

# ASPECTOS HISTÓRICOS DA CIRURGIA EXPERIMENTAL ANIMAL E SUA IMPORTÂNCIA NO DESENVOLVIMENTO DA CIRURGIA\*

Michel Luciano H.T. Vaena<sup>1</sup>, Bruno Gazire de Araújo Andrade<sup>2</sup>, Diogo Benchimol de Souza<sup>3</sup>, André Lacerda de Abreu Oliveira<sup>4</sup>, Ruy Garcia Marques<sup>5</sup> e Fabiane Azeredo Atallah<sup>6+</sup>

**ABSTRACT.** Vaena M.L.H.T., Andrade B.G.A., Souza D.B., Oliveira A.L.A., Marques R.G. & Atallah F.A. [**Historical aspects of animal experimental surgery and its importance in the development of surgery**]. Aspectos históricos da cirurgia experimental animal e sua importância no desenvolvimento da cirurgia. *Revista Brasileira de Medicina Veterinária*, 35(Supl. 1):101-106, 2013. Curso de Pós-Graduação em Ciência Animal, Centro de Ciências e Tecnologias Agropecuárias, Universidade Estadual Norte Fluminense Darcy Ribeiro, Av. Alberto Lamego, 2000, Parque Califórnia, Campos dos Goytacazes, RJ 28013-602, Brasil. E-mail: fabiane-vet@hotmail.com

An analysis of the historical evolution demonstrates how the use of animal models in experimental surgery played a fundamental role in the development of surgery and consolidation of scientific knowledge. Despite of the justified ethical and growing concern about reducing the unnecessary use of animals in scientific experiments, this review points out the benefits from the use of animals in scientific research, particularly in the field of surgery.

**KEY WORDS.** Animal models, experimental surgery, biomedical research.

**RESUMO.** Uma análise da evolução histórica demonstra como o uso de modelos animais em cirurgia experimental contribuiu de maneira fundamental para o desenvolvimento da cirurgia e consolidação do conhecimento científico. Apesar da crescente e justificada preocupação ética para reduzir a utilização desnecessária de animais na experimentação científica, esta revisão pontua os benefícios advindos do emprego de animais na investigação científica, em especial no campo da cirurgia.

**PALAVRAS-CHAVE.** Modelos animais, cirurgia experimental, pesquisa biomédica.

## INTRODUÇÃO

Os aspectos históricos da cirurgia experimental realçam a real importância da sua contribuição para a ciência, fomentando o ensino no seu desenvolvimento e analisando os aspectos a ela relacionados.

O objetivo deste trabalho foi revisar os eventos históricos relacionados à cirurgia experimental em

---

\*Recebido em 13 de abril de 2013.

Aceito para publicação em 15 de outubro de 2013.

<sup>1</sup> Médico, Programa de Pós-Graduação em Fisiopatologia e Ciências Cirúrgicas, Faculdade de Ciências Médicas (FCM), Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ), Rua São Francisco Xavier, 524, Maracanã, RJ 20550-013, Brasil.

<sup>2</sup> Médico, Especialista em Cirurgia Plástica, Rio de Janeiro, RJ.

<sup>3</sup> Médico-veterinário, DSc. Departamento de Anatomia, Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ), Rua São Francisco Xavier, 524, Maracanã, RJ 20550-013.

<sup>4</sup> Médico-veterinário, DSc. Centro de Ciências e Tecnologias Agropecuárias (CCTA), Sala 207-A, Universidade Estadual Norte Fluminense Darcy Ribeiro (UENF), Av. Alberto Lamego, 2000, Parque Califórnia, Campos dos Goytacazes, RJ 28013-602, Brasil. E-mail: lacerdavet@uol.com.br

<sup>5</sup> Médico, DSc. Departamento de Cirurgia Geral, FCM, UERJ, Rua São Francisco Xavier, 524, Maracanã, RJ 20550-013. E-mail: ruymarques@faperj.br

<sup>6</sup> Médica-veterinária, MSc. Curso de Pós-Graduação em Ciência Animal, CCTA, Sala 207-A, UENF, Av. Alberto Lamego, 2000, Parque Califórnia. Campos dos Goytacazes, RJ 28013-602. +Autora para correspondência. E-mail: fabiane-vet@hotmail.com

animais, com ênfase na sua contribuição para a evolução do conhecimento médico, mais especificamente da cirurgia. Esta revisão demonstra o aspecto evolutivo e dinâmico da ciência médica, sintetizando os principais marcos do desenvolvimento e pontuando também algumas mudanças ético-comportamentais envolvidas na utilização de animais para a investigação.

