Ministério da Ciência, Tecnologia e Inovação

GABINETE DO MINISTRO

PORTARIA Nº 615, DE 23 DE JULHO DE 2015

O MINISTRO DE ESTADO DA CIÊNCIA, TECNOLOGIA E INOVAÇÃO, no uso das atribuições que lhe confere os arts. 2º e 8º do Decreto nº 98.830, de 15 de janeiro de 1990, c/c o art. 31 da Portaria MCT nº 55, de 14 de março de 1990, resolve:

Art. 1º Fica prorrogada por 1 (um) ano, contado a partir de 8 de agosto de 2015, a autorização concedida pela Portaria MCTI nº 565, de 7 de agosto de 2012, publicada no Diário Oficial da União de 8 de agosto de 2012, e prorrogada pela Portaria MCTI nº 915, de 28 de agosto de 2014, publicada no Diário Oficial da União de 1 de setembro de 2014, a Dra. DENISE PAHL SCHAAN, contraparte brasileira, representante da Universidade Federal do Pará (UFPA), com vistas a dar continuidade ao projeto de pesquisa científica intitulado: "Unidos na Diversidade: Paisagens Monumentais, Regionalidade e Dinâmica Cultural na Amazônia Ocidental Pré-Colombiana", Processo CNPq nº 01300.000811/2012-31, que vem sendo executado no Estado do Acre, em cooperação com a Universidade de Helsinque e com o Instituto Ibero-Americano da Finlândia, representados pelo Dr. MARTTI HEIKKI PÄRSSINEN, contraparte estrangeira.

§ 1º A autorização de que trata este artigo inclui a participação nos trabalhos de campo da equipe de pesquisadores estrangeiros abaixo relacionados:

Equipe estrangeira	Nacionalidade	Instituição
Martti Heikki Pärssinen	Finlandesa	Universidade de Helsinque
Heli Kristiina Pärssinem	Finlandesa	Instituto Ibero-Americano da Finlândia
Sanna-Kaisa Saunaluoma	Finlandesa	Universidade de Helsinque
José Antonio Iriarte	Uruguaio	*University of Exeter Laver Building*
Pirjo Kristiina Vurtanen	Finlandesa	Universidade de Helsinque

§ 2º O prazo previsto neste artigo poderá ser prorrogado, mediante a apresentação, antes de seu término, de pedido específico pela representante da contraparte brasileira, acompanhado de relatório parcial das atividades realizadas.

Art. 2º A coleta de material e seu destino ficam vinculados à estrita observância das normas do Decreto nº 98.830, de 15 de janeiro de 1990, e da Portaria MCT nº 55, de 14 de março de 1990.

Art. 3º Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

ALDO REBELO

CONSELHO NACIONAL DE CONTROLE DE EXPERIMENTAÇÃO ANIMAL

RESOLUÇÃO NORMATIVA Nº 23, DE 23 DE JULHO DE 2015

Baixa o Capítulo "Introdução Geral" do Guia Brasileiro de Produção, Manutenção ou Utilização de Animais para Atividades de Ensino ou Pesquisa Científica do Conselho Nacional de Controle e Experimentação Animal - CONCEA.

O PRESIDENTE DO CONSELHO NACIONAL DE CONTROLE DE EXPERIMENTAÇÃO ANIMAL - CONCEA, no uso das atribuições que lhe confere o art. 5º da Lei nº 11.794, de 8 de outubro de 2008, resolve:

Art. 1º Fica baixado o capítulo "Introdução Geral" do Guia Brasileiro de Produção, Manutenção ou Utilização de Animais para Atividades de Ensino ou Pesquisa Científica do Conselho Nacional de Controle de Experimentação Animal - CONCEA, na forma do Anexo a esta Resolução Normativa.

Art. 2º Esta Resolução Normativa entra em vigor na data de sua publicação.

ALDO REBELO

ANEXO

Guia Brasileiro de Produção, Manutenção ou Utilização de Animais para Atividades de Ensino ou Pesquisa Científica do CONCEA

Bruno Lourenço Diaz - Universidade Federal do Rio de Janeiro

Luisa Maria Gomes de Macedo Braga - Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul

Adriano da Silva Campos - Fundação Oswaldo Cruz

Ekaterina Akimovna Botovchenco Rivera - Universidade Federal de Goiás

Marcel Frajblat - Universidade Federal do Rio de Janeiro

Marco Antonio Stephano - Universidade de São Paulo

José Mauro Granjeiro - Instituto Nacional de Metrologia, Qualidade e Tecnologia

INTRODUÇÃO GERAL

O Guia Brasileiro de Produção, Manutenção ou Utilização de Animais para Atividades de Ensino ou Pesquisa Científica (GUIA) contempla uma das competências do Conselho Nacional de Controle de Experimentação Animal (CONCEA).

A Lei Federal nº 11.794/08, que em seu capítulo II, artigo 4°, criou o CONCEA, representa uma mudança de paradigma no que tange ao uso de animais vertebrados para ensino e pesquisa no Brasil, gerando condição para que se estabelecesse uma política nacional para essas atividades. Neste sentido, a pertinência, bem como a análise crítica da real necessidade do uso de animais em situações experimentais, constituem bases imprescindíveis para que a sociedade, compreenda e aceite como justificável a participação de animais em procedimentos didáticos e científicos. Tarefa difícil que não se consolida sem a introdução de normas, diretrizes e guias que visem orientar a todos que utilizam animais nessas áreas.

A construção deste GUIA resulta de um trabalho do CONCEA em conjunto com especialistas, constituindo-se em um documento que tem por finalidade nortear pesquisadores quanto ao uso de animais para ensino e pesquisa. Deve-se ressaltar que este GUIA se aplica aos animais do filo Chordata, subfilo Vertebrata utilizados em atividades de ensino e pesquisa, conforme prevê a Lei nº 11.794/08.

Este documento, além de considerar as particularidades e necessidades de nossas instituições de ensino, laboratórios e instalações animais, usou, a título de orientação, Guidelines internacionais com o objetivo de ofertar elementos para que os usuários possam priorizar o bem-estar animal e minimizar a dor e as consequências negativas da sua manipulação.

Serão apresentadas também, formas de como identificar e reconhecer evidências de dor e distresse e a potencial relação destes com a manipulação animal. Isso dará aos usuários indicações de como desenvolver estratégias para minimizar situações consideradas distressantes e de como manter e incrementar o bem-estar animal, além de oportunizar uma reflexão sobre a necessidade do seu uso para atingir os objetivos dos projetos de pesquisa.

Adicionalmente, identifica as estruturas mínimas necessárias às edificações em que os animais são criados, mantidos ou submetidos aos experimentos, bem como os equipamentos necessários para mantê-los com qualidade sanitária e bem-estar.

O GUIA traz ainda, orientações aos usuários para o estabelecimento de uma reflexão crítica ao uso dos animais, de uma percepção da relação custo/benefício e do valor intrínseco dos resultados pretendidos em seus projetos de pesquisa e atividades didáticas. Preenchidas estas condições, é imperativo que os usuários recebam, previamente, ao início de suas atividades com animais, a aprovação da Comissão de Ética no Uso de Animais, por meio do envio de formulários de proposta de uso animal (Formulário unificado para solicitação de autorização para uso de animais em ensino e/ou pesquisa; em site CONCEA - MCTI).

A percepção de que os animais de experimentação são seres sencientes e que seu uso pode contribuir para a geração de conhecimento, deve ser acompanhada da inserção dos pesquisadores aos conceitos dos 3Rs ("reduction, refinement, replacement"), que no Brasil são traduzidos como Redução, Refinamento e Substituição. Vale enfatizar que o não cumprimento das orientações estabelecidas neste GUIA para produção, manutenção ou utilização de animais em atividades de ensino ou pesquisa poderá incorrer em sanções administrativas, bem como em sanções penais, caso sejam configurados maus-tratos.

BEM-ESTAR ANIMAL

O cuidado com animais em atividades de ensino ou pesquisa era limitado a prover o seu manejo e alojamento adequados, com pessoas capacitadas, objetivando assim, um mínimo de variáveis em resultados de pesquisas. Atualmente, persistem as mesmas exigências, todavia, com especial atenção ao bem-estar dos animais. Neste sentido, o status atual da Ciência considera a somatória da excelência de sólidas bases científicas com o bem-estar animal.

A Lei nº 11.794/08 transformou o bem-estar dos animais não só em uma questão ética e humanitária, mas também numa questão legal.

Existem várias definições de bem-estar animal e quase todas o caracterizam como um estado onde há equilíbrio físico e mental do animal com o seu ambiente. Porém, mais do que buscar definições, o objetivo de cada um deve ser o de prover condições aos animais para que suas necessidades possam ser satisfeitas e danos possam ser evitados. É importante saber reconhecer se o animal está em bem-estar ou não, para que se possa tomar providências quando necessário. Com esta premissa em mente alguns pontos deverão ser levados em consideração pelo pesquisador ou pelo técnico ao pensar no bem-estar dos animais que serão utilizados.

É importante salientar que uma proposta de utilização de animais deve avaliar, sempre, a relação custo (sofrimento) versus benefício (resultados advindos da pesquisa ou atividade didática). Não se pode deixar de citar que o custo para o bem-estar de animais produzidos, mantidos ou usados em procedimentos científicos possui dois componentes distintos: o primeiro é o custo inerente que compreende os aspectos negativos da produção e cuidados e o segundo é o custo direto (danos) resultante dos procedimentos experimentais aplicados (Russell & Burch, 1959).

Outro aspecto a ser considerado é o de lembrar que a utilização de animais na pesquisa ou ensino sempre impactará negativamente no seu bem-estar; seja porque os animais serão expostos a manipulações diversas e a alterações genéticas; seja somente por mantê-los em ambientes padronizados, que podem não preencher totalmente suas necessidades e adaptações.

Dessa forma, a elaboração do projeto de pesquisa ou atividade didática deve levar em consideração os seguintes aspectos:

- estar ciente de que a dor e o sofrimento dos animais devem ser minimizados ou evitados. Este item é tão importante quanto alcançar os objetivos científicos ou didáticos;
- seguir os Princípios Éticos da utilização de animais em atividades de ensino ou pesquisa científica e os conceitos dos 3Rs;
- conhecer a biologia e a etologia da espécie que será utilizada, bem como lembrar as diferenças entre espécies e que o bem-estar possui dois componentes: o físico e o comportamental;
- documentar a atividade didática por meio de filmagens, gravações ou fotografias de forma a permitir sua reprodução para ilustrar práticas futuras, evitando-se a repetição desnecessária de procedimentos didáticos com animais;
- prover alojamento, ambiente, alimentação e controle ambiental apropriados para a espécie;
- realizar manejo adequado para a espécie e prever que o mesmo seja executado por pessoas treinadas para esse fim, pois a intensidade de sofrimento causado pelo mau manejo e mau alojamento, muitas vezes, supera o sofrimento resultante dos procedimentos experimentais;
- possuir equipe técnica devidamente treinada e capacitada;
- ter médico veterinário responsável pela saúde e bem-estar dos animais;
- apresentar seu projeto à Comissão de Ética no Uso de Animais pertinente antes de iniciar sua execução.

1.1 Definições: dor, distresse e sofrimento

Dor, distresse e sofrimento são termos que descrevem, basicamente, estados humanos de percepção e experiência. Portanto, é difícil transferir estas definições para animais utilizados em atividades de ensino e pesquisa. De maneira geral, as seguintes definições podem ser atribuídas:

- a dor pode ser definida como uma experiência sensorial e emocional desagradável, associada a uma lesão real ou potencial;
- o distresse é a incapacidade de superar uma experiência estressante levando a uma ruptura do bem-estar individual;
- o sofrimento é qualquer experiência cuja emoção, ligada a ele, é negativa. Geralmente, está associado à dor e ao comprometimento do bem-estar.

