

# Importância da experimentação animal em Ginecologia e Obstetrícia

*Importance of animal experimentation in Gynecology and Obstetrics*

## Editorial

### Importância dos animais de experimentação em Medicina

A prática da experimentação animal, tanto no campo científico como no acadêmico, na atualidade é comum. Sua trajetória remonta séculos na história da humanidade e sua criação como uma prática histórica na ciência já é bem descrita na literatura. Os avanços na área médica só foram obtidos através da investigação animal, sendo os benefícios alcançados inegáveis<sup>1,2</sup>.

Desde a pré-história o homem sempre observou os animais, a ponto de tirar proveito do conhecimento. Pinturas rupestres mostraram que os humanos na pré-história já tinham identificado o coração como um órgão vital a ser atingido em uma caçada bem sucedida. Como mostra uma pintura de um bisão com flechas perfurando seu coração na caverna Niaux, em Ariège, no sul da França.

Os registros mais antigos de observações anatômicas datam de cerca de 500 a.C, pois Alcmaeon, um nativo da colônia grega de Croton, dissecou animais e formou uma base positiva para a Medicina. Nesse mesmo contexto, vários animais foram a base dos estudos apresentados no tratado “Sobre a doença sagrada”, parte da coleção de Hipócrates (400 a.C). A noção errônea de que as artérias contêm ar advém de estudos feitos em animais mortos, onde os vasos sanguíneos estavam vazios<sup>3</sup>.

Estudos em animais também foram a parte central da obra de Aristóteles (384-322 a.C), que provavelmente nunca dissecou um corpo humano. Acredita-se que dissecou mais de 50 espécies de animais, sendo considerado o fundador da anatomia comparada<sup>4</sup>.

No início do terceiro século a.C, na Escola de Alexandria, Herófilo foi, ao que parece, o primeiro a dissecar animais publicamente, e Erasítrato o primeiro a realizar experiências com animais vivos, provando que quando as artérias são cortadas elas contêm sangue. Erasítrato é considerado o fundador da fisiologia experimental e o primeiro vivisseccionista. A vivisseccção, termo que deriva do latim *vivus* (vivo) e *sectio* (corte, seção transversal), significa “cortar um corpo vivo”, enquanto o termo dissecção significa “cortar um corpo morto”. Note que a vivisseccção ocorreu em animais não anestesiados, uma vez que os anestésicos ainda não tinham sido descobertos<sup>3</sup>.

Galeno (129-199 d.C), considerado “o príncipe dos médicos”, realizou pesquisas em animais vivos para o seu estudo dos músculos, particularmente em macacos. Depois de seu falecimento, a pesquisa praticamente estacionou, e experimentos em animais não foram

#### Correspondência:

Ricardo Santos Simões  
Serviço de Ginecologia do Hospital Universitário  
da Universidade de São Paulo – HU-USP  
Avenida Professor Lineu Prestes, 256 – CEP: 05508-900  
São Paulo (SP), Brasil.

#### Recebido

05/07/2011

#### Aceito com modificações

29/07/2011

<sup>1</sup> Mestre; Assistente da Disciplina de Ginecologia do Departamento de Obstetrícia e Ginecologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – USP – São Paulo (SP), Brasil.

<sup>2</sup> Professor Titular do Departamento de Obstetrícia da Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo – UNIFESP – São Paulo (SP), Brasil.

<sup>3</sup> Professor Titular da Disciplina de Ginecologia do Departamento de Obstetrícia e Ginecologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – USP – São Paulo (SP), Brasil.

relatados até meados dos séculos 15 e 16, quando Vesalius (1514-1564), um professor da Universidade de Pádua, publica sua obra-prima “*De Humani Corporis Fabrica*”, sendo que no final deste livro há um capítulo intitulado “*Sobre a dissecação de animais vivos*”, que trata dos métodos de fisiologia experimental disponíveis na época. O autor enumera várias experiências, incluindo a excisão do baço, perda da voz cortando os nervos laríngeos recorrentes, fatias de coluna vertebral e perfuração do tórax, demonstrando que os animais podem ser mantidos vivos quando os pulmões são ventilados<sup>3</sup>.

