

MODELOS DE ANIMAIS NA AVALIAÇÃO DE ANTIMICROBIANOS: REVISÃO DE LITERATURA

Vanessa Perlin Ferraro de Ávila*

Resumo

Os animais de laboratório têm sido utilizados extensivamente na avaliação de antimicrobianos e são reconhecidos como um elo indispensável entre a demonstração da atividade *in vitro* e ensaios clínicos em pacientes. Esta revisão trata dos modelos de animais utilizados na avaliação de antimicrobianos, abordando inicialmente a classificação quanto ao *status* sanitário e genérico dos animais utilizados e os tipos de modelos empregados na avaliação dos antimicrobianos, discutindo sua importância e eventuais limitações.

Palavras-chave: Modelos de animais. Antimicrobianos. Roedores.

1 INTRODUÇÃO

Os estudos realizados com animais de laboratório – modelos de animais – podem servir a uma variedade de fins e têm sido empregados convencionalmente para avaliar a farmacologia, toxicologia, mecanismos de ação terapêutica, bem como proporcionar conhecimentos sobre a segurança e eficácia *in vivo* (SIBBALD, 2000). A suposição de que os modelos de animais são razoavelmente previsíveis de resultados humanos fornece a base para a sua utilização generalizada em testes de toxicidade e na pesquisa biomédica destinada a desenvolver a cura para o ser humano (KNIGHT, 2008).

Na história dos estudos antimicrobianos, dois eventos estabeleceram o valor preditivo de dados sobre a segurança e eficácia em experimento com animais de laboratório (ZAK; O'REILLY, 1990). O primeiro foi a descoberta da sulfonamida (prontosil corante); apesar de desprovida atividade antibacteriana *in vitro*, foi efetiva contra a infecção pneumocócica em camundongos. O segundo evento foi o advento da penicilina, cuja eficácia foi testada contra infecções bacterianas gram-positivas em camundongos, descobrindo-se um potencial agente terapêutico sistêmico (ZAK; SANDE; O'REILLY, 1999).

Após essas descobertas, os testes de antibióticos *in vivo* vêm sendo reconhecidos como um elo indispensável entre a demonstração da atividade *in vitro* e ensaios clínicos em pacientes. O desenvolvimento de um novo antibiótico tem sido quase inconcebível sem prova conclusiva da segurança e eficácia em animais de laboratório (ZAK; O'REILLY, 1990). Esta revisão tem como objetivo discutir a importância do papel dos modelos de animais na avaliação dos antimicrobianos.

* Médica veterinária; Rua Souza Costa, 636, casa 60, 91450140, Porto Alegre, RS; vanessa pfa@gmail.com

2 DESENVOLVIMENTO

2.1 MODELOS DE ANIMAIS

Antigamente, os animais de laboratório eram utilizados como simples “instrumentos de trabalho”, auxiliando na investigação do diagnóstico de diferentes pesquisas, não sendo importante a sua condição sanitária e genética (FERREIRA; HOCHAMAN; BARBOSA, 2005). Com o avanço da Ciência essas condições se tornaram exigências e, atualmente, estes animais devem ser mantidos em condições ideais em ambiente controlado para que atendam aos parâmetros de qualidade sanitária e genética.

2.2 STATUS SANITÁRIO OU ECOLÓGICO

A classificação dos animais quanto ao *status* sanitário ou ecológico pode ser definida como a relação dos animais com o seu ambiente específico. Este ambiente inclui os organismos associados aos animais e os organismos presentes dentro dos limites do ambiente físico e barreiras sanitárias; o conjunto destes organismos é denominado de microbiota (vírus, bactérias, fungos e parasitas). A partir dessa definição os animais são classificados em animais gnotobióticos, livres de microrganismos patogênicos específicos (SPF) ou convencionais (COUTO, 2002).