O pessoal envolvido na utilização animal deve conhecer os conceitos de dor, distresse e sofrimento e saber como reconhecer, avaliar, controlar e, preferencialmente, prevenir esta experiência em seus animais. Não há um consenso sobre a definição destes termos, mas para o propósito deste GUIA, serão usadas as definições da Diretriz Brasileira para o Cuidado e a Utilização de Animais para fins Científicos e Didáticos - DBCA.

1.2 Efeitos do bem-estar de um animal em resultados científicos

A elaboração de um bom desenho experimental é essencial para o sucesso de um estudo, além de também ser um desafio quando sistemas biológicos complexos, como os animais, são utilizados. O ideal é usá-los em um estado fisiológico estável e definido, de forma que a resposta à variável pesquisada não seja perturbada por fatores indesejados. Em estudos com animais, a ausência do controle destes fatores pode levar à interpretação incorreta dos dados devido a possíveis interferências nos efeitos de um tratamento. Especial atenção deve ser dada à dor e ao distresse, devido a complexidade e amplitude das respostas fisiológicas e comportamentais associadas à presença destes fatores durante a coleta e interpretação de dados. A dor e o distresse devem ser sempre minimizados de acordo com o objetivo do estudo, para que sejam evitadas alterações fisiológicas e comportamentais associadas a estes fatores.

Além dos efeitos dos procedimentos da pesquisa no seu bem-estar, os animais podem também ser expostos a uma série de fatores ambientais que causam estresse. Entretanto, quando esses efeitos são incidentais e não fazem parte do protocolo, os fatores que causam tais alterações devem ser eliminados ou controlados, de forma a não interferirem na coleta de dados e interpretação de resultados.

Claramente, no desenho e execução de protocolos, evitar efeitos indesejados ao bem-estar de animais envolve muito mais que a seleção de agentes anestésicos ou analgésicos adequados ou o fornecimento apropriado de água, comida, temperatura, umidade ou luz. A boa prática científica tem total interesse na preservação do bem-estar dos animais utilizados e na identificação, controle e sempre que possível, na eliminação dos fatores que possam causar respostas fisiológicas ou comportamentais associadas com estresse ou dor. Quando o estresse (ou os fatores estressantes) ou a dor fazem parte de um procedimento de pesquisa, estratégias para minimizar ou controlar esses efeitos são componentes essenciais do desenho experimental.

Se o bem-estar de um animal for comprometido, as consequências podem incluir:

- aumento da variabilidade nos dados;
- necessidade de um maior número de animais;
- dificuldade na reprodutibilidade dos resultados;
- ausência de dados;
- credibilidade reduzida dos resultados;
- resultados que não podem ser aplicados a outras situações;
- resultados impublicáveis;
- comprometimento na universalidade experimental; e
- uso desnecessário de vidas.

Assim, qualquer resposta a um fator estressor que resulte em alterações nas medidas fisiológicas e comportamentais, por mais breve que seja, pode influenciar na confiabilidade, reprodutibilidade e interpretação dos dados.

DOCUMENTO COMERCIALIZAÇÃO E DIVULGAÇÃO PROIBIDA

2 MÉTODOS ALTERNATIVOS AO USO DE ANIMAIS

O uso de animais nas Ciências da Vida remonta à Grécia antiga e aos primeiros experimentos médicos. Durante séculos, médicos e pesquisadores utilizaram animais para melhorar seus conhecimentos sobre a forma como os vários órgãos e sistemas do corpo humano funcionavam, bem como para aprimorar suas habilidades cirúrgicas.

A ascensão da ciência biomédica moderna, no século XIX, causou um aumento no número de animais utilizados em experiências, bem como na resistência à vivissecção. A publicação do livro "Principles of Human Experimental Technique" pelos pesquisadores William Russel e Rex Burch, em 1959, iniciou o movimento de proteção aos animais usados em pesquisa e representou um marco na discussão sobre a utilização de animais para a avaliação de toxicidade. A partir deste movimento, o princípio dos 3Rs (Reduction, Refinement e Replacement) para o uso de animais foi estabelecido: a redução reflete a obtenção de nível equiparável de informação com o uso de menos animais; o refinamento promove o alívio ou a minimização da dor, sofrimento ou estresse do animal; a substituição estabelece que um determinado objetivo seja alcançado sem o uso de animais vertebrados vivos. De fato, métodos alternativos podem ser definidos como qualquer método que possa ser usado para substituir, reduzir ou refinar o uso de animais na pesquisa biomédica, ensaios ou ensino.

Em 1969, a criação, no Reino Unido, do FRAME (Fund for the Replacement of Animals in Medical Experiments), órgão para promover junto à comunidade científica o conceito e o desenvolvimento de métodos alternativos, foi a primeira ação em favor do princípio dos 3Rs.

Nos anos posteriores, o avanço da ciência evidenciou as diferenças metabólicas e de respostas que controlam a homeostasia tecidual entre animais não humanos e humanos. A necessidade de modelos in vitro mais apropriados tornou-se ainda mais evidente, iniciando-se, então, uma nova fase de abordagem toxicológica, de modo que pesquisadores e defensores do bem-estar animal se uniram em torno de um objetivo comum: encontrar alternativas cientificamente validadas para os testes feitos em animais.

A política declarada das Instituições Europeias, desde a implantação do "Animal welfare guideline", em 1986, por meio da Diretiva 86/609/EC, é de estimular e desenvolver o uso de métodos alternativos ao uso de animais. Nela fica estabelecido que "uma experiência não poderá ser executada em animal se outro método cientificamente satisfatório, que não implique na utilização de um animal, seja razoável e praticamente possível". Vários esforços foram e têm sido efetuados para a busca de alternativas, com a criação de centros dedicados ao desenvolvimento e validação de métodos alternativos.

Em 1989, foi criado, na Alemanha, o ZEBET (Zentrealstelle zur ErfassungBewertung von Ersatz und Erganzungsmethoden zum Tierversuch - National Centre for Documentation and Evaluation of Alternative Methodos to Animal Experiments) e em 1991, o ECVAM (European Centre for the Validation of Alternative Methods), com o objetivo de desenvolver e coordenar a validação de métodos alternativos ao uso de animais na Comunidade Europeia.

As agências governamentais dos Estados Unidos formaram, em 1997, o ICCVAM (Interagency Coordinating Center for the Validation of Alternative Methods), o qual é composto por 15 agências regulatórias e de pesquisa, dentre as quais se incluem a Environmental Protection Agency (EPA), a Food and Drug Administration (FDA) e a Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR), sendo que essas fornecem ou utilizam informações dos testes toxicológicos para o processo de avaliação do risco. O Comitê coordena, através das agências, a discussão relativa ao desenvolvimento, validação, aceitação e harmonização nacional e internacional dos ensaios toxicológicos, por intermédio do governo federal dos Estados Unidos.

Da mesma forma, outros países estabeleceram centros de validação: em 2005, o governo japonês criou o JaCVAM (Japanese Centre for the Validation of Alternative Methods) e, em 2012, foi estabelecido o BraCVAM (Centro Brasileiro de Validação de Métodos Alternativos), fruto da cooperação entre o Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde (INCQs), da Fundação Oswaldo Cruz (FIOCRUZ), e a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) (DOU, Seção 3, n. 13, p. 122, 18/01/212).

Em 2003, a sétima emenda (2003/15/EC) da diretriz de cosméticos (76/768/EEC) proibiu, nos países membros da União Europeia, o teste de ingredientes de cosméticos do produto final acabado em animais (testing ban) e a comercialização de produtos cosméticos acabados (ou seus ingredientes) que tenham sido testados em animais (market ban). O testing ban e o market ban estão em vigor desde 2009 e 2013, respectivamente.

De forma similar, a regulamentação de químicos (REACH) da Comissão Europeia, em vigor desde 2007, evita os testes em animais e prefere os testes alternativos in vitro. O propósito do REACH é registro, avaliação e autorização de químicos para sistematicamente avaliar os riscos para a saúde humana e ambiental de mais de 30.000 (trinta mil) substâncias químicas que são produzidas ou importadas para a Comunidade Europeia num volume de mais de uma tonelada por ano. No sentido de minimizar e racionalizar o uso de animais para estudos de toxicologia, o planejamento deve incluir a busca de informações relacionadas à molécula (pKa, pH, estrutura química, caracterização, etc) que poderá determinar a indicação de vias de administração ou de exposição através de cálculos, eliminando a possibilidade de procedimentos desnecessários. Importante e relevante destaque vem sendo dado às análises in silico para identificação preliminar de moléculas não interessantes e evitar testes in vivo desnecessários.

Frente a este panorama regulatório, a União Europeia, com o intuito de aumentar o desenvolvimento de métodos alternativos, adotou a Diretiva 2010/63/EU que estabelece o ECVAM como laboratório de referência no âmbito da União, sendo este agora denominado UERL ECVAM (European Union Reference Laboratory ECVAM), responsável por coordenar e promover o desenvolvimento de métodos alternativos. A partir também desta Diretiva, os estados membros foram convocados a contribuir para esta atividade crucial identificando e indicando laboratórios nacionais qualificados, garantindo a promoção de métodos alternativos no nível Nacional.

Tem-se ainda a Organização para a Cooperação e Desenvolvimento Econômico (OCDE) - organização intergovernamental constituída de 34 (trinta e quatro) países da América do Norte, Europa e Pacífico - com o objetivo de coordenar e harmonizar suas políticas, debater assuntos de interesses econômicos, sociais e ambientais, e colaborar para fazer frente aos problemas internacionais. Desempenha um papel fundamental na harmonização dos métodos para classificação de substâncias químicas. As diretrizes de ensaios da OCDE são uma coleção de métodos de ensaio, internacionalmente aceitos, utilizados por laboratórios independentes, governos e indústrias para determinar a segurança dos produtos químicos e preparações químicas, incluindo agrotóxicos e produtos químicos industriais. Eles cobrem os testes para as propriedades físico-químicas de produtos químicos (seção 1), os efeitos ambientais (seção 2), degradação e acúmulo no meio ambiente (seção 3), efeitos na saúde humana (seção 4), e outras áreas (seção 5). De especial interesse, é na seção 4 que os métodos alternativos ao uso de animais são publicados (http://www.oecd.org/env/ehs/testing/oecdguidelinesforthetestingofchemicals.htm).

No Brasil, a responsabilidade de monitorar e avaliar a introdução de técnicas alternativas que substituam a utilização de animais em atividades de ensino ou pesquisa é do CONCEA. Esta entidade é responsável por credenciar as instituições que utilizem animais em seus trabalhos, além de criar as normas brasileiras de produção e uso de animais. Em 2014, a Resolução Normativa nº 17 do CONCEA estabeleceu o processo de reconhecimento de métodos alternativos no Brasil e determinou o prazo para a substituição do uso de animais por métodos alternativos reconhecidos.

De forma complementar às Leis Nacionais, o Ministério da Ciência, Tecnologia e Inovação (MCTI) estabeleceu, através da Portaria nº 491, de 03 de Julho de 2012, a Rede Nacional de Métodos Alternativos (RENAMA, http://renama.org.br/), que tem por objetivo:

- estimular a implantação de ensaios alternativos ao uso de animais através do auxílio e do treinamento técnico nas metodologias necessárias;
- monitorar periodicamente o desempenho dos laboratórios associados através de comparações inter-laboratoriais;
- promover a qualidade dos ensaios através do desenvolvimento de materiais de referência químicos e biológicos certificados, quando aplicável;
- incentivar a implementação do sistema de qualidade laboratorial e dos princípios das boas práticas de laboratório (BPL); e
- contribuir para o desenvolvimento, a validação e a certificação de novos métodos alternativos ao uso de animais.

