

Modelo animal de doença: critérios de escolha e espécies de animais de uso corrente¹

Djalma José Fagundes², Murched Omar Taha³

Fagundes DJ, Taha MO. Modelo animal de doença: critérios de escolha e espécies de animais de uso corrente *Acta Cir Bras* [serial online] 2004 Jan-Fev;19(1). Disponível em URL: <http://www.scielo.br/acb>.

Resumo - Objetivo: Delinear os parâmetros que norteiam a escolha de um modelo animal de doença e verificar na literatura biomédica recente quais as espécies animais de uso mais freqüente. **Métodos:** Considerando a revisão da literatura são discutidos, os conceitos e as características de um modelo animal de doença. Destaca-se o consenso atual sobre quando usar um modelo animal, quais os critérios de sua escolha e os requisitos para um modelo adequado. Descreve quais os tipos de modelos animal de doença e discute as controvérsias da similaridade filogenética e os riscos inerentes a extrapolação dos modelos para os seres humanos. Baseado em uma pesquisa documental na base de dados da BIREME (Medline, Lilacs, Scielo e Biblioteca Cochrane) investiga quais os animais de experimentação mais citados nos artigos destas bases de dados. **Resultados:** Verificou-se que o rato e o camundongo são os animais mais freqüentemente utilizados. O coelho, cão e o suíno seguem a lista nas referências de língua inglesa. Nas bases de dados da literatura Latino-americana o cão supera o número de citações de coelhos e suínos. Os primatas são minoria nas citações em todas as bases de dados. As revisões sistemáticas também têm no rato o maior número de citações, as demais espécies são citadas em igualdade de condições. **Conclusões:** O animal de experimentação é usado virtualmente em todos os campos da pesquisa biológica nos dias de hoje. A relação entre os humanos e os animais de outras espécies ganhou, através dos tempos, contornos mais definidos, a exploração de outras espécies tem regras e uma ética estabelecida, a indução dos resultados do animal para a espécie humana tem critérios claros e objetivos a serem preenchidos. O uso dos modelos experimentais, ou dos modelos animal de doença, ou dos animais de laboratório na pesquisa biomédica permite e deverão permitir nos próximos anos discussões epistemológicas, políticas, sociais, econômicas e religiosas.

DESCRITORES - Modelos animais de doenças. Ratos. Camundongo. Cães. Suínos. Primatas. Cirurgia.

Introdução

A relação dos seres humanos com as demais espécies animais é longa através da história e envolve uma relação predatória e de simbiose¹.

Os humanos exploram as outras espécies como fonte de alimento e como força de tração para o trabalho desde os primórdios de sua evolução. Também se valeram de outras espécies para proteção de sua saúde. Jenner testou a sua hipótese da vacinação a partir de seus conhecimentos da doença no gado leiteiro, Pasteur testou a sua teoria da imunização da raiva a partir de macerado do cérebro de um cão raivoso. Kock estabeleceu de forma cabal e

inequívoca, pela primeira vez na história, a relação causal entre um agente microbiológico e uma doença, estudando o carbúnculo que afetava o gado^{1,2,3}.

Contudo foi Claude Bernard, por volta de 1865, que em seus estudos de fisiologia lançou os princípios do uso de animais como modelo de estudo e transposição para a fisiologia humana. Seu trabalho "Introdução ao Estudo da Medicina Experimental" procurou estabelecer as regras e os princípios para o estudo experimental da medicina. Ele provocou situações físicas e químicas que resultavam em alterações nos animais semelhantes à de doenças em humanos. Enfatizava a aplica-

bilidade da experimentação animal aos humanos⁴.

O modelo animal é usado virtualmente em todos os campos da pesquisa biológica nos dias de hoje⁵. A relação entre os humanos e os animais de outras espécies ganhou contornos mais definidos, a exploração de outras espécies tem regras e uma ética estabelecida^{6,7}, a indução dos resultados do animal para a espécie humana tem critérios claros e objetivos a serem preenchidos⁷ e os humanos tomaram consciência de que fazem parte de um conjunto interligado, em que os elos se entrelaçam e sua sobrevivência depende da sobrevivência de todos^{5,6,7}.

1. Trabalho realizado pelo Programa de Pós-Graduação em Técnica Operatória e Cirurgia Experimental da Universidade Federal de São Paulo, Escola Paulista de Medicina (UNIFESP-EPM).

2. Prof. Adjunto do Departamento de Cirurgia da Disciplina de Técnica Operatória e Cirurgia Experimental da UNIFESP-EPM.

3. Prof. Afiliado do Departamento de Cirurgia da Disciplina em Técnica Operatória e Cirurgia Experimental da UNIFESP-EPM.

