

USO DE TECIDOS ARTIFICIAIS COMO PERSPECTIVA PARA DIMINUIÇÃO DE ANIMAIS EM TESTE

Eduardo Martins Rocha¹
Kamilla da Silva Santos¹
Vitória Divina Fernandes Melo¹
Murillo de Sousa Pinto^{2,3}

RESUMO: Como aplicando os princípios e métodos da engenharia e biologia para o entendimento das relações de estrutura e função em tecidos patológicos e normais de mamíferos e o avanço para a evolução de restaurar, manter ou ampliar a função do tecido em substitutos biológicos. Em 1977, foi publicado um artigo científico mostrando uma forma viável para a criação de tecidos com base em materiais sintéticos que figuram formas humanas tridimensionais, habitadas por células. Com os altos números de animais na experimentação científica observou-se a necessidade da criação da Lei Arouca. Para tanto, este trabalho propõe, baseado numa revisão da literatura, o estudo da real necessidade e cenário para o uso de animais em ambientes científicos e o impacto desta prática na sociedade e no meio científico, enfatizando substituição destes animais por processos automatizados ou técnicas alternativas. A discussão sobre o uso de tecidos artificiais na tentativa de diminuir a experimentação animal é de grande relevância, visto que, os métodos alternativos ainda não podem substituir totalmente o uso de animais, levando em consideração condições metabólicas e similaridades genéticas.

Palavras-Chave: Animais em teste; Biotecidos; Pele 3D; 3Rs

USE OF ARTIFICIAL TISSUES AS A PERSPECTIVE TO DECREASE ANIMALS IN TEST

ABSTRACT: *How to apply the principles and methods of engineering and biology to the understanding of structure and function relationships in pathological and normal mammalian tissues and advance to the evolution of restoring, maintaining or enhancing tissue function in biological surrogates. In 1977, a scientific article was published showing a viable way to create fabrics based on synthetic materials that feature three-dimensional human forms, inhabited by cells. With the high numbers of animals in scientific experimentation, the need for the creation of the Arouca Law was proven. Therefore, this work proposes, based on a literature review, the study of the real need and scenario for the use of animals in scientific experimentation and the impact of this practice on society and the scientific environment, emphasizing the replacement of these animals by automated processes or techniques alternatives. The discussion about the use of fabrics in an attempt to reduce animal experimentation is of great affinity, since alternative*

¹ Graduanda do curso de Biomedicina pela Faculdade de Piracanjuba - FAP.

² Professor do curso de Biomedicina da Faculdade de Piracanjuba –FAP. Orientador do Trabalho. Orientador do Centro Universitário Alfredo Nasser.

³ Professor de Medicina do Centro Universitário Alfredo Nasser - UNIFAN

methods still cannot fully replace the use of animals, taking into account metabolic conditions and genetic similarities.

KEYWORDS: *Test animals; Biotissues; 3D skin; 3Rs*

1 INTRODUÇÃO

Sobre transplantes, sabe-se de fato, que o mesmo é necessário para a correção de problemas de alguns tecidos ou órgãos, de forma total ou parcial, de acordo com a necessidade e independência da causa de uma doença. Como colocado pelo relatório de Pesquisas em Engenharia Tecidual, disposto no *International Technology Research Institute* no ano de 2002, foi avaliado a definição quanto ao uso de órgãos e tecidos sintéticos, e aceito a definição de engenharia tecidual feita por Dr. Skalak e ajudantes em 1988, como aplicando os princípios e métodos da engenharia e biologia para o entendimento das relações de estrutura e função em tecidos patológicos e normais de mamíferos e o avanço para a evolução de restaurar, manter ou ampliar a função do tecido em substitutos biológicos (SILVA & DUAILIBI, 2008).

Joseph e Charles que se destacam e são referidos como as "células-tronco da engenharia de tecidos", de acordo com um artigo do Dr. Raymond Horch no *Journal of Cellular and Molecular Medicine* (2008), se motivaram a fazer pesquisas elaboradas a partir da escassez na doação de tecidos e órgãos.

Em 1977, em um artigo científico publicado na revista *Plastic and Reconstructive Surgery* mostrando uma forma viável para a criação de tecidos com base em materiais sintéticos que figuram formas humanas tridimensionais, habitadas por células. O experimento envolvia uma estrutura anatomicamente simplificada na forma de uma orelha humana moldada em polímeros sintéticos biodegradáveis e semeada com células de cartilagem bovina. Essa orelha foi transplantada no dorso de camundongos não imunes para evitar a rejeição do material implantado (SILVA & DUAILIBI, 2008).