A RENAMA disponibilizará, através de uma rede de laboratórios associados, os métodos alternativos ao uso de animais validados e disponíveis na OCDE, observando os princípios de boas práticas de laboratório. Desta forma, contribuirá para a garantia da qualidade dos serviços ofertados ao setor produtivo e o aumento, natural, da sua competitividade internacional, uma vez que os métodos alternativos ao uso de animais representam, muitas vezes, barreiras técnicas à exportação (legislações Europeias anteriormente comentadas).

Há um amplo escopo para a aplicação dos 3Rs (Substituição, Redução e Refinamento) no uso de animais em estudos toxicológicos. Cada vez mais, alternativas validadas à utilização de animais sencientes estão presentes em testes de toxicidade e, neste sentido, a validação de um método é definida como um processo pelo qual a confiabilidade e relevância de um procedimento são estabelecidas para um fim específico. Todavia, nas situações em que a finalidade é regulatória, deverão ser usados os delineamentos propostos nos guias internacionalmente aceitos para este fim, uma vez que só estão disponibilizados aqueles que se consideram validados.

3 PLANEJAMENTO DE NOVOS PROJETOS

Esta seção fornece informações para auxiliar pesquisadores e docentes a decidir se experimentos com animais são necessários para atingir os objetivos propostos. Quando o uso dos animais é justificado, existem informações para todas as etapas da condução da pesquisa ou atividade didática que os envolva. Entre elas destacam-se: a escolha correta do animal, sua origem, a forma de seu transporte e o tipo de abrigo, alimentação e ambiente; o planejamento do experimento ou atividade didática; a previsão e minimização da dor e das repercussões negativas para a saúde do animal; o treinamento de pessoal; e a publicação dos dados.

Pesquisadores e docentes são responsáveis, ética e legalmente, por garantir que os princípios dos 3Rs sejam utilizados em seus projetos de pesquisa ou atividades didáticas. Antes de desenvolver um projeto de pesquisa que empregue animais, o pesquisador deverá considerar:

- se o uso de animais proposto é justificado;
- o "estado da arte" (avaliar se projetos similares já foram realizados);
- se os objetivos do projeto podem ser alcançados por meio de métodos alternativos, tais como cultura de tecidos, modelos matemáticos, métodos in silico, etc.

Os pesquisadores e os docentes devem avaliar se os benefícios potenciais do conhecimento científico gerado se sobrepõem às consequências negativas decorrentes da manipulação do animal. As informações contidas nesta seção devem ser consideradas pelos pesquisadores e pelos docentes antes de submeterem uma proposta de uso de animais à Comissão de Ética no Uso de Animais (CEUA) pertinente. Os projetos devem considerar o menor número possível de animais (ou quantidade de tecido animal) que conduza ao máximo de informações cientificamente válidas e os métodos utilizados na manipulação devem minimizar o impacto negativo sobre os animais.

A colaboração entre pesquisadores (intra e inter-institucional) concorre para reduzir o número de animais ou para a quantidade de tecido animal necessária para conduzir um estudo ou responder uma questão específica do projeto de pesquisa. Os pesquisadores podem também colaborar para o refinamento de metodologias, confeccionando, por exemplo, procedimentos operacionais padrão que visem ao incremento do bem-estar animal e manutenção dos padrões éticos em pesquisa.

Para projetos a serem conduzidos em mais de uma instituição, a CEUA de cada instituição deverá analisar, aprovar e monitorar o componente do projeto a ser realizado em instalações sob sua responsabilidade.

Atividades científicas envolvendo animais devem resultar de um esforço colaborativo entre pesquisadores, especialistas em cuidado animal, equipe técnica, professores e alunos. Para este fim, todos os que trabalham com animais em atividades de ensino ou pesquisa devem ter treinamento e suporte adequados, e desta forma cuidar e utilizar animais em obediência ao CONCEA.

Isso garantirá que:

- a dor e o desconforto nos animais serão mínimos;
- todo o pessoal envolvido possui o conhecimento e as habilidades necessárias ao uso de animais;
- a segurança pessoal daqueles que realizarão o estudo será mantida durante o manuseio do animal; e
- os melhores resultados científicos serão atingidos.

O fornecimento de treinamento apropriado (específico de um determinado procedimento e espécie) antes do início de um projeto é responsabilidade da instituição. O treinamento deverá ser fornecido conforme a necessidade, e deve incluir aspectos técnicos e éticos em relação ao monitoramento dos animais.

3.1 Modelos Animais

Os seres vivos compartilham propriedades e características. A ideia de "estudar características comuns entre as espécies a fim de compreender a sua função" advém, no mínimo, da época da obra Historia Animalium, de Aristóteles e sustenta o valor da medicina comparativa.

Descobertas fundamentais acerca da fisiologia e da fisiopatologia, adviram de estudos comparativos utilizando animais. Nesse contexto, estes organismos constituem-se em modelos ou substitutos para estudos sobre os humanos ou outros animais.

Modelos animais podem ser utilizados para investigar a fisiologia celular, tecidual de estruturas e órgãos e permitem avaliar a integração de órgãos e sistemas com o organismo ou em uma estrutura similar. Ofertam a possibilidade de compreender mecanismos subjacentes a doenças.

Na medida em que o conceito de modelo animal se aplica a toda utilização de animais para fins científicos, então, de forma geral, os mesmos critérios devem ser aplicados para a seleção e validação de um modelo animal específico. Inicialmente os pesquisadores devem definir os objetivos do projeto e determinar qual o nível do sistema biológico que é relevante para a sua condução. Por exemplo, seus estudos envolverão um tipo específico de célula, tecido, órgão ou a interação de órgãos? Tendo a percepção de qual é o sistema biológico envolvido, o pesquisador poderá então, decidir a melhor espécie ou linhagem animal que representa mais adequadamente o sistema biológico a ser investigado. A opção por um determinado modelo animal deve ter consistência científica e não ser influenciada por conveniência ou orçamento.

3.1.1 Escolhendo o animal adequado

A correta escolha do modelo animal é fundamental para o sucesso de um projeto de pesquisa. Além disso, há de se considerar a variabilidade biológica que pode interferir na qualidade dos resultados ou no rigor do procedimento experimental em detectar efeitos de tratamentos. Com isso, a geração de dados cientificamente não válidos pode acarretar no aumento do número de animais necessários para manter um nível adequado de precisão. Por outro lado a própria variabilidade biológica pode ser relevante para a pesquisa. Por causa disso, as razões para a escolha de uma determinada espécie devem estar claramente justificadas na proposta. (Ver Seção 4.4.1da DBCA para informações sobre a seleção de animais apropriados).

Questões que devem ser consideradas na decisão do animal adequado:

- Espécie: garantir que a espécie seja a mais apropriada para o protocolo de pesquisa proposto.
- Raça, linhagem e variabilidade genética: existe variação biológica entre as raças das espécies animais. A variabilidade pode ser reduzida escolhendo apropriadamente o modelo animal.
- A variabilidade genética pode reduzir a precisão dos resultados e desta forma levar ao aumento no número de animais necessários. Outros aspectos importantes são a definição genética de espécies híbridas que é de difícil controle e a dificuldade na determinação da equivalência de colônias distintas de animais.
- Linhagens isogênicas possuem um fenótipo mais uniforme do que heterogênicas, permitindo a melhor detecção de respostas ao tratamento, reduzindo o número de animais necessários.
- Estado sanitário: ter controle e conhecimento sobre o estado de saúde dos animais permite melhor compreensão dos efeitos e consequências específicas da manipulação. O fornecedor deve entregar atestados sanitários, que esclareçam ao pesquisador quanto ao estado sanitário dos animais com os quais ele estará trabalhando.
- Comportamento: garantir que o animal escolhido tenha comportamento adequado ao ambiente onde o estudo será desenvolvido. Os pesquisadores devem, sempre que possível, selecionar espécies domesticadas e animais habituados ou acostumados a humanos e ambientes antropizados.

SEM VALIDADE DE ASSINATURA E IMPRESSÃO OFICIAL

Documento assinado digitalmente conforme MP nº 2.200-2 de 24/08/2001, que institui a Infraestrutura de Chaves Públicas Brasileira - ICP-Brasil.

3.1.2 Origem dos animais

A maior parte dos animais utilizados em atividades de ensino ou pesquisa é produzida especificamente para este fim, principalmente os roedores. Por esta razão, os animais de cativeiro, ao contrário de animais capturados em estado selvagem, devem ser prioritariamente utilizados. A aquisição de animais para utilização nos projetos de pesquisa ou procedimentos de ensino, quando houver, no Brasil, a produção da espécie/linhagem de escolha, só pode ser feita de instituições credenciadas no CONCEA. Nos casos da aquisição de fornecedores eventuais, garantir que os animais a serem utilizados tenham qualidade condizente com os objetivos do estudo é responsabilidade do pesquisador principal e da CEUA de sua instituição.

É imprescindível que os pesquisadores definam a origem dos animais a serem utilizados nos projetos encaminhados às CEUAs.

3.1.3 Transporte dos animais

O transporte de animais é crítico devido aos vários riscos a que estão sujeitos. Problemas de diferentes ordens podem surgir, seja no transporte externo (de um estabelecimento para outro), seja no transporte interno (dentro das unidades, entre barreiras, diferentes salas). Os pesquisadores e docentes devem estar cientes das regulamentações específicas para o transporte de animais. A comunicação clara entre a pessoa que despacha os animais e a que os recebe é vital para minimizar o tempo de permanência dos animais em trânsito. Atenção especial deve ser dada ao transporte de animais geneticamente modificados, que deve atender às exigências da Comissão Interna de Biossegurança e, quando necessário, da Comissão Técnica Nacional de Biossegurança.

Alguns fatores que podem causar estresse aos animais são: o barulho excessivo, o movimento das gaiolas de transporte, e ambiente e pessoal estranhos. A extensão do estresse em um animal depende de sua espécie, sexo, idade, saúde, estágio de prenhez, número de animais viajando juntos e relações sociais. O desconforto dos animais é afetado pela duração e condição do ambiente durante o transporte e pela qualidade do cuidado dispensado ao longo da viagem.

As condições e agendamento de transporte devem ser planejados para levar em consideração extremos climáticos, necessidades específicas da espécie e contingências.

Para minimizar o desconforto durante o transporte, os pesquisadores e docentes devem:

- utilizar contêineres seguros, confortáveis e à prova de fuga;
- fornecer alimento e água adequados, sempre que possível;
- garantir que todo o pessoal responsável pelo manuseio e transporte tenha capacitação para reconhecer sinais de desconforto e dor e que seja capaz de atuar para mitigar;
- assegurar que o tempo de transporte seja o mínimo possível.

3.1.4 Aclimatação e quarentena

Animais são extremamente sensíveis ao novo, seja ao ambiente ou a alterações do mesmo; seja a outros animais ou pessoas, e estes fatores devem ser sempre considerados. Introduzir animais em um novo local, com as respectivas mudanças em sua condição de vida e de grupos sociais, produz uma resposta estressante que, embora possa ser temporária, pode levar ao distresse. Portanto, é necessário que os animais passem por um período de aclimatação antes de serem utilizados em atividades de ensino ou pesquisa. Quanto à extensão deste período, depende da espécie animal e, portanto, devem ser observadas todas as suas exigências.

Durante o período de aclimatação, os animais devem ser habituados ao manuseio e à presença das pessoas que trabalharão com eles. No caso de pesquisadores, este período é importante para que se familiarizem com o comportamento normal dos animais. Indivíduos que não se aclimatarem não deverão ser utilizados na pesquisa.

As áreas designadas para quarentena devem ser observadas com mais frequência, e todos as observações devem ser registradas para que problemas possam ser identificados e medidas possam ser tomadas para saná-los. O tempo de duração da quarentena deverá ser apropriado para que seja assegurada a saúde dos animais que ali estão e os seus congêneres já alojados na instalação.

