

REVIEW

MÉTODOS ALTERNATIVOS À EXPERIMENTAÇÃO ANIMAL: ASPECTOS ÉTICOS, HISTÓRICOS E LEGAIS NO BRASIL

Disner GR*

Universidade Federal do Paraná (UFPR)

<https://orcid.org/000-0002-4561-1361>

ResearcherID: AAE-9280-2019

Resumo: Anualmente milhões de animais são usados em experimentos pelo mundo. A dor, o sofrimento e o sacrifício dos animais têm sido temas de intenso debate nos últimos anos. Existe uma demanda para a substituição de técnicas tradicionais usando animais indiscriminadamente por outros métodos. Estes baseiam-se na abordagem dos 3Rs (*Reduction, Refinement e Replacement*), que reduzem o número de cobaias, aprimoram os testes para aumentar o bem-estar animal ou os substituem, usando técnicas *in vitro*. O Brasil encontra-se em processo de regulamentação e obrigatoriedade do uso de alguns desses testes alternativos. Por sua vez, sete estados brasileiros já possuem leis locais proibindo teste animal com produtos e ingredientes para fins cosméticos. Esta revisão fornece uma breve descrição dos métodos substitutivos conforme suas finalidades na avaliação do perfil de segurança de compostos químicos, as vantagens técnicas e éticas associadas, além do histórico dos avanços jurídicos na legislação brasileira. O cenário atual representa tanto um avanço quanto um desafio para a indústria e para os órgãos regulatórios competentes no sentido de readequação e correto julgamento, sendo em médio prazo um importante alinhamento a incorporação de novas tecnologias pela Ciência e as mudanças de paradigmas no tocante à conduta científica ética.

Palavras-chave: Toxicologia. Teste *in vitro*. 3 Rs.

Alternatives to animal experimentation: ethical, historical, and legal issues in Brazil

Abstract: *Currently millions of animals have been used in experiments around the world. The pain, distress and death experienced by animals have been a subject of intense debate in recent years. There is a demand for the substitution of traditional techniques, which use animals indiscriminately by other methods. These assays are based on the 3Rs approach*

* Mestre e Doutor em Genética pela Universidade Federal do Paraná, Laboratório de Mutagenese Ambiental; Biólogo; Avenida Vital Brasil, 1500, Butantã, 05503-900; São Paulo, São Paulo, Brasil; disner.rodrigo@gmail.com

(Reduction, Refinement and Replacement), that reduce the number of living beings, refine the tests to increase the animal welfare or replace them for in vitro techniques. Brazil is under the regulatory process and compulsory use of some of these alternative tests. On the other hand, seven Brazilian states already have local laws banning animal testing with products and ingredients for cosmetics purposes. This review provides a brief description of the substitutive methods according to their purpose in assessing the safety profile of chemical compounds, besides the associated technical and ethical advantages, and the history of legal advances in Brazilian law. The current scenario represents both a breakthrough and a challenge for industry and regulatory agencies towards readjustment and judgment, and in the med-term it is an important transition to the incorporation of new technologies by Science and changing paradigms regarding ethical scientific conduct.

Keywords: Toxicology. In vitro tests. 3 Rs.

Recebido em 2 de junho de 2019

Aceito em 5 de setembro de 2019

1 INTRODUÇÃO

O uso de animais em pesquisas vem sendo feito desde a Antiguidade. Na história das civilizações os animais serviram para diversos outros propósitos, como alimentação, transporte e recreação. Hipócrates (c450 a.C.) já relacionava o aspecto de órgãos humanos doentes com o de animais, com finalidade claramente didática.¹ Em pesquisas científicas são empregados camundongos, ratos, hamsters, coelhos, peixes, aves, anfíbios e primatas, entre outros. Testes de drogas químicas e avaliações toxicológicas são o principal propósito desses estudos por serem úteis no desenvolvimento de novos tratamentos para doenças infecciosas e não infecciosas, além de serem considerados uma ferramenta para entender efeitos de procedimentos médicos e cirúrgicos.²

Geralmente nos métodos experimentais, tanto o animal inteiro quanto seus órgãos e tecidos são usados. Para isso os animais são sacrificados por meio de métodos estabelecidos. Em alguns casos, como na análise da dose letal, a morte dos animais é o próprio resultado.³ A dor, o sofrimento e a morte praticada contra animais durante experimentos científicos têm sido temas de intenso debate. O principal argumento é que, como seres vivos, eles não devem passar por dor e sofrimento, e, por essa razão, seu uso indiscriminado para experimentação não é ético e deve ser banido.⁴