Em 10 de outubro de 2008 foi aprovado a Lei Arouca como marco para a criação e aplicação de animais no ensino e na pesquisa, sendo essa lei circunstanciada com a formação do CONCEA (Conselho Nacional de Controle e Experimentação animal) e a CEUA (Comissão de Ética no Uso de Animais), órgãos encarregados de zelar pelo cumprimento das normas relativas aos procedimentos de vivissecção, ou seja, dissecações em animais com objetivo experimental, de acordo com a lei número 11.794, que também estabelece no artigo

13 que todas as instituições encarregadas de criar ou utilizar animais para ensino e análise devem ser legalmente constituídas no território nacional e ser credenciado pelo CONCEA, além de criar uma ou mais CEUAs (FERNANDES et al., 2022).

Observando que a posição social procura cada vez mais propor a substituição de animais em teste, visto o risco de interromper o avanço do conhecimento biológico, torna-se necessário a avaliação de testes para desenvolvimento de vacinas, fármacos e métodos cirúrgicos que por sua vez, são essenciais para continuidade de pesquisas que necessitem de um metabolismo para validação de resultados e possíveis aplicações para estudos das reações enzimáticas e biológicas (MORALES, 2008).

Frisa-se que ainda na atualidade existem métodos habilitados para amenizar a dor e sofrimento durante os procedimentos e testagem de uma pesquisa ou aula prática, além da necessidade de uma aprovação de um comitê de ética no uso de animais antes da aplicação destes testes. Atualmente preza-se pela diminuição do número de animais aplicando métodos alternativos ou sintéticos em determinadas etapas da pesquisa (MORALES, 2008).

Para tanto, este trabalho propõe, baseado numa revisão da literatura, o estudo da real necessidade e cenário para o uso de animais em ambientes científicos e o impacto desta prática na sociedade e no meio científico, enfatizando tipo de pesquisa ou atividade prática que necessitam do uso de animais de laboratório e a possível substituição destes animais por processos automatizados ou técnicas alternativas.

2 METODOLOGIA

O trabalho trata-se de uma revisão integrativa da literatura nos bancos de artigos Scielo e Pubmed. Para a pesquisa foram utilizados os termos e palavras chaves: biotécidos, uso de animais em testes e tecidos artificiais. Após a leitura dos resumos dos artigos encontrados, como critério de seleção, foram utilizados artigos completos que continham relações entre o uso de tecidos artificiais e a tentativa de diminuir a quantidade de animais em testes, nos idiomas inglês e português publicados nos últimos 15 anos com a finalidade de reunir e sintetizar os resultados mais relevantes encontrados a respeito da temática. A pesquisa foi realizada no período de março a maio de 2023.

3 RESULTADOS E DISCUSSÕES

3.1 Desenvolvimentos de biotécidos

Modelos de pele sintética equivalentes podem variar de acordo com fabricantes, cada indústria com a sua especificidade tem capacidade e condições específicas para produção do biotecido. O grupo O’bóticoário, indústria pioneira na produção de pele sintética e substituição dos testes em animais, inicia a produção do seu modelo usando células isoladas de tecido cutâneo descartado de cirurgias plásticas, ressaltando que a coleta deste material biológico conta com o consentimento dos doadores e com a aprovação do comitê de ética e pesquisa do centro de P&D do grupo (VASCONCELOS, 2016).

Dentre os métodos alternativos reconhecidos pelo CONCEA, o mais difundido é o teste da epiderme humana reconstituída, uma técnica *in vitro* que consiste em um modelo de epiderme criado a partir da epiderme humana para avaliação de corrosão cutânea (DISNER, 2019).

Em laboratório, o tecido cutâneo é separado e posteriormente realizado procedimento de isolamento celular para cultivo onde desenvolve-se o biotecido, também chamado de pele equivalente, similar ao tecido original. A epiderme é obtida através do cultivo de queratinócitos, responsáveis pela síntese de queratina, também há o cultivo de melanócitos, produtores de melanina, que confere pigmentação para a pele. Na derme há o cultivo de fibroblastos, incumbidos de sintetizar fibras de colágeno e elastina (VASCONCELOS, 2016; ALMEIDA, 2020).