3.1.5 Alojamento e manejo

As condições ambientais afetam a biologia e a qualidade de vida dos animais. Para reduzir a variação nas respostas decorrentes do ambiente, os animais devem ser mantidos em local seguro, apropriado e controlado.

Os alojamentos dos animais devem ser projetados, mantidos e manejados para atender às exigências da espécie. Necessidades comportamentais de cada espécie, incluindo a disponibilidade de espaço para permitir a livre movimentação e atividade, sono, privacidade, contato com outros da mesma espécie, enriquecimento ambiental, entre outras devem ser levadas em consideração. Os pesquisadores devem tomar precauções para prevenir o acesso de pessoas não autorizadas, bem como ter planos de contingenciamento no caso de emergências, como falhas na ventilação, iluminação, aquecimento, refrigeração ou escape de indivíduos.

Se um animal apresentar um estado sanitário ou genético diferente de outros da mesma instalação, pode ser necessária a indicação de um local específico para ele. Exigências podem também ser direcionadas pelo estado reprodutivo do animal, necessidades da pesquisa ou experiência anterior.

Necessidades ambientais específicas para uma espécie, tais como iluminação, temperatura, qualidade do ar, ciclos apropriados de luz e proteção contra ruídos excessivos e vibrações, deverão ser atendidas. O acesso rápido ao alimento e à água e o fornecimento regular de acomodações limpas e livres de parasitas e patógenos também precisam ser considerados.

Animais possuem necessidades especificas de nutrientes nos diferentes estágios de suas vidas. Ao fornecerem dietas balanceadas e reconhecidas internacionalmente, os pesquisadores reduzem a variação dentro e entre estudos e assim evitam a necessidade de duplicação de experimentos, reduzem o número de animais necessários e melhoram a qualidade de sua pesquisa.

A qualidade da dieta também pode ser afetada pelas condições de armazenamento dos alimentos e a frequência de fornecimento.

3.2 Biossegurança

A biossegurança deve ser entendida como elemento de grande importância e deve integrar-se rotineiramente em qualquer atividade de ensino ou pesquisa envolvendo animais, principalmente naqueles laboratórios onde os perigos (sejam químicos, físicos ou biológicos) são maiores. A biossegurança é o conjunto de ações voltadas para a prevenção, minimização ou eliminação de riscos inerentes às atividades de pesquisa, produção, ensino, desenvolvimento tecnológico e prestação de serviços, visando à saúde do homem, dos animais, do meio ambiente e a qualidade dos resultados. Biossegurança, como condição de segurança, deve ser alcançada através de um conjunto de ações destinadas a prevenir, controlar, reduzir ou eliminar riscos inerentes às atividades realizadas (Diretrizes Gerais para o Trabalho em Contenção com Agentes Biológicos, 2010).

Os manuais de biossegurança tradicionalmente enfatizam o uso de boas práticas de laboratório (BPL), no sentido de práticas laboratoriais seguras (não confundir com a BPL relacionada à gestão da qualidade no laboratório), a utilização apropriada dos equipamentos de proteção, instalações bem planejadas e construídas e procedimentos que visam minimizar riscos de infecção ou acidentes involuntários para trabalhadores do laboratório além de impedir a contaminação do ambiente externo. No Brasil, a legislação vigente trata exclusivamente da biossegurança com organismo geneticamente modificado (OGM), entretanto, existem regras de atuação profissional para organismos comuns ou não geneticamente modificados. Deve-se obedecer às condições estabelecidas pela Comissão Técnica Nacional de Biossegurança (CTNBio), que atualmente define organismo como: toda entidade biológica capaz de reproduzir ou transferir material genético, inclusive vírus e outras classes que venham a ser conhecidas (Resolução Normativa nº 2, de 27 de novembro de 2006). Por outro lado, os setores que manipulam OGMs ficam, também, obrigados por lei a requisitarem o Certificado de Qualidade em Biossegurança (CQB) à CTNBio, conforme a Lei n° 11.105, de 24 de março de 2005, além de atenderem rigorosamente às RNs emanadas da CTNBio na sua área de atuação, sem o quê estarão trabalhando à margem da lei. De grande relevância é a conscientização de que a espinha dorsal da prática da biossegurança são a avaliação de risco e as autoinspeções periódicas de biossegurança. Apesar das ferramentas disponíveis para ajudar nesta avaliação, o componente mais importante é o julgamento profissional. Portanto, tais avaliações devem ser executadas pelos indivíduos com experiência e conhecimento das características específicas dos organismos que são considerados para uso. O domínio dos equipamentos laboratoriais, dos modelos animais e dos equipamentos de contenção que podem ser utilizados, bem como das instalações disponíveis é fundamental.

3.2.1 Biossegurança em instalações animais

A biossegurança em instalações animais assume dimensão diferenciada de outras atividades uma vez que a presença dos animais agrava o risco biológico. A flora microbiana e parasitária, a produção de alérgenos e a agressão animal, são capazes de causar danos à saúde ou à vida dos profissionais envolvidos nessa atividade. A produção constante de proteínas eliminadas pela urina, secreções e descamação da pele - que são encontradas em suspensão no ar ou depositadas nos materiais e equipamentos - torna as instalações animais ambientes propícios para o desenvolvimento de reações alérgicas. Fora isso, agressões animais podem causar ferimentos e determinar infecções. As instalações animais onde se realizam infecções experimentais assumem papel de maior importância tendo em vista os riscos potenciais e efetivos das atividades com agentes patogênicos de diferentes classes de risco. Os riscos específicos ficam, portanto, na dependência das espécies envolvidas e da natureza da atividade de ensino ou pesquisa realizada. Quanto às medidas específicas de segurança com agentes perigosos, deve ser dada especial atenção aos procedimentos sobre cuidados e alojamento dos animais; armazenamento de agentes de risco e prevenção contra perigos causados por esses agentes; dosagem e administração de medicamentos; manuseio de tecidos e fluidos corporais; eliminação de excretas, cadáveres ou carcaças; e proteção pessoal. Exige-se o emprego de equipamento de segurança específico, bem como um manejo adequado, além de práticas laboratoriais seguras. Em suma, para uma segurança eficaz, é necessário pessoal treinado e que siga rigorosamente as normas de proteção contra riscos. Está claro que os indivíduos que lidam com animais em atividades de ensino ou pesquisa, em locais onde agentes infecciosos são utilizados, estão expostos a riscos maiores devido à possibilidade de transmissão por mordidas, arranhões ou aerossóis. Todos os presentes nessas instalações (técnicos envolvidos diretamente no trabalho ou qualquer um presente nas instalações) devem utilizar equipamentos de proteção individual-EPI, bem como todas as instalações devem ser adequadas e credenciadas pelo órgão competente, quando for o caso. Logo, um programa eficiente de saúde, biossegurança e ambiente deve concentrar seus esforços para que os riscos inerentes ao uso de animais sejam reduzidos a níveis aceitáveis. Portanto, cada instalação animal deverá desenvolver ou adotar um manual de biossegurança ou de operações que identifique os riscos e que especifique as práticas e procedimentos para minimizar ou eliminar as exposições aos perigos.

3.3 Desenho da pesquisa científica

A pesquisa científica deve contar com um planejamento adequado (desenho da pesquisa). Esse desenho deve estar associado a uma análise estatística de tal forma que se aproxime do menor número de animais necessários à obtenção de resultados válidos, evitando, por conseguinte, o uso em excesso ou insuficiente de modelos. Desenhos mal elaborados produzem resultados inconclusivos, conduzem à repetição do estudo e ao aumento no número de animais.

Os pesquisadores e as CEUAs devem garantir que os objetivos e as hipóteses estejam plenamente considerados e completos antes do início de qualquer atividade envolvendo animais.

3.3.1 Análise estatística

Como ressaltado acima, desenhos envolvendo animais devem garantir que resultados sejam estatisticamente válidos e obtidos com o menor número possível de indivíduos. Os pesquisadores devem, sempre que possível, buscar orientação do bioestatístico de sua instituição para a elaboração do projeto a fim de que saibam, antecipadamente, como os dados serão analisados.

Outro ponto que deve ser considerado ao desenhar uma pesquisa é o tamanho da amostra. Uma amostragem muito pequena não permitirá que o efeito estudado seja detectado com algum grau de confiabilidade. Entretanto, uma amostragem muito grande leva a um uso desnecessário de animais.

Pesquisas bem concebidas e analisadas corretamente podem levar a uma redução no uso de animais e aumentar a validade científica dos resultados. Uma pesquisa bem concebida deve:

- Ser imparcial

Quando dois ou mais grupos são comparados, os animais nos grupos devem estar em ambientes idênticos e serem semelhantes em todos os sentidos exceto pelos tratamentos aplicados. O viés pode ser minimizado por:

- alocação aleatória dos animais aos diferentes grupos (um processo físico é necessário, como por exemplo, jogar uma moeda, a escolha de um número);
- assegurar que todos os procedimentos subsequentes (incluindo alojamento) sejam aplicados em uma ordem aleatória;
- garantir que os investigadores que analisam os resultados não tenham conhecimento do tratamento recebido (duplo-cego) até a análise estatística final.

- Conter Poder de Análise Adequado (ou seja, uso de animais suficientes).

Pesquisas robustas são aquelas que têm a oportunidade máxima de detectar um efeito verdadeiro do que se estuda. O poder de análise (robustez) é obtido por:

- uso de um número adequado de animais (tamanho da amostra);
- controle da variação inter-sujeito (por exemplo, usando a randomização).

O tamanho da amostra deve ser determinado utilizando um método formal, tal como poder de análise ou usando o método da equação de recursos (ver abaixo). Embora o poder de análise seja aumentado pelo aumento do tamanho da amostra, uma pesquisa desnecessariamente grande envolverá animais em excesso e desperdiçará recursos científicos.

A variação é controlada através da atribuição aleatória de animais de genótipos similares, de peso e idade similares, que tiveram um ambiente semelhante ao longo de suas vidas. Variação devido a ritmos circadianos ou flutuações no ambiente, muitas vezes, podem ser reduzidos em delineamento adequado, por meio de uso de bloco randomizado ou estudos do tipo quadrados latinos (Latin Squares).

O erro de medição deve ser minimizado por técnica cuidadosa e boa instrumentação, mantendo o pesquisador "às cegas" quanto à alocação de tratamento.

A Análise do Poder é um método para comparar dois grupos, e requer, por exemplo, as seguintes informações:

- tipo de teste estatístico a ser utilizado (por exemplo, um teste t ou o teste do qui-quadrado para comparar duas proporções);
- nível de significância para ser utilizado (com frequência de um nível de 5%);
- poder estatístico exigido (geralmente 80-90%);
- lateralidade do teste (um teste de 2 lados é usual);
- tamanho do efeito de interesse biológico (ou seja, quanto de uma diferença no efeito biológico ou clínico é necessário detectar);
- estimativa do desvio padrão (quando se comparam as médias, deve vir de um estudo anterior).

O site StatPages.org oferece cálculos online de tamanho da amostra combinando os fatores acima.

A equação de recursos: E = N (número de animais por tratamento x número de tratamentos) - T (número de tratamentos) onde N = o número total de sujeitos (por exemplo, animais individuais ou grupos / gaiolas de animais) e T = número de combinações de tratamento, E (o tamanho da amostra) deve ser de aproximadamente entre 10 e 20.

Por exemplo, uma pesquisa comparando quatro tratamentos, utilizando seis indivíduos por tratamento, terá N = 24 (6 x 4) e T = 4, então E = 24 - 4 = 20. Isto está dentro da faixa aceitável. No entanto, pode haver boas razões para ir acima desse limite superior. Se E for 30 ou 40, a pesquisa pode ser muito grande, possivelmente desperdiçando recursos. Esta equação é mais adequada para pequenas, não-rotineiras e mais complexas experiências usando animais que provavelmente serão analisadas pelo método estatístico de variância (ANOVA).