Entidades em defesa dos animais e prevenção a maus tratos são relatadas desde 1824 quando foi formada, na Inglaterra, a *Royal Society for the Prevention of Cruelty to Animals* (Sociedade Real para a Prevenção da Crueldade Animal). Em 1876, o Reino Unido firmou a primeira lei de prevenção à crueldade, seguido pela Índia, França e Estados Unidos nos anos de 1960, 1963 e 1966, respectivamente. Atualmente diversas regulamentações são seguidas em nível internacional para proteger animais contra a brutalidade e a exploração.³

Durante grande parte da história os estudos científicos com modelos animais não foram significativamente questionados em razão de seu alto reflexo social, como o desenvolvimento de vacinas contra doenças, como raiva, tétano e difteria.¹ Porém, esse tema tem sido intensamente visitado a partir das últimas décadas do século XX, e, nesse contexto, uma das principais discussões na Ciência Contemporânea é a aplicação do conceito dos 3Rs na experimentação animal, que significam Reduzir, Refinar e Substituir (*Reduction, Refinement e Replacement*) os experimentos usando cobaias sempre que possível, ideia que foi inicialmente sugerida por Russell e Burch em 1959. Assim, tem havido uma imensa demanda pela implantação e validação de modelos alternativos aos experimentos tradicionalmente executados, o que tem forçado a criação de regulamentação específica e nova legislação a respeito dessa pauta.

Tendo em vista que a partir do ano de 2019 passa a vigorar no Brasil uma nova legislação sobre o uso de animais nos experimentos de validação da segurança de compostos químicos para fins industriais, como cosméticos e fármacos, esta revisão buscou contextualizar o avanço dos métodos alternativos no Brasil e apontar quais serão os principais desafios e mudanças legais que devem ocorrer nos próximos anos, nos campos ético e jurídico.

2 DESENVOLVIMENTO

2.1 MÉTODOS TRADICIONAIS VERSUS MÉTODOS ALTERNATIVOS

Práticas tradicionais de pesquisa utilizam animais principalmente em estudos de morfologia, etologia, reprodução, patologia, toxicologia e estudos clínicos. As hipóteses, geralmente, são formuladas levando apenas em consideração respostas oriundas de

marcadores quantificáveis nos organismos vivos. Por isso, o uso animal raramente foi questionado ou considerado como uma possibilidade secundária, sendo visto mais como um “mal necessário”.

Em oposição a essa abordagem, os métodos alternativos vêm ganhando cada vez mais espaço e funcionam em consonância com o princípio dos 3Rs. Esses testes substituem integralmente ou reduzem o número de indivíduos utilizados nos testes ou, ainda, refinam os experimentos, o que quer dizer que cautelosas medidas são adotadas para reduzir o sofrimento ou estresse.⁵ Um método alternativo pode ser outro experimento *in vivo* (testes usando organismos vivos inteiros) em que menos animais são consumidos ou com menor dano aos bichos. Por exemplo, primatas podem ser substituídos por vertebrados “inferiores”, estágios larvais podem substituir animais adultos ou microrganismos podem ser utilizados.⁶

Mais frequentemente tem se buscado substituir os animais por testes *in vitro*, os quais utilizam células ou tecidos extraídos e cultivados externamente em meios de cultura sob condições laboratoriais otimizadas e controladas. Culturas e linhagens celulares *in vitro* são uma maneira eficiente de avaliar substâncias químicas ou produtos em estágios iniciais de desenvolvimento. Além disso, permitem o estudo da resposta celular em um sistema fechado, onde as condições experimentais são controladas. Vantagens adicionais dos métodos alternativos são a rapidez, requerem menor mão de obra e oferecem maior custo-benefício.³ Também é possível não usar material biológico nenhum; para isso existem simulações e modelos computacionais (*in silico*) que podem, por meio do acesso a banco de dados, prever características e efeitos de compostos.⁷ Por exemplo, moléculas químicas com estrutura química similar potencialmente apresentarão toxicidade ou metabolização compatível.

