

BARREIRAS E FACILITADORES À ADOÇÃO DE TECNOLOGIAS LABORATORIAIS QUE SUBSTITUEM ANIMAIS EM PESQUISA

INTRODUÇÃO

Por décadas, animais têm sido usados em pesquisa laboratorial para uma variedade de finalidades, de experimentos nas ciências biológicas a ciências humanas - resultando quase que invariavelmente na morte por uso ou no sacrifício do animal ao final das análises. Kolar (2011) diz que experimentação animal é qualquer procedimento experimental que se utiliza de um organismo com categoria taxonômica, indo além do entendimento biológico e semântico. Já Presgrave (2002, p.361) define os ensaios com animais assim:

[...] a experimentação animal nada mais é do que metodologias que se baseiam na observação dos efeitos de substâncias sobre organismos vivos, para a qual o experimentador se vale de técnicas fisiológicas ou bioquímicas. Por meio dessas observações, podem ser obtidos dados qualitativos ou quantitativos sobre a ação de medicamentos ou substâncias.

Atualmente têm crescido as manifestações por parte da população mundial para que o uso de animais em experimentos acabe ou, pelo menos, diminua. Essas pressões fazem com que empresas e governos tornem-se sensíveis às demandas da sociedade. Na Inglaterra, por exemplo, o governo tem mudado o foco para encorajar tecnologias sustentáveis que criem oportunidades de mercado e que permitam ganhos técnicos e sociais (Lovell, 2007). A sociedade, por meio da organização de associações de proteção, pressiona pelo fim dos testes em animais. Intensificam-se as pressões sobre congressistas para que aprovelem legislações regulatórias mais severas quanto à experimentação e uso de animais na pesquisa e no ensino. No entanto, não são apenas os aspectos morais que sofrem questionamento social dos custos éticos da experimentação animal. A própria comunidade científica tem observado que os modelos animais nem sempre produzem resultados clínicos esperados em humanos devido às diferenças que existem entre as fisiologias das espécies.

Isso acontece porque efeitos colaterais não observados previamente nos testes com modelos animais podem se manifestar tardiamente em humanos de forma inesperada, causando desde reações leves até danos colaterais severos. Essas falhas geradas por resultados imprecisos em testes causam perda de tempo, dinheiro e vantagem competitiva no desenvolvimento de produtos para a indústria. Para que a discrepância de resultados entre espécies seja resolvida, surgem novas tecnologias laboratoriais chamadas de métodos alternativos, cujas pesquisas para seu desenvolvimento vêm ganhando forte investimento mundial em todas as áreas de aplicação. “Métodos alternativos são procedimentos que podem substituir o uso de animais em experimentos, reduzir o número de animais necessários para testes, ou refinar a metodologia de forma a diminuir a dor ou o desconforto sofrido pelos animais” (Presgrave, 2002, p. 362). Os Métodos Alternativos têm origem nos conceitos de 3Rs (*Replacement*, *Reduction* e *Refinement*) criados por Russell e Burch (1959) e definidos assim:

- Substituição – Método que evita ou substitui totalmente o uso animal na pesquisa,
- Redução – Diminuição da quantidade de animais ao mínimo necessário,
- Refinamento – Técnicas que melhorem o bem-estar do animal.

PROBLEMA DE PESQUISA E OBJETIVO

Esse artigo tem como foco **contribuir para a adoção de metodologias que não usam animais na área laboratorial, denominadas metodologias alternativas de substituição**. Para que os resultados sejam alcançados, foi definido como objetivo específico: Identificar as barreiras e facilitadores mais importantes para a adoção métodos alternativos substitutivos.

Vale dizer que, a adoção dos métodos alternativos que substituem totalmente o uso de animais em pesquisa laboratorial nas organizações não é um processo instantâneo. É preciso que as organizações percebam que existem mais vantagens que desvantagens para que invistam na mudança tecnológica. Ao optarem pela adoção de métodos alternativos de substituição, as empresas podem esperar certos benefícios, tais como: melhores resultados proporcionados por essas tecnologias (Morgenstern, 2009), melhoria na imagem da empresa junto à sociedade pelo não uso de cobaias, satisfação dos colaboradores da organização sensíveis ao sofrimento animal, economia de recursos que eram utilizados para aquisição e manutenção dos animais em laboratório e supressão de retaliações por parte das associações protetoras dos animais entre outros. Por outro lado, também podem existir desvantagens em adotar métodos alternativos, como, por exemplo, problemas regulatórios, insumos escassos, e gastos extras com treinamento de pessoal e aquisição de equipamentos especiais. Por isso é imperativo que, antes de abandonar o uso de animais em laboratórios para adotar métodos alternativos de substituição, os laboratórios conheçam os fatores que podem impactar na mudança tecnológica de forma positiva (facilitadores) ou negativa (barreiras). No entanto, apenas o conhecimento dos fatores capazes de impactar a mudança tecnológica não é suficiente. É preciso que os fatores sejam priorizados de maneira a permitir que os laboratórios possam concentrar seus esforços nas barreiras e facilitadores mais importantes ao decidirem adotar métodos alternativos de substituição, facilitando a transição entre tecnologias.

FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

A experimentação com animais em laboratório surgiu na idade média e essa prática continuou sem que seus resultados e procedimentos fossem questionados. O uso de cobaias em laboratórios sempre se baseou exclusivamente na crença das pessoas de que os testes em animais predizem os resultados em humanos (Green, 2015). Segundo (Tralau et al., 2012), o uso de animais em ensaios de laboratório foram simplesmente aceitos como sendo necessários para proteção humana e, por isso, sobreviveram ao longo do tempo. A pesquisa laboratorial com animais, denominada método original, tem sido utilizada para múltiplas finalidades, tais como: testes de irritabilidade cosmética, para estabelecer a toxicidade de pesticidas, em estudos de eficiência de medicamentos, na avaliação da potência de vacinas, em desenvolvimento de produtos químicos, na análise de saneantes, para certificações da qualidade de produtos biológicos, no ensino universitário e em atividades industriais, segundo (Cazarin, Corrêa, & Zambrone, 2004, Stokes, 2015, Tuvel, 2015). Stokes (2015) afirma que milhares de substâncias e produtos químicos, todos os anos, precisam ser submetidos a testes de segurança para determinar se cada um deles é letal, tóxico, capaz de causar sensibilização, irritação na pele ou, ainda, se pode resultar em algum dano à epiderme ou à córnea. A maioria desses experimentos é realizada em ratos, camundongos, porquinhos da índia ou coelhos, causando desconforto, dor extrema, estresse e até a morte (Stokes, 2015). Apesar dos vários usos de animais em experimentos, estudos mostram que ao ser realizado um mesmo teste em diferentes espécies de animais (ratos, hamsters, coelhos, cães, macacos etc.) os resultados obtidos apresentam, no máximo, 60% de correlação entre espécies (Morgenstern, 2009). Isso quer dizer que, quando duas categorias de animais passam pelo mesmo experimento, apresentam pelo menos 40% de resultados discordantes. Baixas correlações também se confirmam quando são comparados resultados de experimentos realizados em cobaias e humanos (Kolar, 2006, Liebsch et al., 2011, Tralau et al., 2012). Portanto, segundo Myers et al. (2017), já há grande reconhecimento da comunidade científica de que testes *in vitro* (sem uso de animais) podem ser mais efetivos do que testes *in vivo* (com uso de animais), tanto do ponto de vista de confiabilidade de resultados, quanto de custos. No entanto, mesmo com resultados insuficientes e objeções éticas, diferentes tipos de animais permanecem sendo

experimentados, por vários motivos. Primeiramente, existe forte corrente científica que insiste na importância de que determinadas pesquisas sejam feitas com a utilização de animais, alegando que alguns ensaios só podem atingir resultados desejados se executados em modelos vivos (Desmoulin-Canselier & Moutaud, 2019). Segundo Desmoulin-Canselier e Moutaud (2019), alguns pesquisadores afirmam que não é possível executar estudos direcionados para controle de doenças neurológicas e nem há como prever efeitos deletérios de medicamentos em várias gerações de animais utilizando apenas metodologias alternativas.

