaios desenvolvidos em células e modelos computadorizados – aos testes de segurança e eficácia anteriormente obrigatórios em animais não humanos para garantir padrões de qualidade e segurança de novos medicamentos e dispositivos médicos. A Lei também retira a exigência de estudos em animais não humanos como parte do processo de obtenção de uma licença para medicamentos ou produtos de aplicação biológica.

Importante frisar que a lei aprovada não proíbe os ensaios conduzidos em animais não humanos, mas permite que os pesquisadores decidam qual metodologia utilizar, criando oportunidade para a ampliação da discussão sobre a eficácia e o emprego de ensaios alternativos quando comparados à utilização de pesquisas em animais não humanos, além de possibilitar a interação entre os meios acadêmico e político para a criação de regulamentações que visem o estímulo à adoção de novas abordagens metodológicas. Atualmente, a FDA ainda exige testes de toxicidade em uma espécie roedora e também em uma espécie não roedora (WADMAN, 2023). Unindo-se a outras agências federais, a FDA faz parte do ICCVAM (*Interagency Coordinating Committee on the Validation of Alternative Methods*), um comitê criado em 2000 para o desenvolvimento e a validação de testes alternativos aos testes toxicológicos com a finalidade de que eles sejam considerados em substituição à utilização de animais não humanos pelos fabricantes da indústria cosmética (U.S.

FOOD AND DRUG ADMINISTRATION, 2022). Adicionalmente, tramita no Congresso norte-americano o *Humane Cosmetics Act of 2023*, um projeto de Lei que visa proibir o uso de animais não humanos em ensaios para o desenvolvimento de cosméticos, além da comercialização e do transporte interestadual de cosméticos que tenham sido testados em animais não humanos. Apesar de não existir formalmente uma norma que proíba os testes de cosméticos em animais não humanos nos Estados Unidos da América, onze estados americanos já adotam a proibição da venda de cosméticos que tenham sido testados nestas condições (HUMAN SOCIETY INTERNATIONAL, 2023).

Idealizado em 2008 e reconhecido legalmente em 2012, o BraCVAM, (Centro Brasileiro para Validação de Métodos Alternativos), foi criado com o objetivo de consolidar normas internacionais na área de métodos alternativos e harmonizá-las com as normas nacionais, fornecendo os requisitos humanos e técnicos necessários à adoção destas metodologias no país. A necessidade de fortalecimento do Brasil no mercado internacional frente ao avanço da obrigatoriedade de implementação de métodos alternativos em outros países, aliada à possível redução de custos com testes de novos ingredientes e produtos, e a redução do número de animais não humanos utilizados em metodologias alternativas abriram as portas para o desenvolvimento de um novo mercado tecnológico no país, baseado na criação de modelos *in vitro*, a exemplo de países da Europa (ESKES *et al.*, 2009). Já a Rede Nacional de Métodos Alternativos (RENAMA), é composta por uma rede de laboratórios associados, públicos ou privados, que oferecem suporte em infraestrutura e recursos humanos, com o objetivo de auxiliar no desenvolvimento e na implementação de metodologias alternativas ao uso de animais não humanos, para que o país se torne independente tecnologicamente.

No Brasil, a Lei nº 11.794/2008, que regulamenta o uso científico de animais não humanos, criou o Conselho Nacional de Controle de Experimentação Animal (CONCEA) com competência para monitorar e avaliar a introdução de técnicas alternativas que substituam a utilização de animais não humanos em ensino e pesquisa, e as CEUAs institucionais, com competência para dar cumprimento e fiscalizar as determinações do CONCEA, expedidas por meio de suas Resoluções (BRASIL, 2008).

Atualmente, o CONCEA reconhece 41 métodos alternativos com a finalidade de substituir, reduzir e/ou refinar o uso de animais não humanos em pesquisa, além também de permitir a aplicação de outros métodos que estejam validados internacionalmente, mesmo que ainda não reconhecidos pelo CONCEA. As resoluções publicadas contendo os métodos validados estabelecem um prazo de cinco anos como limite para adequação e substituição do método original pelo alternativo. Entretanto, nenhuma orientação sobre fiscalização e aplicação de sanções em caso de inobservância da norma era indicada até 2022, quando foi publicada a RN nº 54/2022, que dita de forma expressa a obrigatoriedade da utilização dos métodos publicados nas resoluções, mantém o prazo de cinco anos para adequação e implementação do método e determina a aplicação de sanções em caso de descumprimento (BRASIL, 2022).

Somente em 2023 o CONCEA publicou, na RN nº 58, a proibição no país do uso de animais não humanos vertebrados em testes para “desenvolvimento e controle da qualidade de produtos de higiene pessoal, cosméticos e perfumes que utilizem em suas formulações ingredientes ou compostos com segurança e eficácia já comprovadas cientificamente” (BRASIL, 2023). Métodos alternativos que tenham sido validados nacional ou internacionalmente e sejam reconhecidos pelo CONCEA devem ser empregados, podendo também ser aplicada metodologia validada, ainda que não reconhecida pelo CONCEA.

O lapso temporal entre a obrigatoriedade legal imposta aos países da Comunidade Europeia e adotada no Brasil, ainda que métodos alternativos sejam reconhecidos e recomendados pelo CONCEA há quase uma década, revela o atraso na preocupação do país com políticas públicas que considerem moralmente animais não humanos e no tratamento ético devido a estes. Cabe ainda indagar se as propostas legais têm de fato preocupação com o tratamento ético destinado a animais não humanos, ou o atendimento de uma necessidade de adequação ao mercado internacional, uma vez que a proibição, em diversos países, da entrada de cosméticos testados em animais não humanos é uma realidade.

Tecnologias para substituição ao uso de animais não humanos

Ao longo das últimas décadas, metodologias diversas foram estudadas e validadas com o objetivo de reduzir ou substituir, em sua totalidade, a utilização de animais não humanos em pesquisa com o auxílio de organizações internacionais para esse fim, dentre elas o NC3Rs, o ECVAM, o ICCVAM, o *Japanese Center for the Validation of Alternative Methods* (JaCVAM), entre outros.

Considerando-se que a legislação ainda não proíbe de forma integral a utilização de animais não humanos em alguns ensaios, regulamentações preconizam como forma de refinamento a utilização de modelos menos sensíveis à dor ou com sistema nervoso pouco desenvolvido, como na utilização de embriões de *zebrafish*, ou peixes-zebra, com os quais podem ser estudados aspectos fisiológicos e mecanismos de doenças humanas. Estudos conduzidos com essa espécie, na fase embrionária, são considerados pelas diretivas da União Europeia como equivalentes a estudos *in vitro*, não necessitando de aprovação prévia de uma comissão de ética animal. Nos embriões desta espécie, é possível promover a mutação em mais de 10.000 genes codificadores de proteínas e criar uma grande quantidade de embriões transgênicos, capazes de mimetizar doenças em equivalência àsquelas induzidas em outros modelos de animais não humanos vertebrados (GEISLER *et al.*, 2017).