Quando se fala de método alternativo validado significa que este é um teste que passou por um processo de validação por meio de critérios estabelecidos. A validação envolve os estágios de desenvolvimento, pré-validação, validação e revisão por especialistas e garante a reprodutibilidade e a relevância do teste, sendo que, geralmente, requer um estudo colaborativo interlaboratorial e avaliação entre pares.⁶

2.2 CRONOLOGIA LEGAL DA EXPERIMENTAÇÃO NO BRASIL

Em 2008 entra em vigor a legislação federal em experimentação animal, "Lei Arouca" (11.794/08), que estabelece as normas legais aplicáveis às atividades de criação, manejo e uso de vertebrados vivos para fins científicos ou didáticos.⁸

Em 2008 também ocorre a criação do Conselho Nacional de Controle a Experimentação Animal (Concea). É um órgão colegiado integrante do Ministério da Ciência, Tecnologia e Inovações e Comunicações (MCTI). Entre suas competências estão a formulação de normas relativas à utilização humanitária de animais em ensino e pesquisa, bem como o estabelecimento de procedimentos para instalação e funcionamento de centros de criação, biotérios e laboratórios de experimentação animal. Também responsável pelo credenciamento e licenciamento das instituições que desenvolvem essas atividades.

A criação da Rede Nacional de Métodos Alternativos ao Uso de Animais (Renama) pelo MCTIC ocorre em 2012 por meio da Portaria nº 491, de 3 de julho de 2012. Ela permite a existência de uma infraestrutura laboratorial e de recursos humanos especializados capazes de implantar métodos alternativos ao uso de animais e validar novos métodos no Brasil. É composta pelos Laboratórios Centrais e Associados. A criação da Renama foi inspirada na filosofia dos 3 Rs.⁹

A Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), no ano de 2013, reconhece o Centro Brasileiro de Validação de Métodos Alternativos (BraCVAM). Esse Centro visa, principalmente, validar métodos alternativos ao uso de animais na experimentação e na educação, propõe e avalia protocolos para testes e participa de cooperações internacionais. Por sua vez, cabe à Anvisa a proteção da população de acordo com as normas de saúde mediante o controle sobre a comercialização de produtos ou o controle de fiscalização sobre os processos de produtos, insumos e toda tecnologia correspondente.¹⁰

Laboratório do Instituto Royal, que realizava testes pré-clínicos em animais com vistas ao desenvolvimento de medicamentos, encerra em 2013 as atividades após protesto de ativistas.

Projeto de Lei nº 70 na Câmara Federal dispõe sobre a vedação da utilização de animais em atividades de ensino, pesquisas e testes laboratoriais com substâncias para o

desenvolvimento de produtos de uso cosmético, de higiene pessoal e perfumes no ano de 2014.

No mesmo ano, São Paulo e Mato Grosso do Sul criam normas estaduais e banem os testes de cosméticos ou de seus ingredientes em animais.

Em 2014, por meio da Resolução Normativa nº 18, de 24 de setembro de 2014, o Concea¹¹ reconhece 17 métodos alternativos ao uso animal e estabelece o prazo de cinco anos como limite para a substituição obrigatória do método original pelo alternativo (ou seja, o prazo de transição encerrou em setembro de 2019). Os testes citados pela Resolução possuem aceitação regulatória internacional e encontram-se formalmente validados por centros internacionais de validação seguindo as guias e protocolos (*Test Guideline-TG*) de experimentos científicos endossados pela *Organization for Economic Cooperation and Development (OECD)* (Organização para Cooperação e Desenvolvimento Econômico (OCDE)). Os protocolos da *OECD* são periodicamente revisados considerando o progresso científico, mudanças nas necessidades regulatórias e considerações acerca do bem-estar animal.¹

Pará, Paraná e Amazonas banem os testes de cosméticos e de ingredientes em animais em 2016.

No mesmo ano, por meio da Resolução Normativa nº 31, de 18 de agosto de 2016, o Concea reconhece mais sete métodos alternativos para serem implementados até 2021, quando passarão a ser obrigatórios. Ambas as Resoluções têm aplicação sobre todos os setores (químico, agroquímico, cosmético, farmacêutico, etc.), e será proibido apresentar resultados de testes com animais quando houverem métodos alternativos reconhecidos.¹²

Em 2017 o Rio de Janeiro promulga proibição completa dos testes em animais para produtos e ingredientes cosméticos, bem como a venda de novos produtos cosméticos testados em animais.

