

## **GUIA DE SEVERIDADE DOS PROCEDIMENTOS CIENTÍFICOS**

Tradução resumida do documento do relatório final de julho de 2009 da comissão europeia para revisão da Directive 86/609/EEC

Expert working group on severity classification of scientific procedures performed on animals FINAL REPORT (Brussels, July 2009)

[ec.europa.eu/environment/chemicals/lab\\_animals/pdf/report\\_ewg.pdf](http://ec.europa.eu/environment/chemicals/lab_animals/pdf/report_ewg.pdf)

### **CLASSIFICAÇÃO DE SEVERIDADE DE PROCEDIMENTOS**

Uma categoria de severidade deve ser designada para cada procedimento. Esta classificação auxiliará na análise do dano-benefício do projeto.

A severidade de um procedimento é determinada pelo grau de dor, sofrimento, incômodo ou prejuízo duradouro esperado a ser experienciado pelo animal durante o procedimento. O procedimento consiste de uma combinação de uma ou mais ações técnicas aplicadas a um animal que possam causar dor, sofrimento ou prejuízo duradouro. A atribuição de uma categoria de severidade leva em conta uma intervenção ou manipulação de um animal no contexto de um procedimento definido. A categoria de severidade deve ser determinada com base nos efeitos mais severos prováveis de serem experienciados por um animal depois de aplicados todos os refinamentos de técnicas apropriadas.

#### **Definições:**

Esta proposta tem 4 categorias de severidade; sem recuperação; leve, moderada e severa. Estas devem ser definidas como segue:

#### **Sem recuperação:**

Procedimentos que são conduzidos sob anestesia geral, da qual o animal não recupera consciência.

#### **Leve:**

Procedimentos em que é provável que os animais experienciem dor, sofrimento ou desconforto leves que durem pouco tempo. São procedimentos que não acarretarão prejuízos no bem-estar ou nas condições gerais dos animais.

### **Moderado:**

Procedimentos em que seja provável que os animais experienciem dor, sofrimento ou desconforto moderados, ou dor, sofrimento ou desconforto leves mas prolongados. Procedimentos que provavelmente causarão prejuízos moderados no bem-estar ou condições gerais dos animais.

### **Severo:**

Procedimentos que acarretem dor, sofrimento ou desconforto severo, ou dor, sofrimento ou desconforto moderado mas duradouro. Procedimentos que provavelmente causarão prejuízos severos no bem-estar ou condições gerais dos animais.

### **Limiar inferior**

O limiar inferior é excedido se o animal experiencia um nível de dor, sofrimento ou desconforto maior do que aquele causado pela introdução de uma agulha. Além disso, a administração de anestesia para procedimentos científicos (excluindo eutanásia) vai implicar em um procedimento acima do limiar mais baixo.

Outros tipos de limiares mais baixos são necessários para determinação da equivalência de procedimentos de pesquisa específicos.

Alguns exemplos são dados abaixo que podem ser considerados abaixo do limiar para regulamentação. É importante levar em conta que a aplicação de várias técnicas “abaixo do limiar” conjuntamente no mesmo animal pode requerer que o procedimento seja classificado como moderado ou mais alto.

### **Limiar superior**

O limiar superior é excedido se o animal é exposto a dor, sofrimento ou desconforto severos que provavelmente de forma duradoura ou permanente e que não podem ser melhorados. Morte como última consequência deve ser evitada pelo uso de estratégias de monitoramento apropriadas e pelo sacrifício do animal com procedimentos humanizados sempre que possível. O balanço entre o número total de animais utilizados e a severidade do procedimento em um único animal devem ser levados em consideração se o aumento no número de animais implicar numa redução na severidade dos procedimentos aos quais os animais são expostos individualmente.

Poderá haver necessidades excepcional e cientificamente justificáveis que possam ser alcançadas apenas quando se excede o limiar superior.

### **Critérios e elementos para uma categorização**

A designação de um procedimento a uma categoria em particular não apenas depende do tipo de procedimento, mas de uma série de outros fatores. Quando um procedimento for designado a uma destas quatro categorias, estes outros fatores precisam ser levados em consideração caso a caso. Os fatores incluem: tipo de manipulação, manejo, natureza da dor, sofrimento, desconforto ou duração do prejuízo causado por todos os elementos de um procedimento, e sua intensidade, duração, frequência e multiplicidade de técnicas aplicadas, sofrimento acumulado em um procedimento, impedimentos da expressão de comportamentos naturais que incluem restrições no alojamento, abrigo e cuidados padrão.

