

Testes em animais 2016 - USDA

Trabalho de conclusão de Programação Aplicada a Estatística

Gislayne Bueno

9 de novembro de 2023

Sumário

Resumo	1
1. Introdução	1
2. Material e métodos	3
3. Resultados	4
3.1. Composição	4
Tabela 1 - Medidas resumo com relação ao total	5
Figura 1 - Distribuição do total dos animais destinados para pesquisa de acordo anuário do USDA 2016	5
Figura 2 - Composição geral por categoria de estudo	5
3.2. Utilização de animais pela espécie	5
Tabela 2 - Medidas resumo com relação a utilização por espécie	6
Tabela 3 - Medidas resumo com relação a utilização por espécie	6
Figura 3 - Frequencia de utilização por espécie nos subgrupos de animais utilizados e não utilizados	7
Figura 4 - Percentual por espécie nos subgrupos de animais utilizados	7
3.3. Exposição a dor	8
Figura 5 - Percentual dos animais utilizados e que são expostos a dor e tratados	8
Figura 6 - Percentual dos animais utilizados e que são expostos a dor e tratados	8
3.4. Utilização de animais por Estado	8
Figura 7 -Utilização de animais por estado	9
Figura 8 - Ranking dos estados que mais utilizam animais em pesquisa por espécie	9
Figura 9 - Utilização das espécies por estado	10
Figura 10 - Experimentos com exposição a dor por estado	10

Figura 11 - Ranking dos locais em que são realizados experimentos com exposição a dor	10
Figura 12 - Universidades por estado	11
Figura 13 - Correlação do número de animais e número de universidades por estado	11
3.5. Investigação de variáveis explicativas	11
Figura 14 - Correlação do número de animais e número de universidades por estado	12
Figura 15 - Correlação do número de animais e número de universidades por estado	13
4. Discussão	13
5. Considerações finais	14
6. Recursos adicionais	15
6.1. Aplicativo	15
Referências	15

Resumo

Anualmente, desde 1971, o USDA (Departamento de Agricultura dos Estados Unidos) coleta as informações de animais empregados em diferentes instâncias de experimentação. Esta prática vai de encontro a Lei de Bem-estar Animal (*Animal Welfare Act*), assinada em 1966. Este relatório foi realizado com objetivo descrever os dados reportados ao USDA a respeito da utilização de animais em pesquisa nos EUA em 2016. Foram investigadas quais são as espécies mais utilizadas por categoria de estudo e os estados nos quais cada espécie é mais utilizada. Adicionalmente buscou-se avaliar se há diferença na composição dos grupos com relação aos tipos de estudo e investigar fatores que motivam a utilização de algumas espécies em detrimento de outras. A partir da utilização de metodologias de análise exploratória de dados e inferência básica foi evidenciado que, no ano de 2016, os foram utilizados em média 460 animais por estado dos EUA sendo sua maioria no estado da Califórnia. A maior parte dos animais utilizados em experimentação não foram submetidos a dor. A composição dos grupos de animais e espécies varia de acordo com a categoria de estudo. Foi encontrada correlação positiva com relação ao uso de animais e número de universidades por estado. Em paralelo, foi encontrada correlação negativa com relação a escolha das espécies para utilização em pesquisa, o peso corporal e o custo de manutenção por unidade animal.

1. Introdução

A realização de experimentos permite o controle de condições e avaliação pormenorizada de aspectos relevantes. A partir de uma hipótese ou necessidade de descrição de um fenômeno replicável em condições específicas, os cientistas tentam descrever os efeitos de uma intervenção e descrevê-la com relação a grupos controle nos quais a intervenção não foi aplicada (National Academy of Sciences (US), National Academy of Engineering (US) and Institute of Medicine (US) Panel on Scientific Responsibility and the Conduct of Research 1992). Esta ideia geral se aplica em diferentes escalas, reservadas algumas particularidades dependendo da área de pesquisa. Na área biológica, em especial, a experimentação é amplamente utilizada em contextos ambientais, agrônômicos, biomédicos e moleculares (Domínguez-Oliva et al. 2023). A experimentação envolvendo humanos pavimentou a trajetória de descobertas muito importantes na ciência. Contudo, o formato da realização de alguns estudos envolveram violação de direitos humanos e preceitos éticos, à exemplo dos experimentos realizados em campos de concentração na Alemanha Nazista e do acompanhamento de pacientes infectados com Sífilis Tukesdee nos EUA (National Academy of Sciences (US), National Academy of Engineering (US) and Institute of Medicine (US) Panel on Scientific Responsibility and the Conduct of Research 1992). Estes eventos culminaram com a declaração bioética de Helsinque, na qual preceitos bioéticos regem a experimentação envolvendo humanos . Adicionalmente, eventos como a síndrome da Talidomida e do elixir de sulfonamida deixaram marcas no histórico da comunidade científica relacionadas ao lançamento de fármacos e produtos sem as devidas avaliações de evidência e segurança (Simmonds 2018). Estes eventos ocasionaram a necessidade de maior rigor em termos de justificativa e condução de estudos envolvendo experimentação e colocaram como prioridade no contexto biomédico, a realização de experimentos em animais para o lançamento de produtos cosméticos e farmacêuticos (Swaters et al. 2022).