Também em 2017, o Senado endossa PLC 70/2014 sobre proibição de teste animal para produtos e ingredientes para cosméticos; com isso a proposta está pronta para entrar na pauta do colegiado.

No Estado de Minas Gerais a Lei nº 23.050, de 28 de agosto de 2018, entra em vigor proibindo testes em animais para cosméticos.

2.3 TESTES ALTERNATIVOS RECONHECIDOS PELO CONCEA

Neste tópico serão descritos de forma sucinta os testes alternativos propostos para substituir alguns dos testes tradicionais, obrigatórios a partir de 2019 e 2021, categorizados segundo sua finalidade conforme as diretrizes da OECD. Todos os protocolos são de fácil acesso por meio das publicações disponíveis na biblioteca da OECD on-line.¹³ No entanto a apresentação desses documentos dá-se preferencialmente em inglês, o que é um fator limitante para a população brasileira.

2.3.1 Avaliação do potencial de irritação e corrosão dérmica

2.3.1.1 OECD TG 430 – Teste de Resistência Elétrica Transcutânea

Identificação *in vitro* de substâncias corrosivas. Utiliza discos de pele de rato para identificar corrosivos por meio da sua habilidade de produzir a perda da integridade do estrato córneo normal e sua função de barreira.

2.3.1.2 OECD TG 431 – Teste da Epiderme Humana Reconstituída

Avalia corrosão dérmica *in vitro* com modelo 3D de epiderme obtido a partir de queratinócitos epidérmicos não transformados derivados de humano. Baseia-se na premissa de que os corrosivos são capazes de penetrar o estrato córneo por difusão ou erosão, sendo citotóxicos às células das camadas inferiores. Esse teste demonstrou ser preditivo ao teste *in vivo* de corrosão dérmica usando coelhos.

2.3.1.3 OECD TG 435 – Teste de Barreira de Membrana *in vitro*

Utiliza uma membrana artificial para responder a substâncias corrosivas de forma similar à pele animal *in situ*, originalmente de coelhos. Detecta danos à barreira de membranas após a aplicação do composto na superfície da membrana artificial.

2.3.1.4 OECD TG 439 – Teste de irritação Cutânea in vitro

Usa epiderme humana reconstituída em laboratório, permitindo a identificação de compostos químicos irritantes manifestados principalmente por eritema ou edema. Estes são o resultado de uma cascata de eventos iniciados pela penetração do composto pelo estrato córneo, danificando as camadas de queratinócitos e outras células da pele.

2.3.2 Avaliação do potencial de irritação e corrosão ocular

Para os testes dessa natureza, atualmente é aceito entre os cientistas que nenhum teste in vitro de irritação ocular será capaz de substituir o teste *in vivo* de Draize (em coelhos). No entanto, combinações estratégicas de vários modelos alternativos podem substituir o teste tradicional.

2.3.2.1 OECD TG 437 – Teste de Permeabilidade e Opacidade de Córnea Bovina

Avalia o risco potencial ao olho pela indução da opacidade (medidos por diminuição da transmissão da luz) e aumento da permeabilidade (medido pelo aumento da passagem de corante de fluoresceína de sódio) de córnea bovina isolada, proveniente de gado recém-abatido para consumo.

2.3.2.2 OECD TG 438 – Teste de Olho Isolado de Galinha

Avalia o risco de uma substância química pela habilidade de induzir toxicidade em um olho de frango enucleado (removido da órbita e proveniente de abatedouros, eliminando a necessidade de animais de laboratório). São medidas a opacidade, o dano ao epitélio, o aumento da espessura e os danos morfológicos macroscópicos.

2.3.2.3 OECD TG 460 – Teste de Permeação de Fluoresceína

Avalia o potencial de corrosividade ocular e irritação severa por meio de danos a uma monocamada epitelial confluyente impermeável. Os efeitos são medidos por um aumento da permeabilidade da fluoresceína de sódio mediante a monocamada epitelial de células de rim canino Madin-Darby (MDCK) cultivadas em insertos permeáveis.

2.3.3 Avaliação do potencial de fototoxicidade

2.3.3.1 OECD TG 432 – Teste de Fototoxicidade 3T3 NRU in vitro

Identifica o potencial fototóxico de uma substância induzida por excitação química após exposição à luz pela redução relativa da viabilidade das células expostas ao composto na presença versus ausência de luz. Utiliza uma linhagem celular de fibroblasto murinho.