Posteriormente, surge a obra prima de William Harvey (1578-1657) “*Dissertação Anatómica sobre o Movimento do Coração e do Sangue em Animais*”, publicada em Frankfurt em 1628. Esta obra, baseada na vivissecção de animais, modificou todo o conceito da anatomia humana sobre o sistema circulatório. Em seguida, Claude Bernard (1813-1878), considerado o maior fisiologista de todos os tempos, afirmou que para se estudar um determinado parâmetro em um organismo, todas as outras variáveis devem ser mantidas constantes, lançando assim as bases para a pesquisa experimental moderna. De acordo com Bernard: “A experimentação animal é um direito, integral e absoluto, e o fisiologista não é um homem do mundo, ele é um homem sábio, um homem envolvido e absorvido por uma ideia científica que persegue, não ouve o grito dos animais, nem que ele veja o sangue que flui. Só vê a vida e observa como os organismos escondem os problemas que ele procura desvendar”. Continua assim, “Um homem sábio deve se preocupar apenas com o parecer dos sábios, que o entendem, e só deve derivar regras de conduta da sua própria consciência”. Nessa época, as declarações de Claude Bernard já refletiam sua resposta às críticas crescentes sobre a vivissecção, pois, na esfera científica o uso de animais foi ganhando terreno e até então não havia uma atmosfera fértil filosófica para esta prática<sup>3</sup>.

Deve ser mencionado que Francis Bacon (1561-1626) já havia declarado a utilidade de dissecar os animais para aumentar nosso conhecimento sobre o corpo humano, evitando assim a necessidade de realizar esta prática com os criminosos, o que considerava moralmente repugnante. Este argumento tipicamente cristão antropocêntrica tinha sido desenvolvido anteriormente por São Tomás de Aquino na *Summa theologica* (1225-1274), onde havia identificado a presença de uma alma apenas nos seres humanos. Os animais existiam apenas para satisfazer as necessidades humanas e assim foram considerados meros objetos, sem de qualquer personalidade ou direitos<sup>3</sup>.

O filósofo René Descartes (1596-1650) teve um impacto importante sobre esta descrição dos animais como objetos. Concebeu o corpo do animal como uma máquina ou um autômato, como um relógio, capaz de comportamentos complexos, mas incapaz de falar, raciocinar ou até mesmo de ter sentimentos. De acordo com Descartes, o corpo humano também era um autômato, ainda que diferente dos animais, porque tinha uma mente e, assim, uma alma separada do corpo. Portanto, somente o homem podia possuir, simultaneamente, matéria e espírito. Segundo a doutrina cartesiana, os animais não sentem dor e, assim, o uivo de um cão não refletia a dor<sup>5</sup>.

No entanto, cientistas como Robert Boyle (1627-1691) e Robert Hook (1635-1703), que utilizaram animais em seus experimentos, declaram que observaram intenso sofrimento neles, e que eles preferiam não repetir os mesmos experimentos. Em 1665, Edmund O’Meara (1614-1681) já estava ciente de que a agonia sofrida por animais distorcia os resultados da pesquisa<sup>5</sup>.

Indignação também foi expressa por escritores do século XVII, como Alexander Pope (1688-1744), que ao se tornar um antiviviseccionista questiona o que nos deu o direito de matar um cão. No domínio filosófico, Voltaire (1694-1778) combatia a prática da vivissecção, e atacava diretamente a ideia cartesiana de que animais são incapazes de sofrimento. Esse período também testemunhou o surgimento de um cientista pioneiro na busca de alternativas para a utilização de animais em experiências, James Ferguson (1710-1776), que criticou o sofrimento dos animais utilizados em experimentos sobre a respiração. Em suas demonstrações públicas, usou um modelo de balão para simular os pulmões. Também no campo filosófico, Kant (1724-1804) introduziu um argumento para simplesmente não maltratar outras espécies: o da crueldade. De acordo com Kant, maltratar animais nos levaria a maltratar os seres humanos. No entanto, nada no animal em si foi relevante do ponto de vista moral. O argumento de Kant foi, portanto, antropocêntrico, uma vez que o incentivo de benevolência era mais de autodefesa da espécie humana do que um reconhecimento dos valores intrínsecos e direitos de outras espécies<sup>3</sup>.