Na atualidade, os modelos animais são utilizados para a busca de respostas questões que são prioritárias nas ciências biomédicas e que representam ameaças a saúde humana e animal (Domínguez-Oliva et al. 2023). Sendo assim, a realização de experimentos animais compõem, a busca de novas terapias para distúrbios infecciosos, metabólicos, cardiovasculares e neurodegenerativos. Uma das principais aplicações da experimentação animal é em etapas de ensaios pré-clínicos para avaliação de toxicidade, teratogenicidade, estimativa de dosagens e validação de protocolos vacinais com o pressuposto de que eventuais efeitos adversos fiquem evidenciados nesta etapa antes de passarem para os testes clínicos em humanos, e assim o risco para vidas humanas é reduzido (Robinson et al. 2019). Outras pesquisas conduzidas em animais se baseiam na similaridade compartilhada por animais e seres humanos investigam o efeito da ausência de genes específicos, mutações e outras alterações genéticas que possam ter relevância para a descrição de condições específicas (Domínguez-Oliva et al. 2023) a nível celular, de tecidos ou a nível de indivíduo. Há ainda estudos que se destinam a validação de protocolos cirúrgicos e estudos comportamentais.

Alguns aspectos são, contudo, delicados em termos bioéticos. Os limites de exposição a situações de estresse e dor, ainda que de forma reduzida, são difíceis de serem estabelecidos,

em especial no caso de espécies para as quais aspectos fisiológicos e instivos vão na direção oposta à demonstração de desconforto e em contextos de experimentos que não podem ser interferidos pela administração de analgésicos e anestésicos (Turner, Pang, e Lofgren 2019). Diante da, cada vez mais evidente, senciência dos animais, questões relacionadas ao bem estar emergiram, e se uniram às discussões éticas abordando aspectos de especismo e requeriram, em mesma medida ao que houve na experimentação com humanos, aperfeiçoamento e maior rigor das legislações que regem as práticas de experimentação com animais (Carbone 2011). A discussão a respeito começou a ser pautada na comunidade científica após a publicação do trabalho de Russell and Burch, em 1959, no qual são introduzidos três princípios que regem a experimentação animal até hoje: refinamento dos procedimentos em animais para que causem menos dor ou sofrimento, a redução da utilização de animais sencientes e substituição por animais não sencientes ou métodos alternativos, conhecidos como os 3R's, do inglês *Refinement*, *Reduction* e *Replacement* (Wange, Brown, e Davis-Bruno 2021).

A publicação deste trabalho reverberou na formação de novas medidas legislativas na condução de experimentação animal. Em 1966 foi promulgada nos EUA a Lei de Bem-estar Animal ("The Animal Welfare Act (AWA)", s.d.), o qual regulamenta o tratamento de animais na pesquisa, ensino, exibição e transporte. Hoje, estes princípios regem o julgamento de projetos por Comitês de Ética no uso de Animais, os quais avaliam o mérito científico de uma pesquisa durante a fase de planejamento.

A fim de controlar a utilização de animais em pesquisa, o USDA coleta anualmente, desde 1971, relatórios das instituições de pesquisa sediadas no país, com a descrição do número de animais utilizados de cada espécie e a categoria do estudo ("Animal use alternatives", s.d.), (Carbone 2011). Os estudos são caracterizados em quatro classes de acordo com a exposição a dor e ao estresse:

- **Categoria B** - Animais foram criados mas não utilizados;
- **Categoria C** - Animais foram utilizados mas não houve exposição a dor;
- **Categoria D** - Animais foram utilizados e houve exposição a dor com terapia;
- **Categoria E** - Animais foram utilizados e houve exposição a dor sem terapia.

O presente relatório tem como objetivo descrever os dados reportados ao USDA a respeito da utilização de animais em pesquisa nos EUA em 2016 e investigar quais são as espécies mais utilizadas por categoria de estudo e os estados nos quais cada espécie é mais utilizada. Adicionalmente buscou-se avaliar se há diferença na composição dos grupos com relação aos tipos de estudo e investigar fatores que motivam a utilização de algumas espécies em detrimento de outras.

2. Material e métodos

Os dados foram obtidos através da página [Kaggle](#) no entanto, dados referentes a anuários de outros anos podem ser obtidos no [site do USDA](#). Inicialmente foi realizada identificação das variáveis disponíveis e tratamento dos dados utilizando R, versão 4.3.1. Os dados por categoria de estudo estavam separados em diferentes conjuntos de dados. Foi realizada adequação dos nomes, das variáveis e concatenação para a realização da etapa de análise exploratória. Foram identificadas variáveis categóricas (estado, espécie, utilização, exposição a dor e tratamento) e uma variável quantitativa (número de animais utilizados).

A análise exploratória de dados foi conduzida investigando as frequências por classe e as médias de números de animais utilizados em experimentação no contexto geral e de acordo com a categoria de estudo por espécie e estado. Afim de investigar se quantidade de animais utilizados por espécie difere em cada uma das categorias de experimentação foi realizado teste qui-quadrado. Uma vez que a maior parte das pesquisas são realizadas em Universidades, foi avaliada a correlação do número de animais utilizados por estado e o número de universidades afim de investigar esta associação. Para esta finalidade, foram obtidos dados a respeito da quantidade de universidades por estados dos EUA publicados na plataforma [OpenDataSoft](#) pela *Homeland Infrastructure Foundation-Level Data*. Também foi avaliada a correlação do uso de animais com estimativas relacionadas com a facilidade de procriação e manutenção em cativeiro como expectativa de vida, maturidade sexual, tempo de gestação, peso e custo de manutenção. As informações necessárias para estas análises foram extraídas do site da [plataforma An Age](#) para o estudo da longevidade em Animais, organizada pela Universidade de Birmingham. Por fim, também foi obtido o custo estimado para de manutenção dos animais para experimentação com base em estimativas da [Universidade de Iowa](#).