- Ter uma ampla faixa de aplicabilidade:

Muitas vezes é útil saber se resultados semelhantes são obtidos em machos e fêmeas, em diferentes linhagens, ou como resultado de dietas ou ambientes diferentes. Do mesmo modo, a resposta a um fármaco pode depender de um tratamento prévio, do efeito de outras drogas, ou da via de administração. Estes efeitos podem ser estudados de forma eficiente utilizando desenhos fatoriais.

Desenhos fatoriais: Podem ser usados para investigar o efeito de uma droga tanto em machos quanto em fêmeas sem fazer duas experiências separadas ou utilizando o dobro de animais. Simplesmente, em cada um dos dois grupos a metade dos sujeitos são fêmeas e a outra metade machos. Um estudo fatorial com poder adequado mostrará se os dois sexos responderam da mesma forma, o que não é possível se os dois sexos forem usados em pesquisas diferentes.

- Ser simples e eficiente:

COMERCIALIZAÇÃO PROIBIDA POR TERCEIROS

Pesquisas não devem ser complicadas a ponto de erros serem cometidos em sua execução, ou a análise estatística tornar-se excessivamente complicada. Estudos-piloto pequenos devem ser utilizados antes de iniciar um grande estudo para assegurar que ele é logisticamente eficiente e para dar alguma indicação preliminar de resultados prováveis. Todas as pesquisas devem ser pré-planejadas e não podem ser alteradas enquanto estiverem em andamento.

- Indicar a faixa de certeza:

Cada pesquisa deve ser analisada estatisticamente de modo a que os resultados possam ser utilizados para o planeamento futuro. Uma análise estatística adequada deve indicar a faixa de incerteza nos resultados, ou a medida de variação, normalmente indicado por níveis de significância ou intervalos de confiança.

3.3.2 Métodos utilizados

Antes de iniciar uma pesquisa, também é importante certificar-se que os métodos utilizados foram planejados para garantir o bem-estar dos animais, e que as variáveis não controladas, o modelo escolhido e as condições de alojamento foram levadas em consideração. Fatores estressantes não ligados ao estudo podem causar uma grande variação e afetar a precisão dos resultados. Outras variáveis, tais como ritmos circadianos, erros de coleta dos dados e a qualidade e validade dos reagentes precisam ser ponderadas.

3.3.3 Após a coleta de dados

As etapas finais do estudo (publicação dos resultados) também devem ser consideradas no planejamento do projeto. A metodologia, os dados e suas análises devem ser acessíveis a outros pesquisadores e desta forma podem contribuir para a redução e refinamento do uso de animais por outros grupos de pesquisa. Esta informação deve ser apresentada de forma clara, precisa e com detalhes suficientes para permitir que ela seja entendida e replicada, incluindo:

- os objetivos e hipóteses da pesquisa;
- os animais utilizados (ex.: espécies, linhagens, fontes, tipos, estado sanitário);
- condições de transporte e a duração do período de aclimatação antes do início;
- condições do alojamento do animal, da alimentação e da água;
- os métodos estatísticos utilizados para analisar os dados obtidos.

3.4 Prevenção da dor e do distresse potencial

Todo protocolo de pesquisa deve descrever claramente os pontos finais humanitários ("endpoints") que serão utilizados. Estes pontos finais devem ser adequados para a espécie utilizada no estudo e o monitoramento das condições deve ser feita para cada animal envolvido. Idealmente, os objetivos científicos do projeto de pesquisa devem ser atingidos sem afetar negativamente o bem-estar animal. Entretanto, muitas vezes não é possível atingir os objetivos nesta condição, assim deve se considerar: os requisitos científicos do projeto; efeitos negativos previstos e/ou esperados sobre o bem-estar dos animais; cinética provável e progressão dos efeitos adversos; e indicadores preditivos precoces de efeitos adversos atuais ou iminentes.

As fases de um projeto que podem ter impacto negativo sobre a qualidade de vida dos animais não são limitadas aos protocolos da pesquisa. Outras fontes potenciais de dor, estresse e distresse podem ser consideradas, tais como captura, transporte, manuseio, contenção, alojamento, ambiente social e físico, manipulação genética, entre outras. A prevenção de dor e distresse requerem conhecimento do comportamento normal da espécie em questão e do que pode ser esperado se o protocolo utilizado causar efeitos adversos.

3.4.1 Estudos-piloto (CN3Rs - http://www.nc3rs.org.uk/conducting-pilot-study)

Estudos-piloto podem ser utilizados para determinar os efeitos do protocolo de pesquisa no bem-estar dos animais. Eles são valiosos no planejamento e gerenciamento do projeto de pesquisa, pois ajudam a refinar e a reduzir o impacto adverso nos indivíduos, antes que pesquisas empregando um grande número de animais sejam realizadas.

Estudos-piloto devem ser considerados como integrantes de um projeto ou protocolo como um todo, especialmente para permitir a avaliação da viabilidade do projeto ou protocolo e a potencial inserção ao princípio dos 3 Rs. Os estudos-piloto devem ser avaliados pela CEUA de acordo com os critérios normais aplicados à aprovação de estudos plenos. Os resultados do estudo piloto devem ser considerados quando da análise pela CEUA do projeto pleno.

Um estudo-piloto, ou de viabilidade, é um pequeno estudo destinado a testar a logística e reunir informações antes de um estudo mais amplo, a fim de melhorar a qualidade e eficiência deste último. Ela pode revelar deficiências na concepção de um projeto de pesquisa ou protocolo, que poderão ser resolvidas antes que animais, tempo e recursos sejam utilizados em vão. Uma boa estratégia de pesquisa requer um planejamento cuidadoso e o estudo-piloto, muitas vezes, é uma parte dessa estratégia.

Um estudo-piloto é normalmente pequeno em comparação com a pesquisa principal e, portanto, pode fornecer apenas informações limitadas sobre as fontes e magnitude da variação das medidas. É improvável, por exemplo, que um estudo-piloto, isoladamente, possa fornecer os dados adequados sobre a variabilidade e o poder da análise que determina o número de animais a serem incluídos num estudo bem desenhado. Uma revisão sistemática da literatura, ou mesmo uma única publicação pode ser uma fonte mais adequada de informações sobre a variabilidade.

- Questões logísticas que podem ser reveladas por um estudo-piloto

Um estudo-piloto pode identificar problemas logísticos. Como parte da estratégia de pesquisa os seguintes fatores podem ser resolvidos antes da pesquisa principal:

- verifique se as instruções dadas aos pesquisadores (por exemplo, procedimentos de randomização) são compreensíveis;
- verifique se os pesquisadores e técnicos estão suficientemente qualificados na execução dos procedimentos;
- verifique o funcionamento dos equipamentos;
- verifique se o animal a ser incluído pode executar uma tarefa (física ou cognitiva);
- verifique a confiabilidade e validade dos resultados;
- detecte se alguma tarefa é muito difícil ou muito fácil, pois isso poderá enviesar ou distorcer resultados;
- avalie se o nível de intervenção é apropriado (por exemplo, a dose de uma droga);
- identifique os efeitos adversos (dor, sofrimento, angústia ou dano duradouro) causados pelo procedimento, bem como a eficácia das ações para mitigá-los (por exemplo, taxa de dose de analgesia e cronograma);
- defina antes os pontos finais humanitários.
- O que fazer com os dados / informações

As informações obtidas sobre as questões logísticas devem ser incorporadas ao desenho da pesquisa principal. Como o objetivo de um estudo-piloto é avaliar a viabilidade de um estudo, é muito raro apresentar mais que um resumo dos dados estatísticas. Na verdade, os dados podem ser irrelevantes se problemas com os métodos forem descobertos.

Se um estudo-piloto não leva a modificações de métodos ou procedimentos, os seus resultados podem ser incorporados na pesquisa principal. A estratégia de amostragem utilizada para selecionar os animais, e a possibilidade de mudanças ao longo do tempo devem ser cuidadosamente considerados antes de incorporação dos dados. Mesmo que os dados do estudo-piloto não sejam utilizados deste modo, e, mesmo que o desenho final seja muito diferente do piloto, é útil incluir informação sobre o estudo-piloto em quaisquer publicações ou relatórios provenientes da pesquisa principal, uma vez que pode contribuir para o desenho em estudos futuros.

Pode ser necessário levar a cabo um segundo estudo-piloto para avaliar a pesquisa principal ou, em alguns casos, o estudo principal pode ter que ser abandonado.

3.4.2 Testes toxicológicos

A toxicologia, segundo consenso entre as sociedades mundiais, é o estudo dos efeitos adversos de agentes químicos, físicos ou biológicos sobre organismos vivos e sobre o ecossistema, incluindo a prevenção e/ou minimização desses efeitos.

Testes toxicológicos podem identificar potenciais efeitos adversos à saúde ou demonstrar a segurança de novas substâncias químicas e novos produtos, fornecendo assim a base para a salvaguarda da saúde de animais não humanos, humanos e do ambiente. Estes testes são importantes para a análise de risco. Testes ecotoxicológicos podem ser exigidos pela legislação para caracterizar perigos e para avaliação de risco ambiental tanto pela Agencia Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), quanto pelos ministérios responsáveis pelo registro de novas moléculas para variados fins.

Autoridades reguladoras nacionais e internacionais necessitam equilibrar as preocupações entre o bem-estar animal e a necessidade de obter informações toxicológicas. A toxicologia é um campo cada vez mais harmonizado internacionalmente e considera uma vasta gama de organizações preocupadas com o desenvolvimento e validação de testes alternativos.

Para que os estudos de segurança e risco de novos produtos para o meio ambiente, animais não humanos, e para os humanos sejam considerados por agências regulatórias, é necessário que guias nacionais e os internacionalmente aceitos sejam seguidos, bem como suas recomendações. Com relação às atividades de ensino ou de pesquisa, recomenda-se que estes mesmos guias sejam seguidos sempre que possível, pois consideram os aspectos éticos, a redução do número de animais e o refinamento das técnicas.

- Metodologias adotadas para avaliação do risco toxicológico

Vários protocolos internacionalmente aceitos estão disponíveis para uso em estudos toxicológicos baseados no conceito dos métodos alternativos (http://ihcp.jrc.ec.europa.eu/our_labs/eurl-ecvam - acessado em 14/08/2014) e alguns exemplos serão listados a seguir:

- toxicidade aguda - Estudo da toxicidade produzida por uma substância teste quando administrada uma ou mais vezes em um período que não exceda 24 (vinte e quatro) horas;
- toxicidade subaguda - Estudo da toxicidade produzida por uma substância teste quando administrada diariamente durante período não superior a 1 (um) mês - os protocolos internacionais usualmente abrangem período que pode variar entre 14 (quatorze) ou 28 (vinte e oito) dias;
- toxicidade subcrônica - Estudo da toxicidade em que a substância teste é administrada diariamente por, pelo menos, 90 (noventa) dias;
- toxicidade crônica - Estudo da toxicidade em que a substância teste é administrada diariamente por pelo menos 6 (seis) meses, com exigências variáveis para diferentes espécies e para as diferentes necessidades investigativas;
- irritação - Avaliação de risco irritativo induzido por substâncias nos olhos, pele e mucosas;
- carcinogenicidade - Avaliação do potencial de uma substância para causar o aparecimento de neoplasias malígnas. Estes estudos são de longa duração, prolongando-se por quase toda a vida do animal (roedores) e, diante desta situação, recomenda-se que sejam desenvolvidos somente em instalações animais com condições sanitárias e estruturais capazes de manter a vida destes animais por longos períodos, sem interferências, a não ser aquelas previstas no protocolo aprovado pela CEUA da instituição. Existem substâncias carcinogênicas genotóxicas e outras não genotóxicas;
- genotoxicidade - Estudos que avaliam a habilidade de uma substância para induzir alterações no material genético (DNA, RNA, nucleotideos, cromossomas). De acordo com o tipo de dano causado ao material genético, as substâncias são classificadas como: mutagênicas, clastogênicas ou aneugênicas;
- reprodução - Estudos que visam a determinação do potencial de uma substância para causar desenvolvimento anormal no período pré-natal, incluindo os estudos de uma ou duas gerações sequenciais. Sempre que possível, deve-se optar pelos protocolos de uma geração com extensão de observações, no intuito de diminuir o número de animais incluídos nos estudos. A teratologia é uma das partes dos estudos da reprodução, que visa a determinação do potencial de uma substância para causar desenvolvimento pré-natal anormal, produzindo anomalias congênitas;
- estudos ecotoxicológicos - Avaliam o risco e a segurança de substâncias para o ecossistema.