O segundo motivo, e talvez seja a fundamentação mais importante, se deve ao fato de não há métodos alternativos disponíveis para todas as finalidades de pesquisa existentes, ou seja, nem sempre há substituição para o método com animais (Presgrave, 2014). O terceiro argumento surge quando já existe método substitutivo, mas este é de difícil acesso como, por exemplo, quando não existe disponibilidade de insumos necessários à sua realização (Presgrave, 2014). Soma-se a isso a existência de normas e regulações governamentais que demandam que, para alguns ensaios, sejam realizados testes confirmatórios com mais de uma espécie de animais antes dos resultados como métodos alternativos receberem aprovação—exemplo disso são os testes de reprodutibilidade toxicológica (Morgenstern, 2009, Casati *et al.*, 2018). Tralau (2012) conta que os primeiros métodos alternativos, que surgiram eram bastante limitados, sendo ensaios bioquímicos simples ou cultura de células de aplicação restrita. Hoje em dia os métodos alternativos são muito mais complexos, existindo técnicas variadas que podem ser utilizadas para múltiplas finalidades (Tralau, 2012, Green, 2015). No entanto, ainda existem diversos empecilhos para a adoção de métodos alternativos em pesquisa laboratorial. Alguns autores citam a lentidão e dificuldade da regulação e validação de metodologias alternativas por órgãos de governo como um dos principais problemas (Nature, 2015, Tuvel, 2015, Myers *et al.*, 2017, Casati *et al.*, 2018). Ainda assim, mesmo com os diversos obstáculos, existe grande demanda por métodos alternativos, havendo enorme potencial para a expansão dessas tecnologias. A *Research and Markets* (2020) estimou que o mercado para métodos alternativos em 2019 era de US\$1.11 bilhões com expectativa de crescimento de 10,40% entre 2019 e 2025. Na Europa, segundo portal ANVISA, até 2015 cerca de US\$ 238 milhões foram destinados a investimento em metodologias alternativas.

Para efeitos deste estudo, as barreiras e facilitadores são chamados de fatores. Assim, serão apontados os principais fatores que podem afetar a adoção de uma tecnologia de forma positiva ou negativa, facilitando ou atrapalhando a mudança tecnológica. Caso o fator exerça influência positiva sobre a adoção de tecnologia, será um facilitador, mas caso a influência do fator seja negativa, será uma barreira. De acordo com Myers *et al.* (2017), mesmo com o reconhecimento de parte da comunidade científica de que métodos alternativos possam apresentar melhorias de eficiência de custo e economia de tempo; a aceitação dessas tecnologias ainda não acompanha a velocidade de seu desenvolvimento. Apesar disso, já veem sendo observadas mudanças nos processos de validação e regulação do uso de métodos alternativos. Em artigo recente, (Prior, Casey, Kimber, Whelan, & Sewell, 2019) afirmam que autoridades regulatórias, empresas e segmentos que atuam na área de ética têm demonstrado crescente interesse em metodologias alternativas. Eskes *et al.* (2012) dizem que a regulação europeia tem buscado fomentar a utilização de métodos alternativos. Isso é muito importante, pois a regulamentação governamental é pré-requisito para determinar se haverá ou não adoção e substituição completa da tecnologia nas empresas. Strokes (2015) afirma que para uma indústria utilizar dos métodos alternativos, deve estar absolutamente certa de que as autoridades regulatórias do país aceitem as informações geradas com o uso dessas metodologias, reconhecendo-as oficialmente, de forma a transmitir confiança à organização. Adotar novas tecnologias depende fortemente de que a percepção de benefícios vá além apenas dos ganhos obtidos com a inovação, mas também depende da tecnologia estar em consonância com o ambiente e seus atores. Como Anning-Dorson (2017) explica, apesar da

maioria das empresas demonstrarem interesse em inovar para garantir vantagens competitivas, o ideal é que as organizações procurem alinhar condições ambientais à sua estratégia organizacional, de forma a maximizar resultados. Isso significa que, além dos benefícios gerados pela adoção da inovação, a mudança tecnológica deverá estar em sintonia com estratégias previamente delineadas pela empresa (Carpinetti, Buosi, & Gerólamo, 2003). Outro exemplo de como a adoção de métodos alternativos para os laboratórios pode favorecer a estratégia global da empresa se dá pelo fato de que a adoção de métodos alternativos implicam em melhoria na imagem da empresa junto aos acionistas, funcionários, clientes e sociedade em geral, bem como estão alinhadas com as condições de sustentabilidade, muito valorizadas na atualidade (Bansal & Roth, 2000). Segundo Frambach e Schillewaert (2002), várias características da organização também contribuem para que a mudança tecnológica ocorra, pois; seu tamanho, estrutura propensão a aceitar inovações, além de sua postura estratégica podem afetar a decisão de adotar uma nova tecnologia. No entanto, não basta que a empresa realize a mudança tecnológica do método animal para o método alternativo, é preciso que a adoção da nova tecnologia seja consolidada na organização e entre seus colaboradores. Para Frambach e Schillewaert (2002), a mudança tecnológica nas empresas depende fortemente das vantagens organizacionais percebidas e, também, da disposição das pessoas que a compõem em reconhecer sua importância, internalizando-as. Schiffelers, Blaauboer, Bakker, & Hendriksen, 2014, em sua pesquisa, mostram que entre profissionais que manipulam substâncias infectantes em laboratórios há grande preocupação com o risco pessoal de contaminação. Esse risco certamente é maior quando o técnico tem que lidar com animais que demandam contenção. Assim, pode haver maior aceitação de métodos alternativos pela equipe que realiza os testes laboratoriais, uma vez que métodos alternativos eliminam a necessidade de manipulação animal. Baker (2011) afirma que a insatisfação dos empregados no ambiente de trabalho corresponde a um custo não financeiro que o laboratório ou empresa deve estar ciente, pois pode aumentar os custos operacionais do negócio. Portanto é de se esperar que a gestão do conhecimento também seja parte do processo de mudança tecnológica. Existem muitos facilitadores e barreiras a serem considerados do ponto de vista da empresa, de seus funcionários, do ambiente de negócio ou mesmo do tipo de tecnologia necessária para realizar um método alternativo. É natural esperar que cada um desses facilitadores ou barreiras exerça influência em graus diferentes durante o processo de mudança tecnológica, sendo necessário priorizar os de maior importância para concentrar esforços nos que realmente possam determinar maior sucesso ao investimento feito para adoção de novas tecnologias laboratoriais.

Esse trabalho realizou, como estratégia de pesquisa e coleta de dados, 10 entrevistas semiestruturadas, com base em 14 fatores (barreiras e facilitadores), extraídos da literatura das áreas de administração de empresas e de pesquisa laboratorial. É importante dizer que houve adaptação na nomenclatura adotada para alguns fatores para facilitar a compreensão de seus significados durante as entrevistas e os autores que os embasaram. Quadro 1 mostra os fatores finais utilizados na pesquisa.

Quadro 1: Fatores da literatura e os fatores finais utilizados na pesquisa

Fatores propostos para serem utilizados na entrevista	Referências
Maior facilidade de execução	Presgrave (2014). Frambach e Schillewaert (2002).
Há mais aplicações do mesmo método a outras finalidades	Stokes (2015). Cazarin <i>et al.</i> (2004). Tralau <i>et al.</i> (2012), Alépée <i>et al.</i> (2013), Presgrave (2014), Casati <i>et al.</i> (2018), Desmoulin-Canselier e Moutaud (2019). Green (2015).