3. Resultados

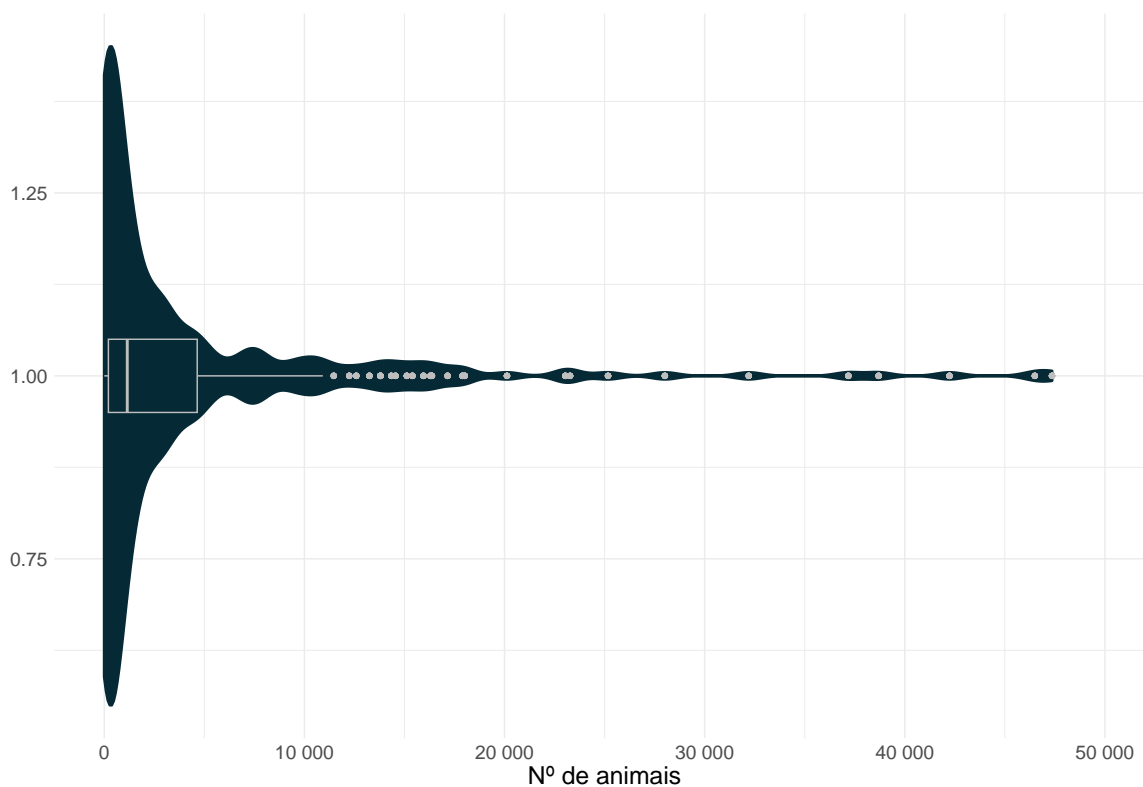
3.1. Composição

No ano de 2016 foram mantidos 958.256 animais em pesquisas conduzidas nos EUA considerando território de Porto Rico, sob domínio do governo Americano, e estados geograficamente separados como Alaska e Hawaii. A média de utilização no geral foi de 460 animais por estado e um máximo de 31.730 animais empregados ao longo do ano em um único estado. Estas métricas ([tabela 1](#)) refletem a assimetria na distribuição do número de animais utilizados por estado como demonstrado na [figura 1](#).

Média	Desvio padrão	Mínimo	1º Quartil	Mediana	3º Quartil	Máximo
460.7	1769.55	0	0	12	177	31730

Tabela 1 - Medidas resumo com relação ao total

Figura 1 - Distribuição do total dos animais destinados para pesquisa de acordo anuário do USDA 2016



A extratificação de composição por classes fica evidenciada na [figura 2](#). A maior (85,65%) parte foram utilizados. Cerca de 33% do total foram expostos a situações de desconforto, estresse e dor e pouco mais de 7%, com relação ao total, não receberam terapia nestas condições.

Figura 2 - Composição geral por categoria de estudo

3.2. Utilização de animais pela espécie

As espécies empregadas em pesquisa reportadas ao USDA compreendem nove grupos: porquinhos-da-índia, coelhos, hamsters, primatas não humanos, cães, porcos, gatos, ovelhas e grupos mais heterogêneos que compreendem animais de fazenda e outros animais. Neste último

Espécie	Média	Desvio padrão	Mínimo	1º Quartil	Mediana	3º Quartil	Máximo
Porquinho-da-índia	1174.59615	3943.4793	0	0.00	33.5	457.25	3173
Outras espécies	1035.04487	2598.4820	0	3.75	131.5	862.00	1715
Coelhos	893.53205	2146.2947	0	0.00	31.0	510.75	1369
Hamsters	657.90385	2618.6497	0	0.00	7.5	297.50	2688
Primatas não humanos	456.33333	1169.5327	0	0.00	11.0	194.00	884
Cães	390.89103	790.9782	0	0.00	46.5	410.50	445
Porcos	321.96154	757.8923	0	0.00	13.0	237.00	593
Animais de fazenda	132.03205	503.0254	0	0.00	5.0	101.75	523
Gatos	121.14103	252.9114	0	0.00	10.5	143.50	188
Ovelhas	78.17949	217.2989	0	0.00	0.0	62.50	197

Espécie	Média	Desvio padrão	Mínimo	1º Quartil	Mediana	3º Quartil	Máximo
Outras espécies	795.63462	1668.42524	0	4.5	112.5	744.25	9287
Primatas não humanos	742.94231	1735.30353	0	0.0	12.0	365.25	9741
Porquinho-da-índia	383.15385	1835.01996	0	0.0	1.0	70.00	13102
Coelhos	320.75000	916.08283	0	0.0	7.5	43.75	4498
Porcos	112.17308	381.94829	0	0.0	0.0	32.00	2444
Cães	111.23077	503.19698	0	0.0	2.0	71.00	3635
Hamsters	80.67308	195.25566	0	0.0	0.0	66.25	1067
Animais de fazenda	50.36538	151.72938	0	0.0	0.0	27.00	850
Gatos	24.90385	46.17879	0	0.0	2.0	26.25	208
Ovelhas	21.32692	50.29276	0	0.0	0.5	17.50	296

