

Ministério da Saúde

FIOCRUZ

**Fundação Oswaldo Cruz**



**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO CIÊNCIAS EM ANIMAIS DE LABORATÓRIO  
INSTITUTO DE CIÊNCIAS E TECNOLOGIA EM BIOMODELOS  
FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ**

Valéria Cristina Lopes Marques

**PROPOSTA PARA O DESENVOLVIMENTO DE UM MODELO DE RATO (*Rattus norvegicus*) PARA TREINAMENTO NO PROCEDIMENTO DE CRANIOTOMIA**

Rio de Janeiro  
2019

Valéria Cristina Lopes Marques

**PROPOSTA PARA O DESENVOLVIMENTO DE UM MODELO DE RATO (*Rattus norvegicus*) PARA TREINAMENTO NO PROCEDIMENTO DE CRANIOTOMIA**

Dissertação apresentada, como um dos requisitos para obtenção do título de Mestre, ao Programa de Pós-graduação em Ciências em Animais de Laboratório, Instituto de Ciências e Tecnologia em Biomodelos - FIOCRUZ

Orientadora: Klena Sarges Marruaz da Silva

Coorientador: Carlos Alberto Müller

Rio de Janeiro

2019

---

Marques, Valéria Cristina Lopes.

Proposta para o desenvolvimento de um modelo de rato (*Rattus norvegicus*) para treinamento no procedimento de craniotomia / Valéria Cristina Lopes Marques. - Rio de Janeiro, 2019.

55 f.; il.

Dissertação (Mestrado Profissional) - Instituto de Ciência e Tecnologia em Biomodelos, Pós-Graduação em Ciência em Animais de Laboratório, 2019.

Orientadora: Klena Sarges Marruaz da Silva.

Co-orientador: Carlos Alberto Müller.

Bibliografia: f. 36-41

1. Craniotomia. 2. Rato Wistar. 3. Modelo substitutivo. 4. Impressão 3D.  
I. Título.

Valéria Cristina Lopes Marques

**PROPOSTA PARA O DESENVOLVIMENTO DE UM MODELO DE RATO (*Rattus norvegicus*) PARA TREINAMENTO NO PROCEDIMENTO DE CRANIOTOMIA**

Dissertação apresentada, como um dos requisitos para obtenção do título de Mestre, ao Programa de Pós-graduação em Ciências em Animais de Laboratório, Instituto de Ciências e Tecnologia em Biomodelos - FIOCRUZ

Aprovada em 30 de Abril de 2019.

**Banca Examinadora:**



Dra. Alessandra de Almeida Ramos – ICTB-FIOCRUZ  
(Presidente da Banca)



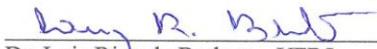
Dr. Octavio Augusto França Presgrave – INCQS-FIOCRUZ  
(Titular)



Dr. Bruss Rebouças Coelho Lima – UFRJ  
(Titular)



Dr. Alcides Pissinatti – Centro de Primatologia (CPRJ)  
(Suplente)



Dr. Luiz Ricardo Berbert – UFRJ  
(Suplente)

Rio de Janeiro

2019

Dedico este trabalho a todos os animais que doam suas vidas para que pesquisas possam ser desenvolvidas em prol da ciência. Vocês são o motivo de estarmos aqui.

## AGRADECIMENTOS

Agradecer é uma atitude que envolve muitos sentimentos. Agradecer é trazer para perto quem não pode estar presente, é lembrar com carinho de quem nunca te abandona. É ser humilde a reconhecer todos àqueles que torceram, vibraram, abraçaram, choraram juntos e aplaudiram cada conquista.

Por isso agradeço imensamente a Deus por me fazer uma mulher cada dia melhor. Por nunca me abandonar, por sempre acreditar em mim, mais do que eu mesma.

Agradeço a linda Maria Margarida Lopes Marques, minha mãe e o lutador Geraldo Lopes Marques, meu pai, por mesmo não terem ideia do que eu estava fazendo, me apoiaram do início ao fim.

A Vitor César de Souza, meu grande amor, por em silêncio ouvir minhas reclamações e rir comigo dos meus medos das balas perdidas do Rio de Janeiro. Por não permitir que eu desanimasse e por me apoiar em todas as minhas decisões.

Ao meu querido e crítico irmão Valmir Lopes Marques, que nunca entende porque eu estudo tanto.

A cunhada Fabrícia Cabo e seu lindo e destemido Miguel do Cabo Lopes Marques, meu sobrinho que só me dá orgulho.

Agradeço a um ser que hoje não está mais entre nós, mas que por alguns anos caminhou ao meu lado, me alegrando e encorajando a sempre seguir em frente: o meu doce Jason.

A meus amigos de trabalho. Em especial a Alessandra Cordeiro, chefe-amiga que me encorajou a estar aqui hoje. A Débora Redine que sempre me recebe com um abraço apertado e palavras acolhedoras. A doce Eveline Leandro por ser uma amiga em todas as horas.

Aos queridos amigos de turma: Josilene Souza, André Abbagliato, Incerlande Santos, Patrícia Reid, Alessandra Feijó, Bárbara Meireles, Robson Laroca, Joice dos Santos e Fábio de Barros. Obrigada por trocarem suas experiências comigo sempre com muita paciência.

Com carinho, agradeço a equipe da coordenação de mestrado do ICTB: Maria Inês Doria Rossi, Etinete Auxiliadora do Nascimento Gonçalves, Raquel Teixeira Argento, Fatima Pereira Fernandes, Maria Carolina Sousa.

Meus sinceros agradecimentos a Alcyr de Morisson Faria Neto, pela dedicação e empenho no desenvolvimento e design de nosso modelo.

Pela parceria e dedicação em desenvolver um modelo dentro dos nossos conceitos, agradeço a empresa 3D Rio.

Agradeço ao professor, orientador e querido amigo Carlos Alberto Müller, pelo incentivo dado durante esse período.

E por fim, a minha eterna gratidão a professora Klena Sarges Marruaz da Silva, que me abraçou no mestrado, orientando, se dedicando, me motivando e ajudando. Tenha certeza que sua orientação contribuiu para minha vida, me ensinando a ser uma pessoa correta, aplicada. Muito obrigada pela paciência e compreensão.

Sábio é o ser humano que tem coragem de ir diante do espelho da sua alma para reconhecer seus erros e fracassos e utilizá-los para plantar as mais belas sementes no terreno de sua inteligência.

Augusto Cury

## RESUMO

Há séculos os animais são utilizados pelo homem como alimento, companhia e em estudos biomédicos. Porém, foi apenas nos anos de 1950 que surgiu a Ciência em Animais de Laboratório. Vários modelos foram desenvolvidos ao longo dos anos e têm sido aplicados em inúmeras pesquisas. No entanto, pesquisadores buscam métodos que possam substituir o uso de animais em determinadas situações para assim colaborar com os preceitos dos 3R's. Além disso, há uma pressão cada vez maior da sociedade pela substituição do uso de animais em atividades de ensino e pesquisa tornando mais necessário fazer ciência pensando na qualidade de vida dos animais utilizados e sua substituição. Atualmente, existem disponíveis alguns manequins usados no ensino, sendo os modelos existentes de alto custo, impossibilitando que instituições de ensino possam adquirir uma quantidade maior de exemplares. O *Rattus norvegicus* é amplamente usado em instalações animais e, por esse motivo, alguns modelos visam substituir esse animal. Nesse sentido, o presente trabalho é uma proposta de um modelo substitutivo do rato para o treinamento de procedimentos de craniotomia, desenvolvido em impressão 3D, que tem como objetivo ser uma proposta substitutiva para o treinamento de pesquisadores na técnica, com baixo custo. Profissionais que trabalham com craniotomia em ratos foram convidados para testar o simulador. Os participantes responderam a um questionário e fizeram sugestões para a melhoria do simulador. Os resultados mostraram que o protótipo está bem próximo ao animal vivo tanto quanto ao tamanho e resistência do osso do crânio e está apto a substituir os ratos em treinamento de craniotomia. Sendo assim, após seguir os ajustes sugeridos, o modelo estará apto para ser adotado por instituições de ensino e pesquisa.

Palavras-chave: Ciência em Animais de Laboratório, Craniotomia, Métodos Substitutivos, Simulador, Impressão 3D.

## ABSTRACT

For centuries animals have been used by man as food, companionship and in biomedical studies. However, it was only in the 1950s that the science of laboratory animals emerged. Several models have been developed over the years and have been applied in numerous surveys. However, researchers are looking for methods that can replace the use of animals in certain situations to collaborate with the concept of the 3R's. In addition, there is an increasing of pressure from society for the replacement of the use of animals in teaching and research activities making it more necessary to do science thinking about the quality of life of the animals used and their replacement. There are currently available some mannequins used in teaching, with the existing models being of high cost, making it impossible for educational institutions to acquire a larger number of copies. *Rattus norvegicus* is widely used in animal facilities and therefore some models are intended to replace this animal. In this sense, the present work is a proposal of a substitutive model of the mouse for the training of craniotomy, developed in 3D printing, that aims to be an substitute proposal for training researchers in the technique, with low cost. Professionals working with craniotomy in rats were invited to test the simulator. The participants answered a questionnaire and made suggestions for the improvement of the simulator. The results showed that the prototype is very close to the animal when it comes to the size and resistance of the skull bone and is able to replace the rat in craniotomy training. Therefore, after following the suggested adjustments, the model will be able to be used by teaching and research institutions.

Key words: Laboratory Animal Science, Craniotomy, Replacement Methods, Simulation training, three dimensional printing.

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACLAM -- Colégio Americano de Medicina de Animais de Laboratórios  
ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária  
BraCVAM – Centro Brasileiro de Validação de Métodos Alternativos  
CEUA – Comissão de Ética - no Uso de Animais  
CONCEA – Conselho Nacional de Controle de Experimentação Animal  
CRFB – Constituição da República Federativa Brasileira  
DASIE – Dog Abdominal Surrogate Instructional Exercise  
DBCA – Diretrizes Brasileiras para o -Cuidado e Utilização de Animais  
DA – Doença de Alzheimer  
DP – Doença de Parkinson  
ECVAM – Centro Europeu para -Validação de Métodos Alternativos  
FELASA - Federação de Associações de Ciências de Animais de Laboratório  
FIOCRUZ – Fundação Oswaldo Cruz  
ICCVAM – Comitê Coordenador Interinstitucional para Validação de Métodos Alternativos  
IES – Instituições de Ensino Superior  
NC3Rs - National Centre for the Replacement, Refinement and Reduction of Animals in Research  
NIEHS – Instituto Nacional de Ciências da Saúde Ambiental  
NIH – National Institutes of Health  
NTP - Programa Nacional de Toxicologia  
POP – Pulsatile Organ Perfusion  
PVC – Policloreto de vinila  
RN – Resolução Normativa  
TCLE – Termo de Consentimento Livre Esclarecimento  
TS – Termo de Sigilo  
3Rs - replace, reduce, refine

## SUMÁRIO

<b>1. INTRODUÇÃO</b>	<b>1</b>
<b>2. REVISÃO DE LITERATURA</b>	<b>3</b>
2.1. O rato e sua utilização em pesquisas biomédicas	3
2.2. O uso de ratos como biomodelos para doenças neurodegenerativas e de fundo traumático	5
2.3. Os avanços da craniotomia na medicina	8
2.4. Os 3R's na Ciência de Animais de Laboratório	8
2.5 A substituição de animais utilizados no ensino	11
<b>3. OBJETIVOS</b>	<b>16</b>
3.1. Objetivo geral	16
3.2. Objetivos específicos	16
<b>4. MATERIAL E MÉTODOS</b>	<b>16</b>
4.1. Estudo de viabilização de patente	16
4.2. Confeccção do simulador	17
4.3. Teste do simulador	19
4.4. Questionário aplicado aos usuários voluntários	19
<b>5. RESULTADOS</b>	<b>20</b>
5.1. Resultados dos testes e questionários aplicados aos usuários voluntários	20
5.2. Elaboração de Manual do Usuário	24

<b>6. DISCUSSÃO</b>	<b>24</b>
<b>7. CONCLUSÃO</b>	<b>26</b>
<b>8. PERSPECTIVAS</b>	<b>26</b>
<b>APÊNDICES</b>	<b>27</b>
<b>APÊNDICE I</b>	<b>28</b>
<b>APÊNDICE II</b>	<b>30</b>
<b>APÊNDICE III</b>	<b>32</b>
<b>APÊNDICE IV</b>	<b>33</b>
<b>REFERÊNCIAS</b>	<b>36</b>
<b>ANEXO I</b>	<b>42</b>
<b>ANEXO II</b>	<b>ERRO! INDICADOR NÃO DEFINIDO.</b>

## 1. INTRODUÇÃO

O uso de diferentes espécies animais na pesquisa é uma prática que se adota há séculos, entretanto, a ciência dos animais de laboratório só emergiu como campo profissional a partir dos anos 1950 (SIROIS, 2008). Nesse sentido, os estudos científicos vêm utilizando os roedores como modelos devido às características fisiológicas e genéticas próximas a dos seres humanos (HARKNESS; WAGNER, 1993).

O *Rattus norvegicus* é amplamente empregado em instalações animais devido a sua capacidade de adaptação, além de ser capaz de sobreviver em uma ampla variedade de climas. O animal também é de fácil manejo e grande capacidade reprodutiva (LAPCHIK *et al.*, 2010; SIROIS, 2008).

Nos últimos anos vem-se buscando alternativas para a substituição ao uso de animais de laboratório, porém, trata-se de um grande desafio, pois, de acordo com Rivera (2001), a experimentação animal consiste na observação dos efeitos de substâncias sobre o organismo vivo ou mudanças comportamentais destes animais.

Existe uma vasta discussão sobre o uso de animais que não devem ser considerados como a única forma de se obter conhecimento, visto que o metabolismo animal nem sempre é semelhante ao humano e isso pode ocasionar erros nos ensaios (TRÉZ, 2004).

Nas últimas décadas, os “3Rs” (*replace, reduce, refine*. Em português: substituir, reduzir e refinar) propostos por Russel e Burch em 1959, tornaram-se uma realidade, em termos de diretrizes para a experimentação animal, em âmbito científico nacional e internacional. É possível observar que, a partir de diversos tipos de controle, como a Legislação, Comissões de Ética, Políticas Editoriais, visa-se promover a busca de alternativas ao uso de animais, a redução de seus números e o mínimo sofrimento (MÜLLER, PAIXÃO, 2006).

Com o objetivo de reduzir o número de animais em pesquisa e no ensino, tem-se buscado métodos alternativos que ofereçam resultados válidos. Nesse sentido, em 2008 foi sancionada a Lei Nº 11.794, conhecida como Lei Arouca, que regulamenta o inciso VII, do parágrafo 1º do artigo 225, da Constituição Federal, estabelecendo procedimentos para o uso científico de animais. O disposto nesta Lei aplica-se aos animais das espécies classificadas como filo Chordata, subfilo Vertebrata, exceto o homem, observada a legislação ambiental e revoga a Lei nº 6.638 de 1979 (BRASIL, 2011). Esta Lei foi regulamentada em 2009, pelo Decreto Nº 6899, que dispõe sobre a composição do Conselho Nacional de Controle de

Experimentação Animal (CONCEA), o qual preconiza a responsabilidade e controle nas atividades de ensino e pesquisa às Comissões de Ética ao Uso de Animais (CEUA) (BRASIL, 2009).