Os objetivos deste trabalho são delinear os parâmetros que norteiam a escolha de um modelo animal de doença e verificar na literatura biomédica recente quais as espécies animais de uso mais freqüente.

Conceito de modelo animal

Na visão antropocêntrica de organização de uma escala zoológica, o *Homo sapiens* reservou para si o topo da evolução das espécies e criou um erro lingüístico e científico com a distinção entre animais e humanos, como se ele não fosse também um animal. Surge assim a expressão “modelo animal de doença” com a intenção de designar “modelos em animais de doenças da espécie humana”. O termo modelo animal carrega, portanto uma impropriedade^{8,9,10}. Deveria denominar-se “modelo humano”. Os termos “animal de laboratório” ou “animal de experimentação” estão correlatos muito mais aos humanos do que a qualquer outra espécie de animal^{8,9,10}.

Assim o conceito de doença animal é aquela cujos mecanismos patológicos são suficientemente similares àqueles de uma doença humana, servindo a doença animal como modelo. A doença animal pode ser tanto induzida, como de ocorrência natural⁸.

Características de um modelo⁹

O significado mais adequado de modelo, para o nosso objetivo, pode ser entendido como: um modelo é um objeto de imitação, algo que represente alguma coisa ou alguém, algo que seja semelhante ou imagem de outro.

Em ciências biológicas um modelo poderia ser comparado ao conceito estatístico de amostragem. Como existem limitações, às vezes intransponíveis, para se trabalhar com toda uma população busca-se uma amostra representativa desta população. Os resultados obtidos com a amostra, em que o trabalho foi exequível, transpõe-se para toda a população^{11,12}.

Um modelo deve ter características suficientes para ser semelhante ao objeto imitado e ter a suficiente capacidade de ser manipulado sem as limitações do objeto imitado.

Um modelo animal deverá atender aos pressupostos de:

- a- que permita o estudo dos fenômenos biológicos ou de comportamento do animal;
- b- que um processo patológico espontâneo ou induzido possa ser investigado;
- c- que o fenômeno, em um ou mais aspectos, seja semelhante ao fenômeno em seres humanos.

Quando usar um modelo animal

As limitações para se investigar uma doença humana podem envolver aspectos éticos ou inerentes à própria doença e no modo de investigação^{5,6,9,10,11}.

A maior limitação é certamente de ordem ética. A experimentação em seres humanos exige uma série de requisitos para resguardar a integridade física e psicoemocional dos investigados. Tem que se possibilitar ao investigado, para a adesão à pesquisa, todo o esclarecimento e informação a respeito dos eventuais benefícios ou malefícios da conduta proposta^{11,12}. O cumprimento destes princípios fica a cargo de uma Comissão de Ética institucional, multidisciplinar, isenta e autônoma¹³.

Obter uma amostra com número suficiente de investigados para representatividade estatística e acompanhá-la por todo o período da investigação, normalmente é tarefa trabalhosa, onerosa e demanda longo tempo^{11,12}.

Um trabalho experimental, por definição, necessita de um grupo controle. A escolha do tratamento padrão (*golden standard*) ou o uso de eventual placebo é um processo de difícil encaminhamento^{11,12}.

Em outras ocasiões a doença investigada tem uma incidência baixa ou baixa prevalência na população o que dificulta encontrar número expressivo de casos para o estudo^{11,12}.

A agressividade da doença ou a virulência do agente etiológico pode não dar espaço para investigação de tratamentos alternativos sem grandes riscos para os investigados.

A coleta do material de avaliação do processo patológico pode exigir procedimentos invasivos (coleta de amostras de fluidos corporais, biópsias, endoscopias), dolorosos ou demorados. Coleta de material seriado, em intervalos curtos,

pode limitar a atividade social ou laborativa dos investigados^{11,12}.

Devido as limitações de coleta de material a investigação pode ficar restrita a um ou dois aspectos de manifestação da doença, sendo necessário vários grupos de estudo para abordar a multiplicidade de apresentação dos fenômenos patológicos^{11,12}.

Estas são algumas das limitações que podem dificultar ou inviabilizar uma investigação em seres humanos. O uso de modelos de doença animal pode superar estas limitações e proporcionar a investigação de uma relação causal de modo mais rápido, menos trabalhoso e menos oneroso^{11,12}.

Tipos de modelo animal de doença

Há cerca de cento e cinquenta anos modelos de animais têm sido desenvolvidos para estudo das causas, mecanismos e terapêutica das doenças humanas. Habitualmente são referidos na literatura médica quatro tipos básicos: induzido, espontâneo, negativo e modelo órfão. Os dois primeiros são de longe os mais importantes^{9,10}.