### ASPECTOS HISTÓRICOS

Na Grécia antiga, Aristóteles (384-322 A.C.) já havia descrito mais de 500 espécies de animais em suas obras. No entanto, pode-se dizer que o pioneiro da cirurgia experimental propriamente dita foi Erasístrato (304-258 A.C.). Este foi o primeiro a testar experimentos em animais vivos, seguido por Galeno (129-199 D.C.), que praticava a vivisseção e também dissecava sistematicamente porcos, macacos e outras espécies.

O médico persa Avicena (980-1037) introduziu na obra *O Cânone da Medicina* os conceitos de ensaio clínico e farmacologia, texto que se assumiu como referência durante toda a educação médica europeia até ao século XVII. O andaluz, Ibn Zuhr (1091-1161) foi um dos primeiros partidários da autópsia e dissecação experimentais, que levou a cabo para demonstrar que a sarna tinha origem num parasita, uma descoberta que viria a pôr abaixo a teoria humoral. Foi também um precursor da cirurgia experimental, em que são testadas técnicas cirúrgicas em animais antes de serem aplicadas em humanos.

Na era do renascimento, no início do século XVI, Andreas Vesalius (1514-1564), considerado o fundador da anatomia moderna, utilizava cães e porcos para suas demonstrações anatômicas em público. Sua obra principal, *De humanis corporis fabrica*, de 1543, apresenta uma seção específica sobre a dissecação de animais, na qual utilizando anatomia comparada demonstrou graves erros conceituais nos escritos clássicos de Galeno, que eram seguidos desde a antiguidade. Na visão antropocêntrica renascentista, não havia preocupação com o sofrimento animal. Francis Bacon (1561-1626) defendia a vivisseção em animais como uma maneira de obter conhecimento do organismo humano, evitando assim realizá-la em criminosos, o que era considerado moralmente condenável.

Quase um século adiante, na Inglaterra, os experimentos de William Harvey (1578-1657) utilizaram animais de sangue frio (peixes e cobras), cujo sistema circulatório é mais rudimentar. Em-

pregando a ligadura sistemática de artérias e veias separadamente, Harvey observou a congestão e o esvaziamento do coração destas espécies. Tais experimentos contribuíram de maneira decisiva para sua teoria da circulação sanguínea.

John Hunter viveu na Inglaterra de 1728 a 1793. Era o caçula de 10 irmãos, um dos quais, William Hunter, famoso anatomista e cirurgião, foi seu preceptor em anatomia. John Hunter desde cedo demonstrou grande habilidade na sala de disseções, tendo feito algumas descobertas importantes em anatomia. Era um trabalhador infatigável a quem bastavam quatro a cinco horas de sono e que se aborrecia com a especulação teórica, muito em voga na época, sobre doutrinas e conceitos, sem nenhuma base experimental. Foi o fundador da cirurgia experimental e a ele se deve a descoberta da circulação colateral nos casos de aneurisma, permitindo a ligadura da artéria logo acima do saco aneurismático. Descobriu os canais lacrimais, descreveu o choque, a flebite e a intussuscepção intestinal e foi o primeiro a utilizar a sonda nasogástrica para alimentar o paciente. Considerava a maioria das operações como mutilações que apenas atestavam a imperfeição da medicina e advertia a seus colegas cirurgiões para não agirem como um “selvagem armado”.

Após as contribuições de William Harvey e John Hunter, ficou fortalecida no meio acadêmico a percepção de que a evolução do conhecimento médico dependia não apenas de um minucioso estudo da anatomia descritiva, como também de conceitos e conhecimentos sobre a fisiologia cuja observação em cadáveres (ou animais mortos) era impossível.

### Dos fisiologistas do século XIX à metabologia do século XXI

No início do século XIX, a França destacou-se como grande centro de biologia experimental e da medicina. Devemos mencionar François Magendie (1783-1855), que também empregou a vivisseção em suas aulas e palestras públicas, com notória contribuição para o estudo anatômico e entendimento fisiológico do sistema nervoso. Claude-Bernard (1813-1878), assistente e seguidor de Magendie, empenhou-se no emprego do método científico nas investigações em animais vivos. Seus estudos não aceitavam conceitos pré-estabelecidos, baseando-se apenas na experimentação e na mensuração dos fenômenos observados. Considerava que os seres vivos seguiam os mesmos princípios físico-químicos estabelecidos para a matéria inanimada.