Há alternativas capazes de substituir a utilização de animais na pesquisa e no ensino como a aplicação de modelos matemáticos e computacionais, técnicas *in vitro* com tecidos de animais e de seres humanos, desde que haja comprovação da eficácia, segurança, toxicidade, especificidade, sensibilidade e valor preditivo para cada teste.

O CONCEA aponta algumas Resoluções Normativas (RN) que abrangem a questão alternativa para o uso de animais em pesquisa no país com o objetivo de seguir os preceitos dos 3Rs e a utilização de animais em atividades de pesquisa. Na RN18 são reconhecidos 17 métodos alternativos que são validados por centros internacionais de validação com as devidas aceitações regulatórias (BRASIL, 2014). A RN31 reforça o uso de métodos alternativos (BRASIL, 2016). A Orientação Técnica 9 trata da utilização de animais vivos em técnicas cirúrgicas e compreende a substituição parcial e total de animais vivos (BRASIL, 2016). A RN30 baixa a Diretriz Brasileira para o Cuidado e a Utilização de Animais em Atividades de Ensino ou Pesquisa Científica (DBCA) que tem por finalidade apresentar os princípios e as condutas que permitem garantir o cuidado e o manejo eticamente correto de animais produzidos, mantidos ou utilizados em atividades de ensino ou de pesquisa científica. Esta Diretriz traz orientações para pesquisadores, professores, estudantes, técnicos, instituições, CEUAs e todos os demais envolvidos no cuidado ou no manejo de animais produzidos, mantidos ou utilizados em atividades de ensino ou de pesquisa científica (BRASIL, 2016).

No Brasil, o uso de animais no ensino se dá apenas quando não houver alternativas, ou quando as alternativas não fornecerem qualidade na transmissão do conhecimento, devendo os métodos alternativos ser estimulados e induzidos pelas instituições no ensino, pois recentemente foi publicada a RN38 do CONCEA que estabelece a proibição do uso de animais em atividades didáticas demonstrativas e observacionais que não objetivem desenvolver habilidades psicomotoras e competências dos discentes envolvidos (BRASIL, 2018).

Os métodos alternativos são procedimentos que podem substituir o uso de animais em experimentos, reduzir o número de animais utilizados sem prejudicar a confiabilidade dos resultados, ou refinar a metodologia de forma a diminuir o grau de incidência ou de invasividade, como a dor ou o desconforto.

Gradativamente há uma pressão cada vez maior da sociedade pela substituição do uso de animais em atividades de ensino e pesquisa tornando-se necessário uma ciência voltada à qualidade de vida dos animais e sua substituição.

Atualmente existem disponíveis alguns manequins usados no ensino, sendo os modelos existentes de alto custo, impossibilitando que instituições de ensino possam adquirir uma quantidade maior de exemplares.

Desta forma, a proposta do presente trabalho, é apresentar um modelo de rato, de baixo custo, feito por meio de impressão em 3D, que possa ser empregado no ensino de técnica aplicada à neurociência, assim contribuindo com a substituição de animais utilizados no ensino.

## **2. REVISÃO DE LITERATURA**

### **2.1. O rato e sua utilização em pesquisas biomédicas**

O uso de animais para benefício do ser humano pode ser observado desde a pré-história quando o homem primitivo, em sua busca por alimento, conheceu diferentes tipos de animais. O século VI a.C., na Grécia, foi o momento em que pensadores começaram a discutir e despertar curiosidade sobre o mundo e os fatos que aconteciam. Surgem, então, nesse período, importantes cientistas como Aristóteles, Galeno e Hipócrates que deram início a estudos anatômicos e fisiológicos em animais (GOLDIM; RAYMUNDO, 1997).

As colônias do *R. norvegicus* são originárias dos Estados Unidos, porém, a origem da espécie se dá na Ásia Central, sendo disseminada pelo mundo e encontrada em praticamente todas as latitudes (ANDRADE, 2002).

A taxonomia os mantém na Classe: Mammalia; Ordem: Rodentia; Família: Muridae; Gênero: *Rattus*. O gênero abrange 137 espécies, mas apenas duas são usadas rotineiramente em experimentos: o *R. rattus* (rato preto) e *R. norvegicus* (rato marrom ou albino) (CESARINO, 2011).

São animais sem vesícula biliar e glândulas sudoríparas (MEZADRI; TOMÁZ; AMARAL, 2004).

Por outro lado, de acordo com estudos de Schanaider e Silva (2004), são altamente resistentes às infecções além de apresentarem, ainda jovens, um acúmulo de gordura marrom

na coluna vertebral e nas escápulas, funcionando como isolante térmico (HARKNESS; WAGNER, 1993).

Os ratos possuem o corpo fusiforme com uma cauda que pode ser maior que o próprio corpo. Os filhotes nascem desprovidos de pelos, somente com as vibrissas, olhos fechados e pavilhão auricular aderido à cabeça, pesando entre 4g a 6g. Aos 30 dias atingem a puberdade e somente entre 50 e 60 dias atingem a maturidade sexual, onde já é possível que ocorra acasalamento. Os adultos saudáveis pesam entre 500g e 600g (CESARINO, GONTIJO, ZAPPAROLI, 2010).

São animais extremamente sociáveis, vivendo bem em grupos, caso contrário, quando mantidos isolados sofrem comprometimento fisiológico e comportamental, fato que torna relevante a presença de outros animais da espécie, em um mesmo ambiente, para evitar o estresse (BROWN; MARTIN, 1974; LATANE, 1969).

O *R. norvegicus* foi o primeiro mamífero a ser utilizado para a pesquisa científica. Teve sua origem no Instituto Wistar, quando Henry Donaldson e equipe trabalharam para padronizar o rato albino com o objetivo de desenvolver estudos reprodutíveis sobre o crescimento e desenvolvimento do sistema nervoso. Esse projeto proporcionou a possibilidade do uso dos ratos em disciplinas como nutrição, genética e bioquímica. O Instituto Wistar forneceu matrizes às instalações animais até 1960 quando as matrizes reprodutoras e todos os direitos foram vendidos a uma empresa comercial (EBISUI; FONTES; LAPCHIK, 2009).

A linhagem Wistar desperta muito interesse devido ao pequeno porte, um curto ciclo biológico, baixo custo de criação e possuir aproximadamente 80% de similaridade genética com o ser humano (MATTARAIA, 2012).

Alguns segmentos da medicina desenvolvem importantes trabalhos com o auxílio dos ratos. O *R. norvegicus* fornece importantes contribuições em estudos genéticos, choque, sepsis, metabolismo de lipídeos, efeito de vitaminas, icterícia, hipertensão, câncer, sistema mononuclear fagocitário, doenças infecciosas e da toxicologia, endocrinologia e fisiologia reprodutiva (SOUZA; MERUSSE, 1996; PETROIANU, 2007).

Todos os campos da pesquisa biológica podem usar o modelo animal. Nesse sentido é importante a conceituação de doença animal, onde o mecanismo patológico é similar às doenças humanas, podendo atuar, dessa forma, como modelo. Modelos animais devem permitir a avaliação dos fenômenos biológicos naturais induzidos ou comportamentais, podendo ser comparados aos fenômenos humanos (FERREIRA, 2005).

Para garantir uma qualidade de vida a esses animais os laboratórios devem apresentar condições sanitárias adequadas. Toda essa padronização vem de encontro com o que os pesquisadores buscam quanto à qualidade dos animais a fim de garantir resultados confiáveis em suas pesquisas. Por outro lado, quanto maior a uniformidade dos animais em relação ao ambiente, menor será a quantidade amostral necessária para a pesquisa, fato que se enquadra nos preceitos dos 3Rs (FERREIRA, 2005).

Importantes estudos têm sido desenvolvidos com o auxílio do *R. norvegicus*. Na medicina humana, o rato tornou-se um modelo de interesse devido a fatores que o aproxima de nossa espécie, principalmente a similaridade genética. Projetos direcionam pesquisadores para buscarem tratamento e, até mesmo, a cura para centenas de doenças que acometem a população mundial.

Um importante campo de pesquisa, que tem atraído interesse de pesquisadores do mundo inteiro é o estudo do cérebro e as doenças que o acometem. Com o envelhecimento da população tornou-se comum o desenvolvimento de desordens degenerativas como o mal de Alzheimer e a doença de Parkinson. A compreensão dos mecanismos que envolvem essas doenças degenerativas exige estudos a fim de encontrar soluções eficazes (RIBEIRO, 2013).

Alguns pesquisadores consideram a neurociência como a ciência do século XXI, pois se propõe a elucidar o funcionamento do cérebro para a compreensão do próprio ser humano, sendo este controlado por esse delicado órgão.

## **2.2. O uso de ratos como biomodelos para doenças neurodegenerativas e de fundo traumático**

Uma grande variedade de espécies, nos dois últimos séculos, serviu de base para o entendimento anatômico, bioquímico, fisiológico e celular dos sistemas neurais. Para Purves (2005), a escolha da espécie estudada depende de suposições sobre a capacidade funcional do animal em estudo. Atualmente, estudos bioquímicos, celulares, anatômicos, fisiológicos e comportamentais continuam a ser conduzidos em uma vasta gama de animais. Uma importante vantagem na adoção do uso de animais é sua relativa facilidade de manipulação e análise genética com a disponibilidade de suas sequências genômicas completas, o que possibilita a pesquisa neurocientífica em níveis molecular, celular, anatômico e fisiológico. Mamíferos, como o rato, são usados com frequência em estudos neurofarmacológicos e comportamentais da função encefálica no adulto (PURVES, 2005).

O animal não humano é usado em todos os campos da pesquisa biológica nos dias de hoje. Porém, é importante que envolva aspectos éticos no campo da investigação. Em seres humanos, por exemplo, existe uma série de requisitos que resguarde a integridade do indivíduo, principalmente quando os experimentos envolvam a simulação de doenças não existentes. Não se pode induzir doenças, é o princípio da não maleficência. Por esse motivo o uso de modelos de doença animal acaba superando essas limitações proporcionando uma investigação mais rápida e menos trabalhosa (FAGUNDES, 2004).

De acordo com a ABCMED (2015), doenças degenerativas ocasionam uma gradual lesão tecidual irreversível, limitando as funções vitais, principalmente as de caráter neurológico. Estas doenças provocam degeneração da estrutura celular e tecidual, podendo evoluir para todo organismo. Com o envelhecimento da população, as doenças degenerativas têm se tornado mais frequentes. No entanto, fatores genéticos e fatores externos como o sedentarismo, favorecem o seu desenvolvimento.

As doenças neurodegenerativas são neuropatias. Alguns exemplos desses problemas são as doenças de Parkinson (DP), de Alzheimer (DA) e de Huntington, sendo incluído nesse quadro a esclerose lateral amiotrófica e demências fronto-temporais, doenças relacionadas ao envelhecimento da pessoa e depende da zona cerebral afetada (GONÇALVES, 2015). O envelhecimento pode ser a causa do surgimento de muitas doenças neurodegenerativas pois é nesse período onde ocorrem danos ao DNA nuclear dos neurônios, aumento do estresse oxidativo e a neuroinflamação crônica (TAVARES *et al*, 2011).

As características do encéfalo o distinguem de outros órgãos, pois o mesmo encontra-se confinado dentro da caixa craniana e com uma vasculatura com junções fechadas. A entrada de grandes moléculas e células circulantes é limitada. De acordo com Matyszak (1998), estímulos com lipopolissacarídeos bacterianos em roedores, por exemplo, induzem uma rápida e elevada invasão de neutrófilos na pele, mas uma resposta limitada e tardia no encéfalo.

Schnell *et al* (1999) comprovaram em estudos com ratos que a lesão mecânica no encéfalo e na medula espinhal desses roedores mostrou uma grande diferença de distribuição de neutrófilos. Enquanto que no encéfalo as células foram observadas nas margens da lesão e em pequena quantidade, na medula espinhal ocorreu intensa inflamação no parênquima medular.

De acordo com Taoka *et al* (1997), os neutrófilos agem como células fagocitadas, mas tudo leva a acreditar que estes podem agravar o processo lesivo durante trauma no tecido neural ou não neural, tanto em humanos quanto em animais de laboratório.

A doença de Parkinson é considerada como um distúrbio neurodegenerativo mais comuns que afeta a população. Atinge o Sistema Nervoso Central causando tremores de repouso, rigidez, ausência de movimento e distúrbios de reflexos posturais, afetando cerca de 10 milhões de pessoas em todo o mundo (HSUEH *et al*, 2018).

Estudos com animais de laboratório, principalmente com ratos, mostram que exercícios físicos melhoram o comportamento de animais com Parkinson. Estudos de Hsueh *et al* (2018) investigaram mudanças no comportamento depressivo, cognitivo, rotacional e de marcha por exercícios após lesões cerebrais em ratos. Foi observado que o tratamento com exercícios voluntários em roda de corrida pode aliviar o comprometimento de comportamentos depressivos e cognitivos nos modelos testados.

### **2.3. Os avanços da craniotomia na medicina**

O avanço nas cirurgias tem ocorrido, nos últimos tempos, devido ao grande salto tecnológico ocorrido na medicina. Tal acontecimento auxiliou no aprimoramento de técnicas e de equipamentos possibilitando a sobrevida dos pacientes.

As doenças neurológicas que necessitam de cirurgia vêm crescendo nas últimas décadas. Segundo estudos de Koizume (2000), a neurocirurgia tem muita importância no sistema de atendimento de urgências e emergências no Brasil. O trauma cranioencefálico (TCE) proporciona várias lesões ao tecido cerebral e às meninges.

De acordo com Darder (2016), a craniotomia pode ser definida como um procedimento neurocirúrgico que envolve a abertura cranial para a realização de procedimentos cirúrgicos no espaço intracraniano. Após a execução do processo, a dura-máter é suturada e a aba do osso é recomposta com placas e parafusos. O retalho pode ser repostado ou substituído após o procedimento com pequenas placas de titânio presas por parafusos. (ABCMED, 2016).

A craniotomia descompressiva (CD), segundo Faleiro (2014) é um procedimento cirúrgico utilizado para a redução da pressão intracraniana. Recentemente, estudos têm mostrado a eficácia da CD em pacientes vítimas de traumatismo cranioencefálico

Experiências *in vivo* de craniotomia permitem uma investigação nos diversos processos celulares do cérebro de mamíferos (RODRÍGUEZ, 2014).

O procedimento é realizado experimentalmente em várias espécies animais, como ratos (Olesen, 1987; Cole et al., 2011), coelhos (Edvinsson, West, 1972), gatos (Navari et al, 1978) e até sapos (Crone, Olesen, 1982) e causa notáveis modificações na microvascularização cerebral que pode ter várias causas. Já em 1972, Edvinsson e West atribuíram os danos ao calor gerado durante o processo de perfuração. Olesen (1987) reconheceu essa possibilidade e também especulou que um componente principal adicional do vazamento vascular após a craniotomia poderia ser devido a uma resposta inflamatória, incluindo metabólitos da ciclo-oxigenase e liberação de histamina, causando alterações na barreira hematoencefálica. Navari e colaboradores (1978) realizaram uma série de experimentos nos quais a exposição atmosférica da superfície do cérebro causada pela craniotomia resultou em perda de CO<sub>2</sub> no tecido, o que resultou em vasoconstrição arteriolar. Apesar desses relatos anteriores e persistentes de lesão cerebral induzida por craniotomia, incluindo os mecanismos sugeridos, o uso do procedimento de craniotomia tornou-se difundido como um controle na pesquisa pré-clínica de injúrias cerebrais e ainda é amplamente utilizado em estudos na neurociência (Cole et al., 2011).