Os gnotobióticos possuem microbiota associada definida e são criados em ambientes dotados de barreiras sanitárias absolutas. Subdividem-se em “axênicos”, livres de microbiota (germfree), ou com “microbiota definida” (COUTO, 2002; FERREIRA; HOCHAMAN; BARBOSA, 2005). Os animais com microbiota definida foram intencionalmente contaminados com microrganismos ou parasitas específicos e são classificados conforme o número de espécies da microbiota que os habitam, sendo monoxênicos, dixênicos, assim por diante até polixênicos; ou são classificados como heteroxênicos conforme a(s) espécie(s) que sabidamente não os habitam em sua biota, sendo denominado como “[...] animais livres de microrganismos patogênicos específicos.” (COUTO, 2002).

Quanto à fisiologia geral, os animais axênicos são semelhantes aos convencionais em relação ao crescimento, peso e temperatura corporal. Nos axênicos, porém, a espessura das paredes vasculares alveolares, assim como a velocidade da maturação sexual, são menores. Em relação à fisiologia digestiva, são semelhantes aos convencionais na estrutura histológica e funcional do estômago e pâncreas. Nos axênicos, porém, a superfície da mucosa do intestino delgado é 30% menor e mais lisa, o trânsito intestinal é mais lento e a quantidade de células reticuloendoteliais, placas de peyer e de plasmócito são menores. O pH no lúmen do intestino grosso é mais alcalino pela depleção de ácidos graxos em virtude da ausência de microflora (ALVES et al., 2002).

2.3 STATUS GENOTÍPICO

O *status* genotípico é classificado em animais heterogêneos (não consanguíneos, heterocruzados, heterogâmicos, *outbreed*) ou isogênicos (consanguíneos, endocruzados, isogâmicos, *inbreed*).

Os animais heterogênicos são os que fazem parte da maioria das pesquisas laboratoriais, como camundongos (*Mus músculos*, *Swiss webster*), ratazana (*Ratus norvergicus*- Wistar) e hamsters (*Mesocricetus auratus*). Tais animais são obtidos mediante o cruzamento ao acaso, existindo um índice de 99% de heterozigose entre genes alelos. Os isogênicos apresentam índice de 99% de homozigose entre os genes alelos (SANTOS, 2002).

2.4 ANIMAIS HÍBRIDOS

As linhagens de animais híbridos resultam do cruzamento entre linhagens de animais isogênicos (*inbreed*). Estes animais mantêm respostas imunes similares aos animais das linhagens que lhes originaram. Nascerem em proles maiores, possuem maior vigor físico, taxa de crescimento e longevidade do que os animais das linhagens ascendentes (FERREIRA; HOCHAMAN; BARBOSA, 2005).

Animais recombinantes consanguíneos (isogênico recombinantes, recombinantes *inbreed*) são resultantes do cruzamento aleatório entre animais híbridos durante 20 gerações consecutivas (FERREIRA; HOCHAMAN; BARBOSA, 2005).

2.5 ANIMAIS TRANSGÊNICOS

São os animais que adquiriram de forma estável informações genéticas diversas de seus genitores por intermédio do acréscimo de genes clonados ou fragmentos de DNA nos cromossomos dos modelos de animais de experimentação (ABDELHAY, 2002).

2.6 ANIMAIS MUTANTES

Nestes animais, as mutações podem ocorrer ao acaso ou serem provocadas em laboratório, gerando animais “mutantes espontâneos” ou “mutantes provocados” capazes de transmitir o desenvolvimento de doenças. Quando as mutações são espontâneas e autossômicas recessivas, preserva-se a mutação cruzando o mutante com um heterozigoto para esse gene (FERREIRA; HOCHAMAN; BARBOSA, 2005).

Os animais mutantes espontâneos são menores que os respectivos não mutantes, possuem crescimento demorado, defeitos de ossificação, diminuição na fertilidade e maior mortalidade. São vulneráveis a alto grau de morbidade em decorrência da imunodeficiência, sendo fator limitante para algumas pesquisas. Exemplo de animal mutante é o atímico (*nude mouse*) utilizado em estudo de neoplasia e cicatrize normal e patológica (SANTOS, 2002).