- Planejamento de protocolos com testes toxicológicos

Durante o planejamento de protocolos com testes toxicológicos é essencial observar as exigências regulatórias especificadas pelas autoridades nacionais e pelas internacionais e que estão descritos nos documentos regulatórios. Estas incluem os tipos de teste, espécies-alvo, via de administração e parâmetros estatísticos de forma a se obter o máximo de informações com o mínimo de envolvimento animal e resultados aplicáveis e seguros.

O racional para estudos que visam a determinação do risco e da segurança de novas moléculas inclui o seguinte: estudos de genotoxicidade, estudo da toxicidade aguda (em substituição ao cálculo da DL50, banido pela Organização para a Cooperação e Desenvolvimento Económico em 2001), estudos de toxicidade em doses repetidas (duas espécies, uma roedora e uma não roedora), estudos de toxicidade para a reprodução e para novos fármacos, adicionalmente, estudos de segurança farmacológica específicos. Os protocolos para conhecimento do potencial irritativo ou corrosivo para olhos, pele e mucosas devem ter sua aplicabilidade avaliada caso a caso, uma vez que se o dano é presumido, tornam-se desnecessários para substâncias ou formulações nas quais propriedades químicas ou físicas sugerem que esta forma de toxicidade é provável, por exemplo, pH acima de 11,5 ou abaixo de 2.

Ainda no sentido de minimizar e racionalizar o uso de animais para estudos de toxicologia, o planejamento deve incluir a busca de informações relacionadas a molécula (pKa, pH, estrutura química, caracterização, etc.) que poderá determinar através de cálculos, por exemplo, a indicação de vias de administração ou de exposição, eliminando a possibilidade de procedimentos desnecessários.

3.4.3 Graus de invasividade

A finalidade dos graus de invasividade é alertar os pesquisadores, as CEUAs e a todos os envolvidos com os cuidados dos animais sobre o risco de dor ou distresse a que os animais serão submetidos durante a execução dos protocolos.

Os graus de invasividade orientam os pesquisadores, médicos veterinários, técnicos e membros das CEUAs a darem atenção especial aos protocolos que poderão causar dor ou distresse aos animais.

Esta classificação é contida na DBCA (RN nº 12 do CONCEA) e se baseia em uma aproximação preventiva segundo o nível potencial de dor e distresse que os animais possam sentir.

Graus de Invasividade:

G1 = Experimentos que causam pouco ou nenhum desconforto ou estresse (ex.: observação e exame físico; administração oral, intravenosa, intraperitoneal, subcutânea, ou intramuscular de substâncias que não causem reações adversas perceptíveis; coleta de sangue; eutanásia por métodos aprovados após anestesia ou sedação; deprivação alimentar ou hídrica por períodos equivalentes à deprivação na natureza).

G2 = Experimentos que causam estresse, desconforto ou dor, de leve intensidade (ex.: procedimentos cirúrgicos menores, como biópsias, sob anestesia; períodos breves de contenção e imobilidade em animais conscientes; deprivação alimentar ou hídrica breve, em períodos maiores do que a abstinência na natureza; exposição a níveis não letais de compostos químicos que não causem reações adversas graves).

G3 = Experimentos que causam estresse, desconforto ou dor, de intensidade intermediária (ex.: procedimentos cirúrgicos invasivos conduzidos em animais anestesiados; imobilidade física por várias horas; indução de estresse por separação materna ou exposição a agressor; exposição a estímulos aversivos inescapáveis; exposição a choques localizados de intensidade leve; exposição a níveis de radiação e compostos químicos que provoquem prejuízo duradouro da função sensorial e motora; administração de agentes químicos por vias como a intracardíaca e intracerebral).

G4 = Experimentos que causam dor de alta intensidade (ex.: métodos não aprovados de eutanásia que provoquem dor; indução de trauma ou queimaduras a animais não sedados; administração de agentes químicos paralisantes em animais não sedados, protocolos onde a morte é o ponto-final, quando os animais sofrerem dor ou distresse que não podem ser aliviados).

Atenção especial deverá ser dada à criação de animais geneticamente modificados que sofrem dor ou distresse como consequência da alteração genética. Devemos, neste caso, classificar corretamente o grau de invasividade para poder atender às necessidades de cuidados especiais destes animais.

DOCUMENTO ASSINADO DIGITALMENTE - IMPRENSA NACIONAL

3.5 Desenvolvimento de estratégias para avaliar, minimizar e monitorar dor ou distresse

Para cada projeto de pesquisa, o desenvolvimento de uma estratégia para avaliar, minimizar e monitorar a dor e o distresse requer decisões a respeito de:

- sinais clínicos ou observações a serem utilizadas para avaliar o bem-estar de um animal ou sua condição clínica durante o curso do projeto;
- sinais clínicos ou a sua combinação que indicarão que uma intervenção (incluindo eutanásia) é necessária;
- ações a serem tomadas se um problema for detectado;
- frequência de monitoramento;
- pessoal que conduzirá o monitoramento e seu treinamento;
- sistema para registro das observações.

Todos os aspectos de uso e manejo dos animais, incluindo a manipulação e alojamento, que possam impactar negativamente na qualidade de vida dos animais, bem como a estratégia para que esse impacto seja minimizado devem estar descritos na proposta enviada à CEUA, que deverá avaliá-los cuidadosamente.

A complexidade da resposta de um animal a estressores torna difícil guiar-se por apenas uma simples medida como indicador de dor ou distresse. Além disso, devido ao fato de os animais não poderem comunicar suas experiências diretamente aos humanos, sua dor e distresse somente podem ser avaliadas por observação de seu comportamento e fisiologia. O desafio é medir ou avaliar estes sinais e determinar quando uma resposta ao estresse se desenvolve a ponto de resultar em um efeito nocivo sobre o seu bem-estar e levá-lo ao distresse. Para minimizar a dor e distresse, estratégias práticas deverão ser desenvolvidas possibilitando prever, monitorar e avaliar esses estados.

Elementos importantes de tais estratégias incluem:

- relevância de critérios para cada espécie de animal utilizada em um projeto de pesquisa;
- relevância de critérios para os tipos específicos de projetos de pesquisa realizados;
- documentação dos critérios a serem utilizados para o monitoramento do bem-estar dos animais;
- documentação dos critérios que indicam quando uma intervenção (incluindo eutanásia) ocorrerá;
- uma abordagem flexível capaz de lidar com as mudanças inevitáveis e eventos inesperados durante o curso de um projeto;
- boa comunicação, cooperação e respeito entre todas as partes, para garantir que os problemas sejam detectados e gerenciados rápida e efetivamente;
- uma vez identificadas todas as fontes potenciais de dor e distresse associadas a um projeto específico, os responsáveis pelo projeto devem determinar os sinais que indicarão se o bem-estar de um animal foi comprometido; os preditores mais significativos de uma piora na condição do animal; e o momento provável do início das alterações previstas.

Baseada nessas avaliações, uma estratégia de monitoramento deve ser desenvolvida para o estudo, incluindo descrição sobre os sinais relevantes, frequência de monitoramento, momento de intervenção e pontos finais humanitários.

3.5.1 Avaliação do impacto de efeitos adversos sobre o bem-estar

Para que os efeitos adversos sobre o animal possam ser previstos e avaliados, é imprescindível que o observador esteja familiarizado com as características normais e anormais de cada uma das espécies utilizadas em seu estudo, bem como seu comportamento.

A definição de "normal" para uma espécie animal pode variar de acordo com o alojamento ou condições do ambiente, a presença ou ausência de humanos e outros estímulos. Tal definição também pode variar entre linhagens ou raças dentro da mesma espécie, e mesmo entre indivíduos dentro de uma linhagem ou raça.

Durante o período de aclimatação, os pesquisadores e tratadores de animais devem se familiarizar com a variação "normal" de comportamento de um animal específico ou grupo de animais. Avaliações por meio de marcadores fisiológicos, bioquímicos e neuroendocrinológicos também podem ser feitos durante este período para estabelecer valores de referência.

3.5.2 Definição de sinais apropriados ou critérios de monitoramento

Os sinais ou observações clínicas a serem utilizados para avaliar a condição de um animal devem ser definidos. Eles geralmente incluem sinais de doença ou anormalidade e sinais específicos associados ao procedimento realizado.

Para que sinais clínicos apropriados possam ser selecionados, é imprescindível que os pesquisadores conheçam as características normais da espécie e linhagem que utilizarão. Durante o período de aclimatação, os pesquisadores devem se familiarizar com o comportamento normal de um animal específico ou grupo de animais na situação da pesquisa. Níveis normais de padrões fisiológicos como frequência respiratória, frequência cardíaca, temperatura do corpo e marcadores bioquímicos ou hormonais podem também ser estabelecidos durante este período.

A frequência de observações deve ser tal que áreas de preocupação e problemas potenciais possam ser detectados em um estágio inicial e, portanto, a dor e perturbação do animal possam ser aliviadas o mais precocemente possível, antes que se tornem severas demais. Se um animal estiver num período potencialmente crítico, a frequência de observação deve aumentar. Por exemplo, em algumas infecções experimentais, observações de hora em hora podem ser necessárias para identificar o ponto no qual um desfecho selecionado foi atingido e a dor ou perturbação do animal deve ser interrompida.

3.5.3 Sinais gerais de alteração do comportamento normal

Os sinais de alteração no comportamento normal do animal devem ser identificados. Conforme destacado acima, indícios de dor e distresse variam não somente com a espécie, mas também entre linhagens ou raças dentro da mesma espécie, ou até entre indivíduos dentro de uma mesma linhagem ou raça. Sinais mais comuns para uma boa triagem podem ser:

- mudanças na aparência física (ex.: ferimentos, postura, textura do pelo, pelo sujo de urina ou fezes);
- mudanças no peso corporal e outras relacionadas ao consumo de alimento e água;
- mudanças de padrões fisiológicos (ex.: frequência de respiração, frequência cardíaca, temperatura corporal);
- mudanças no comportamento normal (ex.: inatividade, automutilação, comportamento compulsivo, movimentos repetitivos ou esteriotipados);
- mudanças nas respostas a estímulos (ex.: agressividade, excitabilidade).

Indicadores comportamentais de dor aguda podem incluir vocalização, aparência anormal, alteração na postura e no modo de andar e também isolamento.

É importante saber que, devido a muitos animais não exibirem imediatamente sinais de dor ou distresse, diversos critérios utilizados para seu monitoramento são indicadores de efeitos adversos mais significativos, e não apenas dor ou distresse suaves ou moderadas. Além disso, em muitas espécies-presa como o rato ou camundongo, sinais de dor ou distresse podem ser temporários e intercalados com comportamento normal.