#### **2.4. Os 3R's na Ciência de Animais de Laboratório**

Durante longos anos, a ciência acreditava que os animais não tinham alma e por esse motivo eram incapazes de sentir dor. Porém, bem antes do aparecimento de Charles Darwin, com a teoria da evolução das espécies e a relação homem-primata, já existia a preocupação com a ética no uso de animais (ANDRADE, 2002). As sociedades protetoras dos animais foram e ainda são fortes influencias para que não haja maus tratos em pesquisas científicas.

Nos últimos anos uma grande preocupação ética a respeito do uso de animais foi a questão da senciência. De acordo com Rollin (2010), além da dor física, os animais possuem distresse que nada mais é que um conjunto de sensações compostas por emoções como medo, ansiedade, solidão e tristeza. Nesse sentido, tal posicionamento torna-se um argumento para a existência de posturas que garantam o bem-estar animal em pesquisas.

Para Luna (2008) a dor é um mecanismo de defesa que quando não tratada pode ocasionar severos sofrimentos. Com o avanço da ciência de animais de laboratório, tornou-se importante o cuidado na prevenção e tratamento da dor de animais mantidos em

experimentação. É dever de pesquisadores prover condições para que os animais tenham acesso a anestesia e analgesia e que experimentos severos sejam repensados.

Nesse contexto, os pesquisadores Russel e Burch (1959) lançam o livro *Principles of Humane Experimental Technique*, onde aplicam o conceito de refinamento, redução e substituição (3Rs). Embora tenha sido escrito na década de 50, as ideias dos autores ainda são aplicadas em pesquisa com o intuito de evitar o uso desnecessário e abusivo de animais em experimentação (ANDRADE, 2002).

O preceito dos 3R's exigiu uma reavaliação da maneira como os animais são usados. Dessa forma, antes de iniciar uma pesquisa com animais, deve ser avaliada a sua relevância, conceitos éticos, os benefícios e a justificativa do uso. Além disso, o uso consciente de animais levou os pesquisadores a considerarem o uso de métodos alternativos que podem alcançar o refinamento, redução e a substituição de animais em pesquisas (SCHECHTMAN, 2002).

Embora a maioria dos pesquisadores tenha respeito com os animais envolvidos nas pesquisas ainda há algumas dificuldades em fiscalizar os experimentos em que o uso ético de animais depende da integridade de cada pesquisador (RIVERA, 2001). Nesse sentido algumas instituições foram criadas em todo o mundo a fim de fiscalizar e impulsionar o uso consciente dos animais em pesquisa.

De acordo com Coelho (2012), em 1985 foi assinada na Europa a “Convenção para Proteção dos Animais Vertebrados usados para Propósitos Experimentais e outros Científicos” (ETS123). Já em 2006, ocorreu outra convenção (89/609/EEC) que tornou a regulamentação da experimentação com animais mais rigorosa. Em 2010, a diretiva 2010/63/EU deixou a diretriz ainda mais rígida.

O Conselho Nacional de Pesquisa Americana criou em 1996 o Guia para Uso e Cuidados de Animais de Laboratório. Em 2002 o “Ato do Bem-Estar Animal” (*Animal Welfare Act*) foi criado, com designações gerais dos cuidados de animais (fora do contexto científico). No ano de 2003 ocorreu um *workshop* internacional que atualizou as diretrizes de experimentação, sendo produzido um livro guia (COELHO, 2012).

Autores concordam que o ideal seria a substituição completa de animais em pesquisas biomédicas por métodos comprovadamente eficientes. Tais métodos, antes de serem disponibilizados para pesquisas, passam por avaliações e validações e, para tanto, foram criados comitês específicos e autorizados nos Estados Unidos e Europa que se ocupam em fiscalizar e promover os métodos alternativos. Duas dessas organizações são o Centro

Europeu para a Validação de Métodos Alternativos (ECVAM) e, nos Estados Unidos, o Comitê Coordenador Interinstitucional para a Validação de Métodos Alternativos (ICCVAM) (STOKES; HILL, 2000).

Segundo Schechtman (2002), a ICCVAM funciona sobre os preceitos do *National Institutes of Health* (NIH) dos Estados Unidos, Instituto Nacional de Ciências da Saúde Ambiental (NIEHS), Programa Nacional de Toxicologia (NTP).

O Colégio Americano de Medicina de Animais de Laboratórios (ACLAM) foi fundado em 1957 com o intuito de incentivar a educação, treinamento e pesquisa em medicina em animal de laboratório, além de manter padrões de treinamentos para veterinários envolvidos com pesquisa e emitir certificados (GUIDE FOR THE CARE AND USE OF LABORATORY ANIMALS, 2011).

A Federação de Associações de Ciências de Animais de Laboratório (FELASA) foi fundada em 1978 e representa os interesses na promoção do bem-estar de animais de laboratórios na Europa. A FELASA publica diretrizes, recomendações e documentos sobre questões voltadas aos animais usados em pesquisa (GUILLEN, 2012).

Aliado a essas instituições surge o NC3Rs (*National Centre for the Replacement, Refinement and Reduction of Animals in Research*) que é uma organização nacional do Reino Unido, fundada em 2004, com o objetivo de abordar políticas e mudanças regulatórias para o desenvolvimento de tecnologias abrangentes (SINGH, 2012).

No Brasil, o fato de grande relevância com relação aos cuidados com animais de laboratório foi a aprovação da Lei Arouca em 2008. A lei de autoria do médico e deputado Sérgio Arouca estabelecia a criação do Conselho Nacional de Controle em Experimentação Animal (CONCEA), sendo o órgão mais importante na elaboração das diretrizes éticas em experimentação animal no país. A partir do CONCEA, se torna obrigatória a criação das Comissões de Ética do Uso de Animais (CEUA) nas instituições de pesquisa e ensino no país (COELHO, 2012).

Após a publicação da Lei Arouca, começaram a surgir propostas para a criação de alternativas ao uso de animais em pesquisas. Uma importante iniciativa foi a criação do Centro Brasileiro de Validação de Métodos Alternativos (BraCVAM), vinculado ao Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde (INCQS), uma parceria entre a Fundação Oswaldo Cruz (FIOCRUZ) e a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), cujo acordo de cooperação foi assinado em 2011 (ANVISA, 2011).

Para o pesquisador Presgrave (2010) um dos principais objetivos da BraCVAM é a promoção e divulgação de metodologias alternativas, treinamento e a educação sobre o conceito do bem-estar animal, além da validação de tais métodos.

## 2.5 A substituição de animais utilizados no ensino

O uso de animais em pesquisa e ensino sempre foi muito abrangente, no entanto, problemas de caráter moral trouxeram à tona questões da real necessidade da utilização desses seres vivos. Há cerca de 20 anos o uso de animais tem causado muita polêmica (CANOVA, 2015).

Estima-se que mais de 126 milhões de animais são usados anualmente em pesquisas biomédicas em todo o mundo. Desse total, cerca de 2 a 3% destes animais são usados no ensino e treinamento (BAUMANS, 2005).

Em 2013, Knight constatou que o Brasil estava no 10º lugar no ranking de países que mais utilizam animais em pesquisa e ensino, com um número de 1.169.517 animais em um único ano. O autor relata ainda que as espécies mais usadas em 2013 eram camundongos (59%) e ratos (18%).

De acordo com Guimarães & Mázaró (2004) a tendência no meio científico é seguir as orientações de substituir os modelos animais por técnicas alternativas que já foram certificadas e validadas. Os autores relatam que o aumento do uso de técnicas *in vitro*, modelos computacionais, culturas de células sugerem o emprego do princípio da substituição sugerido há anos pelos pesquisadores Russel e Burch.

Atualmente vem se buscando alternativas na área experimental e, principalmente no ensino para substituir o uso de animais. Porém, segundo Presgrave (2002), a validação de um novo método é um processo demorado podendo demorar dez anos, pois envolve estudos desenvolvidos por vários laboratórios. Presgrave (2002) afirma que o método alternativo deve ser capaz de reproduzir com perfeição e segurança algum estímulo que seria obtido por uma espécie viva.

Embora a utilização de animais seja necessária, tem-se buscado novas alternativas que possam substituir o uso de animais em experimentos, refinar a metodologia e sempre com o objetivo de diminuir a dor ou o desconforto sofrido por eles.

Com esse intuito, a RN 38 foi criada com o objetivo de proibir o uso de animais em atividades didáticas quando não objetivarem desenvolver habilidades psicomotoras.

No ensino de neurociência, por exemplo, já é possível observar o uso de métodos substitutivos. Programas computacionais, *softwares* de animais virtuais, animais em 3D criados com diversos materiais já são uma realidade no ensino (CANOVA, 2015).

O pesquisador, em seu delineamento do projeto, deve prever se há meios da experimentação ser realizada sem o uso de animais. No entanto há uma dependência no uso de animais por parte dos pesquisadores e, por outro lado, existe uma dificuldade em criar alternativas que venham a substituir os modelos existentes. Outro ponto é que as próprias leis que tentam inibir concordam com o uso dos animais indiretamente, mesmo que os coloque como última alternativa (SEELIG, 2007).

A sociedade se questiona do caráter ético a esse respeito e busca por metodologias práticas que possam vir a desenvolver, validar e utilizar procedimentos alternativos ao uso de animais de laboratório (RODRIGUES, 2011).

O cientista James Ferguson (1710-1776) teria sido o precursor no que se hoje conhece como método alternativo, pois usava outros métodos em suas pesquisas. Mas foi apenas na década de 60 que o conceito de substituição a animais de laboratório ganhou proporção com o surgimento da *Humane Research Trust*. A instituição financiava pesquisas que não usassem animais (ROWAN; ANDRUTIS, 1990). Porém, segundo os pesquisadores, somente nos anos 80 o interesse em substituir animais se fortaleceu e as legislações incorporaram o conceito dos 3Rs.

O que se acompanha nos tempos atuais é uma árdua batalha travada na tentativa de validar métodos alternativos, um processo lento que pode ultrapassar 10 anos para validação, além de ser necessário estudos de avaliações inter e intra laboratoriais (HENRIQUES; SAMPAIO, 2002).

Para Jukes e Chiui (2003) a implementação de métodos alternativos nas instituições de ensino é uma questão de tempo, visto que há uma pressão exercida pela sociedade que luta pelo bem-estar animal.

Em 2008, o Brasil aprovou a Lei 11.794/08 que normatiza o uso de animais em aulas práticas. A regulamentação da lei, mediante o Decreto 6.899/09, exige a adequação das instituições de ensino superior (IES) de forma imediata. Nesse contexto, cabem as Comissões de Ética no Uso de Animais (CEUA) de cada instituição controlar toda atividade de ensino e de pesquisa.

O avanço tecnológico tem permitido o desenvolvimento de várias ferramentas que podem ser adotadas em atividades específicas, garantindo qualidade no ensino e redução na

quantidade de animais usados. Sendo os métodos alternativos defendidos pela legislação nacional, através do inciso II, art. 2º do Decreto 6.899/09, que os define como procedimentos que substituam ou reduzam o número de animais (RODRIGUES, 2011).

Cursos de Medicina, Medicina Veterinária, Odontologia, Farmácia, Bioquímica, Psicologia, Biologia, Nutrição, Enfermagem necessitavam de aulas práticas que fossem baseadas na execução de experimentos, como a reação do organismo a fenômenos fisiológicos e comportamentais a partir de administração de substâncias. Segundo Canova (2015), em muitos casos, essa prática utilizando animais, pode ser substituída por alternativas como vídeos ou simuladores. O autor indica um material desenvolvido pela Universidade de Utah (USA) que apresenta alternativas para aulas de biologia celular, genética e neurociência.

É possível ao aluno solicitar a objeção de consciência quando houver conflito entre as suas participações nas aulas e seus direitos individuais. Nesse contexto, tal objeção estimula ainda mais a adoção de métodos alternativos (RIBAS, 2012).

Atualmente, existem alguns métodos já validados que podem ser empregados como alternativas ou podem substituir o uso de animais em sala de aula. Dentre os métodos alternativos encontram-se a cultura de células e tecidos, simulações de computadores e bioinformática, tecnologia do DNA recombinante e nanotecnologia. Já como modelos substitutivos encontram-se os programas computadorizados, realidade virtual, vídeos interativos, manequins específicos, investigação *in vitro* (TRÉZ, 2010).

O uso de modelos, manequins e simuladores é uma importante alternativa que permite o treinamento prático do profissional. Os modelos existentes são de fácil compreensão. No entanto, os manequins já são representações de animais que foram desenvolvidos para treinamento de práticas clínicas e os simuladores são ferramentas para treinamento clínico cirúrgico e prática de cuidados, podendo destacar os manequins computadorizados, capazes de interagir.

Dentre os manequins disponíveis para ensino, existe o rato de policloreto de vinila (PVC) que é um modelo/simulador desenvolvido para práticas cirúrgicas e aprendizado de técnicas microcirúrgicas, possibilitando a prática de até 25 tipos diferentes de técnicas de microcirurgia. O rato de PVC tem 30 cm de altura por 20 cm de largura, pesa 1 kg, com estruturas internas, como veia jugular, artéria carótida, traqueia, rim, bexiga, veias cava, porta e renal, aorta abdominal com artéria renal e lombar, semelhante ao animal vivo (GRUBER; DEWHURST, 2004). Com o auxílio de um CD-ROM, ele simula a temperatura corpórea, o sistema vascular e ainda a administração de drogas anestésicas, que podem ser monitoradas.

Outro manequim utilizado por alunos de Medicina Veterinária é o DASIE (*Dog Abdominal Surrogate Instructional Exercise*), o qual simula cirurgias abdominais (HOLMBERG; COCKSHUTT, 1994).

Quanto a simuladores, existe o POP (*Pulsatile Organ Perfusion*) que ajuda em treinamentos de cirurgias laparoscópicas e toracoscópicas. De acordo com Magalhães (2006), esse manequim foi criado na Áustria e simula o suprimento sanguíneo de órgãos.

A tecnologia tem permitido realizar uma série de procedimentos em salas de aula com o objetivo de substituir o uso de animais. Na educação, a internet e os *softwares* disponíveis em CD ROM e DVD desempenham um poderoso papel. Para dissecações virtuais e experiências em bem equipados laboratórios, os estudantes podem executar performances na tela ou acessar simuladores de realidade virtual de técnicas clínicas com facilidades táteis.

Com os avanços tecnológicos, os programas de interação multimídia podem integrar um laboratório virtual, imagens fotográficas e gráficos em 3D, vídeos e informações textuais que aumentam a qualidade e a oportunidade de aprendizado. Os *softwares* foram criados e aprovados por professores e profissionais para facilitar a visualização de estruturas e processos, e aumentar a capacidade de compreensão dos estudantes (MAGALHÃES, 2006).

A impressão 3D ou manufatura aditiva se caracteriza pela capacidade de fabricar objetos por meio de adição de camada por camada de materiais a partir de um modelo previamente desenhado tridimensionalmente. A produção é automatizada e a presença humana ocorre apenas para a adição de insumos. Os materiais mais usados são o plástico moldado, resinas, pós metálicos e pasta cerâmica (ZAPAROLLI, 2019).

Ao observar o avanço do uso da impressora 3D, depara-se com os benefícios que a tecnologia traz para a área de saúde. Segundo Zaparolli (2019) tais impressoras já estão sendo empregadas na produção de modelos que auxiliam em cirurgias.