Nos animais mutantes provocados, as mutações podem ser induzidas por meio de agentes mutagênicos químicos ou físicos dentro de um gene escolhido. Manipula-se *in vitro* (dentro das células embrionárias em cultura) uma sequência de DNA normal por uma sequência homóloga mutada. A técnica “gene *knock-out*” permite inativar qualquer gene desde que sua sequência

genômica seja conhecida. Analogamente, pode-se ativar ou duplicar uma sequência genômica, técnica denominada de “gene *knock-in*” ou mudar uma sequência (técnica de substituição) (FERREIRA; HOCHAMAN; BARBOSA, 2005).

2.7 ÉTICA NA EXPERIMENTAÇÃO ANIMAL

A ideia de utilização de animais em pesquisas surgiu, principalmente, por questões econômicas. Mesmo com o progresso de métodos alternativos nos últimos anos (estudos *in vitro*, culturas de células, etc.), os modelos animais ainda apresentam como principal vantagem o fornecimento de informações sobre o organismo como um todo, fato que não é conseguido com outros métodos (HEYWOOD, 1987).

Os animais foram responsáveis por descobertas que permitiram o uso terapêutico de antibióticos e o tratamento de diversas doenças, evitando epidemias e epizootias, bem como o desenvolvimento de técnicas de transplantes de órgãos e a possibilidade do uso de fármacos anestésicos, antidepressivos, entre outros (FAGUNDES; TAHA, 2004).

Todavia, a utilização de animais em pesquisas científicas é necessariamente acompanhada de responsabilidades éticas. As limitações éticas de experimentação animal surgem do conflito entre as justificativas para o seu uso em pesquisas que visem ao benefício dos próprios animais ou do homem e ao ato de não causar dor e sofrimento nos animais (RIVERA, 2002).

No ano de 1959, Russel e Burch sintetizaram com três palavras o princípio humanitário da experimentação animal; o princípio dos três Rs – substituição (replacement), redução (reduction) e refinamento (refinement), que constituiu as linhas de orientação para a experimentação animal (RIVERA, 2002). Em 1964, na 18ª Assembleia Médica Mundial, foi enunciado como princípio básico que “[...] a pesquisa clínica deve adaptar-se aos princípios morais e científicos que justificam a pesquisa clínica e deve ser baseada em experiências de laboratório e com animais.” (GOLDENBERG, 2000). Para que sejam respeitadas as leis e princípios, foram criadas as Comissões de Ética para a Pesquisa em Animais. O primeiro país a criar estas comissões foi a Suécia em 1979. Os Estados Unidos da América adotaram esta prática em 1984, enquanto no Brasil os comitês foram constituídos na década de 1990 (BRITT, 1984).

No Brasil, a criação ou utilização de animais para o ensino e a pesquisa fica restrita, exclusivamente, às instituições credenciadas pelo Conselho Nacional de Controle de Experimentação Animal (Concea), tornando indispensável o licenciamento dessas atividades por uma Comissão de Ética no uso de Animais (CEUA) (PIMENTA 2001).

2.8 MODELOS ANIMAIS UTILIZADOS NA AVALIAÇÃO DOS ANTIMICROBIANOS

Os modelos animais utilizados na avaliação da eficácia antimicrobiana podem ser classificados de acordo com sua natureza e finalidade em quatro categorias: modelos de triagem antimicrobiana, modelos *ex vivos*; modelos monoparamétricos e modelos de discriminativos (ZAK, 1980; ZAK; O´REILLY, 1991).

2.9 MODELOS DE TRIAGEM ANTIMICROBIANA

As decisões sobre a viabilidade de novos antibióticos são feitas com base nos resultados destes modelos (ZAK; O´REILLY, 1991). O modelo de triagem antimicrobiana comumente utilizado em pesquisas na avaliação de agentes antimicrobianos é a infecção sistêmica em camundongo (ZAK et al., 1999). Tal modelo é utilizado na rotina para avaliar agentes antimicrobianos porque segue os seguintes requisitos estabelecidos por O´Grady (1976): técnica simples de tratamento e infecção (“tudo ou nada”), curta duração do experimento (para minimizar as influências ambientais), curso da infecção e os resultados da pesquisa reprodutíveis e resultados passíveis de avaliação. Outros exemplos destes modelos são os de infecção de meningite e pneumonia em camundongo e o teste de lesão na coxa.

