

Tendências em experimentação animal

Trends in animal experimentation

Rosângela MONTEIRO¹, Ricardo BRANDAU², Walter J. GOMES³, Domingo M. BRAILE⁴

RBCCV 44205-1125

Resumo

Introdução: A busca do entendimento de fatores etiológicos, mecanismos e tratamento das doenças tem levado ao desenvolvimento de vários modelos animais nas últimas décadas.

Objetivo: Esse artigo tem por objetivo discutir aspectos relacionados a modelos animais de experimentação, escolha do animal e tendências atuais nesse campo em nosso país. Além disso, esse estudo buscou avaliar o espaço ocupado por artigos experimentais em revistas médicas.

Métodos: Foram selecionadas cinco revistas brasileiras, indexadas na LILACS, SciELO, MEDLINE, e recentemente incorporadas pelo *Institute for Scientific Information Journal of Citation Reports*. Foram selecionados pelo resumo ou abstract todos os artigos publicados nessas revistas, nos anos de 2007 e 2008, que empregaram modelos animais.

Resultados: Do total de 832 artigos publicados no período pelas revistas analisadas, foram selecionados 92 (11,1%) que empregavam animais de experimentação. O número de artigos experimentais variou de 5,2% a 17,9% do conteúdo global da revista. Nas instruções aos autores de quatro (80%) das revistas avaliadas, havia referência explícita aos princípios éticos na condução de estudos com animais. Os modelos animais induzidos representaram 100% dos artigos analisados neste estudo. O rato foi o animal mais empregado nos artigos analisados, sendo utilizado em 78,3% deles.

Conclusões: O presente estudo poderá fornecer subsídios para adoção de políticas editoriais futuras relativas à publicação de artigos originários de pesquisa animal na RBCCV.

Descritores: Modelos animais. Cirurgia experimental. Pesquisa biomédica.

Abstract

Introduction: The search of the understanding of etiological factors, mechanisms and treatment of the diseases has been taking to the development of several animal models in the last decades.

Objective: To discuss aspects related to animal models of experimentation, animal choice and current trends in this field in our country. In addition, this study evaluated the frequency of experimental articles in medical journals.

Methods: Five Brazilian journals indexed by LILACS, SciELO, MEDLINE, and recently incorporate for *Institute for Scientific Information Journal of Citation Reports* were analyzed. All the papers published in those journals, between 2007 and 2008, that used animal models, were selected based on the abstracts.

Results: Of the total of 832 articles published in the period, 92 (11.1%) experimentation papers were selected. The number of experimental articles ranged from 5.2% to 17.9% of the global content of the journal. In the instructions to the authors, four (80%) journals presented explicit reference to the ethical principles in the conduction of studies with animals. The induced animal models represented 100% of the articles analyzed in this study. The rat was the most employed animal in the analyzed articles (78.3%).

Conclusions: The present study can contribute, supplying subsidies for adoption of future editorials policies regarding the publication of animal research papers in Brazilian Journal of Cardiovascular Surgery.

Descriptors: Models, animal. Experimental surgery. Biomedical research.

1. Doutora em Ciências; Biologista-chefe da Disciplina de Cirurgia Torácica da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Assessora Editorial da Revista Brasileira de Cirurgia Cardiovascular.
2. Pós-graduado em Jornalismo Científico. Editor executivo da Revista Brasileira de Cirurgia Cardiovascular.
3. Professor Associado Livre-docente da Disciplina de Cirurgia Cardiovascular da Escola Paulista de Medicina – Universidade Federal de São Paulo. Editor associado da Revista Brasileira de Cirurgia Cardiovascular.
4. Professor Livre-docente da FAMERP e da Universidade de Campinas (UNICAMP). Editor-chefe da Revista Brasileira de Cirurgia Cardiovascular.

Trabalho realizado no escritório editorial da Revista Brasileira de Cirurgia Cardiovascular, São José do Rio Preto, SP.

Endereço para correspondência:
Domingo M. Braile
Av. Juscelino Kubitschek de Oliveira, 1.505 – Jardim Tarraf I
– São José do Rio Preto, SP, Brasil – CEP 15091-450
E-mail: domingo@braile.com.br

Artigo recebido em 20 de outubro de 2009
Artigo aprovado em 3 de dezembro de 2009

INTRODUÇÃO

Na medicina babilônica encontram-se os primeiros relatos históricos da utilização de animais pelos médicos, na prática da chamada Aruspicina - arte de fazer diagnósticos e prognósticos com base na observação de órgãos internos dos animais sacrificados especialmente com esta finalidade.

Desde então, a busca do entendimento de fatores etiológicos, mecanismos e tratamento das doenças tem levado ao desenvolvimento de vários modelos animais nas últimas décadas [1,2]. Assim, os modelos animais passaram ser empregados em todas as áreas da pesquisa biológica.

Na literatura podem ser identificadas quatro categorias básicas de modelos animais [3]:

- *induzido* – situações em que a condição/doença a ser investigada é induzida experimentalmente;
- *espontâneo* – utilizam variantes genéticas de doenças humanas que ocorrem naturalmente nos animais;
- *negativo* – animais em que uma doença específica não se desenvolve, ou ainda, que demonstrem falta de reatividade a um estímulo específico;
- *órfão* – condição que ocorre naturalmente em animais, mas que ainda não foi descrita em seres humanos e que é “adotada” quando uma doença semelhante é identificada no homem posteriormente.