Método tem melhor padronização	Frambach e Schillewaert (2002), Arnin-Dorson (2017).
Método diminui pressões sociais sobre a empresa e melhora sua imagem no mercado	Schiffelers, Blaauboer, Bakker, & Hendriksen, (2014), Sartorius (2008); Presgrave (2014), Sousa (2018), Tralau (2012), Hartung (2015), Sartorius (2008).
Há mais incentivos governamentais e financiamentos específicos para uso do método	Lovell (2007), Jabbour <i>et al.</i> (2018), Kooiman (1996), Boyne (2002), Arellano <i>et al.</i> (2013), Popp (2005).
Método é mais barato	Schiffelers, Blaauboer, Bakker, & Hendriksen, (2014), Myers (2017), Baker (2011), Eskes <i>et al.</i> (2012), Calley (2017), Myers <i>et al.</i> (2017), Lang (2020).
Método é mais incentivado pela chefia	Frambach e Schillewaert (2002), Goldhor & Lund, (1983), Rogers (2002).
O método que mais oferece resultados conclusivos	Alépée <i>et al.</i> (2013), Schiffelers, Blaauboer, Bakker, & Hendriksen, (2014), Casati <i>et al.</i> (2018), Morgenstern (2009), Myers <i>et al.</i> (2017), Casati <i>et al.</i> (2018), Cazarin <i>et al.</i> (2004), Morgenstern (2009), Kolar (2011), Liebsch <i>et al.</i> (2011), Tralau <i>et al.</i> (2012), Presgrave (2002).
A organização oferece maior apoio para utilização do método	(Silva, Scherer, & Pivetta, 2018), Carpinetti, Buosi e Gerólamo (2003), Research and Markets (2020), Myers <i>et al.</i> (2017), ANVISA (2016), Sartorius (2008), Baker (2011), Dalmarco <i>et al.</i> (2015), Hartung (2015), Lotz <i>et al.</i> (2016), Anning-Dorson (2017), Frambach e Schillewaert (2002), Boyne (2002), Castellacci (2008), Teixeira e Azevedo (2013), Arellano <i>et al.</i> (2013), Oliva <i>et al.</i> (2019).
A escolha do método aumenta a colaboração entre organizações	Frambach e Schillewaert (2002), Casati <i>et al.</i> (2017).
Maior rapidez de realização do método	Myers <i>et al.</i> (2017).
Tem maior aceitação das pessoas que realizam a metodologia	Frambach e Schillewaert (2002), Baker (2011), Schiffelers, Blaauboer, Bakker, & Hendriksen, (2014).
O treinamento do método é mais fácil	Frambach e Schillewaert (2002), Sartorius (2008).
Método tem maior facilidade de validação	Ministério da Ciência, Tecnologia, Inovações e Comunicações (2010), Marshall e Rowan (2018), Schiffelers, Blaauboer, Bakker, & Hendriksen, (2014), Sartorius (2008), Nature (2015), Tuvel (2015), Casati <i>et al.</i> (2018), Myers <i>et al.</i> (2017), CONCEA, RN nº 18 (2014), Lei 777/2013 do Estado de São Paulo, CONCEA, RN nº 17 (2014), Strokes (2015), Casati <i>et al.</i> (2017).

Fonte: Elaborado pela autora (2021).

DISCUSSÃO

Durante a entrevista, os participantes foram convidados a opinar sobre a importância de cada fator, comparando-os nos métodos: alternativo e o animal. Para isso, é preciso levar em conta que, quando um fator é apontado como melhor no método alternativo de substituição, é considerado um facilitador para adoção dos métodos alternativos. Por outro lado, quando o desempenho do fator é melhor no método com animais (sendo pior no alternativo), esse fator torna-se uma barreira para adoção do método alternativo. Foram entrevistados 10 respondentes entre: pesquisadores de laboratórios de métodos alternativos substitutos ou ocupantes de cargos de gestão em instituições que utilizam métodos alternativos substitutos. Todos os entrevistados possuem conhecimentos práticos e/ou teóricos suficientes sobre métodos com animais, de maneira a permitir a comparação entre os dois métodos (animal e alternativo). Durante a entrevista, após a explicação do significado do fator, o entrevistado foi convidado a avaliar cada um dos 14 fatores individualmente. O entrevistado devia escolher em que método cada fator tinha melhor desempenho, no método alternativo ou no método com animais. Para isso, os entrevistados responderam a três questões. Em qual método esse fator é melhor? Quanto esse fator é melhor no método

escolhido em comparação com o método não escolhido, numa escala de 0 a 7? E por quê? (a nota 0 corresponde a equivalência entre métodos). As notas do método animal foram transformadas para o método alternativo, uma vez que esse tipo de método não é objeto do estudo. As notas dos fatores dos métodos alternativos foram somadas e ordenadas decrescentemente, assim, os fatores mais bem pontuados são os facilitadores e os fatores com menor nota são as barreiras à adoção de métodos alternativos. Além do ordenamento de notas dos fatores para cada método, o conteúdo das falas dos respondentes foi analisado com uso do software MaxQDA. A qualificação dos entrevistados se encontra no Quadro 2.

Quadro 2: Subgrupos de entrevistados por segmento profissional

Entrevistado	Atividade Profissional	Tipo de Empresa	Método Alternativo que utiliza	Experiência com Testes em Animais	Experiência em anos em Laboratórios	Experiência em anos com Métodos Alternativos
E1	Técnico em Saúde	Laboratório Federal	Ocular	Sim	20	15
E2	Tecnologista	Laboratório Estadual	Cutâneo	Não	10	9
E3	Técnico	Laboratório Federal	Ocular	Sim	4	2
E4	Professor Titular	Laboratório Estadual	Cutâneo	Sim	30	18
E5	Técnico	Laboratório Federal	Ocular	Não	7	5
E6	Especialista em Segurança	Indústria Química	Ocular	Sim	12	5
E7	Gerente Técnico	Prestador de Serviços	Cutâneo	Sim	20	15
E8	Pesquisadora	Indústria Cosmética	Cutâneo	Sim	7	7
E9	Gerente de Bio Segurança	Indústria Cosmética	Cutâneo	Sim	12	12
E10	CEO de Empresa de Biotecnologia	Desenvolvedor de Tecnologia	Cutâneo	Sim	19	2

Fonte: Elaborado pela autora com base nos dados da pesquisa (2021).

Para determinar as duas barreiras mais importantes e os dois facilitadores de maior importância, na opinião do grupo de 10 respondentes, foi realizado o ordenamento de notas dos 14 fatores avaliados. São consideradas barreiras, os dois fatores que receberam menor pontuação e os facilitadores são os fatores com maiores notas. Vale ressaltar que, só participaram desta pesquisa indivíduos que trabalham metodologia ocular ou cutânea, não contemplando a opinião de usuários de outros tipos de métodos alternativos, assim os resultados não refletem o conjunto de metodologias alternativas existentes. As duas maiores barreiras apontadas pelos entrevistados, foram os fatores: “altos custos” e a “maior dificuldade de validação” que métodos alternativos de substituição apresentam.

A maior barreira apontada, os “altos custos” dos métodos alternativos condiz com os achados da publicação de Vasconcelos (2016) feita na revista da FAPESP. No artigo, o autor enfatiza que as empresas têm arcado com altos gastos para aquisição de kits de pele reconstituída no mercado nacional. Em sua publicação, que trata especificamente de insumos para metodologias cutâneas, o autor diz que os preços de amostras individuais de pele para uso em métodos alternativos, podem variar de 50 a 80 dólares, ressaltando ainda que, nesses valores, sequer estão contemplados custos como os de importação de insumo ou os custos de