Tais modelos consistem em infectar o animal (pelas vias IV, IP, IM ou intranasal) por meio de um inóculo com uma dose padronizada do organismo e tratá-la uma ou repetidamente, com várias doses de antibiótico sendo a primeira dose logo após ou simultaneamente com a infecção (ZAK, 1980). No final do experimento (5 a 10 dias após a infecção) as taxas de sobrevivência ou o grau de edema gerado no local de inoculação (IM) são registrados e a atividade das drogas é calculada. A capacidade de várias doses do agente de promover ou prolongar a sobrevivência em animais infectados é determinado e a dose efetiva é estimada em mg/kg (ZAK; O´REILLY, 1990).

Estes modelos são utilizados rotineiramente para a avaliação precoce de antibióticos por apresentar como vantagens a simplicidade da técnica (infecção/tratamento), duração razoável do tratamento, administração por várias vias (oral/parenteral) indicando a eficácia ou a capacidade do antimicrobiano em chegar a locais infectados. Ainda, o modelo permite indicação da toxicidade do composto de ensaio, sua tolerabilidade, bem como fazer comparações paralelas entre diferentes medicamentos (ZAK et al., 1985; ZAK; O´REILLY, 1991). Como exemplo de uso deste modelo para medir a eficácia antimicrobiana, Rosthein et al. (2006) relatam sua experiência em camundongos para medir a eficácia contra as infecções causada por cepas sensíveis à rifampicina de *S. aureus* e por cepas de *S. aureus* com alta e intermediária resistência.

Por outro lado, estes modelos não avaliam com precisão a eficácia terapêutica dos antibióticos porque, diversamente da prática clínica, são geralmente administrados no momento da infecção e os mecanismos de defesas do hospedeiro ocorrem na presença e influência do antibiótico tendo efeito profilático e não terapêutico (ZAK; O´REILLY, 1990). Além disso, os modelos são sensíveis ao tamanho do inóculo infeccioso, que pode resultar em falso-positivo e eficácia falsa-negativa; as diferenças farmacocinéticas podem influenciar muito o resultado impedindo comparações entre os agentes (ZAK; SANDE; TOSH, 1985). Nestes modelos, a padronização dos animais é necessária devendo ficar a tento ao uso de animais do mesmo fornecedor, idade e sexo, pois estes fatores influenciam a eficiência dos agentes antimicrobianos (SIBBALD, 2000).

2.10 MODELOS *EX VIVO*

Nestes modelos, um corpo estranho é implantado no tecido subcutâneo ou intraperitoneal do animal, sendo posteriormente infectado com a bactéria antes do tratamento, proporcionan-

do oportunidade de avaliar a eficácia dos antibióticos juntamente com as defesas do hospedeiro (ZAK; O´REILLY, 1991). Tal modelo possui relevância clínica para algumas infecções humanas, como o abscesso (ZAK, 1980). Simões et al. (2002) estudaram o efeito do óleo de *Melaleuca alternifolia* sobre a infecção estafilocócica com o objetivo de testar a atividade antimicrobiana *in vitro* e *in vivo* com uso de implante em ratos wistar. Outro experimento com a utilização de implantes ratos wistar é descrito por Groppo, Mattos-Filho e Del-Fiol (2000) no qual avaliaram a utilidade de um modelo animal para prever a concentração tecidual da amoxicilina utilizando indução de tecido granulomatoso.

Estes modelos podem ser valiosos para determinar a capacidade de o antibiótico penetrar dentro de um sítio específico de infecção, além de determinar a taxa de mortalidade das bactérias e os efeitos do agente antimicrobiano sobre a fisiologia e morfologia das bactérias, bem como a seleção de resistência (ZAK; O´REILLY, 1991).