Este extremo rigor científico (e indiferença quanto ao sofrimento dos animais utilizados) deu margem a questionamentos éticos e o surgimento das primeiras normatizações específicas para a proteção animal, como o *Cruelty to Animal Act* de 1876 na Inglaterra. Entre as principais contribuições de Claude-Bernard, merecem destaque seus estudos sobre a glicogênese hepática e a função exócrina pancreática na digestão.

Cerca de meio século depois, Sir Frederick Grant Banting (1891-1941) e Charles Herbert Best (1899-1978) ao ligar o conduto pancreático de vários cães, obtiveram um extrato do pâncreas livre de tripsina. Depois, causaram uma diabetes experimental em outros cães e, uma vez desenvolvida a doença, comprovaram que a administração do extrato de pâncreas dos primeiros reduzia ou anulava o excesso de glicose sanguínea dos segundos. Tinham descoberto a insulina. Por esta descoberta marcante, Banting (juntamente com John James Rikard MacLeod) foi premiado com o Prêmio Nobel de Medicina e Fisiologia em 1923. Banting, aparentemente insultado porque Best não fora mencionado, dividiu seu prêmio com ele, e MacLeod imediatamente dividiu o seu com James Collip. A patente da insulina foi vendida à Universidade de Toronto por um dólar.

Avançando para o século XXI, em 2004 o médico italiano Francesco Rubino publicou importante estudo sobre exclusão duodenal e controle da diabetes realizado com animais, marcando o início do que hoje chamamos de cirurgia metabólica. Ao longo de 2005, foram publicados no Brasil os primeiros estudos experimentais com animais e seres humanos diabéticos por três médicos especialistas em cirurgia bariátrica: José Carlos Pareja e Bruno Geloneze de Campinas, SP e Ricardo Cohen de São Paulo, SP. Em 2006, o conceito metabólico foi incorporado à cirurgia bariátrica em todo o mundo. O Brasil se destaca nessa nova área. Graças a essa série de estudos brasileiros e estrangeiros, a cirurgia metabólica ficou definida como qualquer intervenção cirúrgica no aparelho digestivo que leva a um rearranjo de sua anatomia, possibilitando o controle do diabetes tipo 2 e de outros componentes da síndrome metabólica que, a princípio, não apresentariam relação direta com a perda de peso.

Ainda dentro da fisiologia e metabologia, mencionamos o prêmio Nobel de Medicina de 2007 que contemplou três pesquisadores (Mario Capecchi, Martin Evans e Oliver Smithies) que há aproximadamente 20 anos iniciaram trabalhos pioneiros com

deleção de genes específicos em camundongos, conhecidos como animais *knock-out*. Desde então mais de 3.000 tipos diferentes de camundongos *knock-out* foram gerados com o objetivo de se estudar a participação de genes específicos na gênese de várias patologias, tais como hipertensão, diabetes, doenças neuro-degenerativas, dentre outras. Os conhecimentos gerados a partir dos estudos com estes animais *knock-out* estão sendo utilizados no desenvolvimento de diversos tratamentos para estas enfermidades.

### A revolução da cirurgia moderna

No final do século XIX, ocorreu uma importante ruptura no paradigma da cirurgia praticada até então. A partir da descoberta da anestesia geral com William Thomas Green Morton (1819-1868) nos Estados Unidos da América, das técnicas de anti-sepsia de Joseph Lister (1827-1912) na Inglaterra e do desenvolvimento da microbiologia com Pasteur (1822-1895) na França, os fundamentos da técnica operatória atual foram estabelecidos. Tais fundamentos permitiram uma espetacular diminuição na morbi-mortalidade do ato operatório. Estes princípios passaram a ser empregados também no campo experimental, permitindo melhores resultados cirúrgicos e viabilizando estudos mais elaborados com animais vivos. Do final do século XIX até as primeiras décadas do século XX ocorreu uma evolução cirúrgica incomparável a tudo que acontecera na história da medicina até então.