2.3.4 Avaliação da absorção dérmica

2.3.4.1 OECD TG 428 – Absorção Cutânea método in vitro

A substância teste é aplicada na superfície da amostra de pele que separa duas câmaras de difusão, uma câmara doadora e uma receptora entre as quais é posicionada a pele. É mensurada a permeabilidade e a absorção da substância pela pele.

2.3.5 Avaliação do potencial de sensibilização dérmica

2.3.5.1 OECD TG 429 – Sensibilização Cutânea: Ensaio do Linfonodo Local

Estuda a fase de indução da sensibilização alérgica de contato da pele e fornece dados para avaliação da dose-resposta. É um método in vivo com camundongos; não elimina o uso de animais, no entanto reduz o número de animais requerido.

2.3.5.2 OECD TG 442A – Versão não radioativa do Ensaio do Linfonodo Local

A timidina ou iodo radioisotópico é usado para medir a proliferação de linfócitos e avaliar a indução da sensibilização. O princípio do teste é que os sensibilizadores induzem a proliferação de linfócitos nos gânglios linfáticos que drenam o local de aplicação da substância em estudo.

2.3.5.3 OECD TG 442B – Versão não radioativas do Ensaio do Linfonodo Local

É uma variação do anterior que utiliza 5-bromo-2-desoxiuridina não radiomarcada (BrdU) em um sistema de teste baseado em ELISA para medir a proliferação de linfócitos. Também conhecido como BrdU-ELISA ou Ensaio de Imunoabsorção Enzimática.

2.3.6 Avaliação de toxicidade aguda

2.3.6.1 OECD TG 420 – Toxicidade Aguda Oral, procedimento de Doses Fixas

A abordagem evita o uso de animais mortos como um marcador final, em vez disso, baseia-se na observação de sinais claros de toxicidade. Um dos princípios do método é que no estudo principal apenas doses moderadamente tóxicas são usadas.

2.3.6.2 OECD TG 423 – Toxicidade Aguda Oral, Classe Tóxica Aguda

É um procedimento gradual com o uso de três animais de um único sexo por etapa. Dependendo da mortalidade ou estado dos animais, podem ser necessários, em média, 2-4 passos para permitir o julgamento da toxicidade aguda da substância em estudo. Utiliza poucos animais.

2.3.6.3 OECD TG 425 – Toxicidade Aguda Oral, procedimento *Up and Down*

Esse procedimento é útil para minimizar o número de animais necessários para estimar a toxicidade oral aguda de um produto químico. Além da estimativa de Dose Letal 50 e intervalos de confiança, o teste permite a observação de sinais de toxicidade.

2.3.6.4 OECD TG 129

Trata do uso de testes de citotoxicidade para estimar as doses iniciais que serão utilizadas em testes de toxicidade aguda oral sistêmica, minimizando o número de animais.

2.3.7 Avaliação de genotoxicidade

2.3.7.1 OECD TG 487 – Teste do Micronúcleo em Célula de Mamífero in vitro

O método detecta micronúcleos no citoplasma formados por quebras ou perdas cromossômicas após a exposição. Linfócitos de sangue periférico primários humanos cultivados ou de outros mamíferos e um grande número de linhagens celulares de roedores podem ser usadas.

Os tópicos a seguir compreendem os sete métodos adicionais, agrupados em quatro desfechos, regulamentados pela Resolução Normativa nº 31, de 31 de agosto de 2016 do Concea, cujo período de transição expira em 2021, passando a vigorar sua obrigatoriedade.¹² Nesse segundo conjunto de testes de segurança destacam-se as ferramentas de avaliação de potenciais desreguladores endócrinos, que são substâncias que mesmo em pequenas doses podem interferir no sistema endócrino, produzindo adversidades no desenvolvimento, na reprodução e em funções neurológicas e imunológicas.

2.3.8 Avaliação do potencial de irritação e corrosão ocular

2.3.8.1 OECD TG 491 – Teste in vitro de curta duração para danos oculares

Baseia-se na citotoxicidade, usando o ensaio viabilidade celular MTT, em uma monocamada confluyente de células de córnea de coelho (SIRC) cultivadas em laboratório.

2.3.8.2 OECD TG 492 – Epitélio de córnea humano reconstruído

Avaliação de risco ocular sobre modelos tridimensionais-3D comerciais que são produzidos utilizando queratinócitos humanos primários, como EpiOcular® e SkinEthic®, medido pelo ensaio de viabilidade celular MTT.