transporte. Já o artigo de Lago, Cerqueira, Pirraco, Reis, & Marques, (2018) que estudou o uso de células adiposas de pele, utilizadas em alguns métodos alternativos cutâneos, concorda parcialmente com os achados dessa pesquisa. Os autores apontam que linhagens de células, em geral, são baratas e fáceis de cultivar em laboratório. O problema é que, mesmo que esses insumos sejam baratos, o artigo enfatiza que, os resultados com esse tipo de material não são bons e não apresentam boa correlação com resultados em seres vivos. Por isso, os laboratórios são forçados a trabalharem com modelos mais complexos, com modelos mais elaborados, sendo preciso adquirir materiais especializados e equipamentos mais caros e refinados. Segundo Mason (2007), à medida que os sistemas se tornam mais complexos, entender o ambiente é mais difícil, assim as adaptações necessárias às situações específicas tornam-se mais problemáticas. A complexidade dos equipamentos e insumos necessários e as dificuldades encontradas para que os laboratórios se ajustem às novas demandas implicam em custos maiores para a realização de metodologias alternativas cutâneas. Por outro lado, curiosamente, a revisão bibliográfica de metodologias oculares mostra que o baixo custo de insumos utilizados para estas metodologias é uma das grandes vantagens para adoção de métodos alternativos (Araújo et al., 2014, Prinsen, Hendriksen, Krul, & Woutersen, 2017). Os trabalhos feitos por Araújo et al. (2014) e Prinsen et al. (2017) destacaram que a metodologia ocular conhecida por teste Olho Isolado de Galinha (ICE) é um método muito mais barato que o método que utiliza animais. Ainda nas discussões da literatura, é possível encontrar outras publicações como a de Vinardell e Mitjans (2008), também enfatizam que os métodos alternativos realizados por eles para determinar o potencial irritante de substâncias em tecido ocular são relativamente baratos, o que também não condiz com o resultado de altos custos como maior barreira apontada nessa pesquisa. Assim pode-se dizer que, a complexidade e os altos custos não se aplicam a todos os tipos de métodos alternativos, havendo diferenças a depender do tipo de método alternativo a ser utilizado.

Um dos grandes custos envolvidos na pesquisa laboratorial advém da aquisição de insumos e equipamentos especiais necessários para a realização de métodos alternativos. Os laboratórios podem adquirir materiais tanto no Brasil quanto no exterior. No entanto, hoje em dia, no Brasil existem poucas empresas capazes de fornecer aos laboratórios nacionais, os produtos necessários para a realização de métodos alternativos. Talvez o pequeno número de fornecedores locais se deva ao fato de que, alguns produtos necessários para realizar métodos alternativos não sejam insumos comuns, mas sim, produtos bastante específicos e com rigorosos padrões de qualidade, essenciais para a confiabilidade dos resultados dos ensaios realizados. Além disso, segundo Ávila & Valadares (2019), a legislação nacional proíbe que tecidos humanos sejam comercializados, podendo ser utilizados apenas para fins de pesquisa - o que limita a aquisição de materiais que desejem trabalhar com métodos alternativos e eleva os custos desses materiais. A segunda opção para que os laboratórios adquiram produtos e equipamentos para realização dos métodos alternativos é por importação dos produtos, que são comercializados normalmente por grandes empresas no mercado internacional. No entanto, apesar das empresas serem capazes de ofertar insumos refinados e com certificações de qualidade, os custos de importações tem grandes impactos nos custos totais dos materiais utilizados nos métodos alternativos. Além dos preços dos produtos em si, a importação de insumos e equipamentos também oferece outros problemas. No Brasil, os preços de aquisição de equipamentos e insumos de pesquisa têm elevação severa devido às diferenças na cotação cambial entre as moedas dos países fornecedores e da moeda nacional, segundo Vasconcelos (2016). A diferença cambial torna os produtos muito mais caros do que na realidade são, visto que a maioria dos insumos e equipamentos é negociada, normalmente em dólar, euro ou libra, moedas muito mais fortes que o real. Essas disparidades cambiais afetam o montante de recursos financeiros disponíveis destinados para compras laboratoriais, uma vez que as instituições públicas e as pequenas empresas nacionais trabalham com planejamentos

orçamentários em real. Além das diferenças cambiais, Vasconcelos (2016) reforça que os laboratórios precisam arcar com despesas extras geradas pelos complicados processos de desembaraço alfandegário, tributos nacionais e internacionais, e dispêndios adicionais das movimentações da carga, que podem ser múlti modais: aéreos, marítimos ou terrestres.

Durante as entrevistas realizadas, os pesquisadores explicaram porque acreditam que os métodos alternativos têm “altos custos” quando comparados aos métodos com animais e porque acreditam que essa é a maior barreira para adoção de novas tecnologias. Alguns trechos dos depoimentos são transcritos a seguir:

Para você ter uma ideia em termos de custo, hoje, uma célula do banco de célula (nacional), que tem o valor aberto, porque você consegue entrar no site e ver - o custo de cada célula é de dois mil reais. Os reagentes são todos importados, o meio de cultura (celular), as placas, tudo que se precisa usar é muito caro. Se você ainda levar em consideração o câmbio, a gente está trabalhando com o câmbio altíssimo, o custo sai ainda mais caro. (E7)

Na verdade, o (método) animal é bem mais barato do que qualquer reagente que a gente vai comprar (para o método alternativo). Quando (eu) comprava camundongos, cada animal custava 16 reais e, os ratos custavam 10,00 reais cada animal. O coelho já custava um pouco mais, uns 25 reais. Os animais são mais baratos quando comparados com (o custo de) um kit de pele da (marca) “skin”, que é bem mais caro, que aí já custa R\$ 350,00. Fora que (os custos de) manutenção (dos materiais de métodos alternativos), em si e tudo que é envolvido no laboratório de método alternativo, é mais caro. (E6)

Os materiais que a gente usa para os métodos alternativos - principalmente para os que exigem cultura celular - precisam de um ambiente muito controlado, são (necessários) vários equipamentos que são caros, meio de cultura e suplementos. Às vezes você gasta muito dinheiro para fazer isso (controle do ambiente), porque pode ter problema com contaminação (há perdas), então tudo isso e o custo de boas práticas necessárias vão encarecendo muito o projeto. (E2)

Segundo Eberlin et al. (2019), a importação de produtos biológicos no Brasil é um processo limitante, especialmente porque a demora no desembaraço alfandegário de materiais biológicos causa perdas significativas para a pesquisa nacional. A demora nos entrepostos afeta a validade dos insumos biológicos, que por serem perecíveis nem sempre chegam aos laboratórios a tempo de serem utilizados. Além das dificuldades burocráticas para desembaraço de insumos, ainda existe incerteza nos prazos para entrega de materiais, o que sempre compromete o planejamento da pesquisa. No entanto, não se pode afirmar que os métodos alternativos são, de fato, mais caros no Brasil devido a dificuldades nacionais e burocráticas brasileiras, sem que se comparem os custos dos métodos alternativos e os custos dos métodos com animais com outro país que também utilize essas tecnologias. Assim, ao confrontar os custos dos métodos alternativos e de métodos com animais nos Estados Unidos, país usuário e grande produtor de insumos, no qual não existem dificuldades para aquisição de insumos e equipamento, nem impacto cambial por diferença de moedas - os custos para adoção de métodos alternativos são, de fato, bem mais baixos. Meigs et al. (2018) apresentam tabela com valores em dólar, comparando os custos de insumos utilizados em ensaios com métodos animais e em métodos alternativos. Os autores mostram que os custos totais com testes realizados com métodos alternativos são significativamente menores que os valores gastos em experimentos que usam animais. Essa variação entre custos nacionais e internacionais para pesquisa com métodos alternativos reforça as dificuldades brasileiras em avançar na área de inovação na pesquisa laboratorial que utiliza métodos alternativos de substituição. Pode-se dizer que no Brasil os métodos alternativos são mais caros do que em outros países. Sendo assim, os “altos custos” justificam-se como sendo a maior barreira à adoção dessa tecnologia pelos laboratórios nacionais, como apontaram os entrevistados.