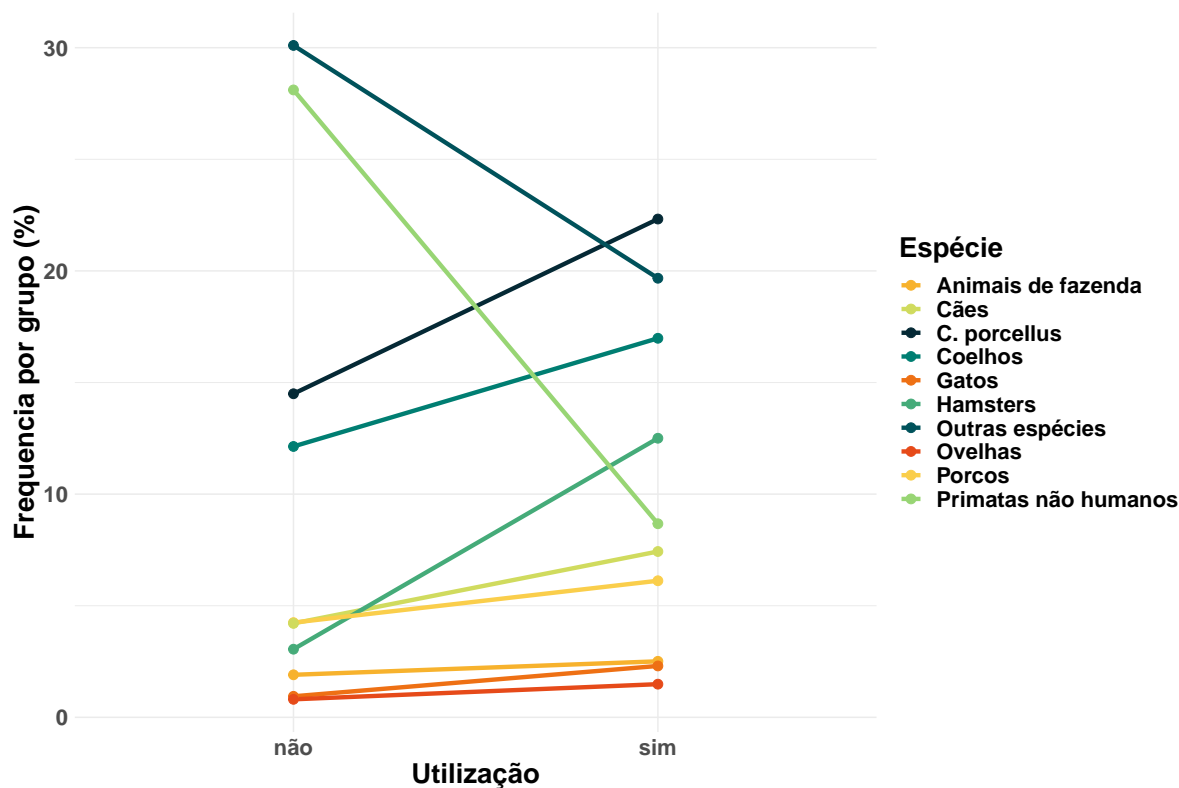
grupo estão inclusos ratos, anfíbios, peixes, aves e espécies de invertebrados. Nas tabelas 2 e 3 estão evidenciados, de forma ordenada, os grupos mais utilizados e os em maior número em termos de manutenção em cativeiro mas não utilizados. Porquinhos-da-índia, popularmente conhecidos como cobaias, compõe o grupo mais vastamente utilizado com uma média de 1174 animais e responsáveis pelo maior número de animais com este destino. Em seguida os grupos mais utilizados são o de outras espécies, de coelhos e de Hamsters.

Tabela 2 - Medidas resumo com relação a utilização por espécie

Tabela 3 - Medidas resumo com relação a utilização por espécie

A figura 3 evidencia as disparidades com relação percentual de cada grupo mantido nos subgrupos de animais utilizados e no subgrupo de animais mantidos mas não utilizados.

Figura 3 - Frequencia de utilização por espécie nos subgrupos de animais utilizados e não utilizados



Juntos, porquinhos-da-Índia, “outras espécies” (grupo composto majoritariamente por ratos e camundongos, de acordo com referências anteriores (Swaters et al. 2022), representam mais da metade dos animais utilizados em pesquisa, 54,49%,(figura 4).

Figura 4 - Percentual por espécie nos subgrupos de animais utilizados

Com o intuito de avaliar se a composição dos grupos “utilizado” e “não utilizado” era distinta com relação as espécies foi realizado um teste qui-quadrado. O mesmo procedimento foi realizado com relação aos grupos expostos a dor e a terapia. A hipótese nula, de não diferença entre a composição dos grupos, foi rejeitada em todas as situações.

Pearson's Chi-squared test

```
data: tabela_contingencia
X-squared = 63451, df = 9, p-value < 2.2e-16
```


Pearson's Chi-squared test

```
data:  tabela_contingencia  
X-squared = 60882, df = 9, p-value < 2.2e-16
```

Chi-squared test for given probabilities

```
data:  tabela_contingencia  
X-squared = 69899, df = 8, p-value < 2.2e-16
```

3.3. Exposição a dor

A maior parte dos animais utilizados em pesquisa não são expostos a dor, conforme demonstrado na [figura 2](#) e detalhado na [figura 5](#). Realizando a estratificação por espécies é evidenciado que, dentre os animais utilizados, os coelhos, porquinhos-da-índia e hamsters são os mais submetidos a dor. A soma destes três grupos alcança 51% dos enquadrados em pesquisas de categoria D. Análises percentuais destas métricas podem ser obtidas no [aplicativo](#).