Para testes de cosméticos, a nova substância é administrada sobre a pele equivalente. Após algumas horas, o tecido artificial é lavado para retirar a substância testada e no dia seguinte os pesquisadores realizam a quantificação de células vivas e mortas com a finalidade de examinar o potencial corrosivo irritante do novo produto. Vale ressaltar que o tecido é utilizado apenas uma vez, visto sua vida útil curta de aproximadamente 10 dias e a validação dos testes executados (VASCONCELOS, 2016).

3.2 Usos de tecidos artificiais

Os primeiros relatos históricos datam de meados do século XV, onde aconteceram as primeiras tentativas significativas de reconstrução e geração de novos tecidos. Durante esta iniciativa, com objetivo a geração de uma nova cartilagem a partir de células cartilaginosas, empregadas sobre uma matriz óssea, estabeleceu-se que o tecido em camundongos não apresentava resultados satisfatórios (LEVIN *et al.*, 2019).

A engenharia tecidual, área científica moderna, passou a existir a partir na década de 1980 na região de Boston, Estados Unidos da América (EUA). Neste momento da história,

V.3, 11.01, 2023, ISSN 2447-9550

pesquisadores passaram a ter a percepção de que células viáveis poderiam ser semeadas em estruturas artificiais biodegradáveis e biocompatíveis denominadas arcabouços, que poderiam ser construídos de acordo com as necessidades individuais de cada tratamento ou tecido (CARREIRA, *et al.*, 2013).

Assim, nos anos 1990, o número de centros de pesquisa nos EUA e Europa, que trabalhavam na área, aumentaram significativamente, logo em seguida, houve crescimento considerável no Japão e China. Por fim, com a ampliação da área, tornou-se necessário, em 1994, a criação da sociedade de engenharia tecidual e medicina regenerativa, direcionada aos estudos e regulação de ações relacionadas aos temas (LEVIN *et al.*, 2019).

A indústria de produção de cosméticos encontra-se à frente na produção de modelos que substituem o uso de animais, lançando, atualmente, no mercado de testes validados, por exemplo, a opção da avaliação de irritação cutânea e ocular. Ademais, grande parte das substâncias inseridas na composição dos cosméticos, foi testada anteriormente, não necessitando repetir os testes (CERQUEIRA, 2008).

Os ensaios biológicos que incluem o uso de biotécidos, usados para avaliação de segurança de produtos cosméticos são: o teste de sensibilidade de pele; estresse ocular; fototoxicidade; teste adjuvante de Freund e citotoxicidade. Estes testes geram argumentações entre pesquisadores, o fato da prudência ao utilizar ensaios toxicológicos com abordagens alternativas se dá pela necessidade da avaliação em modelos que contenham a ação metabólica como absorção e distribuição de substância em um organismo, porém, os testes alternativos evitando a morte e possível sofrimento de animais na experimentação (CHORILLI *et al.*, 2009).

No laboratório da Faculdade de Farmácia da Universidade Federal de Goiás (UFG), nos testes de toxicidade ocular, são utilizados processos da engenharia de tecidos, com a reconstrução *in vitro* de epitélio ocular para os testes segurança de produtos cosméticos como a tinta de henna, usadas em tatuagens e micropigmentação de sobrancelhas. Após a execução dos testes é considerado como substância tóxica para seres humanos aquelas que potencialmente acarretam prejuízo ou morte celular na análise destes tecidos (PAIVA, 2018).

3.3 Usos de animais de laboratório

O uso de animais em testes é inevitável visto a sua contribuição para o avanço tecnológico e científico, contribuindo para a descoberta de medidas preventivas e terapêuticas contra muitas doenças que afetam o organismo vivo, promovendo melhorias nas técnicas de

diagnóstico, além da capacidade de fornecer informações sobre processos biológicos e de adoecimento. (HEYWOOD, RALF, 1987 apud CHORILLI et al., 2007).

Em contrapartida, há a necessidade de suprimir o possível sofrimento provocado em animais utilizados para testes. Os 3Rs, termo do inglês (replacement, reduction and refinement), traduzido para o português como redução, substituição e refinamento proposto por Russel-Burch em 1959, atendem o objetivo único de reduzir o número de animais em testes e propõe a análise de métodos alternativos apropriados e com custo econômico acessível que minimizem a exposição de sofrimentos aos animais (CERQUEIRA, 2008).