Existem vários modelos experimentais desenvolvidos em computadores ou em órgãos isolados, os quais simulam situações fisiológicas, entretanto, mesmo com todo o conhecimento já acumulado, os modelos animais ainda ocupam lugar de destaque.

Apenas para exemplificarmos a importância da experimentação animal ainda na atualidade, há eventos específicos para discussão de modelos animais, como o realizado há alguns anos na Universidade de Siena, no qual cerca de 80 pesquisadores reuniram-se, exclusivamente, para discussão de novos mecanismos de indução de doença pulmonar obstrutiva crônica e aperfeiçoamento dos existentes [4]. Da mesma forma, existem algumas revistas, como a Acta Cirúrgica Brasileira, em nosso meio, cuja missão principal é a divulgação de resultados de pesquisa obtidos em cirurgia experimental.

Dentro desse contexto, esse artigo tem por objetivo discutir aspectos relacionados a modelos animais de experimentação, escolha do animal e tendências atuais nesse campo em nosso país. Além disso, esse trabalho buscou avaliar o espaço ocupado por artigos experimentais em revistas médicas de reconhecido rigor científico, buscando fornecer dados que possam subsidiar a adoção de políticas editoriais específicas para publicação desse tipo de estudo.

MÉTODOS

Foram selecionadas cinco revistas brasileiras, indexadas na LILACS (Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde), SciELO (*Scientific Eletronic Library Online*), MEDLINE/PubMed, e recentemente incorporadas pelo *Institute for Scientific Information Journal of Citation Reports* (Thomson Scientific). A caracterização das revistas selecionadas encontra-se na Tabela 1.

Tabela 1. Caracterização das revistas selecionadas.

Revista	Periodicidade atual	Entidade responsável	ISSN	Data volume 1
Acta Ortopédica Brasileira	5 edições ao ano	Sociedade Brasileira de Ortopedia e Traumatologia - Regional de São Paulo	1413-7852 versão impressa 1809-4406 versão online	1993
Arquivos Brasileiros de Cardiologia	Mensal	Sociedade Brasileira de Cardiologia	0066-782X versão impressa 1678-4170 versão online	1948
Clinics	Mensal	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo	1807-5932 versão impressa 1980-5322 versão online	2005 (título anterior Revista do Hospital das Clínicas, publicação iniciada em 1946)
Revista da Associação Médica Brasileira	Bimestral	Associação Médica Brasileira	0104-4230 versão impressa 1806-9282 versão online	1954
Revista Brasileira de Medicina do Esporte	Bimestral	Sociedade Brasileira de Medicina do Esporte	1517-8692 versão impressa 1806-9940 versão online	1995

Importante ressaltar que duas revistas que a princípio preenchiam os critérios de inclusão no estudo não foram analisadas, a primeira delas, Acta Cirúrgica Brasileira, por publicar sobretudo artigos originais de pesquisa em cirurgia experimental, já que este é o principal escopo da publicação. A segunda revista que não foi incluída na análise foi a São Paulo Medical Journal, por não ter publicado nenhum artigo reportando experimentação animal no período analisado.

Foram selecionados pelo resumo ou *abstract* todos os artigos publicados nessas revistas, nos anos de 2007 e 2008, que empregaram modelos animais.

Em todos os artigos selecionados foi identificado o animal utilizado, além de serem classificados de acordo com o tipo de modelo experimental empregado (induzido, espontâneo, negativo e órfão).

RESULTADOS

Do total de 832 artigos publicados no período pelas revistas analisadas, foram selecionados 92 (11,1%) artigos apresentando desenho de estudo com emprego de animais de experimentação. O número de artigos que enfocavam modelos animais foi variável nas revistas analisadas, apresentando frequência de 5,2% a 17,9% (Tabela 2).

Da mesma forma, é interessante destacar que poucos artigos apresentavam entre seus *keywords*, descritores ou palavras-chaves termos específicos que remetessem à realização de estudos experimentais, como segue: Acta Ortopédica Brasileira - 42,1%, Arquivos Brasileiros de Cardiologia - 53,8%, Clinics - 51,9%, Revista da Associação Médica Brasileira - 40% e Revista Brasileira de Medicina do Esporte - 13,0%.

Nos periódicos avaliados, os estudos experimentais estavam mesclados aos artigos originais, excetuando a revista Clinics, que apresenta uma seção específica, denominada *Basic Research* destinada exclusivamente a esta finalidade.

Nas instruções aos autores de quatro (80%) das revistas avaliadas, havia referência explícita aos princípios éticos na condução de estudos com animais. Nas instruções aos autores da Revista da Associação Médica Brasileira, com relação aos aspectos éticos, havia menção apenas à necessidade de aprovação do trabalho pelo Comitê de Ética em Pesquisa da instituição em que a pesquisa foi realizada.

Os modelos animais induzidos representaram 100% dos artigos analisados neste estudo, não sendo identificados estudos que tenham empregado modelo espontâneo, negativo ou órfão.

O rato foi o animal mais empregado nos artigos analisados, sendo utilizado em 78,3% destes (Tabela 3).