No Reino Unido, a utilização de *zebrafish* em procedimentos científicos envolvendo pesquisa básica, ambiental, testes de segurança de produtos farmacêuticos e outras substâncias e no desenvolvimento de tratamentos, entre outros ensaios, ocupou o segundo lugar (14%) em espécies mais utilizadas no ano de 2022, ficando atrás de camundongos (59%), de acordo o último relatório estatístico publicado em 2023 (STATISTICS OF SCIENTIFIC PROCEDURES ON LIVING ANIMALS, GREAT BRITAIN, 2022).

Tendo em vista que a substituição deve ser o principal objetivo, dentre o princípio dos 3Rs, para o tratamento ético e digno direcionado à totalidade de espécies de animais não humanos em pesquisa, métodos substitutivos vêm sendo constantemente validados ou desenvolvidos. Estes podem também ser denominados de “novas abordagens metodológicas” ou NAM, do inglês *new approach methodology*, utilizadas isoladamente ou em conjunto a fim de fornecer dados seguros sobre segurança de

substâncias (MADDEN *et al.*, 2020). Os métodos disponibilizados vão desde modelos matemáticos e de bioinformática a cultivos celulares 2D e estruturas que mimetizam o funcionamento de um órgão completo. Alguns destes são exemplificados e discutidos adiante.

Ensaio *in silico*

Modelagens ou testes *in silico* são os que utilizam tecnologia computacional para simular experimentos biológicos. Envolvem a modelagem molecular de substâncias que podem ser avaliadas, com uso de softwares, quanto ao seu comportamento na composição de fármacos, análise de riscos de compostos e em estudos de interações entre moléculas e organismos biológicos. São muito utilizados em testes de toxicidade de agrotóxicos, poluentes e fármacos. A predição para avaliação de risco utiliza modelos específicos desenvolvidos por meio de algoritmos, voltados a estudos de absorção, distribuição, metabolismo e excreção da substância, além da atividade biológica desta, com avaliação de potencial carcinogênico ou mutagênico, entre outros. Testes *in silico* para toxicidade de substâncias químicas são considerados tão ou mais eficientes que ensaios *in vitro* ou *in vivo*, além de apresentarem menor custo e redução no tempo de resposta (ALVES; STREIT; PIZZOLATO, 2023).

Medicamentos como o DSP-1181, para tratamento de transtorno obsessivo-compulsivo, ou o DSP-0038, utilizado para tratar psicose na doença de Alzheimer são exemplos de fármacos projetados em um período de aproximadamente 12 meses com utilização de tecnologia *in silico*. Quando aplicado às metodologias tradicionais, o prazo desde a triagem de substâncias até os testes pré-clínicos pode levar de 4 a 6 anos, tempo menor quando comparado às metodologias convencionais, com uso de animais não humanos, as quais podem aumentar este período para mais de 10 anos (GORZALCZANY; RODRIGUEZ BASSO, 2021).

Método *in vitro*

Testes *in vitro* são também bastante utilizados para prever a toxicidade de substâncias químicas e medicamentos. Nesta metodologia, células de animais humanos podem ser cultivadas de forma bidimensional (2D), diretamente em placas ou

garrafas contendo meio de cultivo, sob condições controladas que podem ser modificadas para estudar o perfil de expressão gênica ou o comportamento destas de acordo com as modificações impostas ao ambiente de cultivo. Apesar de serem utilizadas para testes rápidos de triagem, as culturas 2D apresentam limitações por não reproduzirem com fidelidade o ambiente fisiológico tridimensional necessário à uma avaliação mais profunda da cinética e bioquímica da substância estudada (LEE *et al.*, 2022).

Cultivos celulares tridimensionais são capazes de mimetizar a organização e arquitetura de um órgão ou sistema fisiológico vivo e produzir resultados precisos quando comparados a ensaios *in vivo*. Nesta metodologia, células de animais humanos cultivadas sem aderência a uma superfície se proliferam e se autoagregam, denominados de esferoides, produzindo matriz extracelular e proporcionando a interação célula-célula em um ambiente mais próximo do que se observa nas respostas celulares *in vivo*. Esferoides podem ser desenvolvidos com diferentes tipos celulares, incluindo células-tronco, e em tamanhos distintos, dependendo do aporte inicial de células. A diferenciação em organoides, proliferação e sobrevivência celular, além da expressão gênica no ambiente tridimensional (3D) se assemelha às mesmas funções observadas nos tecidos vivos, o que possibilita a redução da “falha translacional” e o desenvolvimento de ensaios personalizados.

O estudo de doenças como o câncer pode ser facilitado nesta abordagem, uma vez que é possível cultivar células retiradas do tumor do paciente, as quais são digeridas enzimaticamente ou por processos mecânicos, e cultivadas. Os tumoroides obtidos, quando cultivados sob condições que beneficiam preferencialmente o crescimento de células tumorais em comparação ao crescimento de células normais, mantêm suas características preservadas mesmo após várias passagens em cultura. O ambiente favorece intervenções para expressão ou supressão de genes em estudos terapêuticos e de metástases, bem como o co-cultivo de tumoróides com células do sistema imune, com pesquisas favoráveis em estudos de progressão tumoral e tratamentos individualizados. Apesar de ser uma tecnologia recente e que carece ainda de aprimoramento, apresenta-se como promissora em estudos de tumorigênese e na aplicação de uma medicina personalizada (XU *et al.*, 2022).

O estudo de outras doenças também é otimizado com o uso do cultivo celular 3D, o qual viabiliza a modulação de variáveis para aprimorar estudos moleculares com maior reprodutibilidade, já que os esferoides formados pela agregação celular apresentam acesso diferenciado a oxigênio e nutrientes, sendo este menor quanto mais próximo da zona central do esferoide (BÉDARD *et al.*, 2020).

Dispositivos microfluidicos ou *organ-on-a-chip* são exemplos de cultivos celulares tridimensionais desenvolvidos em um dispositivo geralmente à base de um polímero, podendo ou não ser eletrônico, com perfusão de fluidos que mimetizam o metabolismo de células de um determinado órgão ou de sistemas fisiológicos integrados, arquitetados em tamanho reduzido. Permitem não somente o estudo da interação entre células a partir da alteração de variáveis, mas também da avaliação da resposta celular ou tecidual frente à exposição de compostos químicos, fármacos, entre outros.

Esses dispositivos podem ser utilizados em conjunto, isto é, simulando a função de dois sistemas ou órgãos em associação, como no caso do *two-organ-chip*. Através de um acoplamento mecânico, em lâmina, presença de microcanais e bombas peristálticas que proporcionam a perfusão de fluidos ou meios de cultivo, é possível simular a absorção intestinal com posterior direcionamento para o fígado, em um sistema de cultivo de tecidos do intestino e fígado, por exemplo (MARIN; PAGANI, 2018).