3.5.4 Sinais específicos de alteração do comportamento normal

Sinais de alteração no comportamento normal relativos a um procedimento específico necessitam ser identificados em cada caso. Tanto as consequências desejadas de um determinado protocolo quanto quaisquer complicações potenciais indesejadas, necessitam ser consideradas e identificadas. Em ambas as situações, sinais específicos que sugiram o início e progresso desses efeitos adversos devem ser identificados. Por exemplo: em um modelo animal de falência renal crônica, marcadores bioquímicos de função renal seriam utilizados para reconhecer o início e avanço da doença, juntamente com marcadores clínicos de polidipsia, poliúria e perda de peso. Após cirurgia abdominal, peritonite é uma complicação possível, cujos sinais incluem febre ou vocalização como reação à palpação abdominal.

Quando os riscos de complicações de um procedimento não são conhecidos ou os sinais e duração dos efeitos em uma determinada espécie não são bem definidos, um estudo-piloto deve ser conduzido. Os dados identificarão os sinais dos efeitos pretendidos e o risco de complicações, além de ajudar no desenvolvimento de estratégias de refinamento do procedimento. Outras fontes de informação, nestas situações, são resultados já publicados com protocolos semelhantes, e a experiência de outros pesquisadores, veterinários e técnicos. Nestes casos, o uso do conhecimento e da experiência humana para dor e desconforto, também pode ser útil na avaliação destes elementos nos animais. Em outras palavras, deve-se perguntar o que o homem sentiria se fosse submetido ao mesmo procedimento (ou quando ele vivencia uma condição clínica igual). Esta estratégia auxilia na compreensão da importância de critérios de monitoramento.

3.5.5 Pontos finais humanitários (endpoints)

Protocolos de pesquisa com pontos finais cientificamente justificáveis podem levar a alterações significativas no bem-estar animal apesar da adoção de práticas de prevenção de dor e distresse e estratégias de monitoramento adequadas. Portanto, todo protocolo de pesquisa deve considerar a possibilidade de adoção de pontos finais humanitários. O encerramento de um estudo ocorre quando os objetivos científicos foram alcançados. Já o ponto final humanitário é o momento no qual o encerramento é antecipado para que a dor, desconforto ou o distresse do animal sejam evitados, aliviados ou finalizados por ações como: i) adoção de tratamento para aliviar a dor, o desconforto ou o distresse; ii) interrupção de um procedimento doloroso; iii) exclusão do animal do estudo; ou iv) morte humanitária do animal.

Um ponto final humanitário deve permitir o alcance dos objetivos científicos do protocolo de pesquisa e ao mesmo tempo minimizar o sofrimento animal. Todo projeto de pesquisa deve conter a descrições de pontos finais apropriados para a espécie animal e procedimentos em uso.

Em protocolos que envolvem morte como desfecho provável, a escolha de um ponto final humanitário adequado é ainda mais importante para abreviar o sofrimento de animais que progredirão inexoravelmente para a morte, o que não deixa de ser uma forma de refinamento.

O pesquisador que tem conhecimento preciso tanto dos objetivos do estudo, como do modelo proposto, deve identificar, explicar e incluir no protocolo de estudo um ponto final que seja consistente tanto do ponto de vista científico quanto humanitário. Quando estudos novos forem propostos é interessante a realização de estudo-piloto para avaliar a dor e o distresse que podem ocorrer durante o estudo.

Os pontos finais devem ser objetivos e baseados em evidências a fim de:

- limitar sofrimentos que não tenham sido previstos;
- evitar a antecipação da morte desnecessária de animais cujo bem-estar está menos comprometido do que se crê ou antes que o objetivo científico tenha se completado;
- informar sobre o índice de severidade do procedimento;
- avaliar melhoramentos potenciais.

Ao reconhecer o ponto final humanitário as seguintes ações devem ser tomadas:

- deixar de ser o animal um sujeito experimental;
- ajustar o protocolo para reduzir ou remover a causa do efeito adverso e com isto permitir que o animal se recupere;
- administrar tratamentos sintomáticos ou de suporte;
- submeter o animal à morte humanitária.

Deve-se destacar que não pode haver demora entre reconhecer e agir. O bem-estar animal não é protegido por sistemas nos quais as decisões e as ações exijam longos comunicados ou burocracia demorada.

3.5.6 Procedimentos em casos de presença de sinais de comprometimento do bem-estar

Em quaisquer circunstâncias onde a experiência de dor ou desconforto for eticamente justificada como parte do estudo, sendo estes elementos reais ou potenciais, os mesmos deverão ser minimizados ou aliviados.

A intervenção será necessária para aliviar e monitorar complicações, sejam elas previstas ou não. Quando previstas, um plano para lidar eficazmente com tal evento deve ser desenvolvido antes do início do estudo. Ao longo do curso do estudo, a frequência e tipo de complicações devem ser monitoradas e estar sujeitas a uma revisão contínua e a uma investigação detalhada, visando minimizar complicações indesejadas.

Em muitos casos, pode ser possível aliviar a dor ou desconforto sem comprometer os resultados científicos. Estratégias especificas deverão ser adotadas em cada projeto, e podem incluir um aumento na frequência de monitoramento relacionado ao início ou alteração de sintomas, provisão de terapia de apoio como fluidos, uso estratégico de analgésicos ou condições de alojamento específicas.

Ações a serem tomadas quando um sinal específico ou combinação de sinais é observado em um animal devem ser definidas. A depender da gravidade do sinal, tais ações ou intervenções poderão incluir:

- promoção do conforto do animal fornecendo tratamentos de apoio (ex.: calor, higiene, fluidos, nutrição e necessidades sociais);
- aumento da frequência de acompanhamento/observação;
- consulta a um médico veterinário com experiência apropriada;
- administração de um tratamento específico (ex.: um agente analgésico);
- submissão do animal à morte humanitária;

Os pesquisadores precisam agir prontamente para aliviar a dor ou sofrimento, o que pode determinar a continuação ou interrupção do projeto.

3.5.7 Treinamento

Todas as pessoas responsáveis por fazer as observações dos animais devem ser competentes na avaliação da fisiologia, do comportamento e da condição geral, utilizando como referência o padrão normal destas variáveis, bem como conhecer as alterações específicas esperadas. A instituição, o grupo de pesquisa e a CEUA institucional que autorizou o estudo são responsáveis por garantir que o pessoal envolvido com o monitoramento dos animais seja capacitado. O treinamento deve ser fornecido, e deve englobar não apenas técnicas, mas também as responsabilidades dos pesquisadores em monitorar os animais. A preparação das equipes deve incorporar a avaliação do local de trabalho com treinamento extra e continuado, conforme necessário.

3.5.8 Abordagem em equipe

Estratégias de monitoramento devem ser realizadas com a colaboração de todos os envolvidos na supervisão dos animais utilizados no projeto de pesquisa e de todas as pessoas com experiência relevante com a espécie a ser utilizada e os procedimentos que serão realizados. Essa abordagem em equipe deve, quando possível, incluir os pesquisadores, estudantes, veterinários e técnicos. Inclusive, a experiência de participar da criação de estratégias de monitoramento pode ser muito útil no treinamento e formação dos alunos.

3.5.9 Documentação da Estratégia de monitoramento

A documentação precisa da estratégia de monitoramento garante que todas as pessoas envolvidas com o cuidado dos animais estejam cientes dos fundamentos que determinam a presença e severidade da dor e da perturbação. Isso facilita:

- a avaliação de um animal à medida que sua condição clínica muda;
- a determinação se o momento de intervenção foi observado;
- a revisão da eficácia da estratégia de monitoramento enquanto o projeto prossegue.

3.5.10 Checklist de monitoramento

Um checklist de monitoramento deve incluir os seguintes elementos:

- sinais gerais de anormalidade para a espécie, linhagem ou indivíduo;
- sinais específicos de problemas que podem surgir do procedimento realizado;
- documentação de pontos nos quais algum tipo de intervenção é necessária;
- documentação de desfechos nos quais a morte humanitária é necessária;
- fornecimento de detalhes de qualquer tratamento dado, para que sua eficácia seja avaliada.

Outros fatores que podem ser incluídos são detalhes de qualquer necessidade de cuidados especiais e identificação de qualquer amostra a ser colhida de um animal caso a morte se faça necessária quando os responsáveis pela coleta não estão presentes.

As descrições dos critérios de monitoramento devem ser formuladas de forma que um sinal "negativo" seja utilizado para indicar "sem problemas" e um sinal "positivo" seja utilizado para indicar "que pode haver um problema real ou potencial" segundo observado pelo comportamento ou com a clínica. Por exemplo, o termo "isolamento" deve ser empregado no lugar de "interação social", e "respiração difícil" no lugar de "padrão respiratório".

A inclusão de um campo NAD (nenhuma anormalidade detectada) no checklist deve ser considerada. Esse campo poderia ser utilizado por uma pessoa experiente com pouca dificuldade de avaliar

COMERCIALIZAÇÃO PROIBIDA POR TERCEIROS

se um animal ou grupo de animais não estão bem. Se um animal não estiver bem, o checklist detalhado deve então ser utilizado para fazer um julgamento sobre as ações a serem tomadas. O pesquisador principal do projeto deve garantir que não haja uso indevido do campo NAD por pessoas inexperientes.

3.5.11 Especificidade de um checklist de monitoramento

Idealmente, um checklist de monitoramento deve ser elaborado especificamente para cada espécie e para cada procedimento. Critérios de monitoramento diferirão de acordo com o tipo de protocolo de pesquisa, bem como entre espécies e indivíduos. Para alguns projetos, vários checklists de monitoramento diferentes podem ser necessários para cobrir diferentes fases do trabalho. Um checklist de monitoramento deve ser relevante ao procedimento. Por exemplo, um checklist genérico para camundongos pode ser utilizado como ponto inicial, mas não deve ser necessariamente usado para todos os projetos que utilizam camundongos.

Checklists simples podem ser desenvolvidos para uso durante períodos do projeto em que o bem-estar dos animais seja uma preocupação menor. Por exemplo, durante o período de aclimatação ou quando um animal já está recuperado de um determinado procedimento. Um checklist simples pode incorporar um campo NAD, enquanto o checklist de monitoramento mais detalhado seria utilizado se alguma anormalidade fosse detectada.

3.5.12 Envolvendo a Comissão de Ética no Uso de Animais (CEUA)

A estratégia de monitoramento deve fazer parte da proposta enviada à CEUA. A CEUA pode interferir na revisão dos critérios de monitoramento e pontos de intervenção mediante consulta ao proponente. Desta forma, todos os critérios para monitoramento e ações subsequentes são acordados e documentados antes do início do projeto. A CEUA deve também envidar esforços para que todos os pesquisadores possuam a experiência ou treinamento apropriados para implementar a estratégia de monitoramento de forma efetiva.

3.6 Treinamento de pessoal

Um importante fator de contribuição para obtenção de bons resultados no cuidado e utilização de animais é a qualidade da capacitação e o comprometimento dos membros da equipe com o trabalho desenvolvido. As pessoas devem ser capacitadas para oferecer cuidado minucioso na manutenção de animais, estar cientes de que a qualidade de suas ações interfere com o bem-estar dos animais ou com os resultados de atividades de ensino ou pesquisa.

O conhecimento dos preceitos éticos da utilização de animais também deve ser cobrado de todos os membros da equipe, sendo que o treinamento, programas educacionais, capacitação técnica e seminários para todo o pessoal envolvido no uso de animais em atividades de ensino ou pesquisa são de responsabilidade da instituição.

4 OBTENÇÃO DE APROVAÇÃO PARA NOVOS PROTOCOLOS DE PESQUISA

Este capítulo define o propósito e as responsabilidades das Comissões de Ética no Uso de Animais (CEUAs), e o que deve ser considerado ao submeter um protocolo de pesquisa a uma CEUA.

4.1 Comissões de Ética no Uso de Animais

- É responsabilidade da CEUA, no âmbito de suas atribuições, cumprir e fazer cumprir o disposto na Lei nº 11.794/08 e nas demais normas aplicáveis à utilização de animais.