Figura 5 - Percentual dos animais utilizados e que são expostos a dor e tratados

Ainda assim, na avaliação com relação a terapia, 77% dos dos animais expostos a dor recebem suporte. Na avaliação por espécies contudo, esta métrica se mostra reversa para os hamsters, para os quais apenas 36,20% [figura 6](#) receberam terapia de suporte como anestesia e/ou analgesia.

Figura 6 - Percentual dos animais utilizados e que são expostos a dor e tratados

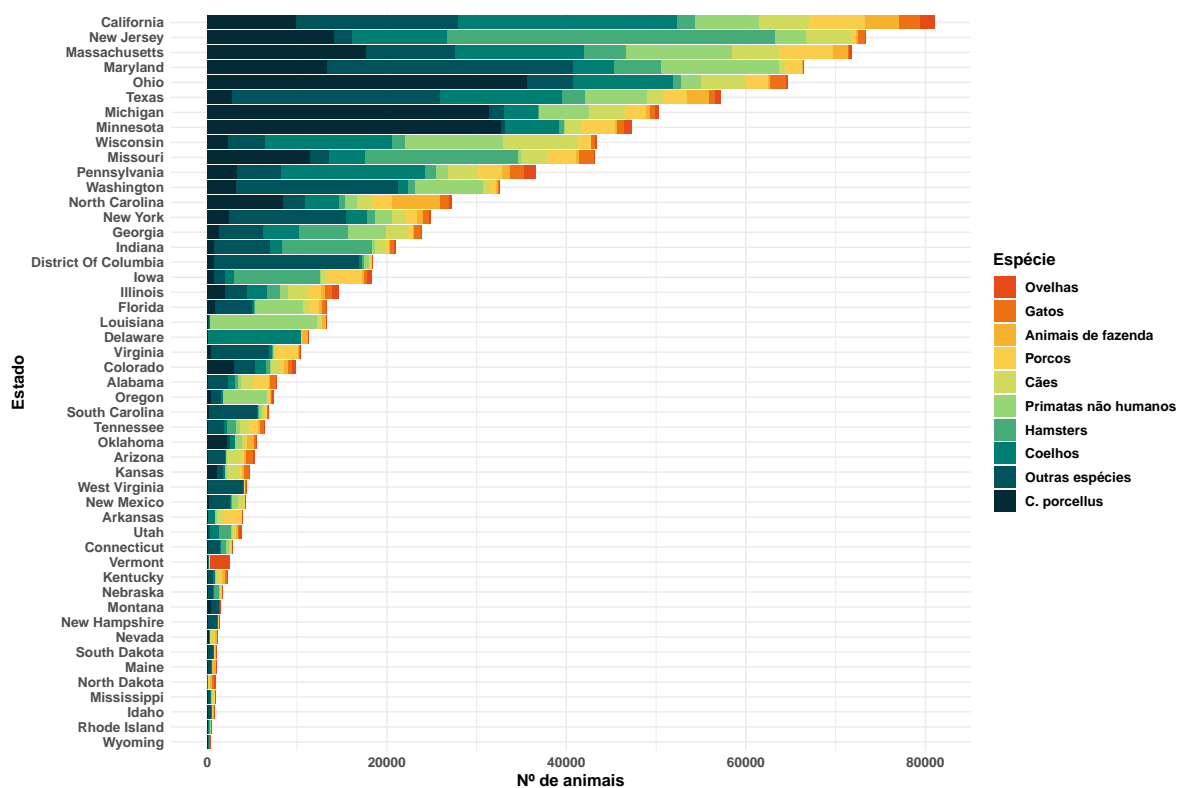
3.4. Utilização de animais por Estado

Os EUA é composto por 52 estados, sendo dois deles com fronteiras descontínuas com relação ao território principal. Além de controlar o uso de animais em pesquisa nos estados, o USDA recebe relatórios de Porto-Rico, território anexado localizado na América Latina. Para fins de visualização, as informações referentes a estes três estados foram removidas do conjunto de dados principal. A [figura 7](#) indica quais são os territórios nos quais mais animais são empregados em pesquisas.

Figura 7 -Utilização de animais por estado

A Califórnia é responsável por 7% dos animais utilizados em pesquisas no País. No ranking demonstrado na [figura 8](#), a composição por espécie e estado é detalhada para os 50 estados avaliados.