A impressão 3D está cada vez mais especializada e já é possível o desenvolvimento de próteses com as medidas exatas de cada pessoa. As dimensões de cada estrutura óssea são confeccionadas através de softwares de modelagem 3D e a partir daí é feita a impressão. No entanto, é necessária precisão na modelagem e os materiais utilizados devem ser os mesmos usados em próteses, principalmente o titânio (ALECRIM, 2016).

Estudos desenvolvidos nos Estados Unidos mostram que é possível a produção de músculos, cartilagens e ossos através da impressão 3D. Embora não sejam idênticos aos órgãos do corpo humano, apresentam resistência, flexibilidade e chances reduzidas de rejeição

pelo organismo. Pesquisas comprovam que os tecidos sobrevivem no corpo podendo continuar se desenvolvendo após implantado (ALECRIM, 2016).

Quanto ao filamento utilizado na impressão 3D, o que se observa é um avanço que acompanha o desenvolvimento da tecnologia. Os filamentos se diversificam entre as características e a escolha de cada projeto dependendo da área de atuação.

Um filamento bastante comum e utilizado na impressão 3D é o ABS (Acrilonitrila Butadieno Estireno). Derivado do petróleo possui alta resistência e durabilidade. Outro filamento bastante utilizado é o PLA, por ser biodegradável e de origem vegetal. Não necessita de aquecimento da mesa para a impressão e nem altas temperaturas para extrusão. Seguindo a linha de filamentos mais utilizados, existe o Filamento Flexível ou Flex, que é constituído por um material maleável e flexível, sendo ideal para peças que exijam movimento. Um filamento considerado nobre na impressão 3D é o PETG XT, que é de alta resistência mecânica, química e tolera altas temperaturas. O filamento Tritan HT é o mais resistente e com maior dureza para utilização em impressão 3D sendo mais durável e flexível do que o PLA e o ABS (3DFILA, 2018).

A Figura abaixo mostra de forma resumida, o processo de impressão 3D.

**Figura 1:** Esquema da manufatura em impressão 3D.



Fonte: Revista Pesquisa FAPESP, n 276, 2019.

Sendo assim, observa-se que a substituição de animais em pesquisas e no ensino tem acontecido gradualmente e a cada dia novas metodologias podem ser empregadas para garantir que um menor número de animais seja utilizado.

### **3. OBJETIVOS**

#### **3.1. Objetivo geral**

Desenvolver um modelo substitutivo de rato para o treinamento em procedimentos de craniotomia.

#### **3.2. Objetivos específicos**

- Confeccionar um modelo de rato em impressora 3D que possa ser utilizado no treinamento de procedimentos em craniotomia;
- Elaborar um simulador que possa substituir o treinamento de craniotomia em rato com o máximo de fidedignidade no procedimento;
- Propor um simulador de craniotomia em rato de baixo custo e desenvolvido em indústria nacional;
- Contribuir para a substituição de animais utilizados em ensino.

### **4. MATERIAL E MÉTODOS**

#### **4.1. Estudo de viabilização de patente**

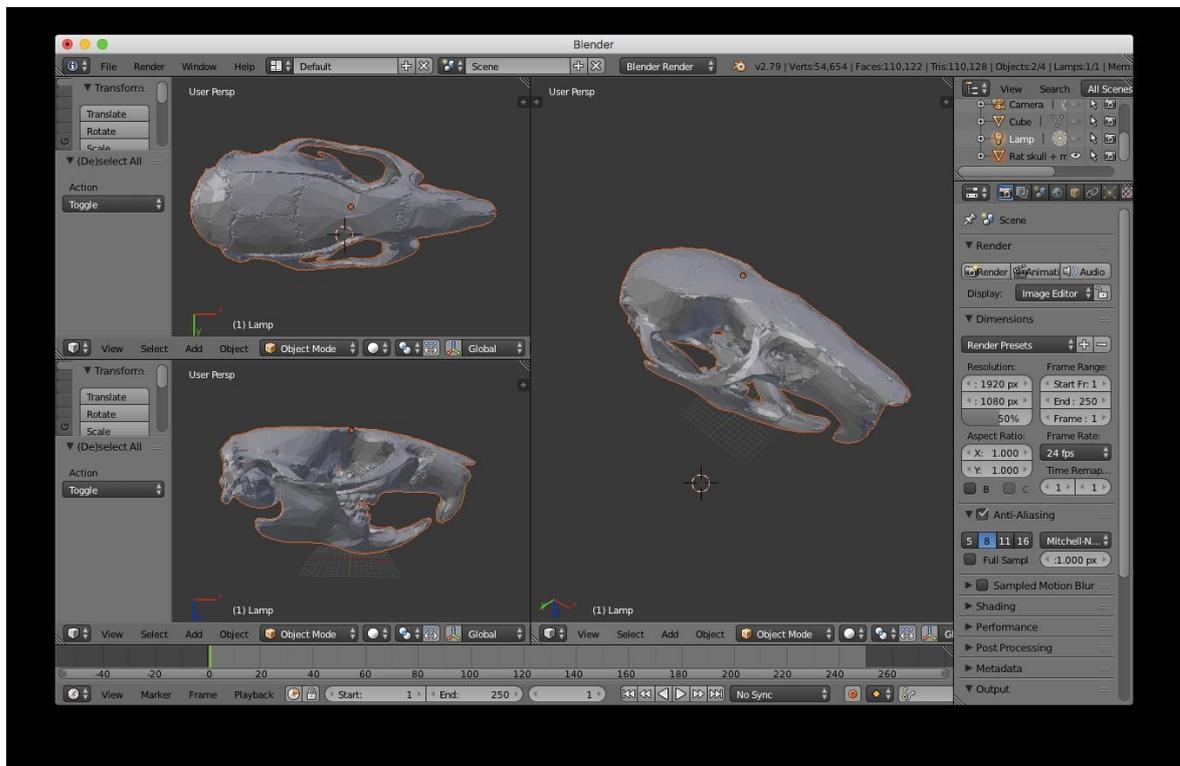
A Lei nº 9.279 regulamenta os direitos de propriedade industrial no país e norteia a inscrição de patentes de produtos e técnicas inovadoras. Como o modelo substitutivo proposto se trata de um simulador não existente no mercado internacional ou nacional para aquisição e uso em procedimentos de neurociências, este projeto foi apresentado ao Núcleo de Inovação Tecnológica da FIOCRUZ (NIT/FIOCRUZ) para avaliação da viabilidade da patente e procedimentos de registro. O pedido foi encaminhado a Coordenação de Gestão Tecnológica GESTEC/VPPIS/FIOCRUZ, a qual respondeu positivamente ao andamento do processo (ANEXOS I e II). Por esse motivo, este projeto atende ao princípio da confidencialidade,

onde todos que foram submetidos a avaliação do modelo, assinaram um termo de compromisso se comprometendo a manter o sigilo sobre todas as informações contidas no protótipo.

## 4.2. Confeção do simulador

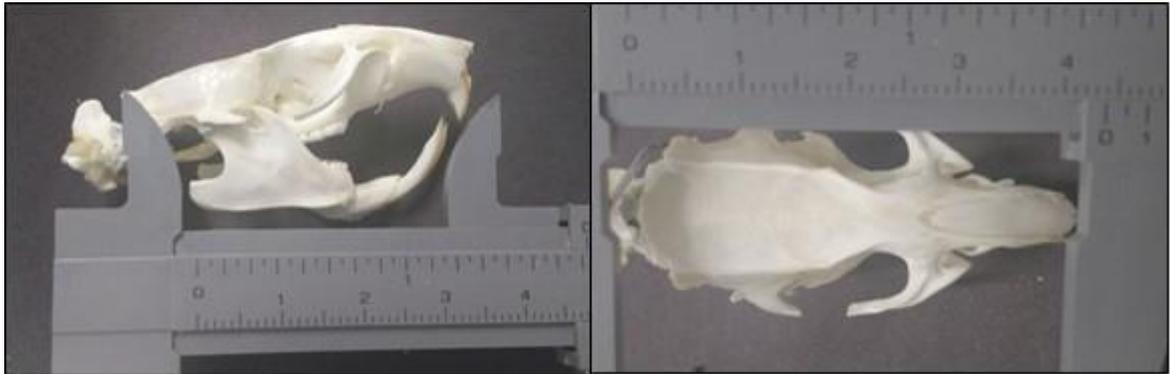
Para a modelagem da impressão em 3D foi utilizado o *software* Blender (*Freeware*) (Figura 2) que se baseou na estrutura do crânio de rato adulto macho taxidermizado, com medidas médias de 4,5cm de comprimento total, 3,0cm de comprimento da mandíbula, largura de 1,2cm e 2mm de espessura, procedente de eutanásia para descarte da colônia, conforme previsto na licença CEUA/FIOCRUZ LW-13/15 referente ao protocolo 51/14-4 emitido para o Serviço da Criação de Roedores e Lagomorfos do ICTB/FIOCRUZ (Figura 3). Foram utilizados 5 ratos machos, com idades de 8 semanas.

**Figura 2:** Modelagem digital do crânio de rato *Wistar* por meio do *software* Blender (*Freeware*).



Fonte: Arquivo pessoal, 2017.

**Figura 3:** Crânio de rato *Wistar* macho, taxidermizado.



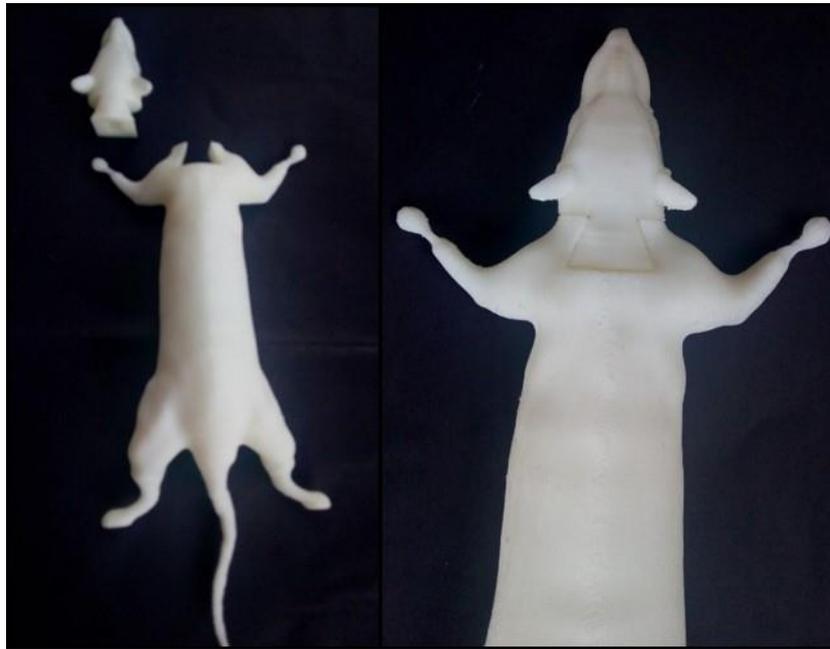
Fonte: Arquivo pessoal, 2017.

O protótipo do simulador proposto foi confeccionado a partir de impressão 3D, em parceria com a empresa 3D Rio (Rio de Janeiro), utilizando o monofilamento ABS (acrilonitrila butadieno estireno), em cor branco marfim. A escolha deste filamento foi baseada na proximidade de resistência com o material ósseo.

Para permitir que o usuário visualize a proximidade do cérebro durante a incisão, o arcabouço do crânio em 3D foi construído em espessura semelhante à espessura encontrada em crânios de ratos adultos e preenchido com material gelatinoso (base em PVA, borato de sódio e corante alimentício) simulando o cérebro. O que permite que o usuário possa visualizar o material vazando, caso ultrapasse o limite pretendido com a técnica. Para um melhor acabamento, o olho foi modelado com o mesmo material gelatinoso pintado com esmalte para unhas da cor vermelho. As vibrissas foram feitas com linha branca de costura, coladas ao focinho do modelo com cola branca.

A confecção da cabeça em separado e encaixada ao corpo do rato foi concebida de forma a facilitar a troca de cabeças já utilizadas no procedimento, mantendo assim o corpo reutilizável (Figura 4). O simulador será fornecido em formato de kit contendo 1 corpo e 5 cabeças avulsas encaixáveis ao corpo.

**Figura 4:** Crânio e corpo do simulador em encaixe.



Fonte: Arquivo pessoal, 2019.

#### **4.3. Teste do simulador**

Para avaliar a eficácia e eficiência do simulador no treinamento em craniotomia de ratos foram convidados 4 pesquisadores que realizam este procedimento em ratos nas suas rotinas experimentais. Os pesquisadores realizam os experimentos no Instituto Oswaldo Cruz da FIOCRUZ e se voluntariaram a realizar os testes utilizando os mesmos equipamentos que utilizam para craniotomia em ratos. Os testes foram registrados em filme e fotos.

#### **4.4. Questionário aplicado aos usuários voluntários**

Após o teste do protótipo do simulador, aos mesmos usuários foi aplicado questionário abordando aspectos sobre a eficiência do uso do modelo e proporcionando um campo para comentários com sugestões para refinamento do simulador. O questionário foi elaborado com 6 questões sobre: percepção do uso, desempenho, resistência do material, percepção do usuário sobre métodos substitutivos (APÊNDICE I).

Os participantes também assinaram um Termo de Consentimento Livre Esclarecido (TCLE) e Termo de Sigilo para a proteção da ideia (APÊNDICE II e III).

## **5. RESULTADOS**

### **5.1. Resultados dos testes e questionários aplicados aos usuários voluntários**

O primeiro contato dos participantes com o protótipo foi positivo em relação à aparência do modelo. O corpo e alguns detalhes como os olhos vermelhos e vibrissas deram uma impressão realista ao manequim, segundo a opinião verbal inicial de todos os usuários.

Quando avaliados os questionários respondidos, em relação à percepção do uso do protótipo, 3 usuários responderam que este era muito semelhante ao real e 1 respondeu que o protótipo se aproxima ao tamanho real do rato (Figura 5a).

Uma observação importante relatada pelos pesquisadores foi com relação à poeira que desprendia do crânio do protótipo durante o processo de incisão. Todos foram unânimes em confirmar que o mesmo ocorre em animais vivos.

Em relação ao desempenho, apenas 1 pesquisador relatou dificuldades no uso do protótipo, pois este utiliza estereomicroscópio na sua rotina experimental, o que facilita a visão do campo a ser perfurado. Um outro pesquisador sugeriu verbalmente o uso do simulador com auxílio de uma lupa para melhor visualização do campo a ser perfurado, diminuindo o risco de cortes muito profundos (Figura 5b).