Tabela 2. Proporção de artigos experimentais em relação ao conteúdo global das revistas analisadas.

Revista	Número de edições avaliadas (2007-2008)	Número de artigos originais publicados (2007-2008)	Número de artigos de experimentação animal publicados (2007-2008)	Porcentagem de artigos de experimentação em relação ao número de artigos originais (2007-2008)
Acta Ortopédica Brasileira	10	106	19 [5-23]	17,9%
Arquivos Brasileiros de Cardiologia	24	251	13 [24-36]	5,2%
Clinics	12	180	27 [37-63]	15,1%
Revista da Associação Médica Brasileira	12	152	10 [64-73]	6,5%
Revista Brasileira de Medicina do Esporte	12	143	23 [74-96]	16,1%

Tabela 3. Animal utilizado nos artigos analisados.

Revista	Rato	Ovelha	Suíno	Camundongo	Outros
Acta Ortopédica Brasileira	14	1	4	--	--
Arquivos Brasileiros de Cardiologia	11	--	--	1	1
Clinics	19	--	2	2	4
Revista da Associação Médica Brasileira	5	--	2	2	1
Revista Brasileira de Medicina do Esporte	23	--	--	--	--

DISCUSSÃO

Os princípios do uso de animais como modelo de estudo e transposição para a fisiologia humana foram introduzidos por Claude Bernard, no final do século XIX. Já naquela época este pesquisador enfatizou a aplicabilidade da experimentação animal à espécie humana por meio de situações físicas e/ou químicas que resultassem em alterações nos animais semelhantes às provocadas pelas doenças [97].

Um modelo animal deve apresentar as seguintes características [97]:

- permitir o estudo dos fenômenos biológicos ou de comportamento animal;
- investigar um processo patológico espontâneo ou induzido;
- assemelhar-se em um ou mais aspectos ao fenômeno/doença em seres humanos.

A escolha do animal de experimentação é determinada por fatores como custo, viabilidade técnica do procedimento, infra-estrutura disponível e princípios científicos, entre outros [98-100].

Segundo Schanaider & Silva [2], a maior parte da pesquisa na área básica é empreendida nos animais de pequeno porte, como camundongo, rato, hamster e cobaia, compreendendo quase 90% do total das espécies utilizadas nos laboratórios.

Da mesma forma, o uso tradicional de algumas espécies acaba por consagrar alguns modelos experimentais que se tornam de uso frequente. O rato é um animal extensivamente usado para estudo de doenças que acometam o trato respiratório, como asma e bronquite.

Segundo Fagundes e Taha [97], em levantamento realizado nas bases de dados PubMed, LILACS, SciELO e Biblioteca Cochrane, num período de quatro anos, o rato foi o animal mais usado em pesquisa, seguido pelo camundongo, coelho, cão, suíno e primata. Ainda segundo estes autores, cerca de 85% dos artigos experimentais do PubMed e 70% da LILACS utilizavam ratos ou camundongos. Esses dados são corroborados pelos dados do presente estudo, em que 78,3% dos artigos reportavam o rato como animal de experimentação. O cão, bastante utilizado no passado em experimentação com animais em nosso meio, foi empregado em apenas um artigo, como reflexo da mudança de legislação específica.

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

A reprodução de condições patológicas em animais de experimentação enfrenta uma série de limitações intrínsecas aos mecanismos etiopatogênicos e fisiopatológicos

complexos. Assim, estas limitações, apesar de não invalidarem a utilização dos modelos experimentais, requerem cautela no julgamento de seus resultados [101]. Apesar do rato e do homem claramente compartilharem muitos processos fisiológicos básicos, cada modelo animal deve ser visto como um componente do processo no estudo da doença e não isoladamente ou extrapolado diretamente para o homem [102].

Essa dificuldade de extrapolação dos dados obtidos em pesquisas com animais para o homem, aliada à ausência de infra-estrutura para realização de estudos experimentais, talvez possa explicar o ainda pequeno número de artigos de pesquisa básica encontrados em nossas revistas em comparação a outros países. Entretanto, observamos que o número de artigos de ciência básica vem crescendo nos últimos anos, tendência que começa também a ser percebida também na Revista Brasileira de Cirurgia Cardiovascular (RBCCV).

O presente estudo poderá contribuir, fornecendo subsídios para adoção de políticas editoriais futuras relativas à publicação de artigos originários de pesquisa animal na RBCCV.