Figura 8 - Ranking dos estados que mais utilizam animais em pesquisa por espécie

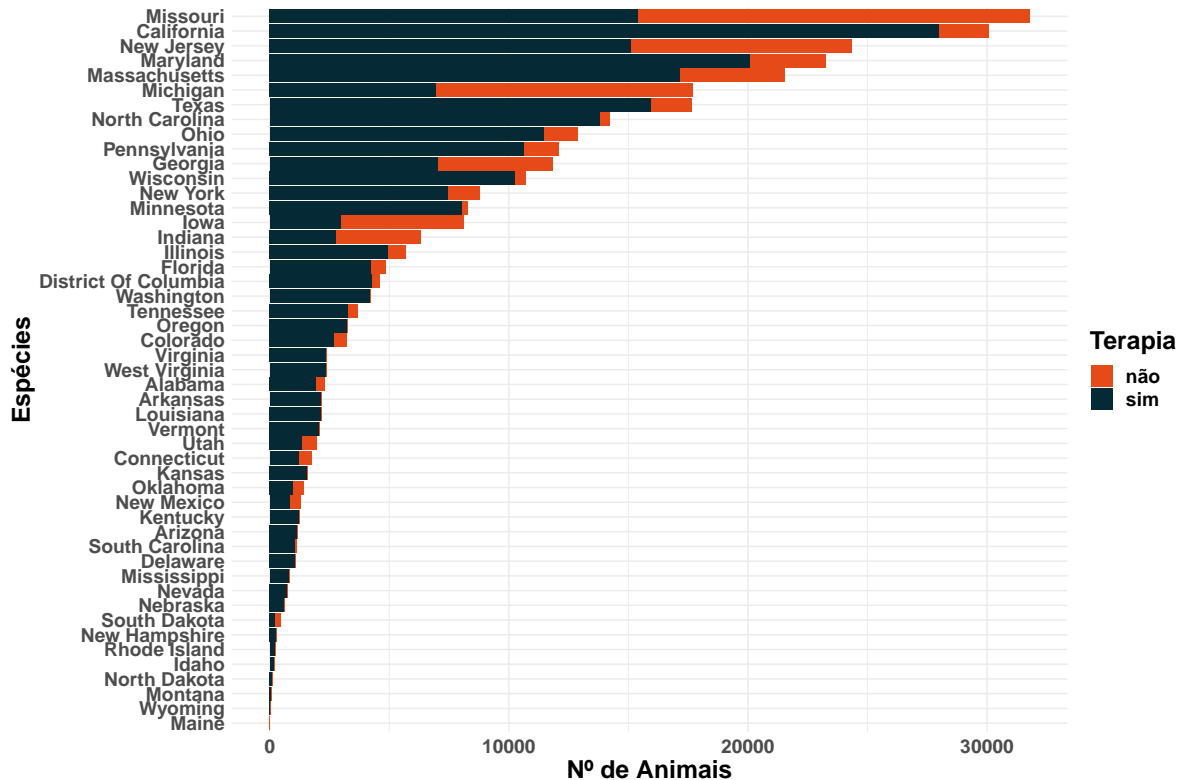


O Estado da Califórnia, além de ocupar a primeira posição, as figuras 9 e 10 que também é o principal estado no qual são realizados experimentos com dor sem realização de terapia. Apesar disso, as figuras também mostram que é na costa leste dos EUA que a maior parte dos experimentos com a utilização de animais são realizados, independentemente da espécie. Já no ranking de exposição a dor, o primeiro colocado é o estado de Missouri, com a utilização de mais de 30.000 animais em experimentos de categoria D [figura 11](#).

Figura 9 - Utilização das espécies por estado

Figura 10 - Experimentos com exposição a dor por estado

Figura 11 - Ranking dos locais em que são realizados experimentos com exposição a dor



Buscando avaliar os fatores motivadores da maior utilização de animais nesses estados, foi utilizado um levantamento a respeito do número de universidades por estado dos EUA, uma vez que estas instituições são as principais responsáveis pela realização de pesquisas em geral no país. De acordo com o *Homeland Infrastructure Foundation-Level Data*, os EUA possuem 6.550 universidades registradas com uma média de 125.6 por estado. De acordo com as métricas de utilização de animais em pesquisa de 2016 do USDA, a razão é de 146,29 animais para cada instituição de ensino superior no País. Contudo, a distribuição não é homogênea, conforme demonstrado na [figura 12](#). Os estados que possuem o maior número de universidades são a Califórnia, Nova York, Texas e Flórida.

Figura 12 - Universidades por estado

Em seguida, foi realizada comparação e cálculo do coeficiente linear de pearson para associação do número de animais utilizados por estado com o número de universidades. A associação, embora positiva, foi baixa, estimada em 0.613, conforme indicado na [figura 13](#).

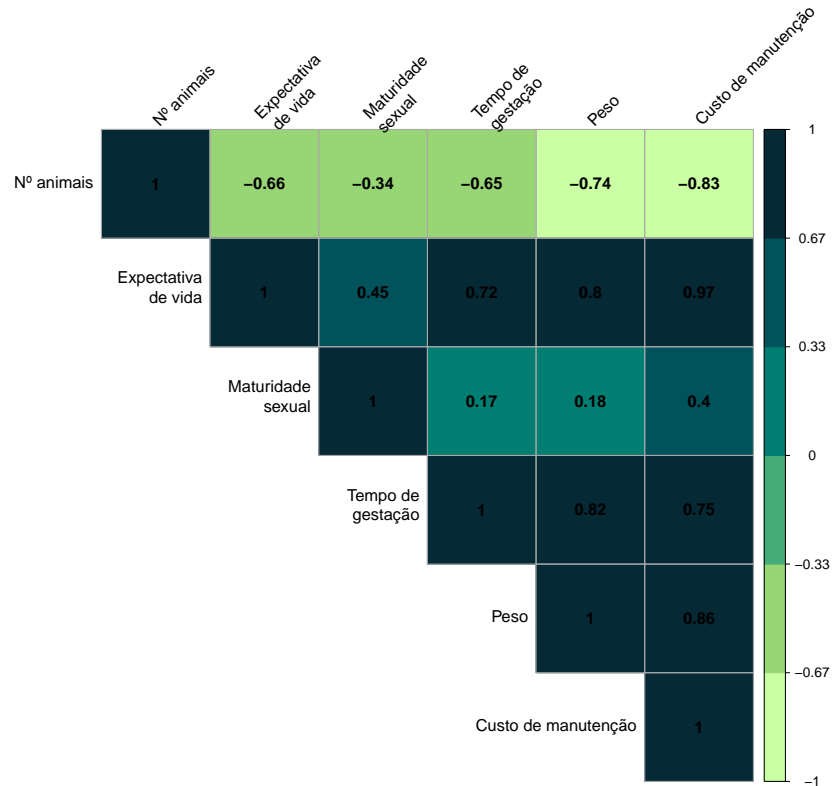
Figura 13 - Correlação do número de animais e número de universidades por estado

3.5. Investigação de variáveis explicativas

Os resultados demonstrados na seção na [seção 3.2](#) a respeito da utilização de roedores como grupo majoritário enquanto animais de experimentação direcionou questionamentos acerca das variáveis que podem contribuir para explicar a preferência pela utilização destas espécies. Com base em dados compilados pelo projeto de estudo de genômica e longevidade em Animais organizada pela Universidade de Birmingham foram reunidas informações a respeito de quatro variáveis que poderiam estar implicadas na preferência na utilização nestas espécies em detrimento de outras. Adicionalmente, foi coletada a estimativa de o custo de manutenção por unidade animal calculada e publicada pela universidade de Iowa.