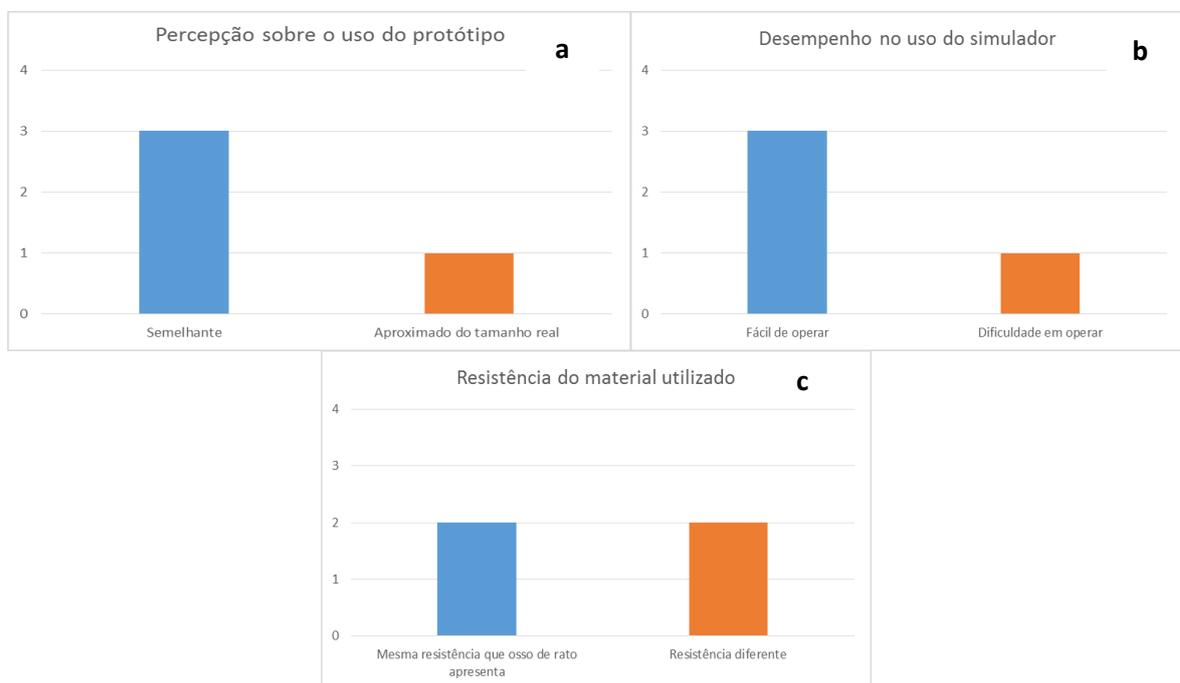
Quanto à resistência do material, o protótipo, na opinião de metade dos usuários, se assemelha muito ao animal mais velho devido a sua resistência. Porém, em alguns pontos onde foram feitas as incisões, a espessura foi ainda mais espessa do que a do animal vivo, ocasionando mais resistência e maior dificuldade para a realização da incisão. A outra metade dos usuários voluntários acharam o modelo mais resistente que o animal, além da camada craniana ser mais espessa do que a do animal vivo. Animais mais jovens, segundo os pesquisadores, possuem o osso do crânio menos resistente do que de ratos mais velhos (Figura 5c).

Foi estimulado que os usuários aprofundassem a incisão para a visualização da substância que simula o cérebro. Quando alcançaram essa parte do manequim, pode-se observar que a solução não extravasa pela abertura, porém foi possível notar quando termina a camada que simula o osso do crânio e atinge o que seria o cérebro, o que atinge o objetivo do

simulador ao demonstrar ao usuário a profundidade correta para realização de uma boa craniotomia.

Já à percepção do usuário sobre métodos substitutivos ao uso de animais, os pesquisadores concordaram que estes são meios eficientes para o treinamento de alunos. Citaram, inclusive, verbalmente que, em caso de sua utilização em técnicas operatórias, os modelos auxiliam na capacitação dos usuários e evitam que muitos animais sejam submetidos à eutanásia por conta de procedimentos realizados de forma errada.

**Figura 5:** Resultados dos questionários aplicados aos usuários sobre o uso do simulador.



Quanto aos comentários adicionais e sugestões para refinamento do modelo, houve as seguintes sugestões:

- A melhoria da impressão do crânio diminuindo a espessura e resistência do osso para torná-lo mais próximo do real;

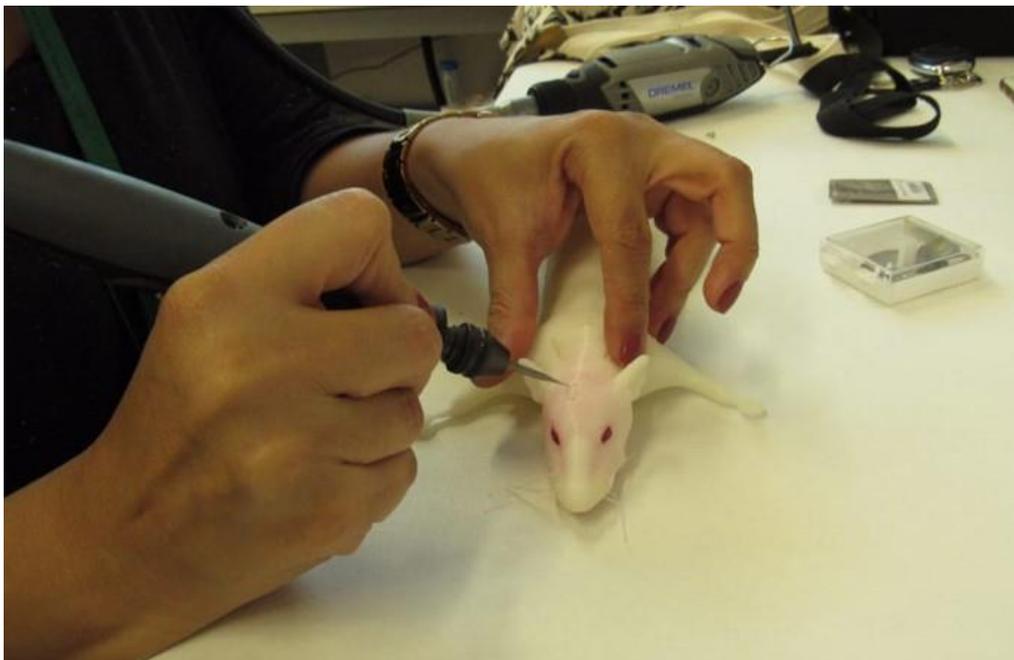
- A irrigação simultânea do crânio do protótipo com soro fisiológico durante o procedimento, à semelhança do que é feito no procedimento de rotina. Segundo os pesquisadores, inclusão desta instrução no uso do simulador refinaria o aprendizado da técnica de craniotomia realizando o treinamento da mesma forma que a técnica é realizada em ratos;

- O realce das marcas de suturas cranianas para que pudessem servir de referência estereotáxicas;
- O uso do simulador com auxílio de uma lupa para melhor visualização do campo a ser perfurado, diminuindo o risco de cortes muito profundos;
- Modificação da posição das patas dianteiras do modelo para trás, da mesma forma que as patas de ratos ficam posicionadas. Segundo o pesquisador, dessa forma não atrapalharia na hora de fixar o animal;
- Abertura de boca do simulador para o encaixe no aparelho estereotáxico.

De uma forma geral, a opinião dos voluntários foi de que o modelo é bem realista, de ótima qualidade no design e no material. Segundo estes, o simulador demonstrou-se uma ótima alternativa no treinamento da craniotomia em ratos, visto que durante o procedimento, muitos animais são - submetidos à eutanásia por conta de incisões malfeitas. Na visão dos pesquisadores, o treinamento em um modelo substitutivo vai capacitar os pesquisadores e proporcionar um menor número de óbitos colaborando com o que se preconiza o princípio dos 3Rs, onde se busca reduzir e, principalmente, refinar o uso de animais.

As Figuras 6, 7 e 8 demonstram o teste realizado com os usuários voluntários.

**Figura 6:** Teste realizado com o protótipo do simulador de craniotomia em ratos - Usuário A.



Fonte: Arquivo pessoal, 2019.

**Figura 7:** Teste realizado com o protótipo do simulador de craniotomia em ratos - Usuário B.



Fonte: Arquivo pessoal, 2019.

**Figura 8:** Teste realizado com o protótipo do simulador de craniotomia em ratos - Usuário C.



Fonte: Arquivo pessoal, 2019.

## 5.2. Elaboração de Manual do Usuário

Após a aplicação dos testes e por sugestão do NIT/FIOCRUZ, percebemos a importância de o simulador vir acompanhado de um manual de instruções e realizamos a elaboração deste para acompanhar o kit. O manual foi feito apresentando informações relevantes e instruções para melhor utilização do simulador (APÊNDICE IV).

## 6. DISCUSSÃO

Segundo a Lei Arouca, uma experiência não pode ser realizada em animais, ainda que para fins didáticos ou científicos, quando existirem recursos alternativos. Os métodos alternativos são uma forma de substituir, reduzir ou refinar o uso de animais em pesquisa e no ensino.

Atualmente, no Brasil, existem 24 métodos alternativos reconhecidos pelo CONCEA. De acordo com a Resolução Normativa 18/2014, esses métodos encontram-se validados por centros internacionais, seguindo o Guia 34 da OECD, além de possuírem aceitação regulatória internacional (BRASIL, 2019).

Estudos de Baumans *et al* (2005) mostram que mais de 126 milhões de animais vertebrados e invertebrados são utilizados anualmente em pesquisas biomédicas, em testes toxicológicos e no treinamento de ciências em todo o mundo.

O uso de técnicas de ensino e treinamento tem aumentado consideravelmente nos últimos anos. Tudo isso, segundo De Boo (2008), é por conta da crescente preocupação e reconhecimento da senciência animal. Tais técnicas abrangem diversos modelos e métodos, incluindo modelos anatômicos e de treinamento cirúrgico (KNIGHT, 2013).

Segundo Carniatto (2017) a pesquisa realizada no ensino superior é fundamental para preparar estudantes para o desenvolvimento de estudos científicos em laboratórios. O autor acredita que recursos alternativos devem ser desenvolvidos em todas as esferas para que se atenda às necessidades de cada universidade. A tendência global é que nos próximos anos o número de animais utilizados em pesquisa e no ensino reduza e a utilização de recursos válidos e aprovados pela comunidade acadêmica estarão aptos a serem aplicados na comunidade científica.

Para Smeak (1999) o uso de simuladores tem diferentes vantagens em relação ao uso de animais de laboratório ou mesmo cadáveres. Os simuladores permitem a prática repetitiva e isto ajuda a reforçar as habilidades motoras, aumentar a confiança e a eficiência.

Para estudos invasivos e treinamentos em técnicas cirúrgicas existem atualmente no mercado, modelos que podem ser utilizados. Segundo Presgrave (2012), o rato de silicone pode ser uma alternativa para treinamentos na administração oral, intravenosa e intraperitoneal. O modelo simula a textura e a resistência do animal, além de conter um líquido simulando sangue no que seriam as veias da cauda.

No entanto, o rato de silicone é fabricado e comercializado por outros países, fato que eleva o seu custo e sua manutenção dificultando a aquisição de modelos substitutivos em uma quantidade satisfatória para utilização no ensino, pois excede o orçamento de muitas instituições públicas.

O custo para confecção do simulador proposto neste trabalho foi de R\$ 350,00 (incluindo o corpo e as três cabeças), pois não foi paga a modelagem em software do modelo. Comparando ao valor do simulador (nome do rato da KOKEN ®), que custou ao ICTB R\$ 3.200,00, o modelo aqui proposto demonstra ser uma alternativa viável para aquisição por instituições públicas de pesquisa e ensino e pode ter seu custo diminuído, caso seja realizada a produção em larga escala do modelo. De acordo com o site de venda do rato da KOKEN, o modelo foi descontinuado, estando disponível para a venda apenas a cauda e o sangue simulado. A empresa não informa o motivo de sua retirada do mercado.

Nos estudos de Balcombe (2000), o autor afirma que existem mais métodos substitutivos para serem utilizados no ensino do que na pesquisa. E entres esses métodos, quase todos podem ser empregados com êxito. Já na pesquisa, os modelos exigem maiores detalhes para que só então possam substituir os animais.

Porém, as pesquisas devem continuar avançando em busca de modelos substitutivos e, dessa forma, ajudar os cientistas a desenvolver métodos alternativos que minimizem ou exterminem o uso de animais (DANESHIAN et al., 2011, MURTHY, 2013).

Por outro lado, de acordo com Schiffelers et al. (2012) as novas iniciativas enfrentam inúmeras dificuldades para serem aceitas e validadas. As tentativas para o uso de recursos alternativos podem ser uma consequência de falta de informação dos professores a respeito da legislação e os próprios preceitos éticos da experimentação animal (MELGAÇO et al., 2011).

Sendo assim, os métodos substitutivos empregados para o treinamento de uma determinada técnica são desenvolvidos com o propósito de capacitar as habilidades dos

pesquisadores. Greif et al (2003) afirmam que existem inúmeros manequins e simuladores para o treinamento das mais variadas técnicas.

O modelo apresentado é uma proposta para substituição do rato no treinamento da craniotomia, refinamento de técnica pelo pesquisador e consequente redução no número de ratos para estudos que necessitam acessar o cérebro. Sabe-se que durante a pesquisa, antes de estarem preparados para realizar a técnica de craniotomia, é comum que o pesquisador inexperiente ultrapasse a cobertura craniana e atinja o cérebro do animal, causando danos irreversíveis ou mesmo o óbito.

O protótipo apresentado no presente trabalho é o primeiro método substitutivo para treinamento da prática e tem como objetivo preparar alunos e pesquisadores na habilidade de realizar uma boa craniotomia antes de usarem um rato vivo.

## **7. CONCLUSÃO**

Ao analisar as respostas dos voluntários no teste do protótipo, pode-se concluir que, de acordo com estes, o simulador apresenta semelhanças com o rato em tamanho, cor e peso. Durante o processo de craniotomia, não ocorreram intercorrências e o desempenho do simulador foi satisfatório.

Nesse sentido, após avaliar as observações apresentadas, pode-se concluir que o simulador pode substituir ratos vivos em treinamentos de craniotomia, desde que para isso, sejam realizados alguns ajustes na elaboração do simulador, refinando ainda mais e garantindo um simulador eficiente.

Dessa forma, concluímos também que, dentro da proposta de discussão e implantação de um modelo simples e de baixo custo, o protótipo é uma opção que pode ser adotada por instituições de ensino e pesquisa.

## **8. PERSPECTIVAS**

Para seguir as orientações propostas pelos pesquisadores que participaram da avaliação do protótipo, o simulador será reencaminhado à empresa 3D Rio para realização dos ajustes necessários. Após o parecer final do Núcleo de Inovação Tecnológica da FIOCRUZ (NIT/FIOCRUZ), o modelo será submetido a registro e poderá ser produzido e fornecido para instituições interessadas em utilizar o simulador.

## **APÊNDICES**

**APÊNDICE I**  
**QUESTIONÁRIO APLICADO AOS VOLUNTÁRIOS SOBRE A UTILIZAÇÃO DO**  
**PROTÓTIPO DE MANEQUIM DE RATO EM 3D DESENVOLVIDO PARA**  
**ESTUDOS DE CRANIOTOMIA COMO MÉTODO SUBSTITUTIVO**

**1 – Na utilização do protótipo, qual foi a percepção quando comparado com o crânio verdadeiro de rato?**

- a) Muito semelhante ao real
- b) Pouco semelhante ao real
- c) Outro \_\_\_\_\_

**2 - Como foi o desempenho do modelo substitutivo no treinamento de craniotomia?**

- a) Sem intercorrências.
- b) Dificuldades na realização do procedimento.
- c) Outro \_\_\_\_\_

**3 - Como foi a avaliação da resistência do modelo substitutivo?**

- a) Semelhante ao osso do crânio de rato.
- b) Mais resistente que o osso do crânio de rato.
- c) Menos resistente que o osso do crânio de rato.
- d) Outro \_\_\_\_\_

**4 - Qual foi a avaliação sobre o emprego de os métodos substitutivos em treinamentos de técnicas operatórias?**

- a) Necessários e úteis.
- b) Não substituem os animais.
- c) Outro \_\_\_\_\_

**5 - O modelo utilizado poderia substituir os ratos vivos no treinamento em craniotomia?**

- a) Totalmente
- b) Parcialmente
- c) Nunca

**6 - O que poderia ser melhorado no modelo apresentado?**

---

---

---

---

---

---

---

---

## APÊNDICE II

### TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

#### Resolução 510/2016 CNS

O Sr.(a) está sendo convidado(a) a participar do projeto de pesquisa intitulado “PROPOSTA PARA O DESENVOLVIMENTO DE UM MODELO DE RATO (*Rattus norvegicus*) PARA TREINAMENTO NO PROCEDIMENTO DE CRANIOTOMIA”, que está sendo desenvolvido pela discente do Mestrado Profissional em Ciência em Animais de Laboratório, do Instituto de Ciência e Tecnologia em Biomodelos (ICTB), Valéria Cristina Lopes Marques e seus orientadores Klena Sarges Marruaz da Silva e Carlos Alberto Muller. O objetivo desse projeto é desenvolver um modelo substitutivo de ratos para a utilização no ensino de craniotomia em ratos aos alunos de cursos de pós-graduação em ciências da saúde e neurociências.