Como o nome subentende, modelos induzidos são situações nas quais a condição a ser investigada é induzida experimentalmente, como por exemplo, a indução do *diabetes mellitus* com aloxano ou hepatectomia parcial para se estudar a regeneração hepática. O modelo induzido é a única categoria que teoricamente permite a escolha livre de espécies⁹.

A síndrome do intestino curto pode ser simulada em animal de experimentação fazendo-se a ressecção de oitenta por cento do jejuno-íleo do animal e anastomose dos cotos remanescentes de intestino delgado. A linha de pesquisa mostrou que o rato foi o animal mais viável para esta simulação. O cão, testado inicialmente, suportava muito mal as condições de má-absorção com alto índice de mortalidade pós-operatória, o que inviabilizava a pesquisa¹⁴.

Em cirurgia é freqüente a proposta de novos procedimentos operatórios passíveis de serem simulados em animais. Os estudos podem avaliar não só a viabilidade do procedimento em si, como de suas conseqüências fisiopatológicas e de sua eficácia terapêutica.

Modelos animais espontâneos de doenças humanas utilizam variantes genéticas que ocorrem naturalmente. Muitas centenas de raças/linhagens com tais doenças herdadas, modelando condições similares em humanos, foram caracterizadas e conservadas. Um famoso exemplo de um modelo mutante natural é o camundongo “nude”, o qual significou um ponto decisivo no estudo de tumores hetero-transplantados e, por exemplo, permitiram a primeira descrição de células assassinas naturais (*natural killer*). As vantagens/opções do camundongo “nude” como um modelo animal atômico foram rapidamente constatadas pela comunidade, considerando que o camundongo “nude” (atômico) era conhecido há quase 20 anos antes que tivesse o uso disseminado nos laboratórios de imunologia⁹.

O cão desenvolve a doença da hiperplasia benigna da próstata e é um modelo usado com frequência para o estudo do tratamento operatório da próstata pela sua semelhança morfológica com a próstata humana.

Quase o oposto das situações espontâneas e induzidas são os modelos negativos, nos quais uma doença específica não se desenvolve, por exemplo, infecção gonocócica em coelhos ou a quase total ausência de neoplasias no nosso prosaico urubu.

Modelos negativos também incluem animais demonstrando falta de reatividade a um estímulo específico. Sua principal aplicação é em estudos sobre o mecanismo de resistência para ganhar compreensão clara de suas bases fisiológicas.

O quarto termo para caracterizar modelos animais é o modelo órfão. Um modelo órfão de doença simplesmente descreve a condição que ocorre naturalmente em espécies não-humanas, mas não foi descrita ainda em humanos e a qual é “adotada” quando uma doença semelhante humana é identificada mais tarde. Exemplos são a doença de Marek, Papilomatose e encefalopatia espongiiforme bovina (BSE), também chamada de “doença da vaca louca”⁹.

O modelo e similaridade filogenética

Embora se possa ficar tentado a supor que a extrapolação de uma espécie é melhor

quanto mais esta espécie se assemelhe aos humanos, a proximidade filogenética (como alcançada por modelos primatas) não é garantia de validação da extrapolação, como demonstrou o mal sucedido modelo de chipanzé em pesquisa da AIDS^{8,9,10}.

Da mesma forma, é decisivo que os fenômenos patológicos e o resultado de uma doença ou afecção induzida na espécie testada se pareça com os respectivos fenômenos patológicos na espécie alvo. A infecção por FIV (vírus da imunodeficiência felina) em gatos pode, portanto, ser um melhor modelo para a AIDS humana do que a infecção por HIV (vírus da imunodeficiência humana) em símios^{8,9,10}.

Um tipo especial de doença induzida que recentemente tem ganhando popularidade é o modelo animal transgênico. Animais transgênicos carregam DNA estranho, artificialmente inserido, em seu genoma. Por razões práticas, a espécie preferida para modelos transgênicos é o camundongo, mas outras espécies estão recebendo interesse crescente agora. O bem estar dos animais transgênicos tem que ser monitorado com cuidado extra, uma vez que eles podem desenvolver desordens desconhecidas até o presente momento, ou serem incapazes de expressar sinais de sofrimento, condições que poderiam tornar seu uso mais adiante antiético e interferir com a extrapolação^{8,9,10}.

A escolha do modelo animal^{8,9,10,11,12}

É virtualmente impossível fornecer regras específicas para a escolha do melhor modelo animal porque as muitas considerações que devem ser feitas antes que um experimento possa ser realizado, diferem com cada projeto de pesquisa e seus objetivos.

Não obstante, algumas regras gerais podem ser sugeridas:

- 1 - O problema vale a pena ser investigado/solucionado? Quais os benefícios que trará? Quem ou que segmentos da população serão beneficiados? Existe uma relação plausível de custo/benefício?
- 2 - Em caso afirmativo, o problema já foi solucionado ou estudado por alguém anteriormente? A revisão exaustiva da

literatura pode abreviar alguns passos da pesquisa e talvez até mostrar sua inadequação, pois talvez o problema já tenha sido resolvido alhures.