Os fatores acima estão relacionados ao procedimento em questão. Entretanto, para a classificação os seguintes fatores também precisam ser levados em conta, pois eles podem influenciar significativamente a classificação:

- Tipo das espécies e genótipo
- Maturidade, idade e gênero do animal
- Experiência de treino do animal no procedimento
- Se o animal for reutilizado, a severidade real dos procedimentos anteriores
- Os métodos usados para reduzir ou eliminar dor, sofrimento ou desconforto, incluindo refinamento de alojamento, abrigo e cuidados.
- Sacrifícios humanizados

Por exemplo, um procedimento considerado como severo devido ao tipo de procedimento aplicado poderia ser designado a uma categoria mais baixa pela aplicação de sacrifícios humanizados.

O monitoramento cuidadoso de animais durante procedimentos, o uso de acompanhamento/avaliações clínicas e indicadores objetivos podem ser de grande valor para minimizar o impacto no animal e, portanto, podem ter um impacto na classificação de severidade. Estas avaliações terão valor também no

acompanhamento de severidade real.

É importante perceber que uma avaliação objetiva de dor, sofrimento e desconforto em animais frequentemente não é possível. Portanto, muitos aspectos da avaliação irão requerer o exercício do julgamento profissional.

É necessário apontar que os exemplos dados abaixo são meramente indicativos. A categorização final de severidade pode ser feita apenas como uma consequência de uma avaliação caso-a-caso de todos os fatores prováveis de causar um impacto na severidade de um procedimento em uma dada situação. A pressuposição é que todos os procedimentos serão conduzidos por pessoas competentes de acordo com a melhor prática.

### Leve

- Estudo farmacocinético em que uma única dose é administrada e um número limitado de amostras de sangue é coletado (totalizando menos que 10% do volume circulante) e não é esperado que a substância produza qualquer efeito adverso detectável;
- Exames de imagem (ex. Ressonância Magnética) com sedação ou anestesia apropriadas;
- Procedimentos superficiais, por exemplo, biópsias da orelha ou da cauda, implantes subcutâneos não cirúrgicos ou *mini-pumps* e *transponders*;
- Aplicação de aparato e telemetria que possam causar apenas uma interferência ou prejuízo menor a atividade e ao comportamento normal;
- Administração de substâncias pela via subcutânea, intramuscular ou intraperitoneal, por gavagem ou via intravenosa utilizando vasos sanguíneos superficiais, em que as substâncias não tenham um impacto maior do que leve no animal e em que os volumes estejam dentro dos limites apropriados para o tamanho e a espécie do animal;
- Indução de tumores ou tumores espontâneos, que não causem efeitos adversos clínicos detectáveis (ex. nódulos não invasivos, pequenos, subcutâneos);
- Reprodução de animais geneticamente modificados com fenótipo resultante esperado com efeitos leves;
- Alimentação com dietas modificadas, que não atendam a todas as necessidades nutricionais dos animais e que se espera que cause anormalidades leves dentro do período do estudo;

- Confinamento em gaiolas metabólicas por um período curto (<24h);
- Estudos que envolvam privação social, alojamento solitário de ratos ou camundongos adultos de linhagens sociáveis;
- Modelos que exponham animais a estímulos nocivos que estejam associados brevemente com dor, sofrimento ou desconforto leve, e nos quais o animal possa se esquivar com sucesso.