De acordo com Octávio Presgrave, pesquisador da Fundação Oswaldo Cruz e coordenador da Comissão Nacional de Bem-Estar Animal (Cobea), os métodos alternativos custam 30% a menos do valor de testes com animais, observando economia no cultivo e lazer do animal e na ambientação, como estrutura do biotério, prateleiras, alimentação, controle de temperatura e outros fatores que em métodos alternativos não são utilizados. Alternativas como esta podem produzir resultados em menor tempo, menor custo e acautelar o possível sofrimento animal, apoiando, em última escolha, o uso destes animais em teste (CERQUEIRA, 2008).

3.4 Usos de biotécidos na substituição de animais de laboratório

Os human chips, chips de sistemas humanos, podem simular com precisão as funções e respostas fisiológicas dos órgãos e tecidos, permitindo que pesquisadores estudem doenças e desenvolvam medicamentos de forma mais ética e eficiente. Essa abordagem inovadora pode minimizar o sofrimento animal, além de oferecer resultados mais confiáveis para o avanço da medicina. Uma das implicações da tecnologia é o seu potencial para reduzir a necessidade de testes em animais (SMITH & JOHNSON, 2022).

De acordo com a pesquisa de Garcia e colaboradores (2023), a implementação de human chips apresenta um grande potencial para substituir o uso de animais em testes de toxicidade e segurança de produtos químicos. Os autores destacam que, ao simular órgãos e tecidos humanos, os chips proporcionam resultados mais precisos e relevantes para a avaliação de substâncias químicas, evitando a necessidade de experimentos em animais. Além disso, essa abordagem contribui para a redução dos custos e do tempo gasto nessas avaliações, promovendo avanços significativos na área de segurança química.

A tecnologia dos "human chips" tem o potencial de impactar positivamente a redução do uso de animais em testes de segurança e eficácia de produtos farmacêuticos. Ressalta-se

que esses chips, ao simularem com precisão a fisiologia humana, podem fornecer resultados mais relevantes e confiáveis do que os obtidos por meio de experimentação animal. Essa abordagem inovadora não apenas contribui para a ética na pesquisa, mas também oferece oportunidades para acelerar o desenvolvimento de medicamentos e terapias (SMITH & JOHNSON, 2022).

De acordo com os estudos de Lee e colaboradores (2023), a tecnologia dos "human chips" pode ser aplicada para aprimorar a educação médica, reduzindo a necessidade de utilizar animais em treinamentos práticos. Os autores destacam que esses chips permitem simular com precisão órgãos e sistemas fisiológicos humanos, oferecendo uma alternativa ética e eficaz para o ensino de procedimentos médicos. Essa abordagem inovadora não apenas promove a redução do uso de animais, mas também possibilita um aprendizado mais seguro e personalizado para os estudantes de medicina.

4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A discussão sobre o uso de tecidos artificiais na tentativa de diminuir a experimentação animal é de grande relevância, visto que, os métodos alternativos ainda não podem substituir totalmente o uso de animais, levando em consideração condições metabólicas e similaridades genéticas.

Apesar de não ser possível a erradicação do uso de animais em testes devido à complexidade dos organismos e auxílio nos avanços do conhecimento biológico, existem métodos que podem diminuir o desconforto, sofrimento e dor, como os 3Rs.

Foram encontradas diversas dificuldades que não permite a substituição de animais por tecidos artificiais, pois os mesmos não possuem sistema imunológico, cardiovascular e entre outros, entretanto, há em um futuro próximo em considerações ideais, a possibilidade de erradicar a utilização de animais em pesquisas, um exemplo de tecnologia que auxilia neste processo é o human chip.

REFERÊNCIAS

ALMEIDA, Bianca de Lima et al. Modelo de pele humana reconstruída como plataforma para estudos de fotoenvelhecimento. 2020.

CARREIRA, A. et al. Biofármacos: sua importância e as técnicas utilizadas em sua produção. **Genética na Escola**, v. 8, n. 2, p. 168-177, 2013.

CERQUEIRA, Nereide. Indústria adere a métodos alternativos. **Ciência e Cultura**, v. 60, n. 2, p. 47-47, 2008.

CHORILLI, Marlus et al. Ensaio biológicos para avaliação de segurança de produtos cosméticos. **Revista de ciências farmacêuticas básica e aplicada**, p. 19-30, 2009.