Quando dois ou mais órgãos são interconectados em um sistema deste tipo, são denominados de *multi-organ-chips*. A tecnologia *body-on-a-chip* ou *human-on-a-chip* prevê a integração de até dez órgãos diferentes, viabilizando a interação e o comportamento celular em resposta a variações químicas e mecânicas nos diferentes tecidos, além de auxiliar no desenvolvimento de novos alvos para medicamentos e da medicina personalizada com seleção de doses destinadas para cada paciente. Assim, esse modelo é capaz de mimetizar de forma mais realista - quando comparados à pesquisa utilizando animais não humanos -, respostas celulares a doenças e à eficácia de tratamento. Por serem tecnologias muito recentes, possuem algumas restrições, como a dificuldade de se manter co-culturas por longos períodos, assim como a necessidade de se aprimorar meios de cultivo que sejam compatíveis para utilização em diferentes sistemas (SYAMA; MOHANAN, 2021).

Bioimpressão de tecidos

Definida como impressão por empilhamento de células ou outros tecidos biológicos por meio da adaptação de impressoras 3D, os tecidos obtidos são utilizados em testes de toxicidade de substâncias ou como alternativa ao transplante de tecidos e órgãos, como na produção de córneas artificiais. Para a reconstrução do tecido de interesse, são capturadas imagens de tomografia computadorizada ou ressonância magnética, as quais são utilizadas como modelo. Posteriormente, a bioimpressão propriamente dita é processada com impressoras de tinta gota a gota ou jato de tinta, modificadas para esta função, utilizando-se células do paciente ou material sintético ou biocompatível previamente cultivado. Estes são impressos com uso de biotintas constituídas por biogel. Como última etapa, o protótipo gerado é maturado em biorreator, o qual promove a proliferação e diferenciação do tecido de interesse (É *et al.*, 2020). A tecnologia de bioimpressão também pode ser executada a laser; nesta, a célula contendo biopolímero ou biotina aderida a uma superfície absorve energia do laser, é vaporizada e a bolha formada projeta uma gota de biotinta, a qual é depositada em um substrato para o arranjo da camada celular.

A bioimpressão permite produzir miniaturas de tecidos ou órgãos que requerem pouca vascularização para utilização em ensaios de toxicidade ou de desenvolvimento de novos medicamentos, além de sua aplicação no treinamento de técnicas cirúrgicas. O avanço tecnológico na engenharia de tecidos pode permitir que, no futuro, órgãos e tecidos bioimpressos possam ser utilizados em transplantes, com baixa probabilidade de rejeição (OLIVEIRA *et al.*, 2017).

Obstáculos para a aplicação de métodos substitutivos

Se muitos dos métodos substitutivos demonstram ser reconhecidamente mais eficazes que os modelos animais usualmente empregados, e se a ética animal em experimentação é um tema regulamentado e cada vez mais debatido, por que não se observa a aplicação concreta e a expansão destes métodos nos centros de pesquisa?

Diferentemente do que ocorre com métodos substitutivos em ensino, os quais não necessitam de validação para sua imediata implementação (MCTI, 2023),

argumenta-se sobre o alto custo para seu desenvolvimento e a necessidade de cumprimento de várias etapas para a validação de uma metodologia substitutiva em pesquisa.

Para o segmento industrial na área de cosméticos, produtos de higiene e correlatos, a obrigatoriedade de utilização de outros métodos em substituição aos animais não humanos impulsionou uma corrida para a aquisição de metodologias voltadas ao atendimento da RN nº 58/2023 do CONCEA, muitas destas patenteadas por empresas de tecnologia que vislumbram normas cada vez mais restritivas quanto ao uso de animais não humanos em pesquisa. Visando a observância da legislação, o alcance do mercado internacional e a aceitação pela população que, nos dias hoje, busca de forma mais consciente consumir produtos que não tenham sido testados em animais não humanos, o investimento de indústrias farmacêuticas e de cosméticos para a aplicação de métodos substitutivos acaba por se tornar uma prática rentável e que eleva o senso de respeito pela população (Consumidor Moderno, 2023).

Instituições públicas de pesquisa, que muitas vezes contam com verbas restritas do Governo ou precisam concorrer a bolsas de financiamento para seus projetos, acabam por direcionar seus gastos, excluindo-os da aplicação em metodologias substitutivas, uma vez que não são de execução obrigatória para todos os testes em animais não humanos. Aliado a isso, o fato de não existir ainda no país programas eficientes que custeiem o desenvolvimento destas metodologias dentro das instituições públicas, e de algumas revistas solicitarem que testes adicionais sejam realizados em animais não humanos para validar os resultados obtidos nos ensaios substitutivos, para fins de publicação, em vez de estimular publicações que incluam práticas experimentais éticas, desestimula a aplicação de recursos nesse sentido (SILVA; CORRÊA, 2020).

O CONCEA, órgão responsável por monitorar e avaliar a introdução de métodos alternativos ao uso de animais não humanos no país e estimular a adoção do princípio dos 3Rs definidos por Russel & Burch deliberou, conforme Ata da 12ª reunião extraordinária ocorrida em dezembro de 2022, sobre proposta de Resolução Normativa acerca de testes alternativos ao uso de animais em produtos de higiene pessoal,

perfumes ou cosméticos¹. Por nove votos a dois, a segunda minuta apresentada, que possibilita a aplicação de métodos alternativos reconhecidos em testes visando ao desenvolvimento de novos produtos de higiene pessoal, cosméticos ou perfumes que utilizem em suas formulações ingredientes ou compostos cuja segurança ou eficácia não tenham sido comprovadas foi aprovada em detrimento da primeira minuta, que previa a proibição total do uso de animais não humanos. Esta deu origem à publicação da RN nº 58/2023.

O banimento de testes em animais não humanos para o segmento industrial de cosméticos e produtos correlatos foi previsto no Projeto de Lei da Câmara (PLC) nº 70, de 2014, e aprovado pelo Plenário do Senado Federal em dezembro de 2022, o qual propôs emenda à Lei 11.794/2008, para dispor sobre a vedação da utilização de animais não humanos em atividades de ensino, pesquisa e testes laboratoriais com substâncias para o desenvolvimento de produtos de uso cosmético em animais humanos, e aumento dos valores de multa nos casos de violação dos dispositivos. Sobre este, o CONCEA emitiu, em 2016, parecer contrário, alegando que o próprio deveria arbitrar sobre possíveis exceções quanto à proibição do uso de animais não humanos em testes. No entanto, no mesmo parecer o CONCEA admitiu que, para testes de segurança de substâncias desconhecidas, ensaios pré-clínicos poderiam ser necessários, mas informou que estes representavam a minoria e que já eram desenvolvidos com metodologias alternativas, tanto no Brasil quanto no exterior.