Assim, entramos no século XIX com ideias divergentes: por um lado, a experimentação animal foi se espalhando e tornando-se institucionalizada com a obra de Claude Bernard; por outro lado já havia uma preocupação surpreendente sobre o bem-estar animal no campo científico. Em 1831, o neurologista Marshall Hall estabeleceu os princípios sobre os quais experimentos fisiológicos deveriam limitar a crueldade, para serem vistos como um importante ramo do conhecimento e da pesquisa científica. O princípio de Hall inclui a noção de que a experimentação animal deve apenas ser realizada quando a simples observação não poderia fornecer as respostas. Além disso, a repetição desnecessária de experimentos deveria ser evitada, e todos os experimentos conduzidos com um mínimo de sofrimento para os animais. Este período também testemunhou a fundação da primeira Sociedade para a Prevenção da Crueldade contra os Animais (SPCA, atualmente *Royal Society for the Prevention of Cruelty to Animals* – RSPCA), que visa resolver a questão de animais

de vários ângulos e que, ao levantar objeções à vivissecção, reconheceu que alguns experimentos eram justificáveis, se conduzidos de forma humanitária<sup>3,5</sup>.

Fato relevante foi a publicação de “*Origem das Espécies e a Seleção Natural*” por Charles Darwin (1859), ao apresentar a história da sua própria evolução. Seu trabalho também contribuiu para o debate sobre a relação do homem com os animais, propiciando, assim, o surgimento do dilema moral sobre a legitimidade da experimentação animal. Na Inglaterra, Darwin contribuiu para a aprovação da primeira lei que regulamentou a experimentação animal. Na esteira dessa lei, várias instituições protecionistas foram fundadas, a nova legislação foi aprovada em outros países, e o debate se espalhou e evoluiu em ambos os campos científicos e filosóficos<sup>3</sup>.

## Experimentação animal em Ginecologia e Obstetrícia

A experimentação animal contribuiu muito para o entendimento da fisiologia do sistema reprodutor feminino. A Ginecologia e a Obstetrícia devem a maior parte do seu atual conhecimento à experimentação realizada em animais, pois, a fisiologia do aparelho reprodutor feminino era praticamente desconhecida até o século XIX. Na década de 1850, foi proposta a teoria ovular, segundo a qual a produção espontânea do óvulo era o que causava a menstruação, que por sua vez coincidia com o período fértil e de maior desejo sexual na mulher. Enquanto o útero e as mamas eram representativos do papel maternal da mulher, os ovários eram responsáveis pelo instinto sexual feminino, que, em última instância, tinha a ver com a reprodução da espécie<sup>6</sup>.

A diferenciação sexual secundária só foi entendida após Berthold (1849) iniciar a técnica de enxertia de testículos e ovários em galos. A importância das gonadotrofinas foi demonstrada por Foá (1900), ao mostrar a rápida maturação do ovário de uma rata impúbere quando enxertada em uma rata adulta. Fraenkel (1903) observou, em coelhas, que a castração ou a extirpação do corpo lúteo imediatamente após o coito impedia a implantação do ovo ou sua placentação e podia, quando em épocas mais tardias, provocar o aborto. O principal avanço no conhecimento dos hormônios sexuais deriva das descobertas feitas por Stockard e Papanicolaou (1917) e Evans e Long (1922) que, nos roedores, o exame do esfregaço vaginal permitia avaliar, no animal vivo, a fase do ciclo sexual no qual se encontrava. Allen e Doisy (1923) demonstraram a presença de estrogênios no líquido folicular da porca, o qual, quando injetado na rata castrada, induzia o estro. Zondek e Ascheim (1927) mostraram que o implante de tecido hipofisário, quer do sexo masculino ou feminino, em camundongos fêmeas imaturas produzia maturidade precoce. Corner (1928) relatou que a administração de extratos lipídicos do corpo amarelo de porca provocava modificações no endométrio de coelhas castradas e, além disso, esses extratos eram capazes de manter a gestação quando administrados logo após a castração. Poucos anos mais tarde, Buternandt (1934) conseguiu obter a cristalização da progesterona de extratos ovarianos. A fisiologia do ovário e do útero deve grande parte do seu conhecimento a Lipschutz (1935) após ter realizado vários experimentos de ooforectomia e hysterectomia em ratas e cobaias. Hill (1937), enxertando ovários na orelha de camundongo ou de rato macho, observou aumento das vesículas seminais indicando que esses órgãos secretavam androgênios. Em 1953, dois investigadores, Gregory Pincus e Min Chueh Chang, efetuaram experiências em coelhos e provaram que a progesterona inibia a ovulação. Após vários experimentos utilizando inúmeras espécies de animais passaram a adicionar estrogênio, realizando depois estudos em mulheres para regularizar o ciclo menstrual. O comércio da pílula anticoncepcional teve início no Brasil em 1962, dois anos após ter sido aprovada nos Estados Unidos pelo FDA – *Food and Drug Administration*<sup>6</sup>.