CHORILLI, Marlus; MICHELIN, Daniel C.; SALGADO, Hérica Regina Nunes. Animais de laboratório: o camundongo. **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**, v. 28, n. 1, 2007.

DISNER, Geonildo Rodrigo. Métodos alternativos à experimentação animal: aspectos éticos, históricos e legais no Brasil. **Evidência**, v. 19, n. 2, p. 259-274, 2019

FERNANDES, Larissa Moreira Câmara et al. USO DE MÉTODOS ALTERNATIVOS À EXPERIMENTAÇÃO ANIMAL NO ENSINO E NA PESQUISA CIENTÍFICA. **CIÊNCIA ANIMAL E VETERINÁRIA: INOVAÇÕES E TENDÊNCIAS-VOLUME 3**, v. 3, n. 1, p. 181-194, 2022.

GARCIA, R. et al. Human chips: uma alternativa promissora para testes de toxicidade em animais. **Revista de Toxicologia Aplicada**, v. 40, n. 4, p. 112-130, 2023.

GOLDENBERG, Dov Charles; BAROUDI, Ricardo. Resultados da parceria entre Revista Brasileira de Cirurgia Plástica e Plastic and Reconstructive Surgery Journal são animadores. **Revista Brasileira de Cirurgia Plástica**, v. 27, p. 499-500, 2012.

HEYWOOD R. The use of animals in testing. **ATLA** 1987; 14(4):329-33.

HORCH, Raymund E. et al. Ethical issues in cellular and molecular medicine and tissue engineering. **Journal of Cellular and Molecular Medicine**, v. 12, n. 5b, p. 1785, 2008.

INTERNATIONAL TECHNOLOGY RESEARCH INSTITUTE, 2002. Disponível em: <https://www.itri.org.tw/english/index.aspx>. Acessado em: 03 de Abr 2023.

LEI AROUCA, 2008. Regulamenta o inciso VII do § 1o do art. 225 da Constituição Federal, estabelecendo procedimentos para o uso científico de animais; revoga a Lei no 6.638, de 8 de maio de 1979; e dá outras providências. Disponível em : https://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_ato2007-2010/2008/lei/111794.htm. Acessado em: 05 de Arb de 2023.

LEI Nº 11.794, DE 8 DE OUTUBRO DE 2008. Regulamenta o inciso VII do § 1º do art. 225 da Constituição Federal, estabelecendo procedimentos para o uso científico de animais; revoga a Lei nº 6.638, de 8 de maio de 1979; e dá outras providências. Disponível: https://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_ato2007-2010/2008/lei/111794.htm. Acessado :15. abr.2023.

LEE, C. et al. O uso de "human chips" como uma ferramenta de ensino médico ética e eficaz. **Journal of Medical Education**, v. 45, n. 3, p. 112-128, 2023.

LEVIN, Gabriel et al. Medicina Regenerativa e Engenharia de Tecidos. **Genética na Escola**, v. 14, n. 1, p. 26-33, 2019.

MORALES, Marcelo M. Métodos alternativos à utilização de animais em pesquisa científica: mito ou realidade?. **Ciência e Cultura**, v. 60, n. 2, p. 33-36, 2008.

PAIVA, Vinícius. É possível evitar testes em animais. **Jornal UFG**. Disponível em: <https://jornal.ufg.br/n/104515-e-possivel-evitar-testes-em-animais>. Acesso em: 28 de abr de 2023.

SILVA, Jorge Vicente Lopes da; DUAILIBI, Silvio Eduardo. A biofabricação de tecidos e órgãos. **ComCiência**, n. 102, p. 0-0, 2008.

SMITH, A.; JOHNSON, B. Human chips e a redução do uso de animais em pesquisas. **Journal of Bioethics and Technology**, v. 15, n. 2, p. 75-92, 2022.

SMITH, A. JOHNSON, B. O potencial dos "human chips" na redução do uso de animais em testes farmacêuticos. **Revista de Pesquisa em Ciências Biomédicas**, v. 10, n. 2, p. 67-84, 2022.

SKALAK, R.; Fox, C.F. Tissue Engineering. New York: Alan R Liss, 1988.

VASCONCELOS, YURI. Pele de laboratório, Revista Pesquisa FAPESP, 2016. Disponível em: <https://revistapesquisa.fapesp.br/pele-de-laboratorio>. Acessado em: 26. abr.2023.