Entre os nomes citados acima, destacamos Louis Pasteur, que auxiliado por cientistas como Émile Roux, Charles Chamberland e Louis Thuillier, em 1881 conseguiu isolar o vírus da raiva. Efetuaram a passagem do agente entre coelhos e, dessecando sua medula espinhal e submetendo-s à ação de potassa, conseguem um vírus mais “estável”, e que podia então ser reproduzido em laboratório, de modo a se produzir uma vacina. A iniciativa de utilizar a vacina em um ser humano (um menino de 9 anos que havia sido atacado por um cão raivoso) poderia arruinar a carreira de Pasteur, uma vez que ele não possuía licença para o exercício da medicina. Com a cura do paciente, Pasteur foi aclamado como herói. A vacina fora testada em 11 cães antes de ser utilizada no menino.

Emil Theodor Kocher (1841-1917), professor de cirurgia em Berna, Suíça, se valeu de experimentos em animais para refinar a técnica operatória, especialmente no que se refere à hemostasia. Sua téc-

nica mais elaborada permitiu uma execução mais segura das tireoidectomias, o que veio a contribuir com o entendimento da fisiologia das glândulas tireoide e paratireoides, valendo-lhe o prêmio Nobel de medicina em 1909.

Já nesta fase (final do século XIX), qualquer nova intervenção proposta passara a ter a obrigatoriedade de execução no modelo animal. Empregavam-se sistematicamente cães, ovelhas e porcos no treinamento cirúrgico. Nestes últimos, devido ao caráter onívoro dos porcos (assim como o homem), desde a antiguidade já se destacava a notória semelhança visceral do sistema digestivo suíno e humano. A comunidade médica desta época já se baseava em fundamentos científicos sólidos, e não mais se admitia procedimentos experimentais em *anima nobile*. Grande parte das técnicas hoje utilizadas corriqueiramente em cirurgia geral (ressecção total ou parcial dos órgãos abdominais, ostomias, anastomoses do tubo digestivo, etc) foi desenvolvida neste período, com ampla utilização de modelos animais.

### A era dos transplantes

Alexis Carrel (1873-1944) foi um cirurgião francês que estabeleceu as bases técnicas para as suturas vasculares. Entre 1901 e 1910, utilizando animais de experimentação, realizou praticamente todas as técnicas de sutura ainda hoje amplamente utilizadas em cirurgia vascular. Juntamente com Guthrie, realizou o primeiro transplante cardíaco experimental em 1905. Seus trabalhos pioneiros foram reconhecidos pela comunidade científica e Carrel recebeu o prêmio Nobel de medicina em 1912. Carrel ainda dedicou-se ao desenvolvimento de mecanismos e bombas de circulação extra-corpórea, abrindo caminho para as futuras intervenções em cirurgia cardíaca e transplante de órgãos. Curiosamente, a perfusão artificial em animais já havia sido estudada por outro francês exatamente um século antes. Le Gallois, em 1812, postulou que “se fosse possível substituir o coração por qualquer forma de bombeamento artificial do sangue, seria possível manter viva por tempo indefinido, qualquer parte isolada do organismo”.

Ao longo do século XX, as intervenções sobre o sistema cardiovascular foram sendo aperfeiçoadas em modelos animais. Christian Barnard (1922-2001) e sua equipe transplantaram o coração em mais de 50 cães, além de alguns primatas. Tais estudos experimentais encorajaram a realização do

primeiro transplante cardíaco humano em 1967 por Barnard na África do Sul, antes mesmo de seus pares norte-americanos (Norman Shumway e Richard Lower da Universidade de Minnesota).

A descrição de técnicas operatórias mais complexas, tais como transplante de órgãos isolados (fígado, pulmão, rim, etc.) ou múltiplos órgãos (rins e pâncreas; pulmão e coração, etc.), seja na forma ortotópica ou heterópica, já estava detalhada e havia sido executada em modelos animais por volta da metade do século XX. Apesar da técnica apurada, os casos bem sucedidos limitavam-se aos auto-enxertos ou iso-enxertos. Não havia conhecimento para transpor o fenômeno da rejeição imunológica.