2.11 MODELOS MONOPARAMÉTRICOS

Estes modelos são similares ao modelo de triagem (O´REILLY et al., 2005), mas são centrados na análise de um único parâmetro, sendo utilizados nas fases avançadas de avaliação de um antibiótico. São úteis em fornecer dados sobre os efeitos dos antibióticos (ZAK; O´REILLY, 1990).

2.12 MODELOS DISCRIMINATIVOS

São modelos complexos projetados para imitar o início e o progresso da infecção em humanos. Nestes modelos, são medidos vários parâmetros para verificar se um agente antimicrobiano é adequado para o tratamento de uma determinada indicação em humanos. Além disso, são usados também para testar novas estratégias terapêuticas como: novas combinações de drogas, regimes da dosagem de terapias adjuvantes com anti-inflamatórios ou imunostimuladores, estudo da interação droga-hospedeiro-parasita e na patogênese de infecções (ZAK; O´REILLY, 1990). Modelos discriminativos tem sido empregados há mais de 20 anos e contribuíram em estratégias terapêuticas aprovadas clinicamente, como os modelos de rato ou coelho de meningite (ORBAMAIEIRA et al., 2006), endocardite (ZAK; O´REILLY, 1990), e osteomielite (AN; KANG; ARCIOLA, 2006), pneumonia em cães imunossuprimidos, etc.

Como exemplo, tem-se o caso da meningite bacteriana, cujo prognóstico grave incentivou o desenvolvimento de modelos animais que imitam características da doença humana e são adequados para a determinação da fisiopatologia e para a avaliação de novas estratégias de tratamento (PAUL; KOEDEL; PFISTER, 2005).

Diferentes espécies de animais têm sido utilizadas como modelos. A maioria foi realizada com coelhos adultos (DACEY; SANDE, 1974) e ratos adultos (QUAGLIARELO; LONG; SCHELD, 1986) onde os animais foram infectados pelo patógeno no CSF (fluido cerebrospinal) por punção intracisternal. Estes modelos causavam infecções letais com resultados previsíveis ignorando a disseminação natural de bactérias do compartimento intravascular para o sistema nervoso central (PAUL; KOEDEL; PFISTER, 2005). Em outros modelos, as bactérias foram

inoculadas por via intranasal, subcutânea ou intraperitoneal imitando os passos patogênicos da meningite bacteriana em seres humanos. Em virtude do fato de os animais adultos não desenvolverem inflamação confiável no sistema nervoso central por estes tipos de desafios com organismos vivos, ratos lactantes estão sendo utilizados e amplamente aplicados em estudos que investigam os eventos patogênicos em meningite causada por *Haemophilus influenzae* (SMITH et al., 1973) e *Escherichia coli* (BORTOLUSSI; FERRIERI; WANNAMAKER, 1978; KIN; ANTONY, 1983).

2.13 PRÓS E CONTRAS DO USO DOS MODELOS ANIMAIS

O uso de animais de laboratório em pesquisas é assunto polêmico, discutindo-se intensamente acerca da necessidade ou não do uso de modelos animais em pesquisas científicas. Justifica-se isto na avaliação de antimicrobianos, pois permitem previsão realista de eficácia do antimicrobiano testado (ZAK; O'REILLY, 1993), possibilitam avaliação dos resultados obtidos *in vitro* e dados clínicos (CLEELAND; SQUIRES, 1991), sendo inconcebível a realização de ensaios clínicos sem a comprovação de eficácia diretamente em humanos sem avaliação prévia em modelos animais (SIBBALD, 2000).

Por outro lado, Knight (2008) relata que o uso de modelos animais de laboratório para a previsão de resultados humanos é baseado na sua utilização generalizada nos ensaios de toxicidade humana e na segurança e testes de eficácia de supostos agentes quimioterápicos e outras intervenções clínicas. Ainda, o autor relata que, no entanto, inúmeros casos de discordância entre humanos e animais de laboratório sugerem que esta premissa pode ser incorreta e que a utilidade de animais em experimentos para estes fins não podem ser assegurados.