Sua participação na pesquisa consistirá apenas em responder a um questionário. Este Termo de Consentimento será obtido pelos próprios pesquisadores após breve explicação sobre o estudo, para que somente depois de sua assinatura lhe seja apresentado o questionário. Sua participação não é obrigatória. A qualquer momento você pode desistir de participar e retirar seu consentimento. Sua recusa não trará nenhum prejuízo em sua relação com o pesquisador ou com qualquer instituição. Em nenhum momento você será identificado. Você não terá nenhuma despesa ou ganho financeiro por participar da pesquisa. Os riscos relacionados com sua participação são mínimos, uma vez que não há identificação. Você é livre para deixar de participar da pesquisa a qualquer momento sem nenhum prejuízo ou coação. Os benefícios relacionados com a sua participação são que, após a conclusão desse estudo, poderemos compreender melhor os desafios enfrentados pelos profissionais no exercício de suas atividades.

Para realizar o estudo será necessário que o(a) Sr.(a) se disponibilize a testar o modelo substitutivo e participar do questionário, previamente agendadas a sua conveniência. Os riscos da sua participação nesta pesquisa são mínimos, em virtude das informações coletadas serem utilizadas unicamente com fins científicos, sendo garantidos o total sigilo e confidencialidade, através da assinatura deste termo, o qual o(a) Sr.(a) receberá uma cópia.

O(a) Sr.(a) terá o direito e a liberdade de negar-se a participar desta pesquisa total ou parcialmente ou dela retirar-se a qualquer momento, sem que isto lhe traga qualquer prejuízo com relação ao seu atendimento nesta instituição, de acordo com a Resolução CNS nº466/12 e complementares.

Para qualquer esclarecimento no decorrer da sua participação, estarei disponível através dos telefones: (21)31948486. Em caso de dúvidas referentes aos aspectos éticos desta pesquisa poderei contatar, o Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos (CEP) do Instituto Oswaldo Cruz. Avenida Brasil 4365, Manguinhos, Rio de Janeiro/RJ, CEP – 21040-

360, telefone (021) 38829011. Para obter informações sobre esta pesquisa e/ou sobre a sua participação, através dos telefones 4009-2804, 4009- 2805. Desde já agradecemos!

Eu \_\_\_\_\_(nome por extenso) declaro que após ter sido esclarecido (a) pelos pesquisadores, lido o presente termo, e entendido tudo o que me foi explicado, concordo em participar da Pesquisa intitulada “PROPOSTA PARA O DESENVOLVIMENTO DE UM MODELO DE RATO (*Rattus norvegicus*) PARA TREINAMENTO NO PROCEDIMENTO DE CRANIOTOMIA”.

Rio de Janeiro, \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 20\_\_\_\_.

Nome por extenso

Instituto de Ciência e Tecnologia em Biomodelos (ICTB)

Tel:

e-mail:

\_\_\_\_\_

Assinatura do participante

\_\_\_\_\_

Assinatura do Pesquisador ou pesquisadores

### APÊNDICE III

#### Termo de Sigilo para a proteção da ideia

Considerando a apresentação à banca examinadora, em 21 de junho de 2018, dos resultados da pesquisa intitulada “Proposta para o desenvolvimento de um modelo de rato (*rattus norvegicus*) para treinamento no procedimento de craniotomia” de autoria de Valéria Cristina Lopes Marques e sob orientação da Dra. Klena Sarges Marruaz da Silva e coorientação do Dr. Carlos Alberto Muller;

Considerando que a banca examinadora teve como integrantes:

Dra. Alessandra de Almeida Ramos (ICTB/Fiocruz) – Presidente  
Dr. Octavio Augusto França Presgrave (INCQS/Fiocruz) – Titular  
Dr. Bruss Rebouças Coelho Lima (UFRJ) – Titular  
Dr. Alcides Pissinatti (Centro de Primatologia do Rio de Janeiro – CPRJ) – Suplente  
Dr. Luiz Ricardo Berbert (ICTB/Fiocruz) – Suplente

Considerando que o conteúdo da tese em questão foi encaminhado à Coordenação de Gestão Tecnológica da Fundação Oswaldo Cruz e, então, analisado por esta, a fim de se verificar a pertinência da patenteabilidade dos resultados relacionados ao mesmo;

Declaro que me comprometo em manter sob absoluto sigilo todas as informações contidas neste teste de protótipo, referente a esta dissertação, não divulgando, de qualquer forma, a terceiros, bem como me comprometo a não utilizar as informações em questão senão para análise do trabalho a ser apresentado.

Rio de Janeiro \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_  
NOME:

CPF:

## APÊNDICE IV

### MANUAL DE INSTRUÇÕES



#### **Simulador de rato para treinamento de craniotomia**

##### APRESENTAÇÃO DO KIT

Antes de estarem preparados para realizar a técnica de craniotomia, é comum que o pesquisador inexperiente ultrapasse a cobertura craniana e atinja as meninges e/ou cérebro, causando danos irreversíveis ou mesmo o óbito do animal.

O simulador Crânio Kit Animal foi desenvolvido para realizar a substituição do rato no treinamento da craniotomia, proporcionando o refinamento de técnica pelo pesquisador e consequente redução no número de ratos para estudos que necessitam acessar o cérebro.

O simulador Crânio Kit Animal foi desenvolvido para o treinamento de pesquisadores e estudantes de pós-graduação no aprendizado da craniotomia e apresenta-se como alternativa ao uso de animais no treinamento deste procedimento.

O Kit é composto por 3 crânios e um corpo confeccionados em material ABS por impressão 3D. Cada crânio é preenchido por uma substância gelatinosa vermelha que pretende simular o cérebro do animal, permitindo assim uma melhor visualização dos limites

atingidos durante a técnica e proporcionando um refinamento da técnica de craniotomia, antes que esta seja realizada em ratos para procedimentos experimentais.

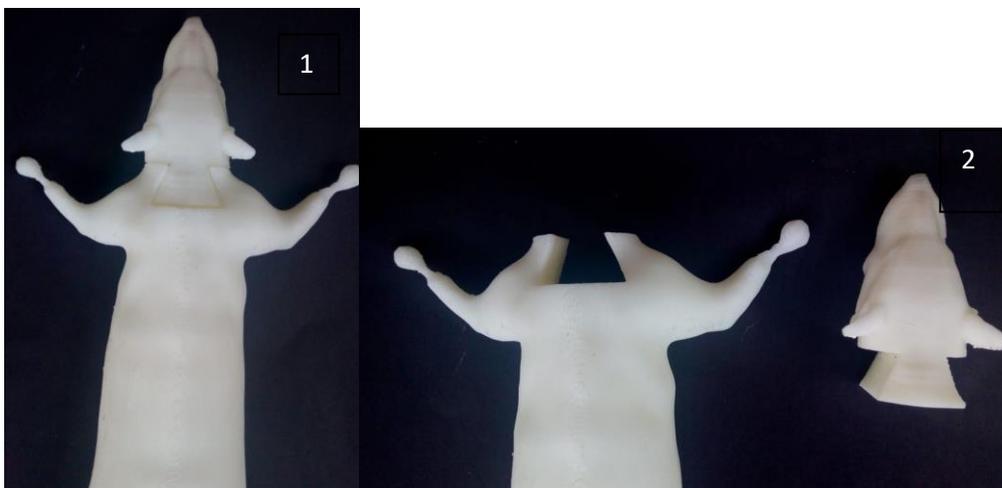
Desenvolvedores: Carlos Alberto Müller, Klena Sarges e Valéria Marques (FIOCRUZ/MINISTÉRIO DA SAÚDE)

#### MODO DE USAR:

Utilize a microretífica cirúrgica específica para este procedimento em ratos, preferencialmente com brocas odontológicas na rotação adequada.

O modelo permite que sejam realizadas incisões nas porções frontal e parietal de cada crânio.

O kit fornece 3 cabeças removíveis que se encaixam no corpo produzido com mesmo material, possibilitando a troca por outra cabeça. Ao serem utilizados todos os campos possíveis do crânio para treinamento, realize a troca por outra cabeça ainda não utilizada (Figuras 1 e 2).



Recomenda-se, que para melhores resultados, a utilização de lupa cirúrgica e a manutenção do modelo em suporte apropriado a fim de simular a técnica em animal vivo.

MATERIAL UTILIZADO:

- Filamento ABS
- Material gelatinoso a base de PVA, borato de sódio e corante alimentício
- Linha branca 100% poliéster

RECOMENDAÇÕES:

Mantenha o manequim em temperatura ambiente (27°C), longe do calor e de locais úmidos.

Não ingerir o material gelatinoso e evitar o contato com os olhos.

Manter o manequim fora do alcance de crianças e animais.

Ao realizar o procedimento de craniotomia, é possível que saia um pó branco no crânio. Para evitar reações alérgicas, recomenda-se o uso de óculos de proteção e máscaras. O material é não-tóxico.

## REFERÊNCIAS

ABCMED. **Conhecendo melhor as doenças degenerativas.** Disponível em: <<http://www.abc.med.br/p/sinais.-sintomas-e-doencas/756377/conhecendo-melhor-as-doencas-degenerativas.htm>>. Acesso em 2 abril de 2018.

ALECRIM, E. **Criaram uma impressora 3D que produz cartilagens, ossos e músculos para implantes.** Disponível em: <https://tecnoblog.net/191729/impressao-3d-tecidos-humanos-itop/>. Acesso em 09 de junho de 2019.

ANDRADE, A., PINTO, S.C., OLIVEIRA, R.S. **Animais de Laboratório: criação e experimentação** [online]. Rio de Janeiro: Editora FIOCRUZ, 2002. 388 p. ISBN: 85-7541-015-6. Available from SciELO Books.

ANVISA, Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Ata da reunião aberta ao público n.09/2011.** Reunião Aberta ao Público, setembro de 2011.

BAUMANS, V. **Avaliação do bem-estar animal baseada na ciência: animais de laboratório.** *Revue Scientifique et Tech.* 24: 503, 2005.

BRASIL, Ministério da Ciência, Tecnologia e Inovação. **Concea reconhece 17 métodos alternativos ao uso de animais.** Brasília: MCTI 2019. Disponível em [www.brasil.gov.br](http://www.brasil.gov.br). Acesso em 15 de agosto de 2018.

BRASIL. Lei nº 11.794/2008. 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. **Coletânea de Legislação Ambiental.** São Paulo: Saraiva, 2011. 1275p.

BRASIL. Decreto nº 6.899, de 15 de julho de 2009. Dispõe sobre a composição do Conselho Nacional de Controle de Experimentação Animal – CONCEA, estabelece as normas para o seu funcionamento e de sua Secretaria-Executiva, cria o Cadastro das Instituições de Uso Científico de Animais - CIUCA, mediante a regulamentação da Lei nº 11.794, de 8 de outubro de 2008, que dispõe sobre procedimentos para o uso científico de animais, e dá outras providências. **Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil**, Brasília, DF, 15 de julho de 2009. Disponível em [http://www.planalto.gov.br/ccivil\\_03/\\_ato2007-2010/2009/decreto/d6899.htm](http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_ato2007-2010/2009/decreto/d6899.htm). Acesso em 06 de jun. 2018.

BRASIL. **Conselho Nacional de Controle de Experimentação Animal.** Resolução nº 18, de 24 de setembro de 2014. Reconhece métodos alternativos ao uso de animais em atividades de pesquisa no Brasil, nos termos da Resolução Normativa no 17, de 03 de julho de 2014 e dá outras providências. Normativas do CONCEA, Brasília, 26 setembro 2016, p. 101.

BRASIL. **Conselho Nacional de Controle de Experimentação Animal.** Resolução nº 30, de 02 fev. de 2016. Baixa a Diretriz Brasileira para o Cuidado e a utilização de Animais em Atividades de Ensino ou de Pesquisa Científica – DBCA. Normativas do CONCEA, Brasília, 26 setembro 2016, p. 314.

BRASIL. **Conselho Nacional de Controle de Experimentação Animal**. Resolução nº 31, de 18 ago. de 2016. Reconhece métodos alternativos ao uso de animais em atividades de pesquisa no Brasil. Normativas do CONCEA, Brasília, 26 setembro 2016, p. 364.

BRASIL. **Conselho Nacional de Controle de Experimentação Animal**. Resolução nº 38, 17 de abril de 2018. Dispõe sobre restrições ao uso de animais em ensino, em complemento à Diretriz Brasileira para o Cuidado e a Utilização de Animais em Atividades de Ensino ou de Pesquisa Científica – DBCA. Ministério da Ciência, Tecnologia, Inovações e Comunicações. Disponível em: [https://www.mctic.gov.br/mctic/opencms/legislacao/outros\\_atos/resolucoes/Resolucao\\_Normativa\\_CONCEA\\_n\\_38\\_de\\_17042018.html](https://www.mctic.gov.br/mctic/opencms/legislacao/outros_atos/resolucoes/Resolucao_Normativa_CONCEA_n_38_de_17042018.html). Acesso em 06 de junho de 2018.

BRASIL. **Conselho Nacional de Controle de Experimentação Animal**. Orientação Técnica nº 9, de 18 ago. de 2016. Orienta sobre alternativas ao uso de animais em disciplina de técnica cirúrgica. Normativas do CONCEA, Brasília, 26 setembro 2016, p. 385.

BROWN, G.M., MARTIN, J.B. **Corticosterone, prolactin, and growth hormone responses to handling and new environment in the rat**. Psychosom. Med., p. 36:241-247, 1974.

CANOVA, F.; SILVA, P.C.; KASSISSE, D.M.G. **Alternativas para a diminuição do uso de animais na educação**. Revista Neurociência, 23 (2), p. 313-316, 2015.

CARNIATTO, C.H.O. **Proposta pedagógica substitutivas ao uso de animais no ensino superior: uma revisão**. Pubvet, Medicina veterinária e zootécnica, v.11, n.5, 2017.

CESARINO, J. L., GONTIJO, J. A. R., ZAPPAROLI, A. **Ambiente em Biotério de Experimentação Animal e a espécie *Rattus norvegicus*: REVISÃO**/ Revista Eletrônica de Farmácia Vol 7 (4), 1 - 8, 2010.

COELHO, C.A.O. **Ética em Experimentação Animal (Parte 2), os 3 Rs**. Prisma científico, 2012. Disponível em: <https://prismacientifico.wordpress.com/2012/06/16/etica-em-experimentacao-animal-parte-2-os-3-rs/>. Acesso em 04/04/2018

COLE, J.T., YARNELL, A., KEAN, W.S., GOLD, E., LEWIS, B., REN, M., MCMULLEN, D.C., JACOBOWITZ, D.M., POLLARD, H.B., O'NEILL, J.T., GRUNBERG, N.E., DALGARD, C.L., FRANK, J.A., WATSON, W.D. **Craniotomy: true sham for traumatic brain injury, or a sham of a sham?** J Neurotrauma. Mar; 28(3):359-69, 2011.