REFERÊNCIAS

1. Ferreira LM, Hochman B, Barbosa MVJ. Modelos experimentais em pesquisa. *Acta Cir Bras.* 2005;20(supl. 2):28-34.
2. Schanaider A, Silva PC. Uso de animais em cirurgia experimental. *Acta Cir Bras.* 2004;19(4):441-7.
3. Salén JCW. Animal models: principles and problems. In: Rollin BE, Kesel ML, editors. *The experimental animal in biomedical research: care, husbandry and well-being: an overview by species.* 3rd ed. Boston: CRC Press; 1995.
4. Hele D. First Siena International Conference on Animal Models of Chronic Obstructive Pulmonary Disease, Certosa di Pontignano, University of Siena, Italy, September 30-October 2, 2001. *Respir Res* 2002;3(1):12-4.
5. Picado CHF, Garcia FL. Correção de falhas ósseas diafisárias: transporte ósseo fixado com placa. *Acta Ortop Bras.* 2007;15(1):47-9.
6. Defino HLA, Wichr CRG, Shimano AC, Kandziora F. Influência do diâmetro do orifício piloto na resistência ao arrancamento dos parafusos do corpo vertebral. *Acta Ortop Bras.* 2007;15(2):76-9.
7. Fernandes M, Valente SG, Amado D, Fernandes MJS, Naffah-Mazzacoratti MG, Santos JBG, et al. Estudo comparativo entre enxerto autógeno e enxerto muscular coberto com tubo de veia autógeno em nervos tibiais de ratos Wistar, utilizando o fluoro-gold® como marcador neuronal. *Acta Ortop Bras.* 2007;15(2):97-100.

8. Hirakawa CK, Grecco MAS, Santos JBG, Leite VM, Faloppa F. Estudo comparativo da ação do fator de crescimento de fibroblastos e fragmentos de nervo na regeneração de nervo tibial em ratos. *Acta Ortop Bras.* 2007;15(2):114-7.
9. Braga-Silva J, Gehlen D, Roman JA, Machado DC, Costa JC, Faúndez M, et al. Modelo experimental de lesão raquimedular em ratos com dispositivo para acesso de agentes terapêuticos locais. *Acta Ortop Bras.* 2007;15(3):155-7.
10. Cunha AS, Lemos SPS, Silva CF, Barros Filho TEP, Costa MP, Ferreira MC. Utilização da veia glicerolada na regeneração neural: Estudo experimental em ratos. *Acta Ortop Bras.* 2007;15(4):210-3.
11. Scopel GP, Faria JCM, Busnardo FF, Alves HRN, Orpheu SC, Ferreira MC. Hematoma intraneural experimental em ratos: avaliação da recuperação funcional e histomorfometria neural. *Acta Ortop Bras.* 2007;15(4):222-6.
12. Shimano MM, Volpon JB. Comportamento mecânico do terço proximal de fêmures de ratos após período de suspensão pela cauda e exercitação. *Acta Ortop Bras.* 2007;15(5):254-7.
13. Renno ACM, Faganello FR, Moura FM, Santos NSA, Tirico RP, Bossini PS, et al. Os efeitos de um programa de atividade física de carga progressiva nas propriedades físicas e na força óssea de ratas osteopênicas. *Acta Ortop Bras.* 2007;15(5):276-9.
14. Gasparini ALP, Barbieri CH, Mazzer N. Correlação entre diferentes métodos de avaliação funcional da marcha de ratos com lesão por esmagamento do nervo isquiático. *Acta Ortop Bras.* 2007;15(5):285-9.
15. Sartori AR, Moreira JA, Santos AMM, Cintra DEC, Sartori LR, Baraúna MA, et al. Comparação do processo de reparo ósseo em tíbias de ratas normais e osteopênicas. *Acta Ortop Bras.* 2008;16(1):37-40.
16. Tuma Júnior P, Ferreira MC, Nakamoto HA, Milcheski DA, Cheroto Filho A. Influência da imunossupressão na regeneração nervosa com utilização de aloenxertos: Estudo experimental em ratos. *Acta Ortop Bras.* 2008;16(1):41-4.