A segunda maior barreira apontada pelos respondentes foi que o método alternativo apresenta “maior dificuldade de validação” do que os métodos com animais. Essa barreira foi relatada no artigo de Swanston et al. (1991), no qual os autores reconhecem que a dificuldade de mudar dos métodos *in vivo* para os métodos *in vitro* se deve ao fato de que mudanças regulatórias esbarrarem em aspectos legais e considerações éticas que dificultam o processo de migração entre tecnologias. Por isso, qualquer mudança para adoção de um novo método alternativo só pode avançar após extenso processo de validação de seus resultados e reconhecimento da comprovação científica de sua eficácia. Swanston et al. (1991) enfatizam também que, se por um lado o progresso de novas metodologias alternativas como inovações acontece rapidamente, a fase de validação é necessariamente um processo lento, metódico e cauteloso. Além disso, Hartung (2015) completa dizendo que mesmo quando os métodos alternativos conseguem superar os obstáculos de desenvolvimento, aceitação e validação necessários para seu reconhecimento junto à comunidade científica, existe lentidão também para implantação efetiva dessa tecnologia pelas entidades de pesquisa. O motivo dessa lentidão, segundo Hartung (2015), se deve ao fato de que os laboratórios não são fiscalizados, e os órgãos reguladores não exercem cobranças efetivas para que os métodos alternativos sejam adotados. Pode-se afirmar que os processos de validação são caros e trabalhosos e necessitam de estruturas de apoio que facilitem sua conclusão (Hartung, 2015). Casati et al. (2018) discutiram sobre as conclusões alcançadas por participantes do workshop que tratou da regulamentação de testes de irritação cutânea em vários setores da indústria. Para os autores, parece claro que para que um método alternativo seja aceito, primeiramente, é necessário que padronizações internacionais sejam definidas. Atender a esses critérios de harmonização para executar métodos alternativos também implica em custos extras e mais trabalho a serem considerados pelos laboratórios. Assim, apesar de existirem várias metodologias alternativas já desenvolvidas, que poderiam ser validadas no Brasil, as validações ainda não ocorreram porque aguardam suporte técnico-financeiro para avançar.

Durante as entrevistas feitas para esta pesquisa, os respondentes também explicaram os motivos que os levaram a dizer que o método alternativo é difícil de validar. Os pesquisadores destacaram que além de ser um processo caro, pois obrigatoriamente precisa envolver vários laboratórios, também é necessário que haja coordenação especializada para garantir a execução dos protocolos de validação. Algumas das observações coletadas nas entrevistas comentaram algumas dificuldades nacionais:

O (processo de validação de métodos alternativos) é até um problema pra gente. Por exemplo, a gente tem o RENAMA (Rede Nacional de Métodos Alternativos), temos sempre algumas questões para validar (junto ao órgão) relacionados a alguns métodos (alternativos). Só que quando a gente quis validar o nosso método de pele dentro do RENAMA, empacou porque não teve aporte do governo (financiamento). (E9)

Porque a validação, não é possível de se fazer com um (único) laboratório, precisa ter (envolvimento de) uma rede (de laboratórios). E, mesmo com a rede disponível para fazer essa validação, é muito difícil conseguir o apoio financeiro. O que o laboratório desenvolve, por mais que seja (uma inovação) de interesse geral, arcar com os custos de internalizar um processo de validação sozinho é pesado. (E8)

Existem claros interesses das empresas e da comunidade científica em validar métodos alternativos para uso próprio e para ganhos comerciais. No entanto, os altos custos necessários à realização dos processos de validação representam barreiras difíceis de serem superadas sem que estejam disponíveis financiamentos e apoio técnico adequado por parte do governo. As condições financeiras de apoio à inovação nos Estados Unidos, Europa e países da Ásia são mais robustas que as condições disponíveis para pesquisa nacional (Parolin, Vasconcellos, & Bordignon, 2006, Angelo, 2019), o que atrasa o Brasil no desenvolvimento de novas tecnologias na área de métodos alternativos. Na Europa e nos Estados Unidos, há vários anos,

os centros de validação fazem importante trabalho de suporte e apoio aos laboratórios que buscam validar novos métodos alternativos, sendo instituições atuantes e mundialmente reconhecidas. No Brasil, apenas em 2012 criou-se a rede RENAMA, pertencente ao Ministério da Ciência, Tecnologia e Inovações, composta por laboratórios públicos e privados que trabalham para estimular a implantação de métodos alternativos (MCTI, 2012).

O processo de validação de métodos alternativos ainda enfrenta obstáculos culturais, Balls (2002) conta que existem pesquisadores que acreditam que as validações para métodos alternativos devem realmente ser mais rigorosas do que as validações de métodos animais. Soma-se a isso o fato de que, para alguns pesquisadores existe a crença de que os métodos animais são mais completos porque permitem coletar mais informações sobre os efeitos das substâncias em organismos vivos do que os métodos alternativos. Na visão desses pesquisadores, quanto mais dados para avaliação, mais seguro é o processo de validação e mais rápida é a aceitação pelas agências reguladoras. Uma das respostas coletadas nessa pesquisa mostra esse aspecto:

Na verdade, o (método com) animal, por mais que você esteja validando para um parâmetro, você vê o animal como um todo. Então, por exemplo, quando eu mesma estava testando com animais, eu não via só se o produto estava favorecendo ou não à doença; eu já via se aquele produto era palatável, se ele aumentava o peso (do animal), se (o animal) ficava mais calmo ou agitado. Não eram (apenas) aspectos diretamente relacionados com a doença, mas eu já via o (animal) todo. Então você consegue ver outros parâmetros, consegue juntar outras informações. (E6)

Apesar do método de pesquisa com animais prover mais dados, o processo de validação de métodos alternativos pode obter sucesso com a combinação de várias tecnologias, tais como: testes *in vitro*, informações computacionais, dados de avaliações químicas ou simulação com pedaços de órgãos humanos em chips. É possível que, para validar um método alternativo seja necessário que mais de um teste seja executado para que os resultados sejam confirmados, segundo Lotz et al. (2018). No entanto é importante dizer que com a maior necessidade de testes complementares, há mais trabalho e custos extras para validação do método alternativo. Eberlin et al. (2019) comentam que o processo de validação é sempre dinâmico e passa por constantes atualizações. Para Balls (2002), no futuro, os ensaios laboratoriais serão mais específicos devido a pesquisas atuais que começam a utilizar tecnologias ligadas ao genoma, ao proteoma e ao metabolismo, fornecendo oportunidades para o desenvolvimento de melhores métodos alternativos e, consequentemente, favorecendo o processo de validação, conforme a tecnologia avança. Assim, apesar das dificuldades, Hartung (2015) argumenta que a validação é fortemente justificada pelo fato de que as empresas que têm suas inovações validadas podem depositar patentes de produtos e processos. Essas patentes asseguram aos laboratórios lucros sistemáticos no mercado global, apesar da necessidade de altos investimentos iniciais para validação.

Já os dois facilitadores principais a adoção de métodos alternativos apontados pelos entrevistados são: a “menor pressão social e a melhoria de imagem da empresa” e a “maior colaboração entre organizações”. O facilitador “menor pressão social e a melhoria de imagem da empresa” mostra que a adoção de métodos alternativos diminui o descontentamento da sociedade com as empresas que não utilizam animais em experimentos o que, consequentemente, resulta em melhora na imagem de mercado. Bansal e Roth (2000) reforçam a importância de que as organizações procurem adotar tecnologias amigáveis ao meio ambiente. Pontualmente a importância de atender critérios de proteção ambiental, o questionamento ético do uso de animais em pesquisa, hoje em dia tem se tornado bastante presente na sociedade e no meio científico, segundo Takeuchi e Kwon (2018) e Piersma *et al.* (2018). A sociedade tem pressionado as empresas a seguirem padrões cada vez mais rígidos de conduta ética. Os consumidores vêm, sistematicamente, cobrando das indústrias que o uso

de animais em seus processos de pesquisa e de fabricação seja abolido. Assim, visando a atender aos anseios da sociedade, as organizações têm recorrido ao uso de metodologias alternativas de substituição. Por meio da adoção de métodos alternativos é possível que as organizações melhorem sua imagem de marca e aumentem a participação de mercado, com lucros maiores. O estudo de Wheale e Hinton (2007) mostrou que, 1/5 dos consumidores já optava por produtos de empresas éticas e evitavam comprar de companhias que não atendessem aos aspectos de produção desejados. Na época, a maioria das empresas já reconhecia a existência de nichos lucrativos para produtos considerados éticos, capazes de se tornarem fonte de diferenciação corporativa e de projetar valor agregado à sua marca. Os autores concluíram que a estratégia de diferenciação se apoia em preferências sociais e questões éticas, respeito ao meio ambiente, condições de comércio justo e, direitos e bem-estar dos animais.