3 - Poderia ser desenvolvido um modelo humano? Quais as limitações de ordem ética e de operacionalização envolvidas? São limitações relevantes?

4 - Não podendo ser desenvolvido um modelo em humanos, um animal é um modelo apropriado? A similaridade dos processos patológicos e de comportamento do modelo animal são teoricamente aceitáveis? Há algum embasamento empírico de suporte ao modelo animal?

5 - A espécie a ser usada é a espécie apropriada para o problema? Alguma pesquisa prévia mal sucedida indicou que uma espécie específica pode ser inadequada? Que conclusões úteis podem ser tiradas da pesquisa que falhou?

6 - Variações genéticas e ambientais podem ser avaliadas/controladas?

7 - O estado de saúde do animal pode ser controlado durante toda a duração do projeto?

8 - A decisão a favor de um modelo específico pode ser totalmente baseada em argumentos científicos, ou será grandemente anulada por fatores tais como conveniência pessoal, inadequação de facilidades locais, financeiras, restrições éticas ou legais, falta de disponibilidade de espécies (em contraste, o fato de que uma espécie está prontamente disponível não pode ser considerado como um critério sério para a escolha da mesma), falta de cooperação inter ou intradepartamental e a tradição e conveniência do laboratório (por exemplo, facilidade de manipulação por técnicos ou experimentadores, tamanho da ninhada, sucesso na procriação)? A escolha do modelo deve ser criteriosa e é ponto fundamental do planejamento da pesquisa. A escolha de um modelo inadequado implicará em restrições comprometedoras na análise e interpretação dos resultados e no processo de indução destes resultados para os seres humanos.

A indução

A limitação do processo indutivo, em que se partindo de um particular procura-se generalizar, é que ele traz em seu bojo um risco de incorrer em erro. Já chamou a

atenção o filósofo Karl Popper que: em pese a observação de que todos os cisnes sejam brancos, não se pode afirmar que só existam cisnes brancos; a ocorrência, rara, mas real de um cisne negro, pode levar ao erro^{5,15}.

O fator preditivo de um evento experimental não é uma questão puramente científica, mas um fato filosófico que envolve a teoria do pensamento científico. Epistemologicamente a predição de resposta humana não é apenas um dos acontecimentos mais difíceis da nossa vida diária, mas também é o ponto crucial que decide o sucesso ou fracasso do experimento animal e é a força motriz em numerosos debates científicos e políticos sobre a significância geral dos experimentos animais para a saúde do *Homo sapiens*^{5,15,16}. A extrapolação de resultados de experimentos sobre espécies não-humanas para humanos carrega controvérsia suficiente para décadas de pesquisa que ainda virão.

O que é nocivo ou ineficaz para espécies não-humanas pode ser inócuo ou eficiente em humanos. Por exemplo, a penicilina é fatal para porcos da Índia, mas geralmente bem tolerada por seres humanos; a aspirina é teratogênica em gatos, cães, porcos da Índia, ratos, camundongos e macacos, mas obviamente não para mulheres grávidas, apesar do consumo frequente. A talidomida, que aleijou 10.000 crianças, não causa defeitos de nascimento em ratos ou muitas outras espécies, mas o faz em primatas⁹.

O passado tem mostrado repetidamente que uma relação filogenética próxima ou conformidade anatômica não são características realmente confiáveis de comportamento fisiológico paralelo, embora este seja e pode ser o caso de muitas situações; contudo, é muito difícil prever tal conformidade^{8,9,10}.

Uma das espécies mais comumente usadas em pesquisa toxicológica, o rato, difere substancialmente de humanos; falta-lhe a vesícula biliar, é um excretor biliar muito efetivo, demonstra ligação plasmática com drogas menos eficiente, é obrigatoriamente um respirador nasal, tem hábitos noturnos e tem uma localização diferente da flora intestinal, características de pele diferentes, hipersensibilidade diferente e diferente teratogenicidade, para mencio-

nar apenas algumas diferenças. Ratos são, conseqüentemente, considerados como modelos preditivos inadequados, por exemplo, para a pesquisa da asma ou bronquite humana, mas apesar disso, têm sido usados extensivamente para o estudo experimental da bronquite.

A validade da extrapolação é ainda mais complicada pela pergunta: quais humanos? Por mais que se deseje, como freqüentemente ocorre, obter resultados de um modelo animal geneticamente “definido” e “uniforme”, os humanos para os quais os resultados são extrapolados são altamente variáveis com notáveis diferenças culturais, dietéticas e ambientais. Isto pode ser menos importante para muitos modelos de doenças, mas pode tornar-se significativo para modelos farmacológicos e toxicológicos^{8,9}.