No campo da reprodução humana, as primeiras reações para o diagnóstico de gravidez foram realizadas em animais. Assim, Zondek e Ascheim (1928) notaram que a administração de uma substância (hormônio) presente na urina de mulheres grávidas quando injetada em camundongos fêmeas imaturas, produzia efeitos muito semelhantes àqueles provocados pela implantação de tecido hipofisário, sendo que a urina de mulheres não-grávidas não apresentava este efeito. Esta observação foi a base para o teste Zondek-Ascheim para identificar a gravidez. Posteriormente, foram utilizados outros animais como: coelhas adultas (Fridman e Lapham, 1932), ratas imaturas (Frank e Berman em 1941) ou sapos machos (reação de Galli-Mainini, 1948)<sup>7</sup>.

A Obstetrícia deve grande parte do seu conhecimento atual à observação feita em animais; assim o estudo do desenvolvimento embrionário começou com os gregos, há mais de 2 mil anos. Aristóteles, após observações feitas em ovos de galinha, lançou a ideia de que os embriões em vez de estarem contidos completamente pré-formados em miniatura no interior do ovo teriam forma e estrutura que emergiriam gradualmente durante seu desenvolvimento. Essa ideia foi questionada nos séculos XVII e XVIII por aqueles que acreditavam na pré-formação, ou seja, todos os embriões já estariam completamente formados desde o seu início. O surgimento da teoria celular no século XIX finalmente decidiu a questão em favor da epigênese, e foi reconhecido que o espermatozóide e o ovócito eram simples células, apesar de altamente especializadas. Os primeiros experimentos mostraram que embriões de ouriço-do-mar em estágios

muito iniciais eram capazes de regular-se, isto é, desenvolverem-se normalmente mesmo se algumas células fossem removidas ou mortas. Isso estabeleceu o importante princípio de que o desenvolvimento deve depender, pelo menos em parte, da comunicação entre as células do embrião. Evidência direta da importância das interações célula-célula veio de experimentos realizados por Spemann e Mangold em 1924, mostrando que células de determinada região do anfíbio podiam induzir novos embriões, ou determinados órgãos quando transplantadas em outro embrião. A função dos genes no controle do desenvolvimento foi inteiramente apreciada somente nos últimos 30 anos, e o estudo das bases genéticas do desenvolvimento tornou-se mais fácil em tempos recentes graças às técnicas de biologia molecular em animais. Assim, o conhecimento atual da fisiologia embrionária e placentária foi obtido, em sua maior parte a partir da experimentação. Além disso, animais prenhes estão constantemente sendo manipulados para que se compreendam determinadas condições, podendo-se destacar, hipertensão, diabetes, poluição e o mecanismo de ação dos fármacos. Com relação a este último, convém ressaltar a história da talidomida<sup>7,8</sup>.