- Todos os estudos que utilizam animais vertebrados não humanos devem ser aprovados e monitorados pela CEUA da instituição credenciada no CONCEA, que manterá os animais durante a condução do projeto de pesquisa ou procedimento de ensino. A CEUA deve garantir, em nome da instituição, que o uso de animais se dá em conformidade com a Lei nº 11.794/08 e seus dispositivos infralegais; é justificado; e que os princípios dos 3R´s (Redução, Substituição e Refinamento) são seguidos. Quando a atividade for conduzida a campo, a CEUA a se responsabilizar pelo projeto e, portanto, aprová-lo, deverá ser a da instituição (credenciada no CONCEA) do pesquisador principal ou, quando aplicável, a do patrocinador do estudo (credenciado no CONCEA).

4.2 Submetendo uma proposta à CEUA

4.2.1 Antes de submeter uma proposta à CEUA, os pesquisadores devem considerar as questões a seguir:

- o uso de animais é necessário?
- existem alternativas ao uso dos animais? Se existem citar quais e porque não vai vão empregá-las.
- o estudo foi planejado para produzir resultados válidos?
- é necessário um estudo-piloto?
- as espécies ou animais foram selecionados de forma apropriada?
- há instalações, equipamentos e condições do ambiente adequadas disponíveis?
- todo o pessoal envolvido está adequadamente treinado? Há algum conhecimento sobre a biologia e comportamento da espécie que vai usar?
- procurou-se utilizar o menor número possível de animais?
- há estratégias para minimizar e monitorar a dor e o distresse?

4.2.2 Se for usar animais, os seguintes dados deverão constar na proposta de estudo:

- espécie e linhagem dos animais/inbred ou outbred/idade ou peso/sexo;
- fonte de obtenção dos mesmos;
- período de adaptação;
- alojamento durante a execução da pesquisa: tipo de gaiola, tipo de cama, número de animais por gaiola, ambiente (temperatura, umidade,etc.);
- se tomar providências para melhorar o ambiente dos animais, especificar quais;
- alimentação: tipo e composição, esquema de alimentação e de água.

4.2.3 Quando do procedimento: método

A descrição dos procedimentos dependerá do propósito da pesquisa. Contudo, algumas informações serão sempre necessárias:

- número de animais, espécie, sexo e idade;
- proveniência dos animais e qualquer tratamento prévio;
- esquema dos procedimentos, tais como hora em que serão realizados, intervalos de tomada de amostras, descrição genérica dos equipamentos utilizados.
- em procedimentos dolorosos, indicar quais medidas serão adotadas para evitar ou reduzir a dor ou o sofrimento;
- grau de severidade;
- no caso de morte humanitária o método que será utilizado deverá estar descrito claramente, independente dele ser aplicado durante ou ao final do estudo. Também deverá ser indicado como serão descartadas as carcaças ou cadáveres.

Estudos adicionais ou alterações na proposta, eventos adversos ou imprevistos e a suspensão da pesquisa, deverão ser informados à CEUA para análise e decisão conforme a legislação vigente.

A solicitação à CEUA deverá conter informações suficientes para que a Comissão possa avaliar a proposta com segurança.

Em resumo, o projeto deve incluir, no mínimo:

- o título;
- justificativa para o uso de animais;
- objetivos;
- plano de trabalho e cronograma estimado;
- os nomes, funções e capacitação de todo o pessoal;
- a proveniência dos animais e as licenças exigidas, uma vez que a autorização da CEUA não exclui a necessidade de outras autorizações legais cabíveis de instituições como o Instituto Brasileiro de Meio Ambiente - IBAMA, a Fundação do Nacional do Índio - FUNAI, a Comissão Nacional de Energia Nuclear - CNEN, o Conselho de Gestão do Patrimônio Genético - CGEN, a Coordenação-Geral da Comissão Técnica Nacional de Biossegurança - CTNBio, o Instituto Chico Mendes de Conservação da Biodiversidade - ICMBio e outras, no caso em que a natureza do projeto as exigir;
- detalhes de alojamento;
- detalhes do protocolo que será desenvolvido;
- os benefícios potenciais do projeto;
- uma visão geral do projeto;
- como os princípios de Redução, Substituição e Refinamento serão aplicados;
- como os animais serão monitorados;
- considerações como riscos potenciais a outros animais não humanos ou humanos;
- declaração de que o projeto segue a legislação e princípios éticos.

O quadro 1 pode ser utilizado para orientar os pesquisadores sobre questões que deverão ser consideradas ao planejar e conduzir protocolos de pesquisa. A tabela objetiva manter o bem-estar e reduzir ao mínimo a dor ou distresse dos animais durante o desenvolvimento dos projetos de pesquisa.

Quadro 1. Orientação para adesão aos princípios éticos no uso de animais e cuidados com o bem-estar animal em protocolos de pesquisa

PLANEJAMENTO DO ESTUDO
Avalie se há alternativas ao uso de animais;
Preveja a extensão da dor e do distresse e encontre formas de evitá-las ou de minimizá-las;
Avalie a dor e o distresse antecipados individualmente versus causar menos dor em um número maior de animais;
Planeje o protocolo de pesquisa para durar o menor tempo possível;
Conheça a espécie a ser utilizada, o comportamento normal dela e seus sinais de dor ou distresse;
Considere se as técnicas propostas são as melhores possíveis.
CONDUÇÃO DO ESTUDO
Monitore os animais para verificar alterações no comportamento e sinais de dor e de distresse durante toda a duração do estudo;
Forneça tratamento paliativo para a dor dos animais, ex. cuidados pré e pós-operatórios, leitos confortáveis, temperatura e umidade ambientes nas faixas de conforto para a espécie, barulho mínimo, etc., incluindo anestesia ou analgesia;
Submeta à morte humanitária, sem demora, qualquer animal que pareça estar sofrendo dor ou distresse imprevistos e que não possam ser prontamente aliviados;
Avalie complicações imprevistas e determine se os critérios para intervenção e ponto final humanitário são adequados.
Técnicas de revisão e estratégia de promoção
Continue a revisar as técnicas, procedimentos e métodos para refiná-los sempre que possível;
Revise os procedimentos operacionais padrão periodicamente;
Continue a revisar procedimentos voltados ao cuidado e à administração em instalações que contenham animais confinados;
Continue a revisar os procedimentos voltados para as boas práticas.
Relatando à CEUA
Faça relatórios à CEUA, conforme necessário.

Referências

Altman DG (1991). Practical Statistics for Medical Research. Chapman & Hall.

Cochran WG, Cox GM (1992). Experimental Designs (2nd Edition). John Wiley & Sons.

Directive 2010/63/EU of the European Parliament and of the Council. http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2010:276:0033:0079:en:PDF

Directive 86/609/EEC of the European Parliament and of the Council. http://ec.europa.eu/food/fs/aw/aw_legislation/scientific/86-609-eec_en.pdf

Diretriz Brasileira para o Cuidado e a Utilização de Animais para Fins Científicos e Didáticos (DBCA), Ministério da Ciência, Tecnologia e Inovação, Conselho Nacional de Controle de Experimentação Animal - CONCEA (2013). http://www.cobea.org.br/arquivo/download?ID_ARQUIVO=20

Eskes C, Sá-Rocha Vde M, Nunes J, Presgrave O, de Carvalho D, Masson P, Rivera E, Coecke S, Kreysa J, Hartung T. (2009) Proposal for a Brazilian centre on alternative test methods. ALTEX. 26(4):303-6.

Festing MF et al (2002). The design of animal experiments: reducing the use of animals in research through better experimental design, London UK, Royal Society of Medicine Press.

Lancaster GA, Dodd S, Williamson PR (2004). Design and analysis of pilot studies: recommendations for good practice. Journal of Evaluation in Clinical Practice 10(2): 307-312 doi: 10.1111/j..2002.384.doc.x.

Portaria Nº 491, de 3 de julho de 2012, Ministério da Ciência, Tecnologia e Inovação. ftp://ftp.saude.sp.gov.br/ftpsessp/bibliote/informe_eletronico/2012/iels.jul.12/Iels126/U_PT-MCTI-GM-491_030712.pdf

Presgrave OA. (2008) The need for the establishment of a Brazilian Centre for the Validation of Alternative Methods (BraCVAM). Altern Lab Anim. 36(6):705-8.

Resolução Normativa 17, de 3 de julho de 2014 do Conselho Nacional De Controle De Experimentação Animal (CONCEA).

Russel, W.M.S., Burch, R.L. (1959). The Principles of Humane Experimental Technique. Methuen, London.

Ruxton GD, Colegrave N (2006). Experimental Design for the Life Sciences (2nd edition). Oxford niversity Press.

CONSELHO NACIONAL DE DESENVOLVIMENTO CIENTÍFICO E TECNOLÓGICO

DIRETORIA DE GESTÃO E TECNOLOGIA DA INFORMAÇÃO

DESPACHO DO DIRETOR

595ª RELAÇÃO DE REVALIDAÇÃO DE CREDENCIAMENTO - LEI 8.010/90

ENTIDADE	CREDENCIAMENTO	CNPJ
Fundação Norte Rio Grandense de Pesquisa e Cultura - FUNPEC	900.0102/1990	08.469.280/0001-93
Instituto de Física de São Paulo - USP/IF	900.0697/1997	63.025.530/0006-19
Fundação de Apoio à Pesquisa e à Extensão - FUNAPE	900.0936/2005	09.185.398/0001-52

Brasília, 22 de julho de 2015.

LUIZ ALBERTO HORTA BARBOSA

Diretor

Ministério da Cultura

AGÊNCIA NACIONAL DO CINEMA

DELIBERAÇÃO Nº 60, DE 24 DE JULHO DE 2015

O DIRETOR-PRESIDENTE da ANCINE, no uso das atribuições legais elencadas pela Resolução de Diretoria Colegiada nº. 59/2014, e em cumprimento ao disposto na Lei nº. 8.313, de 23/12/1991, Lei nº. 8.685, de 20/07/1993, Medida Provisória nº. 2.228-1, de 06/09/2001, Decreto nº. 4.456, de 04/11/2002, e Decreto nº 8.283, de 03/07/2014, resolve:

Art. 1º Aprovar o remanejamento de fontes do projeto audiovisual relacionado abaixo, para o qual a proponente fica autorizada a captar recursos na forma prevista nos artigos indicados.

14-0437 - Carrossel - O Filme
Processo: 01580.076333/2014-01
Proponente: Paris Produções Cinematográficas Ltda.
Cidade/UF: São Paulo / SP
CNPJ: 12.580.503/0002-43
Valor total aprovado: R$ 5.782.684,03
Valor aprovado no artigo 1º da Lei nº. 8.685/93: de R$ 800.000,00 para R$ 300.000,00
Banco: 001- agência: 1531-8 conta corrente: 21.145-1
Valor aprovado no artigo 1º-A da Lei nº. 8.685/93: R$ 1.200.000,00
Banco: 001- agência: 1531-8 conta corrente: 21.146-X
Valor aprovado no artigo 3º da Lei nº. 8.685/93: R$ 447.434,83
Banco: 001- agência: 1531-8 conta corrente: 21.353-5
Valor aprovado no artigo 41 da MP nº. 2.228-1/01: de R$ 0,00 para R$ 500.000,00
Banco: 001- agência: 1531-8 conta corrente: 21.770-0
Aprovado na Reunião da Diretoria Colegiada nº 576, realizada em 14/07/2015.
Prazo de captação: 31/12/2016.

Art. 2º Esta Deliberação entra em vigor na data de sua publicação.

MANOEL RANGEL

Documento assinado digitalmente conforme MP nº 2.200-2 de 24/08/2001, que institui a Infraestrutura de Chaves Públicas Brasileira - ICP-Brasil.

EXEMPLAR DE ASSINANTE DA IMPRENSA NACIONAL