Um entrevistado, que atua prestando serviços de pesquisa laboratorial, reforçou que o mercado de pesquisa para cosméticos tem forte percepção das pressões sociais e reforça que a indústria tem feito esforços para eliminar o uso de animais em pesquisa:

Não existe apenas muita pressão social em cima das prestadoras de serviços, mas também nas indústrias, isso é fortíssimo. Esse é o grande marketing das empresas. As maiores (indústrias) já fazem isso há muito tempo, banindo o uso de animais para testes. (E10)

Talvez seja exatamente porque grande parte da sociedade repudia o uso de animais em pesquisa, o motivo que leve a alguns países a evitarem divulgar a quantidade de animais utilizados em laboratórios todos os anos. Em alguns países, não há sequer exigências de controle ou a obrigação de informar à sociedade as quantidades exatas de animais utilizados em experimentos laboratoriais (Ferdowsian & Beck, 2011). Segundo Meigs *et al.* (2018), em determinados países da União Europeia 93% dos experimentos são realizados em espécies que não fazem parte do Ato de Bem-Estar Animal, de forma que a real quantidade de animais utilizados anualmente em testes e experimentos tem sido subestimada sistematicamente. Conforme a sociedade cobra por transparência das indústrias e dos governos para a divulgação da quantidade de animais utilizados, dos métodos de pesquisa realizados e dos processos de fabricação, tanto maior é o potencial de crescimento de mercado para as empresas que já tenham se adequado ao uso exclusivo de métodos alternativos substitutivos em seus processos de inovação, desenvolvimento e produção industrial. Com o fortalecimento das questões éticas que afetam pesquisas com animais, das pressões sociais feitas por ativistas que repudiam a experimentação em outras espécies e do impacto de imagem das marcas, esse facilitador destaca-se como principal responsável pela adoção de métodos alternativos, sendo unanimidade entre os entrevistados. Há, portanto, grande oportunidade de expansão nesse nicho de mercado para todas as empresas que invistam em inovações na área de métodos alternativos (Research and Markets, 2020). Com o crescimento da utilização de métodos alternativos para outras finalidades, o mercado de suprimentos mostra potencial de lucros maiores conforme laboratórios e empresas de outros setores optem em adotar tal tecnologia—espontaneamente, por pressão popular ou por determinação de lei. Myers *et al.* (2017) inclusive já citaram como a indústria de equipamentos tem interesse em expandir sua participação no mercado de métodos alternativos. Por isso, não são apenas as empresas que criam inovações de métodos alternativos que têm potencial de alavancar seus negócios, mas também o mercado provedor de soluções tecnológicas, capaz de suprir as necessidades dos laboratórios para equipamentos específicos para métodos alternativos.

O segundo maior facilitador destacado na pesquisa mostra que existe “maior colaboração entre organizações” que utilizam métodos alternativos. Segundo os resultados da pesquisa, para os 10 entrevistados, há maior cooperação em pesquisa na área de métodos alternativos, pois seus pesquisadores desenvolvem uma rede de parceiras com outras organizações, colaborando entre si, trocando experiências e desenvolvendo novas soluções

laboratoriais. Para Patterson, Whelan e Worth (2021), estabelecer a colaboração entre desenvolvedores de tecnologias e laboratórios que realizam ensaios pode fomentar a adoção de métodos alternativos, especialmente quando a colaboração tem como objetivo fazer com que o método alternativo seja aceito entre pesquisadores pares. Para os autores, maior colaboração entre cientistas implica em maior capilaridade da tecnologia. Na visão de Kandarova *et al.* (2018), uma grande rede colaborativa é necessária entre instituições para que os laboratórios sejam capazes de realizar processos de pré-validação e de validação de métodos alternativos. A colaboração entre pares não só deve ser incentivada pelos laboratórios, como também é parte essencial do processo de desenvolvimento de novas tecnologias. Existe ainda uma particularidade importante que envolve os usuários de métodos alternativos em pesquisa e que também impulsiona a colaboração entre os pares no Brasil. A maioria das tecnologias dos métodos alternativos é mais recente que as tecnologias que usam animais. A comunidade científica que trabalha exclusivamente com métodos alternativos é formada por quantidade restrita de pesquisadores internacionalmente reconhecidos, detentores de prestígio na área. Devido às dificuldades de desenvolver e implantar tecnologias novas, esses pesquisadores de destaque rotineiramente cooperam com seus pares. A pesquisa entre diferentes laboratórios torna os processos mais íntimos, colaborativos e amigáveis. Um dos entrevistados falou um pouco sobre os laços existentes entre pesquisadores que desenvolvem métodos alternativos, mesmo que estes trabalhem para diferentes organizações:

Vou te contar aqui do nosso setor de cosméticos, a gente brinca, que tem poucas pessoas de destaque no mercado, todo mundo se conhece. Você pega o gerente das grandes empresas - vou pegar as três maiores, L'oréal, Boticário e Natura, as pessoas de métodos alternativos fizeram faculdade e pós-graduação juntas. Se você for buscar artigos científicos, os três (profissionais de destaque na área) têm artigos publicados juntos, ou seja, há uma troca muito grande de informação a respeito dos testes (que utilizam métodos alternativos). Claro, que cada empresa guarda seus segredos industriais, mas, em termos de incentivo para colocar os métodos alternativos para funcionarem, é uma (relação de) grande interação. Mesmo entre os prestadores de serviço: se você pegar as empresas Globoscience, Alergiza Medskin e a Episkin, os técnicos - todos se conhecem. Se não for segredo industrial, tem troca de informação absurda. (E7)

Portanto, por se tratarem de técnicas novas e disruptivas e com poucos representantes renomados, a cooperação é extremamente necessária para o crescimento dos métodos alternativos. A colaboração entre instituições que utilizam ou desenvolvem métodos alternativos acontece tanto entre empresas e laboratórios que concorrem no mesmo mercado, como entre instituições que realizam atividades complementares nas diferentes etapas da cadeia de produção, como, por exemplo, entre as universidades que desenvolvem tecnologia e as indústrias que aplicam essas tecnologias em seus processos produtivos. Em seu artigo, McNamee *et al.* (2009) exemplificam que a indústria tem cooperado fortemente com a academia no desenvolvimento de métodos alternativos, ressaltando a parceria entre a Associação Europeia de Cosméticos e as universidades para desenvolvimento de testes alternativos preditivos para irritação ocular. A colaboração é feita por meio da integração de projetos entre os parceiros envolvidos em diferentes etapas das pesquisas. Essa colaboração permitiu que o processo de reconhecimento da técnica fosse efetivado com sucesso junto a órgãos internacionais de validação. No entanto, apesar das parcerias e cooperação serem parte importantes no desenvolvimento de tecnologias entre indústria e universidade, Goldhor e Lund (1983) apontam que esse não é um processo fácil e orgânico, uma vez que as universidades têm dificuldades para lidar com determinadas exigências burocráticas ou legais necessárias para que a cooperação seja bem sucedida.