O primeiro transplante bem sucedido envolvendo um aloenxerto foi realizado com um modelo animal (córnea de uma gazela) por Bigger em 1837. O fato da córnea ser um tecido não vascularizado (e portanto menos susceptível à rejeição do organismo hospedeiro) certamente foi decisivo para o sucesso da cirurgia, uma vez que todos os demais alotransplantes descritos posteriormente fracassaram. A viabilidade dos transplantes de órgãos entre diferentes indivíduos de uma mesma espécie só foi possível após uma compreensão mais elaborada dos mecanismos imunológicos envolvidos na rejeição do órgão no organismo hospedeiro. Este entendimento do sistema imunológico só foi possível a partir dos estudos de Peter Brian Medawar (1915-1987), um professor de zoologia britânico nascido em Petrópolis, no estado do Rio de Janeiro. Medawar foi pioneiro nos estudos envolvendo as reações *enxerto versus hospedeiro*, através da observação do comportamento dos enxertos de pele nos pacientes vítimas de queimadura. Estas observações foram posteriormente reproduzidas mais sofisticadamente em modelos animais (bovinos monozigóticos e dizigóticos), estudos estes que acabaram fornecendo a base teórica para a fundamentação da imunologia moderna. Medawar, juntamente com Burnett, foi agraciado com o prêmio Nobel de medicina em 1960.

### O panorama atual

Nas últimas décadas do século XX e na primeira década do século XXI, a evolução no campo da cirurgia é caracterizada pelo grande desenvolvimento no campo dos biomateriais e das técnicas minimamente invasivas.

Os biomateriais empregados atualmente em cirurgia são geralmente metais, cerâmicas ou polí-



meros. Entre os polímeros, destacamos a segurança no uso das próteses parietais (telas) de polietileno monofilamentar, dos implantes de silicone e das próteses de politetrafluoretileno expandido (PTFE). Estes três materiais, hoje amplamente utilizados, tiveram sua aceitação entre os cirurgiões a partir de cirurgias experimentais em animais realizadas ao longo das décadas de 50 e 60, com destaque para os trabalhos de Wesolowski em porcos, demonstrando a importância dos poros para a melhor integração das próteses vasculares de PTFE. Entre os biomateriais metálicos, destacamos o amplo uso do titânio como implante ósteointegrado. A era da ósteointegração, que revolucionou a ortopedia, odontologia e a cirurgia crânio-maxilo-facial, teve início após uma casualidade observada após um experimento animal (o implante de um artefato de titânio na perna de um coelho) pelo biólogo sueco Per-Ingvar Brånemark na década de 60.

A revolução da cirurgia minimamente invasiva teve seu início em meados da década de 80. O desenvolvimento tecnológico de então permitiu o aperfeiçoamento do instrumental óptico adequado para realização de cirurgias videolaparoscópicas abdominais e torácicas. Antes disso, procedimentos laparoscópicos eram restritos às cirurgias pélvicas ginecológicas. A utilização de modelos animais (porcos e cães), com insulflação de pneumoperitônio e monitoramento transoperatório das alterações fisiopatológicas advindas do processo provou que o procedimento era seguro. Com o surgimento da ligadura por *clamps* descartáveis, os cirurgiões passaram a indicar os métodos videolaparoscópicos preferencialmente. Atualmente, a maior parte das intervenções bariátricas e metabólicas também são realizadas por técnicas minimamente invasivas.

Nos anos recentes, a maior sofisticação dos exames de imagem permitiu o aprimoramento das técnicas endovasculares através da radiologia intervencionista. Na fronteira do conhecimento presente, os modelos animais continuam imprescindíveis. Por exemplo, no desenvolvimento de técnicas de troca de valvas cardíacas empregando endopróteses vasculares. Tais próteses são colocadas por via percutânea (cateterismo arterial) em suínos. Outro exemplo notório se dá no treinamento de técnicas de cirurgia robótica teleguiada, tecnologia especialmente promissora nas especialidades cujo campo operatório é restrito (neurocirurgia da base do crânio, cirurgia urológica pélvica, cirurgia ortopédica intra-articular, cirurgia oftalmológica intra-ocular, etc.). Estas

técnicas estão em pleno desenvolvimento nos dias atuais, através do uso de modelos animais, sobretudo porcos e cães.

Por ocasião do término da segunda guerra mundial, em face das atrocidades cometidas nos campos de concentração, dentre as quais as cruéis experiências nazistas em *anima nobile*, ocorreu uma conscientização mundial para ações concretas capazes de preservar a vida humana. Assim, o Código de Nuremberg (1947) determinou que a experimentação no homem deveria ter como substrato à pesquisa em animais, posição esta consubstanciada pela Declaração de Helsinque de 1975. No entanto, já no final dos anos 60, a opinião pública passou a questionar a utilização de animais nas pesquisas científicas. O assunto, juntamente com temas relacionados à ecologia e preservação das espécies, passou a ter importante destaque na mídia impressa e televisiva. Desta pressão social surgiram leis e normatizações específicas para regulação do uso de animais na pesquisa científica. No Brasil, destacamos a Lei Federal nº 6638 de 1979, a Resolução nº 196/96 do Conselho Nacional de Saúde e mais recentemente, Lei nº 11.794, específica para o tema, sancionada em 11 de novembro de 2008. Atualmente um projeto de pesquisa com animais, necessita ser submetido ao Comitê de Ética para uso de Animais, sendo que necessário que esteja em conformidade com os critérios éticos para uso de animais na pesquisa.