2.3.9 Avaliação do potencial de sensibilização dérmica (resposta alérgica)

2.3.9.1 OECD TG 442C – Sensibilização cutânea *in chemico* (método abiótico)

O teste é proposto para abordar o evento de iniciação molecular da sensibilização da pele, ou seja, a reatividade proteica, quantificando a reatividade dos produtos químicos em modelos de peptídeos sintéticos contendo lisina ou cisteína.

2.3.9.2 OECD TG 442D – Sensibilização cutânea in vitro

Utiliza uma linhagem celular aderente imortalizada derivada de queratinócitos humanos-HaCaT estavelmente transfectados com um plasmídeo selecionável. A linhagem celular contém o gene da luciferase sob o controle transcricional de um promotor constitutivo de um gene que é conhecido por ser supraregulado por sensibilizadores de contato.

2.3.10 Avaliação de toxicidade reprodutiva

2.3.10.1 OECD TG 421 – Teste de triagem para toxicidade reprodutiva e do desenvolvimento

Fornece informações iniciais sobre os efeitos de uma substância no desempenho reprodutivo masculino e feminino, função gonadal, comportamento de acasalamento, fertilização, desenvolvimento do embrião e parto.

2.3.10.2 OECD TG 422 – Toxicidade de doses repetidas combinado com toxicidade reprodutiva

Fornece informações sobre os possíveis riscos à saúde e reprodução que possam surgir da exposição repetida durante um período de tempo relativamente limitado.

2.3.11 Avaliação da contaminação pirogênica em produtos injetáveis

2.3.11.1 Teste de Endotoxina Bacteriana (Farmacopeia Brasileira)

Substâncias que produzem elevação da temperatura do corpo e que induzem febre são chamadas pirogênios. As endotoxinas são os mais importantes pirogênios exógenos, e nessa classe incluem-se bactérias, fungos e vírus, bem como pirogênios não microbianos. Os níveis de pirogênio no controle de injetáveis e acessórios de transfusão, por exemplo, tornaram-se cruciais na liberação desses produtos farmacêuticos.¹⁴

3 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Atualmente sete estados brasileiros, sendo São Paulo o pioneiro, implementaram leis locais que proibiram os testes de produtos e ingredientes cosméticos em animais. Em nível federal, espera-se que seja votada no Senado a proposta de lei que proíbe testes e comércio de produtos de cuidado pessoal testados em animais, o que, então, passará a valer para todos os estados brasileiros.

No momento, já é obrigatório o uso dos métodos alternativos reconhecidos pelo Conceia pela Normativa nº 18, de 24 de setembro de 2014 (reconhece 17 testes alternativos). Isso desencadeia uma grande modificação da forma de avaliação de risco de compostos químicos no âmbito da Anvisa, que é a responsável pelo parecer final de aprovação quanto à segurança de produtos e ingredientes. No entanto, essas restrições não se aplicam apenas à indústria de cosméticos, mas a todos os setores, como químico, agroquímico e farmacêutico, gerando um impacto ainda maior.

Os 24 métodos alternativos reconhecidos pelo Conceia são um grande avanço na discussão ética a respeito do bem-estar e uso de animais para fins científicos. De fato, não existe uma proibição, mas, sim, uma limitação ao seu uso indiscriminado no registro de novos produtos na Anvisa, que passará a aceitar apenas estudos de acordo com o preceito dos 3Rs. Tais regras não se aplicam, necessariamente, à pesquisa básica, embora é possível que os conselhos e comitês de ética das universidades passem a considerar métodos mais atualizados de experimentação. Além disso, as revistas científicas exercem um papel importante direcionando a Ciência mediante a seleção dos trabalhos.