Apesar de normas e experiências em testes a antimicrobianos, reações em humanos a novos antibióticos podem não ser previstas como reações de hipersensibilidade, desconforto e distúrbios neurológicos (ZAK; O'REILLY, 1990). As diferenças nos perfis de farmacocinética, metabolismo de drogas e anatômicas entre o homem e animais podem reduzir muito o valor preditivo dos dados obtidos a partir de testes com antibióticos levando a conclusões erradas. Por exemplo, o tamanho do segmento S3 do túbulo renal proximal em comparação com o túbulo renal S3 menos desenvolvido dos humanos tornam os resultados de lesão tubular proximal no segmento S3 em ratos irrelevantes para o homem. As diferenças na flora intestinal dos humanos e certas espécies de animais também geram problemas. No intestino de coelho ou cobaia a população bacteriana predominante é gram-positiva, dificultando estudos em longo prazo com antibióticos de amplo espectro e levando inevitavelmente à seleção de enterobactérias gram-negativas e/ou *Clostridium difficile* e septicemia fatal (ZAK, 1985).

A modificação genética de animais por meio da adição de genes exógenos (animais transgênicos) ou inativação ou deleção de genes (animais nocaute) está sendo testada para torná-los mais próximos de modelos humanos. No entanto, além de ser tecnicamente difícil de alcançar, tal modificação pode não permitir tirar conclusões claras em virtude do grande número de fatores envolvidos, incluindo os que refletem a complexidade intrínseca dos organismos vivos, como a redundância variável de algumas vias metabólicas entre espécies (HOUEBINE, 2007). Além

disso, os encargos do bem-estar animal incorridos durante a criação e utilização dos animais geneticamente modificados são particularmente elevados (SAUER; KOLAR; RUSCHE, 2006).

3 CONCLUSÃO

De todo o exposto, percebe-se ser entendimento corrente na comunidade científica de que os modelos animais têm desempenhado e continuarão a realizar imprescindível papel na avaliação de agentes antimicrobianos e consequente desenvolvimento de novos antibióticos e estratégias terapêuticas. Não se pode deixar de pontuar que cada modelo possui limitações, no entanto, quando elas são corretamente consideradas na proposição do experimento, obtêm-se respostas satisfatórias, permitindo interpretação confiável dos dados obtidos.

Quanto aos aspectos éticos, se, por um lado, é inegável que o uso de modelos animais contribuiu significativamente para a avaliação e evolução de antimicrobianos, a comunidade científica está atualmente mais sensível às implicações éticas decorrentes da utilização de animais em pesquisas, o que tende a criar parâmetros mais rígidos nos controles destas, definindo comitês científicos especialmente criados para essa tarefa.

Assim, eventuais estudos científicos que apontem limitações ao uso dos modelos animais, ou mesmo controles éticos mais rigorosos, devem ser vistos e entendidos como aperfeiçoamento e evolução do modelo animal em pesquisas científicas. Com este aperfeiçoamento, desenvolvem-se melhores modelos de doenças infecciosas e se aumentam as expectativas na eficácia terapêutica de novos antimicrobianos.

Animal models in the evaluation of antimicrobials: review

Abstract

Animals have been used extensively in the evaluation of antimicrobial agents and are recognized as an indispensable link between the demonstration of in vitro activity and clinical trials in patients. This review focuses on animal models used in the evaluation of antimicrobial agents, initially approaching the classification of the sanitary and general status of utilized animals, the types of models used, discussing their significance and possible limitations.

Keywords: Animal models. Antimicrobial. Rodents.

REFERÊNCIAS

ABDELHAY, E. S. F. W. Criação e produção de animais transgênicos e nocaute. In: ANDRADE, A.; PINTO, S. C.; OLIVEIRA, R. S. **Animais de Laboratório: criação e experimentação**. Rio de Janeiro: Fiocruz, 2002.

ALVES, D. P. et al. Gnotobiologia. In: ANDRADE, A.; PINTO, S. C.; OLIVEIRA, R. S. **Animais de Laboratório: criação e experimentação**. Rio de Janeiro: Fiocruz, 2002.