CRONE, C.; OLESEN, S.P. **Electrical resistance of brain microvascular endothelium**. Brain Res. 241, 49–55, 1982.

DANESHIAN, M, AKBARSHA, M.A., BLAAUBOER, B., CALONI, F., OHL, F., PFALLER, W. **A framework program for the teaching of alternative methods (replacement, reduction, refinement) to animal experimentation**. Alternatives to animal experimentation: ALTEX, 2011.

DE BOO, J.; KNIGHT, A. **Increasing the implementation of Alternatives to Laboratory animal Use**. Alternatives to animal experimentation – ALTEX v. 13, n 3,p 109, 2008.

EDVINSSON, L., WEST, K.A. **Experimental cerebral heat lesions produced by trephine craniotomy in rabbits.** Acta Pathol. Microbiol. Scand. A 80, 134–138, 1972.

FAGUNDES, D.J., TAHA, M.O. **Modelo animal de doença:** critérios de escolha e espécies de animais de uso corrente. Acta Cirúrgica Brasileira - Vol 19 (1) 2004.

FALEIRO, R.M.; MARTINS, L.R.V. **Craniotomia descompressiva:** indicações e técnicas. Revista de medicina, Minas Gerais, 24 (4): 509-514, 2014.

FERREIRA, L.M., HOCHMAN, B., BARBOSA, M.V.J. **Modelos experimentais em pesquisa.** Acta Cirúrgica Brasileira - Vol 20 (Supl. 2) 2005.

GONÇALVES, S.A. **A disfunção cognitiva nas doenças neurodegenerativas.** RBCEH. Passo Fundo, v. 12, n 3, p. 256-267, set./dez, 2015.

GOLDIM, J.R., RAYMUNDO, M.M. **Aspectos Históricos da Pesquisa com Animais.** Porto Alegre, jul. 1997. Disponível em: <<http://www.bioetica.ufrgs.br/animhist.htm>> Acesso em: 10 março 2018.

GRUBER, F.P., DEWHURST, D.G. **Alternatives do animal experimentation in biomedical education.** Alternativen zu Tierexperimenten, v. 21, suppl.1, p. 33-48, 2004.

GUIDE FOR THE CARE AND USE OF LABORATORY ANIMALS. **Committee for the Update of the Guide for the Care and use of Laboratory Animals.** Institute for Laboratory Animal Research. Washington, 2011.

GUILLEN, J. **FELASA Guidelines and Recommendations.** J Am Assoc Lab Anim Sci, p. 311-321, maio de 2012.

HARKNESS, J.E., WAGNER, J.E. **Biologia e Clínica de Coelhos e Roedores,** 3ªed. São Paulo, Roca. 238p, 1993.

HENRIQUES, M.G.O., SAMPAIO, A.L.F. **Alternativas para animais de laboratório:** sistemas *in vitro*. In: ANDRADE, A.; PINTO, S.C.; OLIVEIRA, R.S. (orgs.). Animais de Laboratório: Criação e Experimentação. Rio de Janeiro: FIOCRUZ, cap 39, p. 337- 342, 2002.

HOLMBERG, D.L., COCKSHUTT, J.R. **A non-animal alternative for teaching introductory surgery.** Humane Innovations and alternatives, n.8, p. 635-637, 1994.

HSUEH, S.C., KAI-YUN, C., JING-HUEI, L., CHUNG-CHE, W., YU-WEN, Y., YU, L., TSUNG, H.H., YUNG-HSIAO, C. **Voluntary Physical Exercise Improves Subsequent Motor and Cognitive Impairments in a Rat Model of Parkinson`s Disease.** Int J Mol Sci, fev; 19 (2): 508, 2018.

JUKES, N., CHIUIA, M. **From Guinea Pig to Computer Mouse: Alternative methods for a progressive, humane education.** 2 ed. England: Interniche, 520p., 2003.

KNIGHT, A. **The cost and benefits of Animal Experiments.** 2 ed. London: The palgrave macmillan – Animal ethics series, 254 p., 2013.

KOIZUME, M.S., LEBRÃO, M.L., MELLO, J.M.H.P., PRIMERANO, V. **Morbimortalidade por traumatismo cranioencefálico no município de São Paulo.** Arq. Neuropsiquiatria, São Paulo, p. 58:1-13, 2000.

LAPCHIK, V. B. V., MATTARAIA, V. G. M., KO, G. M. **Cuidados e Manejo de Animais de Laboratório.** São Paulo: Editora Atheneu, 2010.

LUNA, S. P. L. **Dor, sciência e bem-estar em animais.** Ciência Veterinária Tropical, 11(suppp.1),17-21, 2008.

MAGALHÃES, M., FILHO, H.O. **Alternativas ao uso de animais como recurso didático.** Arq. Ciên. Vet. Zool. Unipar, Umuarama, v.9, n.2, p. 147-154, jul./dez. 2006.

MATTARAIA, V.G.M. **Produtividade de ratos Wistar em diferentes sistemas de acasalamento.** Ciência Rural, Santa Maria, v.42, n.8, p.1490-1496, ago, 2012.

MATYSZAK, M.K. **Inflammation in the Cns: Balance between Immunological Privilege and Immune Responses.** Progress in Neurobiology, 56:19-35, 1998.

MELGAÇO, I., MEIRELLES, R., CASTRO, H.C. **O uso de animais nas disciplinas de Anatomia, Fisiologia, Imunologia e Zoologia e suas implicações éticas e legais durante a educação científica.** Revista Electrónica de Ensenanza de las Ciencias, 2011.

MEZADRI, T. J., TOMÁZ, V. A., AMARAL, V. L.L. **Animais de laboratório: cuidados na iniciação experimental.** Florianópolis: UFSC, p. 32 -97, 2004.

MÜLLER, C.A., PAIXÃO, R.L. **A Redução do Número de Animais Utilizados em Pesquisas: Problemas e Perspectivas,** Combravet; 2006.

MURTHY, P. **Reduction and refinement, alternatives: where, when, and who?** ALTEX – Alternative to Animal Experimentation, 2013.

NAVARI, R.M., WEI, E.P., KONTOS, H.A., PATTERSON, J.L. Jr. **Comparison of the open skull and cranial window preparations in the study of the cerebral microcirculation.** Microvasc. Res. 16, 304–315, 1978.

OLESEN, S.P. **Leakiness of rat brain microvessels to fluorescent probes following craniotomy.** Acta Physiol. Scand. 130, 63–68, 1987.

PAIXÃO, R.L. **As Comissões de Ética no Uso de Animais.** Revista do Conselho Federal de Medicina Veterinária. São Paulo, n. 32, p. 13-19, ago. 2004.

PETROIANU, A. **Escolha do modelo animal.** [2007?]. Disponível em: <[http:// www.medicina.ufmg.br/cememor/pubet6.htm](http://www.medicina.ufmg.br/cememor/pubet6.htm)>. Acesso em: 23 fevereiro 2018.

PRESGRAVE, O. A. F., ESKES, C., PRESGRAVE, R., ALVES, E., FREITAS, J.C., CALDEIRA, C., GUIMENES, I., SILVA, R., NOGUEIRA, S., NUNES, J., RIVERA, E., ROCHA, V.S., COECKE, S., HARTUNG, T. **A Proposal to establish a Brazilian Center**

for **Validation of Alternative Methods (BraCVAM)**. *Altex*. 27, Special Issue, p.47-51, 2010.

PURVES, D. (Org.). **Neurociências**. Porto Alegre: Artmed, 2005.

RIBAS, R.M.D. **Estudo da Legislação brasileira atual em relação a experimentação com animais**. Núcleo de Pesquisa Interdisciplinar, 6, 1-5, 2012.

RIBEIRO, S. **Tempo de cérebro**. *Estud. Av.* vol. 27 no. 77. São Paulo, 2013.

RIVERA, E.A.B. **Ética na Experimentação Animal**. *Revista de Patologia Tropical*, vol. 30 (1), 2001.

RODRIGUES, G.S., SANDERS, A., FEIJÓ, A.G.S. **Estudo exploratório acerca da utilização de métodos alternativos em substituição aos animais não humanos**. *Rev. bioét (Impr.)*, 19(2): 577 – 96, 2011.

ROLLIN, B. **Dor animal**: O que é e porque importa. (L H. Rünco & C. F. M. Molento, Trad). Recuperado em 10 Maio 2019, de <http://www.labea.ufpr.br>. 2010.

ROWAN, A.N., ANDRUTIS, K.A. **Alternatives**: A Socio-Political commentary from the U.S.A. *Atla.*, p. 29-32, 1990.

RUSSELL, W.M.S., BURCH, R.L. (as reprinted 1992). **The principles of humane experimental technique**. Wheathampstead (UK): Universities Federation for Animal Welfare, 1959.

SCHANAIDER, A., SILVA, P.C. **Uso de animais em cirurgia experimental**. *Acta Cirúrgica Brasileira*, São Paulo, v. 19, n. 4, ago. 2004. Disponível em: <[http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0102-86502004000400014&script=sci\\_arttext](http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0102-86502004000400014&script=sci_arttext)>. Acesso em 09 de abril de 2018.

SCHECHTMAN, L.M. **Implementation of the 3Rs (Refinement, Reduction, and Replacement)**: Validation and Regulatory Acceptance Considerations for Alternative Toxicological Test Methods. *ILAR Journal*, Volume 43, Issue Suppl\_1, 1 January 2002, Pages S85–S94.

SCHIFFELERS, M.J.W.A., BLAAUBOER, B.J., HENDRIKSEN, C.F.M., BAKKER, W.E. **Regulatory acceptance and use of 3R models**: a multilevel perspective. *ALTEX – Alternatives to Animal Experimentation*, 2012.

SCHNELL, L., FEARN, S., KLASSEN, H., SCHWAB, M.E., PERRY, V.H. **Acute Inflammatory Responses to Mechanical Lesions in the Cns**: Differences between Brain and Spinal Cord. *European Journal of Neuroscience*, 11 :3648-3658, 1999.

SEELIG, V.C. **Questões Atuais Relacionadas Ao Uso De Animais Em Pesquisa Científica**. Monografia apresentada à Faculdade de Veterinária como requisito parcial para obtenção do grau de Especialista em Análises Clínicas Veterinárias. Porto Alegre, 2007.

SINGH, J. **The national centre for the replacement, refinamento, adn reduction of animals in research**. *J Pharmacol Pharmacother*, p. 87-89, jan-mar de 2012.

SIROIS, M. **Medicina de Animais de Laboratório. Princípios e Procedimentos**. São Paulo: Roca, 332p; 2008.

SMEAK, D.D. **Accent on an Alternative: Skin and Suture Pattern Simulator**. Alternatives in Veterinary Medical Education Newsletter 10:2-3, 1999.

SOUZA, N. L., MERUSSE, L. B. **A utilização de animais de laboratório**. In: LUCA, R. R. et al. (Ed.). Manual para técnicos em bioterismo. 2. ed. São Paulo: Winner Graph, 1996. p. 3 – 10.

STOKES, W.S., HILL, R. **The role of the interagency coordinating committee on the validation of alternative methods in the evaluation of new toxicological testing methods**. In: Balls M van Zeller AM Halder M, eds. Progress in the Reduction, Refinement, and Replacement of Animal Experimentation Amsterdam Elsevier Sciences, p 385 – 394, 2000.

TAOKA, Y., OKAJIMA, K., UCHIBA, M., MURAKAMI, K., KUSHIMOTO, S., JOHNO, M., NARUO, M., OKABE, H., TAKATSUKI, K. **Role of Neutrophils in Spinal Cord Injury in the Rat**. Neuroscience, 79:1177-1182, 1997.

TAVARES, P.A.N., NEGRÃO, I.P.R., LIMA, R.R. **Predisposição as doenças neurodegenerativas durante o envelhecimento**. In Revista Paranaense de Medicina, 2011.

TRÉZ T. **Métodos substitutivos**. In: Feijó AGS, Braga LMGM, Pitrez PMC, organizadores. Animais na pesquisa e no ensino: aspectos éticos e técnicos. Porto Alegre: EDIPUCRS; 2010.

TRÉZ, T. **Ensino na Área da Saúde**. In: Simpósio sobre Alternativas ao Uso de Animais em Pesquisas e Ensino, São Paulo, 3 e 4 de set. 2004. Anais do I Simpósio sobre Alternativas ao Uso de Animais em Pesquisas e Ensino. São Paulo: USP, 2004.

ZAPAROLLI, D. **O avanço da impressão 3D**. Revista Pesquisa FAPESP, São Paulo, n 276, 2019.

3DFILA. **Tipos de filamentos: os principais para as impressoras 3D**. 2018, <https://3dfila.com.br/tipos-de-filamentos-os-principais-para-as-impressoras-3d/>. Acesso em 09 de maio de 2019.

**ANEXO I**

Parecer 23/19 – ÁREA DE PATENTES/GESTEC/VPPIS

**RELATÓRIO DE VIABILIDADE PATENTÁRIA**

Número da Solicitação:	SOL.00700989.2019
Data de entrada:	14/03/2019. Documentação completa entregue em 23/05/2019.
Unidade:	ICTB
Inventores:	Carlos Muller (ICTB), Klena Silva (ICTB), Valéria Marques (UNIFESO)
Título:	Kit para prática de craniotomia em ratos

**PARECER**

1. Atende aos requisitos de patenteabilidade?			
Requisito	Sim	Não	Indeterminado
Novidade	x		
Atividade inventiva	x		
Aplicação industrial	x		
Regularizado quanto ao acesso ao patrimônio genético			x

2. Atende às considerações referentes aos Artigos da LPI?		
Artigo	Sim	Não
Art. 10 – É considerado invenção?	x	
Art. 18 - É considerado patenteável?	x	

3. Referências
3.1 Referências não patentárias
D1: Three-dimensional printing: review of application in medicine and hepatic surgery. Yao, et al, 2016. DOI: 10.20892/j.issn.2095-3941.2016.0075
D2: Fracture Surface Analysis of 3D-Printed Tensile Specimens of Novel ABS-Based Materials. Perez, A.R.T.; Roberson, D.A.; Wicker, R.B., 2014. DOI 10.1007/s11668-014-9803-9
D3: Professor de medicina veterinária cria modelos 3D de ossos e membros de animais para dar aulas no Acre. Jornal do Acre, 15/04/2018. Disponível em: <a href="https://g1.globo.com/ac/acre/noticia/professor-de-medicina-veterinaria-cria-modelos-3d-de-ossos-e-membros-de-animais-para-dar-aulas-no-acre.ghtml">https://g1.globo.com/ac/acre/noticia/professor-de-medicina-veterinaria-cria-modelos-3d-de-ossos-e-membros-de-animais-para-dar-aulas-no-acre.ghtml</a>
D4: Currículo Lattes de Yuri Karaccas de Carvalho. Disponível em: <a href="http://buscatextual.cnpq.br/buscatextual/visualizacv.do?id=K4556226T9">http://buscatextual.cnpq.br/buscatextual/visualizacv.do?id=K4556226T9</a>
D5: Koken Rat LM-046A. Educational Medical Models /Products list. Koken© Company website. <a href="http://www.kokenmpc.co.jp/english/products/life_simulation_models/animal_experiment/lm-046a/index.html">http://www.kokenmpc.co.jp/english/products/life_simulation_models/animal_experiment/lm-046a/index.html</a>
D6: Andy Coghlan, 1993. Technology: Silicone rats take the pain out of training.