Em 1954, os investigadores da Chemie Grünenthal desenvolveram um composto derivado do ácido glutâmico com finalidade antibiótica, denominada talidomida. No entanto, esta molécula não possuía as características antibacterianas desejadas. Em testes realizados em roedores, não mostrou possuir efeito antitumoral ou sedativo, sendo também atóxica, mesmo em doses muito elevadas. Assim, Herbert Keller, farmacologista da Grünenthal, levantou a hipótese de que mesmo não exibindo efeitos sedativos nos animais, a talidomida poderia funcionar no homem. Ensaio clínico revelou que a talidomida tinha a capacidade de induzir um sono profundo nos indivíduos testados. Estes resultados foram estrondosos porque os fármacos sedativos eram um grande negócio na Europa no período pós-guerra. Desse modo, a talidomida foi introduzida no mercado em 1956, por ter potente efeito sedativo e hipnótico, além de características antieméticas. Foi amplamente utilizada por mulheres grávidas no combate à insônia e ansiedade, assim como no alívio das náuseas e vômitos. No entanto, no final da década de 50 começaram a aparecer relatos de crianças nascidas com malformações, que incluíam a ausência ou o encurtamento dos braços, pernas ou até mesmo de dedos, além de malformações em órgãos internos. Em 1961, McBride e Lenz (o primeiro na Austrália e o segundo na Alemanha), investigando junto das mães cujos recém-nascidos apresentavam malformações, identificaram um elo entre o uso deste fármaco e o aparecimento destas malformações congênitas, provando o seu potencial teratogênico<sup>8</sup>. Atualmente, sabe-se que a teratogenicidade da talidomida não afeta roedores, no entanto coelhos e humanos são muito susceptíveis aos efeitos desastrosos deste fármaco. Daí as drogas serem testadas em diversas espécies animais antes de se serem testadas e utilizadas nos seres humanos<sup>2,7,8</sup>.

Vários modelos experimentais foram e são criados para auxiliar a compreender os processos fisiológicos e patológicos que acometem a mulher. Deve-se frisar que os animais de experimentação nos fornecem apenas uma diretriz do que pode estar ocorrendo no ser humano, pois, o organismo deles é diferente do ser humano. Assim, os resultados obtidos com os modelos biológicos não devem ser automaticamente extrapolados para o ser humano<sup>7,8</sup>.

Por fim, o uso disseminado de animais na pesquisa tem sido motivo de diversas discussões, principalmente de caráter ético, em função do grande número de animais necessário e do sofrimento causado durante alguns tipos de experimentos. Por esta razão, a reavaliação de seu emprego em experimentos é hoje uma tendência mundial. Assim, tem-se procurado desenvolver e validar métodos alternativos, como também implementar mecanismos regulatórios a fim de legalizar e harmonizar a sua utilização em experimentação<sup>9</sup>.

## Referências

1. d'Acampora AJ, Rossi LF, Ely JB, Vasconcellos ZA. Is animal experimentation fundamental? *Acta Cir Bras.* 2009;24(5):423-5.
2. Damy SB, Camargo RS, Chammas R, Figueiredo LFP. Aspectos fundamentais da experimentação animal aplicações em cirurgia experimental. *Rev Assoc Med Bras.* 2010;56(1):103-11.
3. Singer C. Uma breve história da anatomia e da fisiologia desde os Gregos até Harvey. São Paulo: Editora da Unicamp; 1996.
4. Dunlop RH, Williams DJ. *Veterinary medicine. An illustrated history.* St Louis: Mosby-Year Book; 1996.
5. Paixão RL, Schramm FR. Ethics and animal experimentation: what is debated? *Cad Saúde Pública.* 1999;15 Suppl 1:99-110.
6. Stephens M. Animal research: replacing the lab rat. *Nature.* 2011;471(7339):449-7. Cingolani HE, Houssay AB. *Fisiologia humana de Houssay.* 7a ed. Porto Alegre: Artmed; 2004.
7. Cingolani HE, Houssay AB. *Fisiologia humana de Houssay.* 7a ed. Porto Alegre: Artmed; 2004.
8. Lefrère JJ, Berche P. Les bébés du thalidomide. *Presse Med.* 2011;40(3):301-8.
9. Filipecki AT, Machado CJ, Valle S, Teixeira MO. The Brazilian legal framework on the scientific use of animals. *ILAR J.* 2011;52(1):E8-15.