- ANDRADE, A.; PINTO, S. C.; OLIVEIRA, R. S. **Animais de Laboratório: criação e experimentação**. Rio de Janeiro: Fiocruz, 2002.
- AN, Y. H.; KANG, Q. K.; ARCIOLA, C. R. Animal models of osteomyelitis. **The International Journal of Artificial Organs**, v. 29, n. 4, p. 407-420, 2006.
- BORTOLUSSI, R.; FERRIERI, P.; WANNAMAKER, L. W. Dynamics of escherichia coli infection and meningitis in infant rats. **Infect Immun**, v. 22, n. 2, p. 480-485, 1978.
- BRITT, D. Ethics, ethical committees and animal experimentation. **Nature**, n. 311, p. 503-506, 1984.
- DACEY, R. G.; SANDE, M. A. Effect of probenecid on cerebrospinal fluid concentrations of penicillin and cephalosporin derivatives. **Antimicrobial Agents Chemotherapy**, v. 6, n. 4, p. 437-441, 1974.
- CLEELAND, R.; SQUIRES, E. Evaluation of new antimicrobials in vitro and in experimental animal infections. In: LORIAN, V. **Antimicrobics in laboratory medicine**. Baltimore: Williams & Wilkins, 1991.
- COUTO, S. E. R. Classificação dos animais de laboratório quanto ao status sanitário. In: ANDRADE, A.; PINTO, S. C.; OLIVEIRA, R. S. **Animais de Laboratório: criação e experimentação**. Rio de Janeiro: Fiocruz, 2002.
- FAGUNDES, D. J.; TAHA, M. O. Modelo animal de doença: critérios de escolha e espécies de animais de uso corrente. **Acta Cirúrgica Brasileira**, v. 19, n. 1, p. 59-65, 2004.
- FERREIRA, L. M.; HOCHAMAN, B.; BARBOSA, M. V. J. Modelos experimentais em pesquisa. **Acta Cirúrgica Brasileira**, v. 20, n. 2, p. 28-34, 2005.
- GOLDENBERG, S. Aspectos éticos da pesquisa com animais. **Acta Cirúrgica Brasileira**, v. 15, n. 4, p. 193-195, 2000.
- GROPPO, F. C.; MATTOS-FILHO, T. R.; DEL-FIOL, F. S. Bioassay of amoxicillin in rats. **Biological & Pharmaceutical Bulletin**, v. 23, n. 9, p. 1033-1035, 2000.
- HEYWOOD, R. The use of animals in testing. **ATLA**, v. 14, n. 4, p. 329-333, 1987.
- HOUEBINE, L. M. Transgenic animal models in biomedical research. **Methods Molecular Biology**, v. 360, p. 163-202, 2007.
- KIM, K. S.; ANTHONY, B. F. Efficacy of trimethoprim/sulfamethoxazole in experimental *Escherichia coli* bacteremia and meningitis. **Chemotherapy**, v. 29, n. 6, p. 428-435, 1983.
- KNIGHT, A. Systematic reviews of animal experiments demonstrate poor human utility. **Japanese Society for alternatives to animal experiment**, n. 14, p. 125-130, 2008.
- LEGGETT, J. E. et al. Comparative dose-effect relations at several dosing intervals for beta-lactam, aminoglycoside and quinolone antibiotics against gram-negative bacilli in murine thigh infection and pneumonitis models. **Journal of Infectious Disease**, v. 74, p. 179-184, 1990.

MORRIS, T. H. Antibiotic therapeutics in laboratory animals. **Laboratory Animals**, v. 29, p. 16-36, 1995.

MOXON, E. R. et al. Haemophilus influenzae meningitis in infant rats after intranasal inoculation. **Journal Infectious Disease**, v. 129, n. 2, p. 154-162, 1974.

O'REILLY et al. Evaluation of antimicrobials in experimental animal infections. In: LORIAN, V. **Antibiotics in laboratory medicine**. 5. ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005.