<https://www.newscientist.com/article/mg13818743-700-technology-silicone-rats-take-the-pain-out-of-training/>

## A - INVENÇÃO

O invento “Crânio Kit Animal” refere-se à utilização da ferramenta de impressão 3D para construção de um biomodelo para substituir o treinamento de craniotomia em rato - com o máximo de fidedignidade - no procedimento.

O protótipo foi confeccionado utilizando um crânio de rato adulto e macho na etapa de modelagem digital e o software Blender (*Freeware*). O material proposto para impressão 3D foi monofilamento ABS (acrilonitrila butadieno estireno), em cor branco marfim. A escolha deste filamento foi baseada na proximidade de resistência com o material ósseo. Para permitir que o usuário visualize a proximidade do cérebro durante a incisão, o arcabouço do crânio em 3D foi construído em espessura semelhante à espessura encontrada em crânios de ratos adultos e preenchido com material gelatinoso (base em PVA, borato de sódio e corante alimentício) simulando o cérebro. O que permite que o usuário possa visualizar o material vazando, caso ultrapasse o limite pretendido com a técnica. Para um melhor acabamento, o olho foi modelado com o mesmo material gelatinoso pintado com esmalte para unhas da cor vermelho. As vibrissas foram feitas com linha branca de costura, coladas ao focinho do modelo com cola branca.

O simulador será concebido em formato de kit contendo: 1 corpo e 5 cabeças, as quais são encaixadas no corpo único para realização da prática e permitem a troca por outra nova após o uso (Figura 1). A confecção da cabeça em separado e encaixada ao corpo do rato foi concebida de forma a facilitar a troca de cabeças já utilizadas no procedimento, mantendo assim o corpo reutilizável.



Figura 1 - Esquema de encaixe da cabeça no protótipo.

Segundo descritivo do projeto enviado com a Notificação de Invenção (NI), o manequim piloto será submetido a craniotomia simulando o procedimento realizado para indução de AVC em ratos.

## B – BUSCA NO ESTADO DA TÉCNICA

### B.1) Estado da técnica apresentado na Notificação de Invenção

O estado da técnica de conhecimento dos inventores está relatado ao longo da Notificação de Invenção e documentos acessórios enviados.

### B.2) Revelação da Invenção

A NI informa que houve revelação oral do objeto da invenção por meio da Qualificação de projeto de mestrado realizada em 21/06/2018. A divulgação foi amparada por termo de sigilo, conforme orientação da Gestec, e esse documento assinado foi enviado a Gestec pelo NIT ICTB.

### B.3) Busca de documentos do estado da técnica

Segundo o Art. 11 § 1º da Lei 9,279 - Lei da Propriedade Industrial: “O estado da técnica é constituído por tudo aquilo tornado acessível ao público antes da data de depósito do pedido de patente, por descrição escrita ou oral, por uso ou qualquer outro meio, no Brasil ou no exterior”

A busca de anterioridade, em literatura patentária e não-patentária, foi realizada para determinar se a invenção era inédita (novidade), bem como se a mesma poderia ser considerada não-óbvia para um técnico no assunto com base nos ensinamentos do estado da técnica (atividade inventiva). Os documentos D1- D6 foram considerados pertinentes para a discussão.

D1: O artigo de revisão apresenta aplicações dos métodos de impressão 3D (*Three-dimensional printing* – 3DP) na área médica, por exemplo, como ferramenta educacional, de treinamento ou como planejamento pré-operatório. O documento mostra exemplos de aplicação do 3DP para a produção de modelos utilizados com a finalidade de ensino de estruturas anatômicas, órgãos ou tecidos, exibidas realisticamente usando esses modelos. O artigo ainda destaca o estudo feito por Costello *et al.* que utilizou 3DP para imprimir um modelo de coração de alta fidelidade e implementado na instrução de 29 estudantes de medicina. Costello *et al.* descobriram que os alunos obtiveram melhora significativa na aquisição de conhecimento e conceituação estrutural com aplicação dos modelos. Segundo D1, esse tipo de abordagem educacional inovadora e baseada em simulação pode criar uma nova oportunidade para estimular os interesses dos alunos em diferentes áreas.

D2: O documento explora os efeitos da adição de materiais de reforço nas propriedades mecânicas do acrilonitrila-butadieno-estireno (ABS), em um esforço para criar materiais com propriedades físicas aprimoradas para aplicação na 3DP. Segundo D2, dois dos materiais mais utilizados para a extrusão de material 3DP são o acrilonitrila-butadieno-estireno (ABS) e o ácido polilático (PLA) devido as suas propriedades de estabilidade dimensional e baixa temperatura de transição vítrea (Tg).

D3: A notícia descreve o projeto do Laboratório de Anatomia Animal da Universidade Federal do Acre que utiliza a 3DP como ferramenta para produção de biomodelos utilizados em aulas práticas de medicina veterinária. O objetivo é tornar real a ideia que está apenas na cabeça dos alunos usando a impressora 3D. Um exemplo de biomodelo produzido pelo projeto citado na notícia foi a impressão do crânio de um caprino com todo o formato anatômico do animal. Segundo D3, para o projeto de ensino 3D foram solicitadas duas patentes.

D4: O currículo lattes do coordenador do Laboratório de Anatomia Animal da Universidade Federal do Acre, Yuri Karaccas de Carvalho, cita três pedidos de patentes: BR1020160290260, BR1020180083201 e BR1020180101390. O pedido de patente BR1020160290260, BR 10 2018 008320 1 e BR 10 2018 010139 0 tiveram sua numeração anulada pelo INPI logo, não foram publicados e não estão disponíveis para consulta.

D5: A página online divulga uma ferramenta de treinamento chamada KOKEN Rat desenvolvida pela empresa Koken© para ensino de estudantes iniciantes nas técnicas de retenção adequada do animal, alimentação por via oral, punção da veia caudal e coleta de sangue e intubação endotraqueal. As características do modelo se resumem a: a faringe, laringe, traqueia, estômago e veia da cauda são anatomicamente corretas e replicadas no modelo do rato (Figura 2); os materiais originais de silicone e cloreto de vinil são usados para obter uma textura semelhante à de um rato vivo; quando colocada na posição padrão, a postura resultante é a mesma que a de um rato vivo; a dosagem no estômago pode ser confirmada através da seção transparente do abdômen; a inserção da agulha na veia da cauda pode ser confirmada pelo refluxo do sangue mimético.

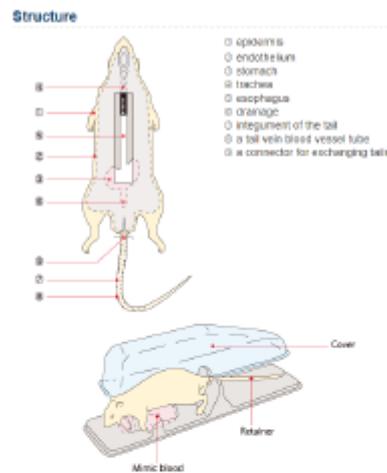


Figura 2

D6: A notícia descreve um modelo de rato da empresa Koken© feito de silicone, que replica o mesmo tipo de textura e peso do animal e ainda estruturas como boca, epiglote, traqueia, estômago e rabo com o objetivo de substituir a utilização de animais de laboratório em atividades de ensino de técnicas como injeções e coleta de sangue.

## C – CONCLUSÃO

Inicialmente, esclarecemos que a análise de novidade e atividade inventiva foi direcionada a identificação de modelos animais passíveis de serem utilizados na craniotomia.

### C1) Novidade

A novidade é uma condição fundamental para concessão de uma patente, definida como o requisito através do qual o Estado exige que uma tecnologia, para ser patenteada, não seja antecipada, de maneira integral, por um único documento do estado da técnica.

Cabe ressaltar que, no Brasil, a Lei da Propriedade Industrial (Lei nº 9.279/96 – LPI) estabelece, em seu artigo 121, que não será considerada como estado da técnica a divulgação de Invenção ou Modelo de Utilidade, quando ocorrida durante os 12 (doze) meses que precederem a data de depósito ou a da prioridade do Pedido de Patente, possibilidade conhecida como período de graça.

A Qualificação de projeto de mestrado realizada em 21/06/2018 pelo grupo de pesquisa não será considerado impeditivo a novidade do invento pois foi realizada amparada com termo de sigilo.

### C2) Atividade inventiva

Segundo a Diretriz de Exame de pedidos de patente - Bloco II – Patenteabilidade (INPI, 2013), três etapas são empregadas para determinar se uma invenção reivindicada tem atividade inventiva quando em comparação com o estado da técnica:

- (i) determinar o estado da técnica mais próximo;
- (ii) determinar as características distintivas da invenção e/ou o problema técnico de fato solucionado pela invenção; e
- (iii) determinar se a invenção é ou não óbvia para um técnico no assunto, ou seja, se o técnico no assunto pode chegar à invenção tão somente por análise lógica, inferência ou sem experimentação indevida com base no estado da técnica. Se assim for o caso, o pedido não é patenteável por falta de atividade inventiva.

Inicialmente, é importante destacar que, de maneira geral, a utilização da técnica de impressão 3D com a finalidade de apoiar as atividades de ensino como modelo substitutivo ao uso de animal já é conhecida do estado da técnica como citado nos documentos D1 e D3 e no descritivo do projeto enviado com a NI. Assim, entendemos que seria esperado, tendo em vista os ensinamentos da literatura, utilizar essa estratégia para a elaboração de um modelo substitutivo de crânio de rato para utilização no ensino de neurociência em procedimentos de craniotomia.

Além disso, procurou-se identificar se o processo de impressão 3D possuía características diferenciadas que pudessem configurar um passo inventivo. No entanto o

processo descrito no projeto enviado com a NI utiliza matéria primas como o ABS e o software Blender (Freeware) que já são aplicados a essa finalidade (D2).

Importante salientar, entretanto, que após reunião com o grupo de pesquisa e novas informações enviadas ficou claro que as características da tecnologia descritas:

“o arcabouço do crânio em 3D foi **construído em espessura semelhante à espessura encontrada em crânios de ratos adultos e preenchido com material gelatinoso** (base em PVA, borato de sódio e corante alimentício) **simulando o cérebro. O que permite que o usuário possa visualizar o material vazando, caso ultrapasse o limite pretendido com a técnica.**”

representam diferenciais frente ao estado da técnica.

Os documentos D3 e D5 foram identificados como mais próximos aos conceitos inventivos aqui analisados, porém com soluções para problemas técnicos diferentes. D3 descreve a utilização do modelo para visualização da morfologia de animais em aulas. D5 o uso do modelo animal para treinamento de administração de substâncias via oral e coleta de sangue venoso. O treinamento de craniotomia é diferente dessas técnicas e requer especificidades que não são acolhidas pelos modelos de D3 e D5. Assim, tanto D3 quanto D5 não resolvem o problema técnico solucionado pelo invento em análise e por fim, consideramos que a invenção possui atividade inventiva e é passível de patenteamento.

O resultado dos testes descritos na Notificação de Invenção (NI) no qual o modelo animal piloto será submetido a craniotomia simulando o procedimento realizado para indução de AVC em ratos podem auxiliar em dar mais embasamento ao pedido de patente.

Este é o parecer, salvo melhor entendimento.

Rio de Janeiro, 12 de agosto de 2019.

*KarolineMCoelho*

---

Karoline Coelho  
Engenheira de Bioprocessos  
Área de Patentes, Coordenação de Gestão Tecnológica  
Vice-Presidência de Produção e Inovação em Saúde/VPPIS  
Fundação Oswaldo Cruz/Fiocruz

ANEXO II

FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ  
Título: BIOMODELO DE RATO PARA TREINAMENTO DE TÉCNICAS MÉDICAS DE  
CRANIOTOMIA  
Inventores: Klena Sarges Marruaz da Silva (ICTB) e Valéria Cristina Lopes Marques  
(ICTB), Carlos Alberto Muller (IOC).  
Ref. Fiocruz: Caso 191

Prezada Klena,

É com satisfação que informo que o pedido de patente referente ao invento em referência foi depositado em **22 de Janeiro de 2020** e ao mesmo foi atribuído o número **BR 10 2020 001378 5**.

Em breve enviarei ao NIT ICTB a cópia do comprovante de depósito e a cópia do pedido de patente conforme depositado.

**Parabéns ao grupo de pesquisa!** Agradeço muito sua parceria nesse processo.

O Sistema Gestec-NIT gostaria de continuar apoiando no avanço do presente projeto. Para isso, é importante que preencha o **sumário executivo** de sua tecnologia, em português e inglês. Encaminho em anexo o modelo para preenchimento, com as respectivas orientações e um exemplo já preenchido. Colocamo-nos à disposição para apoiar a elaboração do sumário.

-----

#### **Observações Importantes**

1. O Pedido de Patente pode ser depositado em outros países via PCT - "Patent Cooperation Treaty" (Tratado de Cooperação em Matéria de Patentes) no prazo de 12 meses contados da data do depósito do pedido prioritário. Na Fiocruz a decisão da internacionalização de um pedido de patente, por ser estratégica, é efetuada pela Comissão de Propriedade Intelectual da Fiocruz (COPAT). Desse modo, quando estiver próximo a data limite para depósito PCT, 22/01/2021, o caso será encaminhado para decisão da COPAT.
2. Depois de depositado o pedido de patente, de acordo com determinação da LPI - Lei de Propriedade Industrial (Lei nº 9.279, de 14 de maio de 1996), o pedido será mantido em sigilo durante 18 meses, contados da data do depósito. Depois desse período de sigilo, o INPI publica o pedido e as informações sobre a patente em sua Revista de Propriedade Industrial (RPI), que é uma espécie de "diário oficial" desse órgão. Assim, o presente pedido de patente será mantido em sigilo pelo INPI, salvo atrasos, até 22/06/2021.
3. O acompanhamento da tramitação do Pedido de Patente será feita pela GESTEC. Quaisquer atualização publicada na RPI sobre o pedido como, por exemplo, publicação do pedido de patente, necessidade de adaptação do pedido à natureza reivindicada, reformulação ou divisão do pedido e cumprimento de exigências formais ou técnicas serão o quanto antes informadas ao NIT e inventores.
4. O cumprimento das exigências emitidas pelas repartições de patentes devem ser atendidas dentro dos prazos determinado pelas mesmas. Desse modo, a ciência e retorno dos inventores a essas exigências é de fundamental importância para cumprimento do prazo e manutenção do pedido uma vez que, não havendo manifestação do titular quanto às comunicações das repartições o pedido é arquivado e indeferido.

5. A comunicação com o grupo de pesquisa é de fundamental importância para a tramitação do pedido de patente assim, pedimos que nos mantenham **atualizados** a respeito dos **dados de contato** (e-mail, telefone e endereço) de todo o grupo de pesquisa.

Solicito confirmação de recebimento.

À disposição,

**Karoline Coelho, MSc.**

Engenheira de Bioprocessos

*Analista da Área de Patentes*

Coordenação de Gestão Tecnológica | Gestec

Vice-Presidência de Produção e Inovação em Saúde | VPPIS

Fundação Oswaldo Cruz | Fiocruz

Avenida Brasil, 4036 - Manguinhos - Prédio da Expansão, sala 806

Tel.: +55 (21) 3882-9098 | [patentesgestec@fiocruz.br](mailto:patentesgestec@fiocruz.br)