### **Moderado**

- Aplicação frequente de substâncias de teste que produzam efeitos clínicos moderados, e retirada de amostras de sangue (>10% do volume circulante) em um animal consciente durante alguns dias sem reposição do volume;
- Estudos de dose-resposta aguda, toxicidade crônica/testes de carcinogênese, com desfecho não letal;
- Cirurgia sob anestesia geral e analgesia apropriada, associada com dor, sofrimento ou prejuízo da condição geral no período pós-cirúrgico. Exemplos incluem: toracotomia, craniectomia, laparotomia, orquidectomia, linfadenectomia, tireoidectomia, cirurgia ortopédica com estabilização efetiva e curativos, transplante de órgão com tratamento
- Para rejeição, implante cirúrgico de cateter ou aparatos biomédicos (transmissores de telemetria, *mini-pumps*, etc);
- Modelos de indução de tumores, ou tumores espontâneos, em que se espera que causem dor ou desconforto moderados ou interferência moderada do comportamento normal;
- Irradiação ou quimioterapia com uma dose sub-letal, ou com uma dose que seria letal, mas com reconstituição do sistema imune. Efeitos adversos esperados leves e por período curto (<5 dias);
- Acasalamento de animais geneticamente modificados que resultem num fenótipo esperado com efeitos moderados;
- Criação de animais geneticamente modificados através de procedimentos cirúrgicos;
- Uso de gaiolas metabólicas que envolvam contenção moderada de movimentos por um período prolongado (até 5 dias);

- Estudos com dietas modificadas que não atendam a todas as necessidades nutricionais dos animais e que seja esperado que causem anormalidade clínica moderada no período do estudo;
- Privação de comida por 48h em ratos adultos;
- Evocação de reações de escape ou esquivas nas quais o animal não consegue escapar ou evitar o estímulo, e em que se espera que um desconforto moderado seja produzido.

### Severo

- Testes de toxicidade nos quais a morte é inevitável, ou fatalidades são severas e esperadas e estados patofisiológicos são induzidos. Por exemplo, uma dose única e aguda de teste de toxicidade;
- Testes de aparatos cuja falha possa causar dor ou desconforto severo ou morte do animal (ex. aparelho cardíaco assistido);
- Teste de potência de vacina caracterizada pelo prejuízo permanente da condição do animal,
- Doença progressiva que leve à morte, associada com dor, desconforto ou sofrimento moderado e prolongado;
- Quimioterapia ou irradiação com dose letal sem reconstituição do sistema imune, ou reconstituição com produção de doença implantada versus nativa (*graft versus host disease*);
- Modelos com indução de tumores, ou com tumores espontâneos, que se espera que causem doença progressiva letal associada com dor, desconforto ou sofrimento moderado duradouro. Por exemplo, tumores que causem caquexia, tumores ósseos invasivos, tumores que resultem em metástase, e tumores que se permite ulceração;
- Intervenções cirúrgicas e outras intervenções em animais sob anestesia geral que se espera que resultem em dor, sofrimento ou desconforto pós-operatório moderado e persistente ou prejuízo severo da condição geral do animal;
- Produção de fraturas instáveis, traqueotomia sem analgesia adequada, ou trauma para produzir falência múltipla de órgãos;

- Transplante de órgãos no qual a rejeição provavelmente levará a desconforto severo ou prejuízo das condições gerais do animal (ex.: xenotransplantes);
- Acasalamento de animais com transtornos genéticos em que se espere que o animal tenha prejuízos das condições gerais severas e persistentes, como por exemplo, doença de Huntington, distrofia muscular, modelos de neurite crônica;
- Uso de gaiolas metabólicas envolvendo restrição severa de movimentos por um período prolongado;
- Choque elétrico inescapável (ex. Para produzir desamparo aprendido);
- Isolamento por períodos prolongados em espécies sociais, como por exemplo, cães e primatas não-humanos;
- Estresse de imobilização para induzir úlceras gástricas ou problemas cardíacos em ratos;
- Nado forçado ou testes de exercício em que a exaustão é o desfecho esperado.

### ***Exemplos de procedimentos abaixo do limiar inferior***

- Avaliação da composição corporal por métodos não-invasivos e por contenção mínima;
- Monitoramento por eletrocardiograma por técnicas não-invasivas com contenção mínima ou animais habituados;
- Aplicação de aparelho de telemetria externo que se espera que não cause prejuízo a animais socialmente adaptados ou não interfiram na atividade e comportamento normais;
- Reprodução de animais geneticamente modificados que se espera que não apresentem fenótipos adversos detectáveis;
- Alimentar com uma dieta que atenda às necessidades nutricionais dos animais;
- Adicionar marcadores inertes na comida para acompanhar a passagem do digesta;
- Privação de comida por menos de 24h em ratos adultos;
- Observação de comportamento normal não invasivo sem perturbar o animal;
- Teste do campo aberto.