A visão do público dos animais experimentais é particularmente sensível à má qualidade das pesquisas incluindo investigações que, sabidamente ou sem conhecimento, pouco se preocupam com a seleção de modelos pela sua utilidade preditiva para as condições humanas. Especialmente avaliações quantitativas de risco de saúde baseadas em dados animais de pesquisas toxicológicas são, com demasiada freqüência, realizados com ajuda de modelos bioestatísticos que são construídos sobre a ridícula suposição de que o modelo animal oferece uma imagem idêntica da respectiva resposta humana. Basear as extrapolações de resultados para outras espécies somente em homologias não pode ser considerado apropriado.

Como os erros do passado podem ser evitados e as dificuldades mencionadas resolvidas no futuro, se é que podem ser resolvidas?

Requisitos para um modelo adequado^{7,8,9,10,11}

1 - Usar uma abordagem de espécies múltiplas.

Os órgãos governamentais, organizações não-governamentais e demais sociedades reguladoras da pesquisa biológica recomendam o uso de duas espécies em triagens toxicológicas, uma das quais tem que ser de um não-roedor. Isto não implica, necessariamente, que um número excessivo de animais será usado. O uso sem

critério de modelos de uma espécie pode significar que, retrospectivamente, os dados experimentais tornem-se inválidos para a extrapolação, representando perda real e completa de animais. É claro também, que o uso de mais de uma espécie não é garantia para uma extrapolação bem sucedida.

A literatura mostra que em cirurgia, tipicamente para os procedimentos de técnica operatória, o uso de mais de uma espécie é um fato raro. Às vezes procedimentos semelhantes são testados por pesquisadores diferentes em espécies diferentes. O uso tradicional de algumas espécies acaba por consagrar alguns modelos experimentais que se tornam de uso freqüente. No entanto os procedimentos de cirurgia experimental em que estão envolvidos aspectos fisiopatológicos das doenças de tratamento cirúrgico é um cuidado que se deva ser tomado e estimulado o uso de múltiplas espécies.

2 - Padrões e velocidade metabólica.

Drogas e toxinas exercem seu efeito sobre o organismo não “per se”, mas devido às vias metabólicas usadas, ao mecanismo de metabolização, à maneira como seus metabólitos são distribuídos e ligados aos fluidos e tecidos corporais, como e quando são finalmente excretadas.

O metabolismo de pequenos roedores é muitas vezes mais rápido do que o de humanos. Os órgãos viscerais que controlam e exercem o metabolismo crescem mais devagar do que o tamanho corporal como um todo. Descobriu-se que o metabolismo se relaciona a aproximadamente 2/3 da potência do peso corporal total (o chamado peso corporal metabólico, como em peso corporal^{2/3}). Doses experimentais deveriam, conseqüentemente, ser geralmente calculadas de acordo com o peso corporal metabólico.

Pesquisa russa demonstrou que mais de 100 parâmetros biológicos altamente diversos (por exemplo, clearance de creatinina, ingestão de água, peso da hemoglobina) estão linearmente relacionados ao peso corporal, independente da espécie mamífera⁸.

Em cirurgia as pesquisas envolvendo a cicatrização de tecidos e órgãos ou os

processos de regeneração tecidual são freqüentes. Nestas e outras pesquisas, assim como são freqüentemente ignoradas as diferenças metabólicas, são também pouco ou quase nada consideradas as diferenças relativas à idade, sexo e dieta. A evolução do conhecimento tem tornado a pesquisa em cirurgia cada vez mais voltada para a intimidade da célula e dos componentes moleculares e do genoma. Há que se atentar para estas particularidades que podem inviabilizar projetos tidos como adequados.

3 – Controle das variáveis intervenientes.

Deve-se ser muito cuidadoso ao se atribuir a espécies ou raças diferenças que podem ser decorrentes, por exemplo, da idade, dieta, sexo, sofrimento, via ou tempo de administração e amostragem, tamanho da dose, variação diurna, estação do ano ou temperatura diária. A escolha e definição dos parâmetros são de responsabilidade do pesquisador e depende de seu referencial teórico e empírico.

A existência de um biotério adequado e tratadores treinados facilita o controle destas variáveis, mas o pesquisador deve ser um administrador enérgico e presente durante todo o período da pesquisa para surpreender eventuais desvios que possam alterar a homogeneidade da amostra ou das condições da pesquisa.

4 - Desenho experimental adequado.

É necessário haver uma correspondência entre o modelo proposto e a situação de vida da espécie alvo. Um modelo não pode ser separado do próprio desenho experimental. Se o desenho representa as condições de vida “normais” da espécie alvo de forma inadequada, podem ser tiradas conclusões inadequadas, independente do valor do modelo.