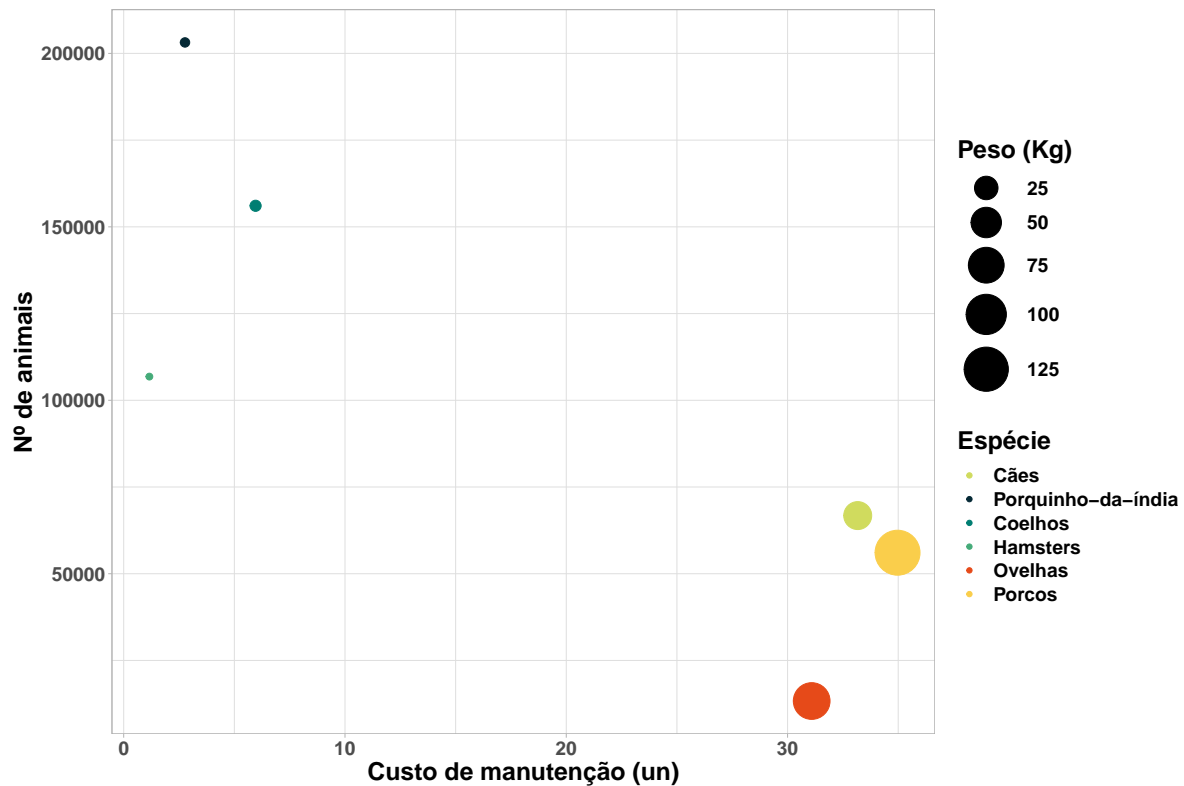
A matriz de correção indica o coeficiente de correlação de Pearson calculado para cada variável com relação ao número de animais utilizados. Foram encontradas correlações negativas mais evidentes em favor do peso e do custo de manutenção como possíveis variáveis associadas a utilização de animais [figura 14](#).

Figura 14 - Correlação do número de animais e número de universidades por estado



A relação entre estas variáveis foi demonstrada na [figura 15](#)

Figura 15 - Correlação do número de animais e número de universidades por estado



4. Discussão

O controle do número de animais empregados em experimentação é uma prática que favorece o estabelecimento de metas e o rigor em termos de busca e aprimoramento de modelos que vão de encontro aos preconizados de acordo com os 3R's (Wange, Brown, e Davis-Bruno 2021). Neste sentido, o acompanhamento realizado pelo USDA é visto como exemplo pela comunidade internacional em especial para países que começaram a desenvolver regulamentações a respeito de forma mais tardia, como é o caso do Brasil e outros Países Sul Americanos (Domínguez-Oliva et al. 2023). Atualmente, a classificação adotada a respeito das categorias de estudo e as espécies que continuam sendo acompanhadas são as mesmas, o que permite avaliação temporal a respeito das métricas aqui apresentadas. Contudo, até os anos 2010, a categorização experimental com relação a submissão a dor e as espécies acompanhadas era distinta, o que limita a avaliação destas métricas em termos retrospectivos para antes desta década. De acordo com estimativas de 2002 a 2009 apenas 8%, em média, eram submetidos a dor e o máximo de animais utilizados eram de no máximo 100.000 animais ao ano (Robinson et al. 2019). Esta discrepância com relação aos dados mais recentes, como os aqui demonstrados se deve a baixa

cobertura de controle de pequenos mamíferos como camundongos e ratos, hoje considerados no grupo de “outras espécies”.