Se o CONCEA acompanhava a tramitação do PLC nº 70/2014² e a experiência bem-sucedida em outros países com o banimento de testes de segurança na indústria de cosméticos, indaga-se por que não se colocou na vanguarda da discussão para a abolição do uso de animais não humanos nestes testes e por que se posicionou contrariamente à proibição deles, desestimulando o uso de ensaios *in vitro* para substâncias desconhecidas, já utilizados em larga escala internacionalmente? Cabe

¹ Ata da 12ª reunião extraordinária do CONCEA, disponível em: <https://www.gov.br/mcti/pt-br/composicao/conselhos/concea/arquivos/arquivo/atas-das-reunioes-do-concea/ata-12-re.pdf>

² Projeto de Lei da Câmara nº 70, de 2014, disponível em: https://legis.senado.leg.br/sdleg-getter/documento?dm=5071137&ts=1675164016297&disposition=inline&_gl=1*1hea00j*_ga*Mjk2MTUwMTA1LjE2OTc3MzY3MzE.*_ga_CW3ZH25XMK*MTcwMTc5ODc2OS4xLjAuMTcwMTc5ODc2OS4wLjAuMA

menção que a reunião extraordinária para discussão da publicação da Resolução normativa nº 58/2023, a qual versa sobre o tema, ocorreu paralelamente à aprovação do PLC nº 70/2014, que aguarda votação do plenário da Câmara dos Deputados e que, em consulta pública, teve 8.909 votos favoráveis contra 662 votos contrários à proposta.

A CEUA, braço do CONCEA dentro das instituições, possui como atribuição orientar pesquisadores e fiscalizar projetos aprovados em concordância com as normas expedidas pelo órgão regulamentador ficando, então, limitada quanto à cobrança para a adoção de métodos substitutivos. Além disso, esbarram, especialmente nas instituições públicas de pesquisa, com alegações apresentadas por pesquisadores, ou até mesmo pelo responsável legal, de que a tecnologia substitutiva não pode ser financiada, ou de que a instituição já possui estrutura voltada à criação de animais não humanos para experimentação, as quais muitas vezes são suficientes para a aprovação dos protocolos e recusa para a transição de metodologias. Como o CONCEA apenas incentiva, mas não exige a substituição de animais não humanos em testes, restringindo esta obrigatoriedade aos segmentos industriais já mencionados, muitos pesquisadores simplesmente não se incomodam em permanecer instrumentalizando animais.

A pandemia de COVID-19 acabou por reforçar na mídia o discurso científico sobre a necessidade de utilização de animais não humanos para estudos de desenvolvimento de vacinas, ainda que algumas destas tenham sido desenvolvidas sem a utilização de experimentação animal. Apesar da alegação de que camundongos e ratos são os modelos mais adequados aos estudos em imunologia e neurologia, utilizaram-se inúmeras espécies animais como moscas das frutas, peixes-zebra (*zebrafish*) e até mesmo primatas sob o argumento de que diferentes modelos responderiam sobre diferentes aspectos fisiopatológicos e de transmissão da COVID-19, o que acabou não se confirmando (KIANI *et al.*, 2022).

Considerando-se ainda que um lapso temporal de 10 anos ocorreu entre União Europeia e Brasil para que a proibição do uso de animais não humanos em testes de segurança na indústria de cosméticos se tornasse uma realidade, e que o desenvolvimento de tecnologias para o estudo de doenças complexas como o câncer e

doenças neurológicas é ainda incipiente, presume-se que o cenário no qual a adoção de métodos substitutivos seja obrigatória para estes estudos e para o desenvolvimento de novas terapias no Brasil não é dos mais promissores.

O que é possível fazer para modificar este panorama?

A utilização de animais não humanos em pesquisa possibilitou a aquisição de conhecimento nas áreas da fisiologia e da fisiopatologia, visando o desenvolvimento de tratamentos voltados à saúde de animais humanos e não humanos. No entanto, a experimentação animal vem sendo alvo de questionamentos, uma vez que falhas em estudos clínicos para o desenvolvimento de medicamentos têm aumentado, mesmo que resultados satisfatórios tenham sido obtidos em ensaios pré-clínicos. Para as drogas que são aprovadas em testes clínicos, algumas apresentam efeitos tóxicos severos após seu uso, ainda que estes não tenham sido detectados em testes com animais não humanos, acarretando a morte de pessoas, a retirada destas drogas do mercado e inúmeros processos contra os laboratórios fabricantes na tentativa por uma reparação judicial (VAN NORMAN, 2019). Pode-se dizer, então, que a justificativa utilizada para que se continue empregando animais não humanos em pesquisa é, no mínimo, contestável e precisa ser revista em termos de relação custo x benefício, considerando-se que o lucro é o propósito maior das grandes indústrias farmacêuticas.

Contrariando o que se declara sobre o alto custo para o desenvolvimento, validação e aquisição de metodologias substitutivas ao uso de animais não humanos, muito tempo e dinheiro são desperdiçados nos ensaios de toxicidade para aprovação de substâncias terapêuticas e produtos químicos, sem a garantia de que estes irão passar da fase pré-clínica. Os mesmos testes, elaborados em ambiente *in vitro* podem custar de 1,5 a 30 vezes menos quando comparados a testes estabelecidos em animais não humanos³. A desvantagem é que a maioria dos ensaios que hoje podem substituir o uso de animais não humanos por completo reside no campo da toxicologia. Ao mesmo tempo que se dispõe de metodologias alternativas ao uso de animais não humanos para determinados ensaios, o hiato existente para outros testes acaba por

³ Custos para testes com e sem utilização de animais não humanos, disponível em: https://www.hsi.org/news-resources/time_and_cost/

não diminuir o número de animais não humanos, que permanecem sendo expressivamente utilizados, especialmente na pesquisa básica e na construção de modelos geneticamente modificados voltados a estudos de doenças específicas (MEIGS *et al.*, 2018).

Metodologias desenvolvidas e validadas internacionalmente, quando implementadas internamente, demandam insumos importados que podem não chegar ao país por restrições burocráticas e alfandegárias, além da falta de incentivo financeiro para que ocorram. O que se verifica hoje em pesquisa é que reagentes e insumos podem levar até seis meses para serem liberados ao destinatário, muitos destes recebidos já com data de validade expirada. A ANVISA, órgão que regula a produção e o consumo de produtos submetidos à vigilância sanitária, neles inclusos medicamentos, agrotóxicos e cosméticos aprovou, em julho de 2022, 17 métodos alternativos validados pelo CONCEA e que são utilizados nas petições para registros e controle de serviços e produtos sujeitos a vigilância sanitária (ANVISA, 2022). A ANVISA está também presente em portos, aeroportos e fronteiras, realizando o controle sanitário de produtos sob sua fiscalização. Por ser um órgão mais focado para a regulação industrial, acaba por se afastar do meio científico e do ambiente acadêmico, os quais também não possuem acesso à agência regulatória. Falhas nesta interlocução, que deveria ser permanente, dificulta o avanço para a aceitação e aplicação de metodologias substitutivas, já que testes pré-clínicos em animais não humanos permanecem sendo utilizados para demonstrar a segurança e eficácia de novos tratamentos antes que a pesquisa em animais humanos seja realizada, ainda que a Resolução n° 466/2012, do Conselho Nacional de Saúde, autorize a utilização de outros modelos experimentais (BRASIL, 2012).