OBERMAIERA, B. et al. Disease models of acute bacterial meningitis. **Drug Discovery Today: Disease Models**, v. 3, p. 105-112, 2006.

O'GRADY, F. Animal models in the assessment of antimicrobial agents. **Journal Antimicrobial Chemotherapy**, v. 2, p. 1-3, 1976.

PAUL, R.; KOEDEL, U.; PFISTER, H. W. Development of adjunctive therapies for bacterial meningitis and lessons from knockout mice. **Neurocritical Care**, v. 2, p. 313-324, 2005.

PIMENTA, L. G.; SILVA, A. L. Ética e experimentação animal. **Acta Cirúrgica Brasileira**, v. 16, n. 4, p. 255-260, 2001.

QUAGLIARELLO, V. J.; LONG, W. J.; SCHELD, W. M. Morphologic alterations of the blood-brain barrier with experimental meningitis in the rat. Temporal sequence and role of encapsulation. **Journal Clinican Investigation**, v. 77, n. 4, p. 1084-1095, 1986.

RIVERA, E. A. B. Ética na experimentação animal. In: ANDRADE, A.; PINTO, S. C.; OLIVEIRA, R. S. **Animais de Laboratório: criação e experimentação**. Rio de Janeiro: Fiocruz, 2002.

ROTHSTEIN, D. M. et al. Efficacy of Novel Rifamycin Derivatives against Rifamycin-Sensitive and -Resistant Staphylococcus aureus Isolates in Murine Models of Infection. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 50, n. 11, p. 3658-3664, 2006.

SANTOS, B. F. Classificação dos animais de laboratório quanto ao status genético. In: ANDRADE, A.; PINTO, S. C.; OLIVEIRA, R. S. **Animais de Laboratório: criação e experimentação**. Rio de Janeiro: Fiocruz, 2002.

SAUER, U. G.; KOLAR, R.; RUSCHE, B. The use of transgenic animals in biomedical research in Germany. Part 2: ethical evaluation of the use of transgenic animals in biomedical research and perspectives for the changeover in research to research animal-free methods **Altex**, v. 23, p. 3-16, 2006.

SIBBALD, W. J. An alternative pathway for preclinical research in fluid management. Sunnybrook and women's college health sciences centre. **Critical Care**, v. 4, p. 8-15, 2000.

SIMÕES, R. P. et al. Efeito do óleo de Melaleuca alternifolia sobre a infecção estafilocócica. **Revista Lecta**, Bragança Paulista, v. 20, n. 2, p. 143-152, 2002.

SMITH, A. L. et al. Production of Haemophilus influenzae b meningitis in infant rats by intraperitoneal inoculation. **Infection Immunity**, v. 8, n. 2, p. 278-290, 1973.

WILES, S. et al. Modelling infectious disease: time to think outside the box? **Nature Reviews Microbiology**, v. 4, p. 307-312, 2006.

ZAK, O. Experimental bacterial osteomyelitis in the evaluation of antibiotics. In: ISHIGAMI J. **Recent advances in chemotherapy**. Tokyo: University of Tokyo Press, 1985.

ZAK, O.; O'REILLY, T. Animal infection models and ethics: The perfect infection model. **Journal Antimicrobial Chemotherapy**, v. 31, p. 193-205, 1993.

_____. Animal models as predictors of the safety and efficacy of antibiotics. **European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Disease**, v. 9, n. 7, p. 472-478, 1990.

_____. Animal models in the evaluation of antimicrobial agents. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 35, n. 8, p. 1527-1531, 1991.

ZAK, O.; SANDE, M.; O'REILLY, T. **Handbook of animal models of infection**. London: Academic Press, 1999.

ZAK, O.; SANDE, M.; TOSH, W. Correlation of antibacterial activities of antibiotics in vitro and in animal models of infection. **Journal of Antimicrobial**, v. 15, n. A, p. 273-282, 1985.

ZAK, O. Scope and limitations of experimental chemotherapy. **Experientia**, v. 36, p. 479-483, 1980.

Recebido em 02 de outubro de 2012

Aceito em 02 de novembro de 2012