Conforme foi intensamente discutido durante a Segunda Conferência Pan-Americana de Métodos Alternativos, realizada em agosto de 2018 no Rio de Janeiro, os representantes das entidades apontaram que não se tem preparo, padronização dos testes, estrutura ou mão de obra especializada o suficiente para usar os novos métodos. Por outro lado, o Conceia e a Anvisa sinalizam que também se trata de uma nova realidade e que ambas as partes deverão gradativamente se adequar à nova forma de trabalho, necessitando dedicação especial tanto na execução dos experimentos, de um lado, e análise dos resultados, de outro. Trata-se de um desafio contemporâneo na Ciência brasileira que deve ser encarrado com otimismo e busca de soluções positivas. Um dos recursos adotados pela Plataforma Regional de Métodos Alternativos ao Uso de Animais em Experimentação-PreMASUL foi oferecer os cursos de capacitação, por intermédio do MCTIC, acerca dos novos testes que são obrigatórios a partir de 2019. A iniciativa oferece vagas subsidiadas e parcialmente subsidiadas para estudantes de pós-graduação, pesquisadores e representantes de laboratórios públicos e privados, tanto brasileiros quanto de outras nacionalidades sul-americanas. Já foram formadas 16 turmas, todas aperfeiçoadas em diferentes métodos alternativos por centros de referência em pesquisa, e até o fim de 2019 estão previstos mais dois módulos.

Além disso, essa mudança vai ao encontro da realidade mundial em que ao menos 37 países já aprovaram leis proibindo ou limitando testes em animais, especialmente para cosméticos ou para a venda de cosméticos testados em animais. Outras nações estão em processo de transição, como o Brasil. O custo operacional para experimentos com animais deve aumentar levando, conseqüentemente, à redução do seu uso, o que pode incluir exigências especiais, além de atraso e maior burocracia na aprovação de ensaios que tenham usado seres vivos. Contudo, a iminente disponibilidade e visibilidade dos testes alternativos deve promover e facilitar a transferência de tecnologia.

REFERÊNCIAS

1. Goldim JR, Raymundo MM. Pesquisas em Saúde e os Direitos dos Animais. 2a ed. Porto Alegre: HCPA; 1997.
2. Giacomotto J, Segalat L. High-throughput screening and small animal models, where are we? *Br. J. Pharmacol.* 2010;160(2):204-16. doi:10.1111/j.1476-5381.2010.00725.x
3. Doke SK, Dhawale SC. Alternatives to animal testing: a review. *Saudi Pharmaceutical Journal.* 2013;23:223-29. doi:10.1016/j.jsps.2013.11.002
4. Rollin BE. Toxicology and new social ethics for animals. *Toxicol. Pathol.* 2003;31:128-131. doi:10.1080/01926230390175011
5. Ranganatha N, Kuppast IJ. A review on alternatives to animal testing methods in drug development. *Int. J. Pharm. Pharm. Sci.* 2012;4:28-32.
6. Gruber FP, Hartung T. Alternatives to Animal Experimentation in Basic Research. *Alternatives to animal experimentation: Altex.* 2004;Suppl 1:3-31.
7. Balls M, Combes RD, Worth AP. Alternative Toxicity Test Methods: lessons learned and yet to be learned. In: Balls M, Combes RD, Worth AP. *The history of alternative test methods in toxicology.* 1a ed. United States: Elsevier Academic Press; 2018. P. 317-323. doi:10.1016/B978-0-12-813697-3.00034-2

8. Brasil. Lei nº 11.794, de 8 de outubro de 2008. Estabelece os procedimentos para o uso científico de animais. Diário Oficial [da] União. 2008 nov. 9.
9. Brasil. Ministério da Ciência, Tecnologia, Inovações e Comunicações. Portaria nº 491, de 3 de julho de 2012. Institui a Rede Nacional de Métodos Alternativos – Renama. Diário Oficial [da] União. 2012 jul. 4.
10. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Consulta institucional. [Acesso em 2019 maio 14]. Disponível em: www.portal.anvisa.gov.br
11. Conselho Nacional de Controle de Experimentação Animal. Resolução normativa nº 18, de 24 de setembro de 2014, reconhece métodos alternativos ao uso de animais em atividades de pesquisa no Brasil. Diário Oficial, Brasília, DF, 25 set. 2014.
12. Conselho Nacional de Controle de Experimentação Animal. Resolução normativa nº 31, de 31 de agosto de 2016. Reconhece métodos alternativos ao uso de animais em atividades de pesquisa no Brasil. Diário Oficial [da] União. 2016 ago. 19.
13. Organization for Economic Cooperation and Development. Test Guidelines Programme for the testing of chemicals. [Acesso em 2019 mar 5]. Disponível em: www.oecd-ilibrary.org
14. Fukumori NTO. Determinação de endotoxina bacteriana (pirogênio) em radiofármacos pelo método de formação de gel [dissertação]. [São Paulo]: Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares, Universidade de São Paulo; 2008.