Animais usados como modelo animal

Um levantamento nas bases de dados da Biblioteca Regional de Medicina incluindo a Medline¹⁷ (National Library of Medicine-USA), Lilacs¹⁷ (Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da

Saúde), SciELO¹⁸ (Scientific Electronic Library Online) e Biblioteca Cochrane¹⁹ (The Cochrane Database of Systematic Reviews) sobre as seis espécies animais mais comumente citadas, num período de quatro anos, delineou o perfil mostrado nas tabelas 1 e 2.

O rato mostrou-se, nas quatro bases de dados, como o animal mais usado em pesquisa, seguido pelo camundongo, coelho, cão, suíno e primatas. Cerca de 85% dos artigos da Medline e 70,5% dos artigos da Lilacs são referentes a ratos e camundongos.

A associação do descritor [modelo] à [espécie animal] mostrou uma redução drástica de número de artigos publicados sendo que o camundongo está mais associado que o rato a modelos de doença. As demais espécies investigadas foram, em ordem decrescente, coelhos, cães, porcos e primatas.

A associação de descritores de [modelos de doença + espécie animal + cirurgia] mostrou número reduzido de artigos, comparando-se com o total de [modelos + espécie animal] ou [espécie animal + cirurgia]. Era de se esperar um número mais significativo de artigos que referissem o uso de modelos de doença e cirurgia. É provável que haja um viés na escolha dos descritores por parte dos autores.

Na base de dados da Lilacs (17,2 %) e do Scielo (16,3 %) o cão foi mais utilizado do que os coelhos (8,5 e 8,3%), suínos (2,3 e 1,9%) e primatas (1,2 e 3,1%). O fato mostra que na América Latina o cão ainda é um animal muito usado, talvez pela facilidade de obtenção. A revisão mais acurada mostra que os cães usados são referidos, na maioria das vezes, como sem raça definida, o que certamente limita a qualidade da pesquisa.

A associação dos descritores [espécie animal + cirurgia] mostrou que os suínos, em números relativos, são mais freqüentemente citados, seguidos na ordem pelos cães, coelhos, ratos e camundongos. O suíno é muito citado em trabalhos latino-americanos em cirurgia (46%). Ressalte-se que o suíno é citado em grande número de trabalhos que envolvem vídeo-cirurgias, onde é tido como animal ideal para treinamento e pesquisa em cirurgia por mini-acesso. Nos países de língua inglesa a citação gira em torno de 7,1%,

quase o dobro das citações de cães (4,6%) ou coelhos (3,7%) e muito acima dos ratos (1,5%) e camundongos (0,4%).

A análise de números absolutos mostra que o número de trabalhos que usam ratos para trabalhos em cirurgia está muito acima (1710) dos cães (705), coelhos (638), suínos (478) e camundongos (463).

Os primatas, em todas as bases de dados, são os que apresentaram menores números relativos ou absolutos de citações. Chama a atenção que 94,4% dos trabalhos citados na Lilacs estão associados com os descritores [primatas+cirurgia] sendo que para os autores de língua inglesa a porcentagem cai para 1,2%.

A base de dados do Scielo mantém um paralelismo com a Lilacs mostrando que os cães são mais citados que os coelhos. Os ratos e camundongos lideram o número de citações. O número de citações de primatas, surpreendentemente, é quase o dobro do número de citações de suínos.

A base de dados da Biblioteca Cochrane foi avaliada no número de citações gerais e entre parênteses foram colocados os números referentes a revisões sistemáticas (Base de Dados Cochrane de Revisões Sistemáticas). Os artigos envolvendo ratos e camundongos completam 57,4% de todas as revisões sistemáticas das espécies pesquisadas. Coelhos cães e suínos vêm na seqüência de citações. As revisões sistemáticas envolvendo primatas são clara minoria em números absolutos ou relativos.

A investigação mostrou que em 262.253 artigos em língua inglesa (Medline) os ratos (113.589) e camundongos (106.775) são as espécies mais comumente utilizadas em pesquisa envolvendo animais. Os coelhos (17.185), os cães (15.059) e suínos (6.672) vêm a seguir, ficando os primatas (3.073) em último lugar.

A literatura latino-americana (12.249) segue a mesma tendência de maior citação de ratos (5.982) e camundongos (2.663), contudo os cães são mais citados (2.117) que os coelhos (1.051).

As revisões sistemáticas mostram um número superior de revisões envolvendo ratos (46), porém mostra números próximos quando analisa camundongos (16), coelhos (14), cães (12) e suínos (13). Os primatas (5) são pouco referidos.