Ainda que se faça necessário o incentivo por parte do poder público para o financiamento de pesquisas voltadas à validação de metodologias substitutivas e a apropriação, pelo CONCEA, do protagonismo para ampliação dos debates éticos no meio acadêmico e científico, a percepção ética de pesquisadores frente à vulnerabilidade animal é um dos pontos-chave para aplicação de métodos substitutivos em pesquisa. Muitos ainda possuem discernimento limitado quanto à sentiência animal, desconsiderando-os moralmente, ou simplesmente não se importando em

instrumentalizá-los, uma vez que estes permanecem gerando resultados, ainda que estes possam não ser reprodutíveis em animais humanos. A aplicação dos princípios de refinamento e redução de animais não humanos nos protocolos experimentais submetidos às CEUAs parece ser suficiente, tanto para pesquisadores como para a CEUA, para que seja caracterizado o uso ético e racional de animais não humanos, quando o que se deveria almejar é a substituição total de seu uso e a inserção destes na esfera de moralidade do animal humano. Além disso, existe uma tendência no meio científico de não se publicar estudos com resultados neutros ou negativos, levando à suposição errônea de que ensaios com resultados positivos e achados significativos são mais frequentes, denominado de viés de publicação (VAN DER WORP *et al.*, 2010).

O CONCEA possui em sua página na internet um repositório contendo métodos substitutivos em ensino, ao quais são de uso voluntário. Estes são catalogados e disponibilizados após submissão ao órgão, pelos pesquisadores responsáveis, das metodologias criadas. O CONCEA informa não se responsabilizar pelos resultados obtidos, uma vez que não reconhece ou valida os métodos, mas cumpre com o propósito de incentivar a redução do número de animais não humanos utilizados em ensino, ao criar esse canal informativo de livre acesso e fomento. A criação, de forma similar, de um repositório para as metodologias substitutivas validadas para pesquisa seria de grande utilidade para otimizar o acesso a estas, firmar o compromisso governamental com o princípio da substituição e incentivar a aplicação e a pesquisa por novas metodologias. Mecanismos de busca que facilitam o acesso a este tipo de informação, como divisão dos ensaios por categorias ou temas auxiliaria responsáveis por pesquisa e representantes de CEUAs na avaliação e orientação quanto à metodologia adequada ou obrigatória – a depender da pesquisa submetida à aprovação – que deve ser considerada no tratamento ético destinado a animais não humanos em pesquisa.

Considerações finais

Muito se discute sobre os custos e a dificuldade de acesso a insumos e tecnologias necessárias à substituição de animais não humanos em pesquisa, e pouco

sobre os prejuízos advindos do cancelamento de projetos para o desenvolvimento de novas drogas e substâncias – devido às altas taxas de fracasso em testes pré-clínicos – ou da retirada do mercado de drogas já comercializadas, em consequência dos efeitos adversos detectados posteriormente. Aliado a isso, permanece a insuficiência do debate ético sobre o uso de animais não humanos em pesquisa, no qual estes são desconsiderados moralmente, notoriamente instrumentalizados e, sem poder de escolha, são vulnerados e sofrem diretamente com o tratamento ao qual são submetidos.

A moralidade das ações no meio científico, e não o viés econômico, deveria ser o cerne da discussão para a substituição do uso de animais não humanos em pesquisa, uma vez que a fidelidade ao princípio ético da substituição (*replacement*) deve se sobrepor aos princípios de redução e refinamento, os quais não resolvem o debate sobre como tratamos animais não humanos em pesquisa no país. Uma vez que a substituição seja reputada como meta principal do princípio dos 3Rs, inevitavelmente o problema relacionado ao uso de animais não humanos em pesquisa irá desaparecer na medida em que adequações serão exploradas e se tornarão obrigatórias.

A criação do CONCEA e das CEUAs institucionais alavancou, de forma incontestável, o debate sobre ética animal e forçou a adequação de centros de pesquisa às normas regulamentadoras na área. Entretanto, percebem-se situações em que ainda é necessário a provocação do CONCEA para que políticas públicas destinadas à proteção do animal não humano em experimentos sejam priorizadas. Por ser um órgão normativo, o CONCEA deve se apropriar de sua importância, se aproximar das instituições de pesquisa e trabalhar simultaneamente discussão e formação moral compassiva com animais não humanos, ampliando a divulgação e o estímulo ao compartilhamento de métodos substitutivos e à necessidade urgente de se tratar com dignidade animais não humanos de quaisquer espécies.

Considerando que a agenda governamental do país prega pelo desenvolvimento sustentável, incluindo proteção da biodiversidade e das espécies de animais não humanos, sem exceção, deve-se então priorizar o aceleração do desenvolvimento e da autonomia tecnológica para que projetos que se enquadrem neste propósito, como aqueles que versam sobre a substituição de animais não humanos em testes de

segurança de medicamentos e produtos em geral sejam financiados, divulgados e tenham sua implementação garantida.

Referências

ALVES, M. S., STREIT, L., PIZZOLATO, T. M. Utilização de modelos in sílico para avaliação da toxicidade de resíduos de agrotóxicos, fármacos e metabólitos em águas naturais. *Química Nova* [Internet]. 2023;46(9):881–9. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/qn/a/97k5GMpKzFmqwWfYJv7hTXk/#>. Acesso em 11 de novembro de 2023.

ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Anvisa reúne diversos setores para discutir métodos alternativos ao uso de animais. 2022. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2016/anvisa-reune-diversos-setores-para-discutir-metodos-alternativos-ao-uso-de-animais>. Acesso em 09 de dezembro de 2023.

BÉDARD, P. *et al.* Innovative Human Three-Dimensional Tissue-Engineered Models as an Alternative to Animal Testing. *Bioengineering* (Basel). 2020;7(3):115. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7552665/>. Acesso em 23 de novembro de 2023.

BRASIL. CONCEA. Resolução nº 54, de 10 de janeiro de 2022. Dispõe sobre o reconhecimento de métodos alternativos ao uso de animais em atividades de ensino e pesquisa científica e dá outras providências. Disponível em: <https://www.in.gov.br/web/dou/-/resolucao-normativa-concea-n-54-de-10-de-janeiro-de-2022-374148642>. Acesso em 19 de outubro de 2023.