17. Lemos SPS, Hayashi I, Cunha AS, Silva CF, Barros Filho TEP, Costa MP, et al. Nervo alógeno conservado em glicerol: estudo experimental em ratos. *Acta Ortop Bras.* 2008;16(3):133-7.
18. Carvalho LC, Shimano AC, Picado CHF. Estimulação elétrica neuromuscular e o alongamento passivo manual na recuperação das propriedades mecânicas do músculo gastrocnêmio imobilizado. *Acta Ortop Bras.* 2008;16(3):161-4.
19. Rodrigues LMR, Fujiki EN, Yonezaki AMI, Puertas EB, Wajchenberg M, Milani C. Correlação entre o posicionamento dos parafusos pediculares no corpo vertebral e sua força de arrancamento. *Acta Ortop Bras.* 2008;16(4):197-200.
20. Leite VC, Shimano AC, Gonçalves GAP, Kandziora F, Defino HLA. Estudo da influência do torque de inserção na resistência ao arrancamento dos parafusos pediculares. *Acta Ortop Bras.* 2008;16(4):214-6.
21. Durigan JLQ, Cancelliero KM, Guirro RRJ, Silva CA, Polacow MLO. Efeitos da estimulação elétrica neuromuscular no músculo sóleo de ratos: análise morfométrica e metabólica. *Acta Ortop Bras.* 2008;16(4):238-41.
22. Castro IJC, Shimano AC, Bellucci AD, Defino HLA. Estudo experimental do sequenciamento das manobras da ligamentotaxia na descompressão do canal vertebral. *Acta Ortop Bras.* 2008;16(5):291-5.
23. Endo C, Barbieri CH, Mazzer N, Fasan VS. A laserterapia de baixa intensidade acelera a regeneração de nervos periféricos. *Acta Ortop Bras.* 2008;16(5):305-10.
24. Pereira AC, Fernandes RG, Carvalho YR, Balducci I, Faig-Leite H. Reparação de defeitos ósseos em fêmures de ratos machos e fêmeas espontaneamente hipertensos: estudo histológico e histométrico. *Arq Bras Cardiol.* 2007;88(1):104-9.
25. Bregagnollo EA, Mestrinel MA, Okoshi K, Carvalho FC, Bregagnollo IF, Padovani CR, et al. Papel relativo da remodelação geométrica do ventrículo esquerdo, morfológica e funcional do miocárdio na transição da hipertrofia compensada para a falência cardíaca em ratos com estenose aórtica supravalvar. *Arq Bras Cardiol.* 2007;88(2):225-33.
26. Mônaco BA, Benício A, Contreras ISB, Mingrone LE, Ballester G, Moreira LFP. Pré-condicionamento isquêmico e monitorização da função medular na abordagem da aorta torácica descendente. *Arq Bras Cardiol.* 2007;88(3):291-6.
27. Pinotti MF, Silva MD-P, Sugizaki MM, Novelli YSD, Sant'ana LS, Aragon FF, et al. Influências de dietas ricas em ácidos graxos saturados e insaturados sobre o miocárdio de ratos. *Arq Bras Cardiol.* 2007;88(3):346-53.
28. Lopes RD, Neves LB, D'Almeida V, Conceição GMS, Gabriel Junior A. Homocisteína plasmática total e fator von Willebrand no diabete melito experimental. *Arq Bras Cardiol.* 2007;88(4):424-9.
29. Minicucci MF, Azevedo PS, Duarte DR, Matsubara BB, Matsubara LS, Campana AO, et al. Comparação de diferentes métodos para medida do tamanho do infarto experimental crônico em ratos. *Arq Bras Cardiol.* 2007;89(2):93-8.
30. Souza HCD, Penteado DMD, Martin-Pinge MC, Barbosa Neto O, Teixeira VPA, Blanco JHD, et al. O bloqueio da síntese do óxido nítrico promove aumento da hipertrofia e da fibrose cardíaca em ratos submetidos a treinamento aeróbico. *Arq Bras Cardiol.* 2007;89(2):99-104.
31. Zornoff LAM, Duarte DR, Minicucci MF, Azevedo PS, Matsubara BB, Matsubara LS, et al. Efeitos do betacaroteno