Um dos entrevistados que desenvolve seu trabalho em laboratório de universidade pública falou sobre o interesse na cooperação, mas enfatizando que existem obstáculos para superar a burocracia operacional, o que atrasa o avanço das parcerias:

Então, a gente (universidade) tem vários parceiros de indústria que têm interesse (em colaboração). A gente vem negociando faz muito tempo com diversos parceiros; mas até hoje, (a parceria) não se efetivou. Bom, eu acho até que (um dos problemas que inviabiliza a colaboração) é questão de logística para obter insumo para universidade, que também poderia contar com mais ajuda (dos parceiros). Eu acho que as empresas poderiam entrar nessa junto com a universidade (cooperar), para conseguir produtos mais rapidamente. (E4)

A soma de esforços colaborativos para adoção de métodos alternativos por diferentes partes interessadas na validação ou na criação de métodos alternativos já havia sido diagnosticada como essencial por Piersma *et al.* (2018). Para os autores, diversas partes interessadas (acadêmicos, clínicos, toxicologistas, reguladores e indústria) precisam trabalhar como equipe, desde o início do desenvolvimento do novo método e da estratégia necessária para sua implantação. Só a partir desse ponto, o desenvolvimento, a difusão e a adoção de novas tecnologias serão bem-sucedidos. Piersma *et al.* (2018) ainda ressaltam que, mesmo que existam alguns conflitos de interesse entre as partes, os envolvidos devem se concentrar prioritariamente nos objetivos comuns, colaborando e apoiando as pesquisas do grupo, antes de se concentrarem em seus interesses particulares.

CONCLUSÕES

A conclusão desse trabalho mostra que: quando os entrevistados explicam os motivos pelos quais apontaram determinada barreira ou fator como de maior impacto para adoção de métodos alternativos, demonstram como os outros fatores, que também foram destaque, se inter-relacionam. Como exemplo disso, podem-se destacar as dificuldades de validação de um método alternativo, que precisa, antes de tudo de insumos de alto custo e da colaboração de outros laboratórios para que, ao final, a empresa poderá usufruir do apoio da sociedade e da melhoria de imagem de seus produtos em seu mercado de atuação. Além disso, a depender do método alternativo utilizado, os fatores de maior impacto podem variar, sendo importante considerar o tipo de metodologia antes de proceder a migração tecnológica.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Alépée, N., Bessou-Touya, S., Cotovio, J., de Smedt, A., de Wever, B., Faller, C., ... McNamee, P. (2013). Cosmetics Europe multi-laboratory pre-validation of the SkinEthic™ reconstituted human corneal epithelium test method for the prediction of eye irritation. *Toxicology in Vitro*, 27(5), 1476–1488. <https://doi.org/10.1016/j.tiv.2013.02.009>
- Ávila, R. I., & Valadares, M. C. (2019). Brazil moves toward the replacement of animal experimentation. *Alternatives to Laboratory Animals*, 47(2), 71-81. doi: 10.1177/0261192919856806.
- Angelo, C. (2019). Brazil freezes science spending. *Nature*, 568, 155–156.
- Anning-Dorson, T. (2017). How much and when to innovate: The nexus of environmental pressures, innovation and service firm performance. *European Journal of Innovation Management*, 20(4), 599–619. <https://doi.org/10.1108/EJIM-05-2016-0050>
- Araújo, R. F., Rocha, E. M. P., & Carvalhais, J. N. (2015). Inovações em organizações públicas: estudo dos fatores que influenciam um ambiente inovador no estado de Minas Gerais. *RAI Revista de Administração e Inovação*, 12(3), 7-27. doi: 10.11606/rai.v12i3.100929.
- Baker, D. G. (2011). *A userfriendly approach to cost accounting in laboratory animal facilities*. Lab Animal.
- Balls, M. (2002). Future improvements: Replacement in vitro methods. *ILAR Journal*, 43(SUPPL.), 69–73. https://doi.org/10.1093/ilar.43.suppl_1.s69
- Bansal, Pratima; Roth, K. (2000). Why Companies Go Green : Responsiveness. *Academy of*

- Management*, 43(4), 717–736. <https://doi.org/10.2307/1556363>
- Boyne, G. A. (2002). Public and private management: what's the difference? *Journal of Management Studies*, (39), 97–122.
- Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), 2016. Recuperado de <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2016/anvisa-reune-diversos-setores-para-discutir-metodos-alternativos-ao-uso-de-animais>
- Carpinetti, L. C. r., Buosi, T., & Gerólamo, M. C. (2003). Quality management and improvement: A framework and a business-process reference model. *Business Process Management Journal*, 9(4), 543–554. <https://doi.org/10.1108/14637150310484553>
- Casati, S., Aschberger, K., Barroso, J., Casey, W., Delgado, I., Kim, T. S., ... Zuang, V. (2018). Standardisation of defined approaches for skin sensitisation testing to support regulatory use and international adoption: position of the International Cooperation on Alternative Test Methods. *Archives of Toxicology*, 92(2), 611–617. <https://doi.org/10.1007/s00204-017-2097-4>
- Cazarin, K. C. C., Corrêa, C. L., & Zambrone, F. A. D. (2004). Redução, refinamento e substituição do uso de animais em estudos toxicológicos: uma abordagem atual. *Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas*, 40(3), 289–299. <https://doi.org/10.1590/S1516-93322004000300004>
- Darren Calley. (2017). The Aggregation of Suffering in the Regulatory Context: Scientific Experimentation, Animals, and Intrinsic Value. *Journal of Animal Ethics*, 7(1), 1. <https://doi.org/10.5406/janimaethics.7.1.0001>
- Desmoulin-Canselier, S., & Moutaud, B. (2019). Animal models and animal experimentation in the development of deep brain stimulation: From a specific controversy to a multidimensional debate. *Frontiers in Neuroanatomy*, 13(Mla 8), 7937. <https://doi.org/10.3389/fnana.2019.00051>
- Eberlin, S. ., da Silva, M. S. ., FACCHINI, G. ., DA SILVA, G. H. ., PINHEIRO, A. ., & PINHEIRO, A. D. S. . (2019). Métodos Alternativos para Avaliação de Segurança de Produtos no Brasil. *Cosmetics e Toiletries*, 31(6), 18–26.
- Eskes, C., Detappe, V., Koëter, H., Kreysa, J., Liebsch, M., Zuang, V., ... Depallens, O. (2012). Regulatory assessment of in vitro skin corrosion and irritation data within the European framework: Workshop recommendations. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 62(2), 393–403. <https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2011.10.015>
- Ferdowsian, H. R., & Beck, N. (2011). Ethical and scientific considerations regarding animal testing and research. *PLoS ONE*, 6(9), 1–4. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0024059>
- Frambach, R. T., & Schillewaert, N. (2002). Organizational innovation adoption: A multi-level framework of determinants and opportunities for future research. *Journal of Business Research*, 55(2), 163–176. [https://doi.org/10.1016/S0148-2963\(00\)00152-1](https://doi.org/10.1016/S0148-2963(00)00152-1)
- Goldhor, R. S., & Lund, R. T. (1983). University-to-industry advanced technology transfer. A case study. *Research Policy*, 12(3), 121–152. [https://doi.org/10.1016/0048-7333\(83\)90015-X](https://doi.org/10.1016/0048-7333(83)90015-X)
- Green, S. B. (2015). Can animal data translate to innovations necessary for a new era of patient-centred and individualised healthcare? Bias in preclinical animal research. *BMC Medical Ethics*, 16(1), 1–14. <https://doi.org/10.1186/s12910-015-0043-7>
- Hartung, T. (2015). The human whole blood pyrogen test - Lessons learned in twenty years. *Altex*, 32(2), 79–100. <https://doi.org/10.14573/altex.1503241>
- Kandarova, H., Willoughby, J. A., De Jong, W. H., Letasiova, S., Milasova, T., Bachelor, M. A., Coleman, K. P. (2018). Pre-validation of an in vitro skin irritation test for medical devices using the reconstructed human tissue model EpiDerm™. *Toxicology in Vitro*, 50(February), 407–417. <https://doi.org/10.1016/j.tiv.2018.02.007>
- Kolar, R. (2011). *Animal Experimentation Act*. 12(1), 8–13.