TABELA 1 – Número de artigos publicados envolvendo os diferentes tipos de animais de experimentação, segundo os descritores e bases de dados da BIREME.

Animal	Descritores pesquisados	Artigos MEDLINE		Artigos LILACS		Artigos SciELO		Artigos Cochrane
Rato	Rats	113 589	100%	5982	100%	621		1 087(46)
Rato	Models / rats	14 541	12,8%	280	4,6%	–		115(13)
Rato	Models / rats / surgery	360	0,3%	27	0,4%	–		15(06)
Rato	Rats / surgery	1 710	1,5%	423	7,0%	–		72(13)
Camundongo	Mice	106 775	100%	2663	100%	321		633(16)
Camundongo	Models / mice	17 039	15,9%	153	5,7%	–		53(03)
Camundongo	Models / mice / surgery	108	0,1%	3	0,1%	–		5(01)
Camundongo	Mice /surgery	463	0,4%	36	1,3%	–		33(05)
Coelhos	Rabbits	17 185	100%	1051	100%	106		84(14)
Coelhos	Models / rabbits	2 730	15,8%	52	4,9%	–		44(10)
Coelhos	Models /rabbits /surgery	157	0,9%	13	1,2%	–		12(04)
Coelhos	Rabbits / surgery	638	3,7%	135	12,8%	–		34(06)
Cães	Dogs	15 059	100%	2117	100%	209		395(12)
Cães	Models / dogs	2 155	14,3%	69	3,2%	–		39(04)
Cães	Models / dogs / surgery	108	0,7%	16	0,7%	–		11(01)
Cães	Dogs / surgery	705	4,6%	398	18,8%	–		36(04)
Porcos	Porcine	6 672	100%	293	100%	24		346(13)
Porcos	Models/porcine	897	13,4%	4	1,3%	–		17(04)
Porcos	Models/porcine/surgery	89	1,3%	1	0,3%	–		5(02)
Porcos	Porcine / surgery	478	7,1%	135	46%	–		34(6)
Primatas	Primates	3 073	100%	143	100%	40		15(05)
Primatas	Models/primates	601	19,5%	21	14,6%	–		6(01)
Primatas	Models/primates/surgery	8	0,2%	0	-	–		0
Primatas	Primates / surgery	3 6	1,2%	135	94,4%	–		3(01)

Base MedLine – período de 1999/2002.

Base Scielo – Período de 1998/2002

Base Biblioteca Cochrane 1999/2002

Base LILACS – período de 1998/2002

TABELA 2 – Artigos produzidos nas bases de dados pesquisadas segundo o critério de espécie animal usada como animal de experimentação.

Animal	Descritores	Artigos MEDLINE		Artigos LILACS		Artigos SciELO		Artigos Cochrane	
Rato	Rats	113 589	43,3%	5982	48,8%	621	48,4%	1 087	36,3%
Camundongo	Mice	106 775	41,7%	2663	21,7%	321	25,1%	633	21,1%
Coelhos	Rabbits	17 185	6,7%	1051	8,5%	106	8,3%	384	12,8%
Cães	Dogs	15 059	5,9%	2117	17,2%	209	16,3%	395	13,1%
Porcos	Porcine	6 672	2,5%	293	2,3%	24	1,9%	346	1,5%
Primatas	Primates	3073	1,7%	143	1,2%	40	3,1%	151	5,1%
TOTAL		262 253	100%	12 249	100%	1 281	100%	2 996	100%

Conclusão

O modelo animal de doença, que na verdade deveria ser denominado “modelo humano de doença”, foi criado e depurado através dos tempos para contornar obstáculos de ordem ética e de operacionalização na pesquisa dos motivos causais de doenças em seres humanos.

A busca do entendimento dos fatores etiológicos, mecanismos e tratamento das doenças, usando outras espécies animais como modelos trouxe também a difícil tarefa de extrapolação dos resultados destes modelos para os seres humanos.

A padronização de procedimentos, a sistematização e organização dos conhecimen-

tos sobre as inter-relações dos modelos é mister para proporcionar um avanço mais confiável do conhecimento.

É necessário um entendimento holístico da relação dos seres humanos com as outras espécies animais, às custas da ampliação da visão criacionista e antropocêntrica.

O uso dos modelos experimentais, ou dos modelos animal de doença, ou dos animais de laboratório na pesquisa biomédica permite e deverão permitir nos próximos anos discussões epistemológicas, políticas, sociais, econômicas e religiosas.

É impossível dar regras gerais confiáveis para a validade da extrapolação de uma espécie para a outra. Isto deve ser avaliado individualmente para cada experimento e pode, freqüentemente, ser verificado apenas após os primeiros estudos na espécie alvo.