## CONCLUSÕES

O uso de modelos animais em cirurgia experimental contribuiu de maneira fundamental para o desenvolvimento da cirurgia e consolidação do conhecimento científico ao longo da história. Apesar da crescente preocupação ética para reduzir a utilização desnecessária de animais na experimentação científica, os enormes benefícios advindos do emprego criterioso de animais na investigação justificam em si só a necessidade desta utilização. Ainda nos dias atuais, não podemos prescindir dos modelos animais como valioso instrumento para a pesquisa científica e o desenvolvimento médico-cirúrgico.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Abdel-Halim R.E. "Contributions of Ibn Zuhr (Avenzoar) to the progress of surgery: A study and translations from his book *Al-Taisir*". *Saudi Med. J.*, 26:1333-1339, 2005.
- Bombien Quaden R., Leester-Schaedel M., Lozonschi L. & Lutter G. Transcatheter aortic valve replacement: transapi-

- cal resection of the aortic valve in vivo. *Interact. Cardiovasc. Thorac. Surg.*, 15:348-51, 2012.
- Bowd A.D. Ethics and animal experimentation. *Am. Psychol.*, 35:224-5, 1980
- Britt D. Ethics, ethical committees and animal experimentation. *Nature*, 311:503-506, 1984.
- Damy S.B., Camargo R.S., Chammass R. & Figueiredo L.F.P. Aspectos fundamentais da experimentação animal – Aplicações em cirurgia experimental. *Rev. Assoc. Med. Bras.*, 56(1):103-11, 2010.
- Feijó A. *Utilização de animais na investigação e docência: uma reflexão ética necessária*. EDIPUCRS, Porto Alegre, 2005.145p.
- Ferreira L.M., Hochman B. & Barbosa M.V.J. Modelos experimentais em pesquisa. *Acta Cir. Bras.*, 20(Supl. 2):28-34, 2005. [serial online].
- Goldenberg S. John-John e a curva de treinamento. *Acta Cir. Bras.*, 14:95, 1999.
- Gomes O.M. *Cirurgia experimental. Terceira parte: Técnica operatória*. Sarvier, São Paulo, 1978. 398p.
- He B., Musk G.C., Mou L., De Boer B., Delriviere L. & Hamdorf J. Laparoscopic surgery for orthotopic kidney transplant in the pig model. *J. Surg. Res.*, 2013. [doi: 10.1016/j.jss.2013.03.015]
- Kotait I., Carrieri M. & Takaoka N. Raiva - aspectos gerais e clínica *Manual 08*. Instituto Pasteur, São Paulo, 2009. [pdf em português]
- Lázaro da Silva A. Pesquisa “in anima nobile”. *Acta Cir. Bras.*, 7:171, 1992.
- Marques R.G. *Técnica operatória e cirurgia experimental. Parte II Cirurgia Experimental*. Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, 2005. 919p.
- Marques R.G., Morales M.M. & Petroianu A. Brazilian law for scientific use of animals. *Acta Cir. Bras.*, 24:69-74, 2009.
- Paixão Leal R. & Schramm F. *Experimentação animal: razões e emoções para uma ética*. EdUFF, Niterói, 2008, 206 p.
- Rahimy E., Wilson J., Tsao T.C., Schwartz S. & Hubschman J.P. Robot-assisted intraocular surgery: development of the IRISS and feasibility studies in an animal model. *Eye*, [doi: 10.1038/eye.2013.105, 2013]
- Rowan N.A. Formulation of ethical standards for use of animals in medical research. *Toxicol. Lett.*, 68:63-71, 1993.
- Rubino F. & Marescaux J. Effect of Duodenal-jejunal Exclusion in a Non-obese Animal Model of Type 2 Diabetes. *Ann. Surg.*, 239:1-11, 2004.
- Schanaider A. & Silva P.C. Uso de animais em cirurgia experimental. *Acta Cir. Bras.*, 19:(4), 2004. [serial online]