BRASIL. CONCEA. Resolução nº 58, de 24 de fevereiro de 2023. Dispõe sobre a proibição do uso de animais vertebrados, exceto seres humanos, em pesquisa científica, desenvolvimento e controle de produtos de higiene pessoal, cosméticos e perfumes que utilizem em suas formulações ingredientes ou compostos com segurança e eficácia já comprovadas cientificamente e dá outras providências. Disponível em: <https://www.in.gov.br/en/web/dou/-/resolucao-n-58-de-24-de-fevereiro-de-2023-466792333>. Acesso em 19 de outubro de 2023.

BRASIL. Lei nº 11.794, de 8 de outubro de 2008. Regulamenta o inciso VII do § 1o do art. 225 da Constituição Federal, estabelecendo procedimentos para o uso científico de animais; revoga a Lei no 6.638, de 8 de maio de 1979; e dá outras providências. Disponível em: http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_ato2007-2010/2008/lei/l11794.htm. Acesso em 19 de outubro de 2023.

BRASIL. Resolução nº 466, de 12 de dezembro de 2012. Aprova diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos. Brasília, Ministério da Saúde, Conselho Nacional de Saúde, 2013. Disponível em:

<https://conselho.saude.gov.br/resolucoes/2012/Reso466.pdf>. Acesso em 23 de janeiro de 2024.

Consumidor Moderno. Proibição de testes de cosméticos em animais atende desejo de consumidoras. Março de 2023. Disponível em: <https://consumidormoderno.com.br/proibe-teste-animais-cosmeticos/>. Acesso em 30 de abril de 2024.

DOKE, S. K.; DHAWALE, S. C. Alternatives to animal testing: a review. *Saudi Pharmaceutical Journal*, Volume 23, Issue 3, 2015, pages 223-229. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1319016413001096>. Acesso em 10 de outubro de 2023.

É, G. D. N. D. *et al.* Bioimpressão 3D de tecidos e órgãos: uma prospecção tecnológica. *Cadernos de Prospecção*. Salvador, v. 13, n. 5, p. 1383-1393. 2020. Disponível em: <https://periodicos.ufba.br/index.php/nit/article/view/33571/23037>. Acesso em 28 de novembro de 2023.

ECOPORTAL. Chile proíbe testes em animais. 2024. Disponível em: <https://www.ecoportal.net/pt/temas-especiales/animales/testeo-en-animales/>. Acesso em 02 de maio de 2024.

ESKES, C. *et al.* Proposal for a Brazilian Centre on Alternative Test Methods. *ALTEX - Alternatives to animal experimentation*, [S. l.], v. 26, n. 4, p. 303–306, 2009. Disponível em: https://www.incqs.fiocruz.br/images/stories/incqs/bracvam/BraCVAM__Altex_2009.pdf. Acesso em 24 de outubro de 2023.

EURL ECVAM Activities. *Alternatives to Laboratory Animals*. 2021;49(6):229-234. Disponível em: https://journals.sagepub.com/doi/full/10.1177/02611929211063560?rfr_dat=cr_pub++0pubmed&url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Acrossref.org. Acesso em 17 de outubro de 2023.

EUROPEAN COMMISSION. Ban on animal testing. [cited 2019 October]. Disponível em: https://ec.europa.eu/growth/sectors/cosmetics/animal-testing_en. Acesso em 16 de novembro de 2023.

GEISLER, R. *et al.* Archiving of zebrafish lines can reduce animal experiments in biomedical research. *EMBO reports*, 18: 1-2, 2017. Disponível em: <https://www.embopress.org/action/showCitFormats?doi=10.15252%2Fembr.201643561>. Acesso em 24 de outubro de 2023.

GORZALCZANY, S. B.; RODRIGUEZ BASSO, A. G. Strategies to apply 3Rs in preclinical testing. *Pharmacology Research & Perspectives*. 2021;9(5):e00863. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8491455/>. Acesso em 21 de novembro de 2023.

HUMANE SOCIETY INTERNATIONAL. Celebrity advocates lobby Congress to pass the Humane Cosmetics Act. 2023. Disponível em: <https://www.hsi.org/news-resources/celebrity-advocates-lobby-congress-to-pass-the-humane-cosmetics-act/>. Acesso em 3 de fevereiro de 2024.

KIANI, A. K. *et al.* Ethical considerations regarding animal experimentation. *Journal of Preventive Medicine and Hygiene*. 2022;63(2 Suppl 3): E255–E266. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9710398/>. Acesso em 8 de dezembro de 2023.

LEE, S. *et al.* Alternative experimental approaches to reduce animal use in biomedical studies. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 68: 103-131, 2022. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1773224722000405>. Acesso em 30 de novembro de 2023.

LEENARS, C. H. C. *et al.* Animal to human translation: a systematic scoping review of reported concordance rates. *Journal of Translational Medicine*. 2019;17(1):223. <https://translational-medicine.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12967-019-1976-2>. Acesso em 3 de outubro de 2023.

MADDEN, J. C. *et al.* A Review of in silico tools as alternatives to animal testing: principles, resources and applications. *Alternatives to Laboratory Animals*. 2020;48(4):146-172. Disponível em: <https://journals.sagepub.com/doi/full/10.1177/0261192920965977>. Acesso em 10 de outubro de 2023.

MARIN, T. M.; PAGANI, E. Sistemas microfisiológicos compostos por organoides humanos em dispositivos microfluídicos: avanços e desafios. *Vigilância Sanitária em Debate*, vol. 6, núm. 2, pp. 74-91, 2018. Disponível em: <https://www.redalyc.org/journal/5705/570562984011/html/>. Acesso em 12 de dezembro de 2023.

MCTI. Ministério da Ciência, Tecnologia e Inovação. Repositório de métodos substitutivos ao uso de animais em ensino do CONCEA. 2023. Disponível em: <https://www.gov.br/mcti/pt-br/composicao/conselhos/concea/paginas/repositorio/repositorio-de-metodos-substitutivos-ao-uso-de-animais-em-ensino-do-concea>. Acesso em 8 de dezembro de 2023.

MEIGS, L. *et al.* Animal testing and its alternatives - the most important omics is economics. *ALTEx*, 2018; 35: 275. Disponível em: <https://www.altex.org/index.php/altex/article/view/1134/1131>. Acesso em 8 de dezembro de 2023.

NC3Rs. Who we are. National centre for the replacement refinement & reduction of animals in research. 2023. Disponível em <https://www.nc3rs.org.uk/who-we-are>. Acesso em 11 de novembro de 2023.

OLIVEIRA, N. A. *et al.* Bioimpressão e produção de mini-órgãos com células tronco. *Pesquisa Veterinária Brasileira*. 2017; 37:1032-9. Disponível em <https://www.scielo.br/j/pvb/a/W9zfJHDMRhWmCYHRGfwGwwp/?lang=pt#>. Acesso em 30 de novembro de 2023.

SEOK, J. *et al.* Genomic responses in mouse models poorly mimic human inflammatory diseases. *Proceedings of the National Academy of Science*. U S A. 2013;110(9):3507-3512. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3587220/>. Acesso em 3 de outubro de 2023.