- e do tabagismo sobre a remodelação cardíaca pós-infarto do miocárdio. *Arq Bras Cardiol.* 2007;89(3):151-7.
32. Fernandes MLMP, Ferro EAV, Beletti ME, Resende ES. Efeitos da espirolactona sobre as alterações miocárdicas induzidas pelo hormônio tireoideano em ratos. *Arq Bras Cardiol.* 2007;89(6):398-402.
33. Zago AC, Simon DI, Wang Y, Sakuma M, Chen Z, Croce K, et al. Importância da interação entre a integrina Mac-1 dos leucócitos e a glicoproteína Iba das plaquetas para o recrutamento de leucócitos pelas plaquetas e para a resposta inflamatória à lesão vascular. *Arq Bras Cardiol.* 2008;90(1):54-63.
34. Costa ECS, Gonçalves AA, Areas MA, Morgabel RGB. Os efeitos da metformina sobre a dispersão do intervalo QT e QTc de ratos diabéticos. *Arq Bras Cardiol.* 2008;90(4):254-60.
35. Nobre MDP, Fernandes RG, Chin CM, Faig-Leite H. Ação local do alendronato sódico na reparação óssea de ratos espontaneamente hipertensos (SHR). *Arq Bras Cardiol.* 2008;90(4):261-8.
36. Pabis FC, Miyague NI, Francisco JC, Woitowicz V, Carvalho KAT, Faria-Neto JR, et al. Avaliação ecocardiográfica evolutiva do infarto do miocárdio em ratos jovens e adultos. *Arq Bras Cardiol.* 2008;91(5):321-6.
37. Higa OH, Parra ER, Ab'Saber AM, Farhat C, Higa R, Capelozzi VL. Efeito protetor do pré-tratamento com ácido ascórbico em modelo experimental de isquemia-reperfusão intestinal: um estudo histomorfométrico. *Clinics.* 2007;62(3):315-20.
38. Nakagawa NK, Jukemura J, Aikawa P, Nogueira RA, Poli-de-Figueiredo LF, Sannomiya P. Avaliação in vivo da interação leucócito-endotélio mesentérico após ligadura e punção cecal e remoção cirúrgica do foco séptico. *Clinics.* 2007;62(3):321-6.
39. Barros CMMR, Lessa RQ, Grechi MP, Mouço TLM, Souza MGC, Wiernsperger N, et al. Substituição da água por solução de frutose induz hiperinsulinemia e hiperglicemia em hamster. *Clinics.* 2007;62(3):327-34.
40. Pazetti R, Pego-Fernandes PM, Ranzani OT, Parra ER, Lorenzi-Filho G, Jatene FB. Ciclosporina A reduz a secreção de muco das vias aéreas e o transporte mucociliar de ratos. *Clinics.* 2007;62(3):345-52.
41. Farah VMA, De Angelis K, Joaquim LF, Candido GO, Bernardes N, Fazan Jr R, et al. Modulação autonômica da pressão arterial e variabilidade da frequência cardíaca em ratos hipertensos e diabéticos. *Clinics.* 2007;62(4):477-82.
42. Andraus W, Jukemura J, Dutra F, Bechara E, Cunha JEM, Machado MCC. Oxidative stress is enhanced by hypothermia imposed on cerulein-induced pancreatitis in rats. *Clinics.* 2007;62(4):483-90.
43. Azevedo LCP, Park M, Noritomi DT, Maciel AT, Brunialti MK, Salomão R. Characterization of an animal model of severe sepsis associated with respiratory dysfunction. *Clinics.* 2007;62(4):491-8.
44. Garippo A, Parra E, Teodoro W, Rivero D, Souza F, Yoshinari N, et al. Tolerância nasal com a proteína colágeno V reverte o remodelamento no eixo broncovascular na bronquiólite obliterante experimental. *Clinics.* 2007;62(4):499-506.
45. Maganhin CC, Correa O, Gomes RCT, Simões R, Baracat EC, Soares-Jr JM. Efeitos da terapia de reposição hormonal estroprogestativa sobre o sistema de coagulação e de fibrinólise em mulheres na pós-menopausa. *Clinics.* 2007;62(5):607-12.
46. Doria AS, Cunha FG, Modena M, Rodrigues CJ, Garcez AT, Godoy Junior R, et al. Efeito da osteotomia intertrocanterica no femur proximal de coelhos: avaliação com ultra-sonografia power Doppler e cintilografia. *Clinics.* 2007;62(6):741-8.
47. Mattar AL, Machado FG, Fujihara CK, Malheiros DMAC, Zatz R. Hipertensão persistente e lesão renal progressiva induzidas por sobrecarga de sal após inibição temporária do óxido nítrico. *Clinics.* 2007;62(6):749-56.
48. Tannuri ACA, Tannuri U, Coelho MC, Santos NA, Mello ES. Modelos experimentais de hepatectomia e regeneração hepática em ratos recém-nascidos e recém-desmamados. *Clinics.* 2007;62(6):757-62.
49. Emre A, Bayram O, Salman B, Ercan S, Anadol Z, Akin O. Sodium nitroprusside as a nitric oxide donor in a rat intestinal ischemiareperfusion model. *Clinics.* 2008;63(1):91-6.
50. Barros Filho TEP, Molina AEIS. Analysis of the sensitivity and reproducibility of the Basso, Beattie, Bresnahan (BBB) scale in Wistar rats. *Clinics.* 2008;63(1):103-8.
51. França LHG, Pereira AH, Perini SC. Self-expandable nitinol stent placement in homocysteinemic porcine aorta. *Clinics.* 2008;63(2):229-36.
52. Rossi FS, Mascaretti RS, Haddad LB, Freddi NA, Mauad T, Rebello CM. Utilization of the lower inflection point of the pressure-volume curve results in protective conventional ventilation comparable to high frequency oscillatory ventilation in an animal model of acute respiratory distress syndrome. *Clinics.* 2008;63(2):237-44.
53. Almeida Jr HL, Sotto MN, Castro LAS, Rocha NM. Transmission electron microscopy of the preclinical phase of experimental phytophotodermatitis. *Clinics.* 2008;63(3):371-4.
54. Perniconi SE, Simões MJ, Simões RS, Haidar MA, Baracat EC, Soares Jr JM. Proliferation of the superficial epithelium of ovaries in senile female rats following oral administration of conjugated equine estrogens. *Clinics.* 2008;63(3):381-8.