- Kooiman, J. (1996). Research and theory about new public services management: Review and agenda for the future. *International Journal of Public Sector Management*, 9(5–6), 7–22. <https://doi.org/10.1108/09513559610146311>
- Lago, M. E. L., Cerqueira, M. T., Pirraco, R. P., Reis, R. L., & Marques, A. P. (2018). Skin in vitro models to study dermal white adipose tissue role in skin healing. *Skin Tissue Models*, 327–352. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-810545-0.00014-0>
- Lakatos, E. M., & Marconi, M. de A. (2003). Fundamentos de metodologia científica. In *Editora Atlas S. A.* (5th ed.). <https://doi.org/10.1590/S1517-97022003000100005>
- Lang, C. M. (2020). *The cost of animal research*.
- Liebsch, M., Grune, B., Seiler, A., Butzke, D., Oelgeschläger, M., Pirow, R., ... Luch, A. (2011). Alternatives to animal testing: Current status and future perspectives. *Archives of Toxicology*, 85(8), 841–858. <https://doi.org/10.1007/s00204-011-0718-x>
- Lovell, H. (2007). The governance of innovation in socio-technical systems: The difficulties of strategic niche management in practice. *Science and Public Policy*, 34(1), 35–44. <https://doi.org/10.3152/030234207X190540>
- Lotz, C., Kiesewetter, L., Schmid, F. F., Hansmann, J., Walles, H., & Groeber-Becker, F. (2018). Replacing the Draize eye test: Impedance spectroscopy as a 3R method to discriminate between all GHS categories for eye irritation. *Scientific Reports*, 8(1), 1–13. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-33118-2>
- Marconi, M. D. A., & Lakatos, E. M. (2003). Fundamentos de metodologia científica. 5. ed.- São Paulo: Atlas.
- Markets, R. and. (2020). *Global Animal Testing and Non-Animal Alternative Testing Industry (2019 to 2035) - Develop Strategies Based on Likely Future Developments*. 1–8.
- Marshall, L. J., & Rowan, A. N. (2018). Advances in alternative non-animal testing methods represent a way to find new treatments for patients. *European Journal of Internal Medicine*, 48, e31–e32. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2017.05.010>
- Mason, R. B. (2007). The external environment's effect on management and strategy: a complexity theory approach. *Management decision*, 45(1), 10–28. doi: 10.1108/00251740710718935.
- McNamee, P., Hibatallah, J., Costabel-Farkas, M., Goebel, C., Araki, D., Dufour, E., ... Scheel, J. (2009). A tiered approach to the use of alternatives to animal testing for the safety assessment of cosmetics: Eye irritation. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 54(2), 197–209. <https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2009.04.004>
- MCTI, Ministério da Ciência, Tecnologia e Inovação. Portaria MCTI nº 491, de 03 julho de 2012. Retirado de https://antigo.mctic.gov.br/mctic/opencms/legislacao/portarias/migracao/Portaria_MCTI_n_491_de_03072012.html.
- Meigs, L., Smirnova, L., Rovida, C., Leist, M., & Hartung, T. (2018). Animal testing and its alternatives - the most important omics is economics. *Altex*, 35(3), 275–305. <https://doi.org/10.14573/altex.1807041>
- Morgenstern, C. (2009). *That Which Must Not , Can Not Be ... a Reply to the EChA and EDF Responses to the REACH Analysis of Animal Use and Costs*. c, 209–211.
- Myers, D. K., Goldberg, A. M., Poth, A., Wolf, M. F., Carraway, J., McKim, J., ... Hartung, T. (2017). From in vivo to in vitro: The medical device testing paradigm shift. *Altex*, 34(4), 479–500. <https://doi.org/10.14573/altex.1608081>
- Nature. (2015). Challenging times. A european initiative to ban animal research has galvanized resistance. *Nature*, 541, 133–134.
- Patterson, E. A., Whelan, M. P., & Worth, A. P. (2021). The role of validation in establishing the scientific credibility of predictive toxicology approaches intended for regulatory application. *Computational Toxicology*, 17(September 2020).

- <https://doi.org/10.1016/j.comtox.2020.100144>
- Piersma, A. H., Burgdorf, T., Louekari, K., Desprez, B., Taalman, R., Landsiedel, R., ... Ezendam, J. (2018). Workshop on acceleration of the validation and regulatory acceptance of alternative methods and implementation of testing strategies. *Toxicology in Vitro*, 50(February), 62–74. <https://doi.org/10.1016/j.tiv.2018.02.018>
- Popp, D. (2005). Lessons from patents: Using patents to measure technological change in environmental models. *Ecological Economics*, 54(2–3), 209–226. <https://doi.org/10.1016/j.ecolecon.2005.01.001>
- Presgrave, O. A. F. (2002). Alternativas para Animais de Laboratório: do animal ao computador. *Doença de Chagas: Manual Para Experimentação Animal [Online].*, 361–367. Retrieved from <https://www.arca.fiocruz.br/handle/icict/12296>
- Presgrave, O. A. F. (2014). *O uso de animais no desenvolvimento de cosméticos e as alternativas*. 12–13.
- Prinsen, M. K., Hendriksen, C. F. M., Krul, C. A. M., & Woutersen, R. A. (2017). The Isolated Chicken Eye test to replace the Draize test in rabbits. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 85, 132–149. <https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2017.01.009>
- Prior, H., Casey, W., Kimber, I., Whelan, M., & Sewell, F. (2019). Reflections on the progress towards non-animal methods for acute toxicity testing of chemicals. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 102(December 2018), 30–33. <https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2018.12.008>
- Rogers, E. M. (2002). *Diffusion of preventive innovations*. *Addictive Behaviour*, 27 (1), 989–993. 27, 989–993. [https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0306-4603\(02\)00300-3](https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0306-4603(02)00300-3)
- Sartorius, C. (2008). Promotion of stationary fuel cells on the basis of subjectively perceived barriers and drivers. *Journal of Cleaner Production*, 16(1 SUPPL. 1), S171–S180. <https://doi.org/10.1016/j.jclepro.2007.10.013>
- Schiffelers, M. J., Blaauboer, B., Bakker, W., & Hendriksen, C. (2014). Replacing the NIH test for rabies vaccine potency testing: A synopsis of drivers and barriers. *Biologicals*, 42(4), 205–217. <https://doi.org/10.1016/j.biologicals.2014.04.001>
- Silva, V. A. da, Scherer, F. L., & Pivetta, N. P. (2018). Práticas Empresariais e o Efeito Greenwash: Uma Análise no Contexto Beauty Care. *Revista Brasileira de Marketing*, 17(04), 502–519. <https://doi.org/10.5585/remark.v17i4.3775>
- Stokes, W. S. (2015). Animals and the 3Rs in toxicology research and testing. *Human and Experimental Toxicology*, 34(12), 1297–1303. <https://doi.org/10.1177/0960327115598410>
- Swanston, D. W., Black, J. G., Duffy, P. A., & Pemberton, M. A. (1991). The Current Status of Non-animal Alternative Methods in Skin and Eye Irritancy Testing. *Animals and Alternatives in Toxicology*, 23–51. https://doi.org/10.1007/978-1-349-12667-5_2
- Takeuchi, S., & Kwon, S. (2018). In Vitro Methods for Predicting Ocular Irritation. *In Vitro Toxicology*, 209–219. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-804667-8.00011-0>
- Tralau, T., Riebeling, C., Pirow, R., Oelgeschläger, M., Seiler, A., Liebsch, M., & Luch, A. (2012). Wind of change challenges toxicological regulators. *Environmental Health Perspectives*, 120(11), 1489–1494. <https://doi.org/10.1289/ehp.1104782>
- Tuvel, R. (2015). Against the Use of Knowledge Gained from Animal Experimentation. *Societies*, 5(1), 220–244. <https://doi.org/10.3390/soc5010220>
- Vasconcelos, Y. (2016). Pele de laboratório. *Fapesp*, 15–21.
- Vinardell, M. P., & Mitjans, M. (2008). Alternative methods for eye and skin irritation tests: an overview. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 97(1), 46–59. doi: 10.1002/jps.21088.
- Wheale, P., & Hinton, D. (2007). Ethical consumers in search of markets. *Business Strategy and the Environment*, 16(4), 302–315. <https://doi.org/10.1002/bse.484>