SILVA, R. J.; TAMBURIC, S. A state-of-the-art review on the alternatives to animal testing for the safety assessment of cosmetics. *Cosmetics*. 2022; 9(5):90. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2079-9284/9/5/90>. Acesso em 19 de outubro de 2023.

SILVA, T. T.; CORRÊA, M. C. D. V. Inovação biomédica e ética: técnicas substitutivas na experimentação animal. *Revista Bioética (Impr.)*. 2020; 28 (4): 674-82. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/bioet/a/v7DM3HrLjjKYYPrZy8nz3Cs/>. Acesso em: 4 de janeiro de 2024.

SYAMA, S. K.; MOHANAN, P. Microfluidic based human-on-a-chip: A revolutionary technology in scientific research. *Trends in Food Science & Technology*. 2021, 110(4). Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0924224421001564>. Acesso em 28 de novembro de 2023.

STATISTICS OF SCIENTIFIC PROCEDURES ON LIVING ANIMALS, GREAT BRITAIN: 2022. National Statistics, GOV.UK, 2023. Disponível em: <https://www.gov.uk/government/statistics/statistics-of-scientific-procedures-on-living-animals-great-britain-2022/statistics-of-scientific-procedures-on-living-animals-great-britain-2022>. Acesso em 24 de outubro de 2023.

U.S. FOOD AND DRUG ADMINISTRATION. FDA. Animal Testing and Cosmetics. 2022. Disponível em: <https://www.fda.gov/cosmetics/product-testing-cosmetics/animal-testing-cosmetics>. Acesso em 13 de outubro de 2023.

VAN DER WERP, H. B. *et al.* Can animal models of disease reliably inform human studies? *PLoS Medicine*. 2010;7(3):e1000245. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2846855/>. Acesso em 5 de outubro de 2023.

VAN NORMAN, G. Limitations of Animal Studies for Predicting Toxicity in Clinical Trials: Is it Time to Rethink Our Current Approach? *Journal of American College of Cardiology Basic to Translational Science*. 2019 Nov, 4 (7) 845–854. Disponível em:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6978558/>. Acesso em 2 de fevereiro de 2024.

WADMAN, M. *FDA no longer needs to require animal tests before human drug trials*. Science. 2023. Disponível: <https://www.science.org/content/article/fda-no-longer-needs-require-animal-tests-human-drug-trials>. Acesso em 2 de fevereiro de 2024.

XU *et al.* Tumor organoids: applications in cancer modeling and potentials in precision medicine. *Journal of Hematology & Oncology*. 2022;15(1):58. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9103066/>. Acesso em 12 de dezembro de 2023.

CONCLUSÕES

As Comissões de ética no uso de animais foram criadas com o intuito de orientar, aprimorar e fiscalizar a utilização de animais não humanos em pesquisa e ensino, em consonância com as regulamentações e orientações do CONCEA. Entretanto, mesmo após mais de dez anos da obrigatoriedade de sua implementação nos estabelecimentos credenciados pelo órgão normativo, ainda é possível se deparar com inúmeros desafios, que prejudicam ou até mesmo impedem o uso ético de animais não humanos, para fins científicos.

O funcionamento de uma comissão de ética animal depende não apenas de sua constituição formal, mas do reconhecimento por parte da instituição à qual ela faz parte em nível de Direção bem como pelos pesquisadores que apresentarão à mesma seus projetos, para avaliação. É preciso compreender que a CEUA possui o propósito primordial de proteger a vida de animais não humanos para que não sejam utilizados em vão, sem os devidos cuidados aos quais possuem direito, ou para atender interesses diversos daqueles aos quais deveriam ser estritamente utilizados.

Para que representantes de CEUA possam desempenhar seus papéis, estes devem se sentir protegidos e confortáveis em seus julgamentos e discussões, livres de quaisquer ameaças, assédio moral e desamparo legal ou institucional. Do contrário, uma percepção de invisibilidade pode se instaurar, desmotivando o trabalho da comissão e criando a ideia de que a CEUA é vista como um obstáculo à execução de projetos de pesquisa. Para evitar isso, o CONCEA deve incluir o problema do conflito de interesses em suas regulamentações e conduzir para as soluções possíveis, promover debates e capacitação em ética a membros de CEUA e manter contato direto e frequente com as coordenações das comissões e diretorias dos estabelecimentos credenciados no órgão, a fim de promover a conscientização sobre a importância do trabalho da CEUA.

Visando a fidelidade ao princípio ético da substituição, o qual deve se sobrepor aos princípios de redução e refinamento, muito se discute sobre os custos e a dificuldade de acesso a insumos e tecnologias necessárias, e pouco sobre os prejuízos

advindos do cancelamento de projetos para o desenvolvimento de novas drogas e substâncias ou da retirada do mercado de drogas já comercializadas, em consequência dos efeitos adversos detectados posteriormente. Aliado a isso, permanece a insuficiência do debate ético sobre o uso de animais não humanos em pesquisa, no qual estes são desconsiderados moralmente, notoriamente instrumentalizados e, sem poder de escolha, são vulnerados e sofrem diretamente com o tratamento ao qual são submetidos. Uma vez que a substituição seja reputada como meta principal do princípio dos 3Rs, inevitavelmente o problema relacionado ao uso de animais não humanos em pesquisa irá desaparecer na medida em que adequações serão exploradas e se tornarão obrigatórias.

Mais do que regular ou normatizar, é necessário conscientizar pesquisadores de que animais não humanos são seres sencientes, precisam ser considerados moralmente e respeitados em seus direitos básicos. Para isso, faz-se necessário alcançar toda a cadeia de profissionais envolvidos na criação e no uso científico de animais não humanos, que devem estar comprometidos com este objetivo. A moralidade das ações envolvendo a utilização de animais não humanos deve ser constantemente debatida e aprimorada, com o comprometimento dos responsáveis pela elaboração de regulamentações e a participação direta de profissionais da Bioética e da Ética animal, com a finalidade de enriquecer o debate ético.

REFERÊNCIAS

ASPCA. History of the ASPCA, 2024. Disponível em <https://www.asPCA.org/about-us/history-of-the-asPCA>. Acesso em 23 de janeiro de 2024.

BENTHAM, J. *An Introduction to the Principles of Morals and Legislation*. London: Printed for W. Pickering, v.2, 1822, 279 p.

BEZERRA, F. A. S. L. Igualdade para os animais: especismo e sofrimento animal sob a perspectiva utilitarista singeriana. Jusbrasil.com.br, 2012. Disponível em: <https://jus.com.br/artigos/21412/igualdade-para-os-animais-especismo-e-sofrimento-animal-sob-a-perspectiva-utilitarista-singeriana>. Acesso em 23 de fevereiro de 2022.

BRASIL. Constituição (1988). Constituição da República Federativa do Brasil de 1988. Brasília. Disponível em: https://www.planalto.gov.br/ccivil_03/constituicao/constituicao.htm. Acesso em 3 de fevereiro de 2023.