55. Rai R, Ranade A, Nayak S, Vadgaonkar R, Mangala P, Krishnamurthy A. A study of anatomical variability of the omohyoid muscle and its clinical relevance. *Clinics*. 2008;63(4):521-4.
56. Lobo VLR, Soares Júnior JM, Simões MJ, Simões RS, Lima GR, Baracat EC. Does gestrinone antagonize the effects of estrogen on endometrial implants upon the peritoneum of rats? *Clinics*. 2008;63(4):525-30.
57. Karadeniz G, Acikgoz S, Tekin IO, Tascýlar O, Gun BD, Cömert M. Oxidized low-density-lipoprotein accumulation is associated with liver fibrosis in experimental cholestasis. *Clinics*. 2008;63(4):531-40.
58. Ibrahim SF, Osman K, Das S, Othman AM, Majid NA, Rahman MPA. A study of the antioxidant effect of alpha lipoic acids on sperm quality. *Clinics*. 2008;63(4):545-50.
59. Gibelli NEM, Tannuri U, Mello ES. Immunohistochemical studies of stellate cells in experimental cholestasis in newborn and adult rats. *Clinics*. 2008;63(5):689-94.
60. Galia CR, Macedo CA, Rosito R, Mello TM, Camargo LMAQ, Moreira LF. In vitro and in vivo evaluation of lyophilized bovine bone biocompatibility. *Clinics*. 2008;63(6):801-6.
61. Habib SHM, Makpol S, Hamid NAA, Das S, Ngah WZW, Yusof YAM. Ginger extract (*Zingiber officinale*) has anti-cancer and anti-inflammatory effects on ethionine-induced hepatoma rats. *Clinics*. 2008;63(6):807-13.
62. Potu BK, Rao MS, Kutty NG, Bhat KMR, Chamallamudi MR, Nayak SR. Petroleum ether extract of *Cissus quadrangularis* (LINN) stimulates the growth of fetal bone during intra uterine developmental period: a morphometric analysis. *Clinics*. 2008;63(6):815-20.
63. Madhyastha S, Prabhu LV, Saralaya V, Rai R. A comparison of vitamin A and leucovorin for the prevention of methotrexate-induced micronuclei production in rat bone marrow. *Clinics*. 2008;63(6):821-6.
64. Cunha MS, Silva JCF, Nakamoto HA, Fels KW, Ferreira MC. Estreptoquinase e oxigênio hiperbárico em congestão após reimplante de membro. *Rev Assoc Med Bras*. 2007;53(1):29-33.
65. Prado RAA, Aoki T, Aldrighi JM. Peso do útero após ligadura no ramo ovariano do vaso uterino. *Rev Assoc Med Bras*. 2007;53(2):166-70.
66. Paulo ICAL, Paulo DNS, Kalil M, Guerra AJ, Guerzet EA, Silva AL. Lípidios plasmáticos em ratos após cirurgia esplênica: efeito de dois tipos de dieta. *Rev Assoc Med Bras*. 2007;53(2):171-7.
67. Gomes RCT, Simões RS, Soares Júnior JM, Nader HB, Simões MJ, Baracat EC. Perfil de glicosaminoglicanos sulfatados no útero de camundongas durante o ciclo estral. *Rev Assoc Med Bras*. 2007;53(3):261-6.
68. Soldá SC, Rodrigues FCM, Rasslan S, Perlingeiro JAG, Figueiredo LFP, Rocha e Silva M. Repercussões respiratórias e hemodinâmicas do pneumoperitônio na lesão do diafragma: estudo experimental. *Rev Assoc Med Bras*. 2007;53(4):294-9.
69. Mendes Júnior ECS, Viterbo F, Rosa CS. Análise histológica e morfométrica da área cruenta tratada com membrana de silicone: estudo em ratos. *Rev Assoc Med Bras*. 2007;53(5):395-400.
70. Udelsmann A, Lorena SERS, Girioli SU, Silva WA, Moraes AC. Efeitos hemodinâmicos da intoxicação aguda com bupivacaína e a mistura enantiomérica: estudo experimental em suínos. *Rev Assoc Med Bras*. 2007;53(6):502-5.
71. Santos MR, Krignl CJ, Nava A, Reik CMS, Silva FEB, Roman SS. Avaliação do efeito cumulativo do antimoniato de meglumina sobre a prole de camundongos Swiss: ensaio biológico. *Rev Assoc Med Bras*. 2008;54(1):13-6.
72. Chaves DNB, Alberti LR, Petroianu A. Estudo comparativo dos efeitos da talidomida, da ciclosporina e do diclofenaco na sobrevida de aloenxertos cutâneos em coelho. *Rev Assoc Med Bras*. 2008;54(1):42-7.
73. Paulo ICAL, Paulo DNS, Ferrari TA, Azeredo TCV, Silva AL. O pólo inferior do baço de ratos e a oxigenoterapia hiperbárica. *Rev Assoc Med Bras*. 2008;54(1):77-81.
74. Costallat BL, Miglioli L, Silva PAC, Novo NF, Duarte JLG. Resistência à insulina com a suplementação de creatina em animais de experimentação. *Rev Bras Med Esporte*. 2007;13(1):22-6.
75. Matheus JPC, Gomide LB, Oliveira JGP, Volpon JB, Shimano AC. Efeitos da estimulação elétrica neuromuscular durante a imobilização nas propriedades mecânicas do músculo esquelético. *Rev Bras Med Esporte*. 2007;13(1):55-9.
76. Contarteze RVL, Machado FB, Gobatto CA, Mello MAR. Biomarcadores de estresse em ratos exercitados por natação em intensidades igual e superior à máxima fase estável de lactato. *Rev Bras Med Esporte*. 2007;13(3):169-74.
77. Franco FSC, Natali AJ, Costa NMB, Lunz W, Gomes GJ, Carneiro Junior MA, et al. Efeitos da suplementação de creatina e do treinamento de potência sobre a performance e a massa corporal magra de ratos. *Rev Bras Med Esporte*. 2007;13(5):297-302.
78. Araujo GG, Araújo MB, Mota CSA, Ribeiro C, D'Angelo RA, Machado FB, et al. Respostas fisiológicas ao exercício agudo em ratos obesos tratados com metformina. *Rev Bras Med Esporte*. 2007;13(6):393-6.
79. Menon T, Casarolli LM, Cunha NB, Souza L, Andrade PHM, Albuquerque CE, et al. Influência do alongamento passivo em