A preponderância do emprego de roedores nas pesquisas vai de encontro ao já relatado nos EUA anteriormente e em outras partes do globo (Carbone 2011). Dentre os fatores investigados na condução deste trabalho, as principais justificativas para o uso de pequenos roedores se baseiam no baixo peso corporal, e baixo custo de manutenção por unidade animal. Outros fatores, tais como similaridade genética com humanos, e outros mais subjetivos como facilidade de manuseio, e possibilidade de manutenção por um período compatível com a realização de um estudo de curto, médio e longo prazo podem ser razoáveis na escolha destes modelos. Outro ponto é que a escolha do modelo deveria ser realizada com base na pergunta biológica realizada uma vez que fatores em termos anatomicos, fisiológicos e genéticos podem limitar a translação de achados em animais para humanos (Domínguez-Oliva et al. 2023). Contudo, revisões e apontam haver há indícios, de que a utilização destes modelos na maioria dos casos se dá por motivos menos científicos, como pela simples facilidade de acesso e comodidade de utilização da condução em biotérios que requerem menores entraves em termos regulatórios (Turner, Pang, e Lofgren 2019). A adoção destas práticas, juntamente com a falta de detalhamento na submissão de trabalhos realizados com experimentação animal, juntamente com a execução de experimentos com mau delineamento experimental, baixo poder estatístico e pobre análise, contribui para utilização de animais em pesquisa em contextos de intervenções com baixa evidência para as etapas pré-clínicas e dificultam a translação de conhecimentos obtidos através de experimentos com animais para humanos, aumentando o número de resultados falso-positivos.

A distribuição geográfica da realização de experimentos em animais parece pode ser considerada homogênea ao longo dos EUA. A correlação com as universidades parece ser coerente, contudo, a utilização de métricas atualizadas e a inclusão de outros institutos de pesquisa pode contribuir para uma análise mais rigorosa a respeito. informações adicionais sobre a natureza de pesquisa desenvolvida e parâmetros de bem estar avaliados poderiam contribuir para investigação dos fatores motivadores para utilização das espécies.

A adoção de práticas de notificação anual de utilização de animais deveria ser aperfeiçoada e implementada em outros países afim de facilitar a execução de práticas que vão de encontro aos preceitos de redução, refinamento e substituição do uso de animais e na caracterização de modelos mais adequados além da comparação com modelos alternativos.

5. Considerações finais

A utilização de animais em pesquisa é cercada de descobertas científicas relevantes mas também muitas ressalvas éticas. O monitoramento anual realizado pelo USDA, apesar de ser considerado um exemplo requer maior aperfeiçoamento com relação ao detalhamento de outras espécies além de mamíferos. Melhorias também são necessárias com relação a descrição da motivação de escolha do modelo animal bem como maior rigor em termos de delineamento experimental,

e análise estatística na condução de experimentos utilizando animais. Comparações a nível temporal podem contribuir com avanços de redução, refinamento e substituição de modelos animais.

6. Recursos adicionais

6.1. Aplicativo

Aplicativo para exploração dos dados de Testagem em animais de acordo com os dados do USDA - 2026

Referências

- "Animal use alternatives". s.d. <https://www.nal.usda.gov/animal-health-and-welfare/animal-use-alternatives>.
- Carbone, Larry. 2011. "Pain in Laboratory Animals: The Ethical and Regulatory Imperatives". *PLOS ONE* 6 (9): 1–6. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0021578>.
- Domínguez-Oliva, A., I. Hernández-Ávalos, J. Martínez-Burnes, A. Olmos-Hernández, A. Verduzco-Mendoza, e D. Mota-Rojas. 2023. "The Importance of Animal Models in Biomedical Research: Current Insights and Applications". *Animals (Basel)* 13 (7): 1223. <https://doi.org/10.3390/ani13071223>.
- National Academy of Sciences (US), National Academy of Engineering (US) and Institute of Medicine (US) Panel on Scientific Responsibility and the Conduct of Research. 1992. *Responsible Science: Ensuring the Integrity of the Research Process: Volume I*. Vol. 2. Washington, DC: National Academies Press (US).
- Robinson, N. B., K. Krieger, F. M. Khan, W. Huffman, M. Chang, A. Naik, R. Yongle, et al. 2019. "The current state of animal models in research: A review". *Int J Surg* 72: 9–13. <https://doi.org/10.1016/j.ijssu.2019.10.015>.
- Simmonds, R. C. 2018. "Bioethics and Animal Use in Programs of Research, Teaching, and Testing". Em *Management of Animal Care and Use Programs in Research, Education, and Testing*, editado por R. H. Weichbrod, G. A. Thompson, e J. N. Norton, 2nd ed. Boca Raton, FL: CRC Press/Taylor & Francis.
- Swaters, D., A. van Veen, W. van Meurs, J. E. Turner, e M. Ritskes-Hoitinga. 2022. "A History of Regulatory Animal Testing: What Can We Learn?" *Altern Lab Anim* 50 (5): 322–29. <https://doi.org/10.1177/02611929221118001>.
- "The Animal Welfare Act (AWA)". s.d. <https://www.nal.usda.gov/animal-health-and-welfare/animal-welfare-act>.
- Turner, P. V., D. S. Pang, e J. L. Lofgren. 2019. "A Review of Pain Assessment Methods in Laboratory Rodents". *Comp Med* 69 (6): 451–67. <https://doi.org/10.30802/AALAS-CM-19-000042>.

Wange, R. L., P. C. Brown, e K. L. Davis-Bruno. 2021. "Implementation of the principles of the 3Rs of animal testing at CDER: Past, present and future". *Regul Toxicol Pharmacol* 123: 104953. <https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2021.104953>.