BRASIL. Lei nº 9.605, de 12 de fevereiro de 1998. Dispõe sobre as sanções penais e administrativas derivadas de condutas e atividades lesivas ao meio ambiente, e dá outras providências. Disponível em: https://www.icmbio.gov.br/cma/images/stories/Legislacao/Leis/Lei__9605_98_Lei_de_Crimes_Ambientais.pdf. Acesso em 24 de abril de 2024.

BRASIL. Lei nº 11.794, de 8 de outubro de 2008. Regulamenta o inciso VII do § 1º do art. 225 da Constituição Federal, estabelecendo procedimentos para o uso científico de animais; revoga a Lei nº 6.638, de 8 de maio de 1979; e dá outras providências. Disponível em: http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_ato2007-2010/2008/lei/l11794.htm. Acesso em 21 de fevereiro de 2022.

CARBONE, L. Estimating mouse and rat use in American laboratories by extrapolation from Animal Welfare Act-regulated species. *Scientific Reports*. 11, 493, 2021. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41598-020-79961-0>. Acesso em 1 de fevereiro de 2022.

DITTRICH, N. *et al.* Conhecimento sobre a bioética e a Lei 11.794/2008 na graduação. *Revista Bioética* (Impr.). 2019; 27 (3): 542-8. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/bioet/a/k7LFzgdPvC5QgrYrc36VrrC/?format=pdf&lang=p>. Acesso em 25 de janeiro de 2023.

EUROPEAN COMMISSION. Alures – Animal using reporting – EU system. *Section 1: Numbers of animals used for research, testing, routine production and education and training purposes in the EU*, 2020. Disponível em:

https://webgate.ec.europa.eu/envdataportal/content/alures/section1_number-of-animals.html. Acesso em 25 de janeiro de 2023.

FERNANDES, M. R.; PEDROSO, A. R. Animal experimentation: A look into ethics, welfare and alternative methods. *Revista da Associação Médica Brasileira*, 2017 63(11): 923-8. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/ramb/a/qhprhsmTMhgthnQSLQjfcSz/?lang=en>. Acesso em 4 de fevereiro de 2023.

GUIMARÃES, M. V.; FREIRE, J. E. C.; MENEZES, L. M. B. Utilização de animais em pesquisas: breve revisão da legislação no Brasil. *Revista Bioética*. 24 (2). May-Aug 2016. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/bioet/a/DZgFdNFHRnCT8ydr5Ym7Cpp/?lang=pt>. Acesso em 15 de fevereiro de 2023.

LEVAL, L. F. Os animais sob a visão da ética. 5º Congresso de Meio Ambiente do Ministério Público de São Paulo, 2001. Caderno de Teses. Campos do Jordão: Promotoria de Justiça do meio ambiente. Disponível em: http://www.mpggo.mp.br/portalweb/hp/9/docs/os_animaais_sob_a_visao_da_etica.pdf. Acesso em 3 de fevereiro de 2023.

MAGALHÃES, M; ORTÊNCIO FILHO, H. Alternativas ao uso de animais como recurso didático. *Arquivo de Ciências Veterinárias e Zoologia da Unipar*, Umuarama, v.9, n.2, p. 147-154, jul./dez. 2006. Disponível em: <https://revistas.unipar.br/index.php/veterinaria/article/view/358/0>. Acesso em 3 de fevereiro de 2023.

OECD. Guidance Document on the Recognition, Assessment and Use of Clinical Signs as Human Endpoints for Experimental Animals Used in Safety Evaluation, 2000. OECD Series in Tests and Assessment. Disponível em: https://read.oecd-ilibrary.org/environment/guidance-document-on-the-recognition-assessment-and-use-of-clinical-signs-as-human-endpoints-for-experimental-animals-used-in-safety-evaluation_9789264078376-en#page1. Acesso em 3 de fevereiro de 2023.

PEGGS, K. Transgenic Animals, Biomedical Experiments, and "Progress". *Journal of Animal Ethics* 1 April 2013; 3 (1): 41–56. Disponível em: <https://www.jstor.org/stable/10.5406/janimaethics.3.1.0041>. Acesso em 1 de novembro de 2023.

PEREIRA, L. V. Animais transgênicos: nova fronteira do saber. *Ciência e Cultura* (São Paulo), 60(2): 40-42, abr-jun. 2008. Disponível em: http://cienciaecultura.bvs.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0009-67252008000200017#:~:text=Uma%20defini%C3%A7%C3%A3o%20de%20animal%20transg%C3%AAnico,hoje%2C%20o%20mais%20facilmente%20manipul%C3%A1vel. Acesso em 10 de fevereiro de 2023.

PORSDAM MANN, S.; SUN, R.; HERMERÉN, G. A framework for the ethical assessment of chimeric animal research involving human neural tissue. *BMC Med Ethics*. 2019 Jan 25;20(1):10. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6347750/>. Acesso em 3 de fevereiro de 2023.

ROCHA, E. M. Animais, homens e sensações segundo Descartes. *Kriterion: Revista de Filosofia*, 2004 45(110): 350-64. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/kr/a/ykzcbMDkRfLrnT3Vry7d9XK/?lang=pt#:~:text=Descartes%20insiste%20na%20tese%20segundo,como%20alma%2C%20forma%20substancial%20etc.> Acesso em 4 de fevereiro de 2023.

RODRIGUES, G. S.; SANDRES, A.; FEIJÓ, A. G. S. Estudo exploratório acerca da utilização de métodos alternativos em substituição aos animais não humanos. *Revista Bioética* (Impr.) 2011; 19(2): 577-96. Disponível em: https://revistabioetica.cfm.org.br/index.php/revista_bioetica/article/view/646/674. Acesso em 4 de fevereiro de 2023.

RSPCA. Our history, 2024. Disponível em: <https://www.rspca.org.uk/whatwedo/whoweare/history>. Acesso em 23 de janeiro de 2024.

SILVA, T. T.; VILLELA, M. C. D. *Ética na Experimentação animal: limites e controvérsias de uma prática*. 1. ed. Saarbrücken: Novas Edições Acadêmicas, v. 1. 2016, 192 p.

STEFANELLI, L. C. J. Experimentação animal: considerações éticas, científicas e jurídicas. *Ensaio e Ciência: Ciências Biológicas, Agrárias e da Saúde*. Vol. 15, nº 1, ano 2011, p. 187-206. Disponível em: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=26019329013>. Acesso em 3 de fevereiro de 2022.

TRÉZ, T. A. A caracterização do uso de animais no ensino a partir da percepção de estudantes de ciências biológicas e da saúde. *Hist. ciênc. saúde – Manguinhos*, 2015. 22, (3), 863-880. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/hcsm/a/crq45jjG4z39XRSCcmVH75L/?lang=pt>. Acesso em 4 de fevereiro de 2023.