- três repetições de 30 segundos a cada 48 horas em músculo sóleo imobilizado de ratos. Rev Bras Med Esporte. 2007;13(6):407-10.
80. Netto Jr. J, Braile DM, Cecchini R, Cicogna AC, Guarnier FA, Pastre CM, et al. Comportamento da produção de espécies reativas de oxigênio em miocárdio de ratos submetidos a treinamento de baixa intensidade em diferentes temperaturas. Rev Bras Med Esporte. 2007;13(6):411-5.
81. Lana AC, Paulino CA, Gonçalves ID. Efeitos dos exercícios físicos sobre o edema inflamatório agudo em ratos Wistar. Rev Bras Med Esporte. 2008;14(1):33-7.
82. Vieira RP, França RF, Carvalho CRF, Dolhnikoff M, Ribeiro W, Martins RAB, et al. Efeitos da suplementação oral com creatina sobre o metabolismo e a morfologia hepática em ratos. Rev Bras Med Esporte. 2008;14(1):38-41.
83. Cunha NB, Moesch J, Mallmann JS, Ciena AP, Bertolini GRF. Uso do laser, 670 nm, no quadro algico de ratos submetidos à modelo experimental de ciatalgia. Rev Bras Med Esporte. 2008;14(2):115-8.
84. Konno EAB, Alves EPB, Bertolini GRF, Barbieri CH, Mazzer N. Remobilização por alongamento estático cíclico em músculo sóleo de ratos imobilizados em encurtamento. Rev Bras Med Esporte. 2008;14(2):122-5.
85. Eguchi R, Cheik NC, Oyama LM, Nascimento CMO, Mello MT, Tufik S, et al. Efeitos do exercício crônico sobre a concentração circulante da leptina e grelina em ratos com obesidade induzida por dieta. Rev Bras Med Esporte. 2008;14(3):182-7.
86. Silva-Costa E, Gonçalves AA, Brito IJL, Silva CA. Metformina interage com o treinamento físico diminuindo a glicemia e aumentando o armazenamento de glicogênio em ratos diabéticos. Rev Bras Med Esporte. 2008;14(4):337-40.
87. Bertolini GRF, Silva TS, Ciena AP, Trindade DL. Efeitos do laser de baixa potência sobre a dor e edema no trauma tendíneo de ratos. Rev Bras Med Esporte. 2008;14(4):362-6.
88. Matheus JPC, Milani JGPO, Gomide LB, Volpon JB, Shimano AC. Análise biomecânica dos efeitos da crioterapia no tratamento da lesão muscular aguda. Rev Bras Med Esporte. 2008;14(4):372-5.
89. Portinho D, Boin VG, Bertolini GRF. Efeitos sobre o tecido ósseo e cartilagem articular provocados pela imobilização e remobilização em ratos Wistar. Rev Bras Med Esporte. 2008;14(5):408-11.
90. Moura RF, Cambri LT, Quadros Junior AC, Nascimento CMC, Arantes LM, Sebastião E, et al. Capacidade aeróbia de ratos alimentados com dieta rica em frutose. Rev Bras Med Esporte. 2008;14(5):422-6.
91. Freire TO, Gualano B, Leme MD, Polacow VO, Lancha Jr AH. Efeitos da suplementação de creatina na captação de glicose em ratos submetidos ao exercício físico. Rev Bras Med Esporte. 2008;14(5):431-5.
92. Bosi PL, Delfino GB, Durigan JLQ, Cancelliero KM, Polacow MLO, Silva CA. Metformina minimiza as alterações morfométricas no músculo sóleo de ratos submetidos à imobilização articular. Rev Bras Med Esporte. 2008;14(5):436-9.
93. Borato E, Oliveira JJJ, Ciena AP, Bertolini GRF. Avaliação imediata da dor e edema em lesão muscular induzida por formalina e tratada com laser 808 nm. Rev Bras Med Esporte. 2008;14(5):446-9.
94. Natali LH, Silva TS, Ciena AP, Padoin MJ, Alves EPB, Aragão FA, et al. Efeitos da corrida em esteira em músculos sóleos de ratos encurtados por imobilização. Rev Bras Med Esporte. 2008;14(6):490-3.
95. Donatto FF, Prestes J, Ferreira CKO, Dias R, Frollini AB, Leite GS, et al. Efeitos da suplementação de fibras solúveis sobre as células do sistema imune após exercício exaustivo em ratos treinados. Rev Bras Med Esporte. 2008;14(6):528-32.
96. Cunha VNC, Cunha RR, Segundo PR, Moreira SR, Simões HG. Treinamento de natação na intensidade do limiar anaeróbio melhora a aptidão funcional de ratos idosos. Rev Bras Med Esporte. 2008;14(6):533-8.
97. Fagundes DJ, Taha MO. Modelo animal de doença: critérios de escolha e espécies de animais de uso corrente. Acta Cir Bras. 2004;19(1):59-65.
98. Calasans-Maia MD, Monteiro ML, Áscoli FO, Granjeiro JM. The rabbit as an animal model for experimental surgery. Acta Cir Bras. 2009;24(4):325-8.
99. Schnaider TB, Souza C. Aspectos éticos da experimentação animal. Rev Bras Anesthesiol. 2003;53(2):278-85.
100. Cooper AJ, Johnson CD. Animal experimentation. Br J Surg. 1991;78:1409-11.
101. Fusco LB. Estudo morfométrico e da mecânica ventilatória em ratos portadores de enfisema experimental provocado por papaína submetidos ou não à redução de volume pulmonar [tese de doutorado]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo;1999.
102. Mahadeva R, Shapiro SD. Chronic obstructive pulmonary disease: experimental animal models of pulmonary emphysema. Thorax 2002;57(10):908-14.