A extrapolação de modelos animais, assim como a própria arte médica continuará sempre como uma matéria de percepção tardia, destituída de garantias absolutas, embora nós humanos normalmente demandemos absolutismo da profissão médica e da comunidade de pesquisa. Ciência é conhecimento em fluxo contínuo e inovador.

Referências

1. Lyons AS, Petrucelli RJ. *Medicine: an illustrated history*. New York: Ed. Harry N. Abrams Inc.; 1987.
2. Rutkow I. *Surgery: an illustrated history*. Missouri: Ed. Mosby Inc. St Louis; 1993.
3. Nunn JF. *Ancient Egyptian medicine*. London: Ed. British Museum Press; 1996.
4. Bernard C. An introduction to the study of experimental medicine (1865). In: *Images from the history of medicine division*. National Library of Medicine. Disponível em <http://www.nlm.nih.gov>.
5. Russell B. *História do pensamento ocidental*. São Paulo: Ed. Publicações S/A; 2001.
6. Bioethics resources on the WEB. National Institutes of Health. Disponível em <http://www.nih.gov/signs/bioethics/>
7. Vieira S, Hossne WS. *A ética e a metodologia*. São Paulo: Ed Pioneira; 1998.
8. Calabrese EJ. *Principles of animal extrapolation*. Michigan: Ed. Lewis Publishers; 1991.
9. Salén JCW. Animal models: principles and problems. In: Rollin BE, Kesel ML. *The experimental animal in biomedical research: care, husbandry and well-being: an overview by species*. 3ed. Boston: CRC Press; 1995.
10. Lynette AH. *Responsible conduct with animals in research*. England: Oxford Univ. Press; 1998.
11. Fletcher HR, Fletcher SW, Wagner EH. *Epidemiologia clínica: elementos essenciais*. Porto Alegre: Ed Artes Médicas; 1996.
12. Levin J. *Estatística aplicada a ciências humanas*. São Paulo: Ed Harbra; 1987.
13. <http://www.datasus.gov.br/conselho/comissoes/etica/conep.htm>
14. Fagundes DJ, Plapler, H. Small bowel and colon glucose absorption study in rats by an adaptation of Sols and Ponz method. *Rev Esp Fisiol* 1991;47:129-32.
15. Hessen J. *Teoria do conhecimento*. São Paulo: Ed. Martins Fontes; 1999.
16. Kôche JC. *Fundamentos de metodologia científica: teoria da ciência e prática da pesquisa*. Petrópolis: Ed Vozes; 1997.
17. <http://www.bireme.br/bvs/P/pbd.htm>
18. http://www.scielo.org/index_p.html
19. <http://www.bireme.br/cochrane/>

Fagundes DJ, Taha MO. Animal disease model: choice's criteria and current animals specimens. *Acta Cir Bras* [serial online] 2004 Jan-Feb;19(1). Available from URL: <http://www.scielo.br/acb>.

ABSTRACT - Purpose: Delineate the parameters that directed the choice of an animal model of disease and to verify in the recent biomedical literature which the models of lives frequent uses. **Methods:** The authors plows discussed, the concepts and the characteristics of an animal model of disease. Stands out the current consensus on when it use an animal model, which the criteria of choice and the requirements goes an appropriate model. Describes which plows the animal models available and it discusses the controversies of the phylogenetic similarity and the inherent risks the extrapolation of the models goes the human beings. Based on the document retrieval in the database of BIREME (Medline, Lilacs, Scielo and Cochrane Library) it investigates which the types of animal models mentioned in the articles of these databases lives. **Results:** It is verified that the rats and the mice plows the animals frequently used lives. The rabbit, dog and the swine follow the list in the references of English language. In the databases of the Latin-American literature the dog overcomes the number of citations of rabbits and swine. The primates plows minority in the citations in all of the databases. The systematic revisions also have in the mice the largest number of citations, the other species plows mentioned in equality of conditions. **Conclusions:** Today, "animal model" plows used in virtually every fields of the biological research. The relationship between the humans and the animals of other species led, through the teams, live defined outlines, the exploration of other species have roll-neck and an established ethics, the induction of the results of animal the goes the human species have clear and objective criteria. The uses of the experimental models, or of the models animal of disease, or of the laboratory animals in the biomedical research allows and they should allow next years discussions in philosophical, politics, social, economical and religious fields.

KEY WORDS - Disease animal models. Rats. Mice. Dogs. Porcine. Primates. Surgery.

Correspondência:

Djalma José Fagundes

Rua Camé, 242/244, 3º andar, conj. 33

03121-020 São Paulo – SP

djfagundes.dcir@epm.br

Conflito de interesse: nenhum

Fonte de financiamento: CEDITEC

Data do recebimento: 25/11/2003

Data da revisão: 19/12/2003

Data da aprovação: 08/01/2004