

**VIÉS DE SEXO EM PESQUISAS COM ANIMAIS: IMPLICAÇÕES BIOÉTICAS,
CIENTÍFICAS E PARA A EQUIDADE EM SAÚDE**

**SEX BIAS IN ANIMAL RESEARCH: BIOETHICAL AND SCIENTIFIC
IMPLICATIONS FOR HEALTH EQUITY**

**SESGO DE SEXO EN LA INVESTIGACIÓN CON ANIMALES: IMPLICACIONES
BIOÉTICAS, CIENTÍFICAS Y PARA LA EQUIDAD EN SALUD**

Bruno Luis Lima Soares

Mestre, UFMA, Brasil

E-mail: brunoluissoares@gmail.com

Luana Mara Batista Sousa

Especialista, IFFar, Brasil

E-mail: luanamarabsousa@gmail.com

Geraldo Gomes de Oliveira Junior

Doutor, IFSULDEMINAS, Brasil.

E-mail: geraldo.junior@muz.ifsuldeminas.edu.br

Resumo

A experimentação pré-clínica apresenta um viés de sexo sistemático, caracterizado pela predominância de animais machos, omissão do sexo como variável e escassez de análises estratificadas, comprometendo a validade científica, a reprodutibilidade e a translação clínica, além de aprofundar desigualdades em saúde. Esta revisão integrativa objetivou identificar as implicações bioéticas desse viés, sintetizando práticas metodológicas e suas consequências para a aplicabilidade dos resultados e a equidade em saúde. A busca foi realizada nas bases PubMed, ScienceDirect, SciELO e Google Acadêmico, incluindo estudos publicados entre 2010 e 2025, em português e inglês. Os dados foram organizados em três eixos: abordagem metodológica do sexo; implicações éticas à

luz dos 3Rs; e impactos na qualidade e generalização dos achados. Os resultados evidenciam que o viés masculino é endêmico em áreas como neurociência, cardiologia, cirurgia e parasitologia, manifestando-se tanto pelo uso exclusivo de machos quanto pela omissão do sexo. Mesmo com a inclusão de ambos os sexos, persistem falhas analíticas, como o agrupamento de dados sem teste de interação. A exclusão de fêmeas, historicamente justificada pela variabilidade do ciclo estral, foi refutada. Observa-se ainda a má interpretação do princípio da Redução, gerando excedente biológico e prejuízo ao bem-estar animal. Conclui-se que o viés de sexo é um problema bioético que exige mudança cultural, letramento estatístico e atuação das CEUAs para garantir validade científica e equidade em saúde.

Palavras-chave: Bioética; Equidade em saúde; Pesquisa pré-clínica; Princípios dos 3Rs; Viés de sexo.

Abstract

Preclinical research exhibits a systematic sex bias, characterized by the predominance of male animals, omission of sex as a biological variable, and limited use of stratified analyses. This bias compromises scientific validity, reproducibility, and clinical translation, while reinforcing health inequalities. This integrative review aimed to identify the bioethical implications of sex bias in animal research, synthesizing methodological practices and their consequences for the applicability of findings and health equity. A literature search was conducted in PubMed, ScienceDirect, SciELO, and Google Scholar, including studies published between 2010 and 2025 in English and Portuguese. Data were organized into three analytical axes: methodological approaches to sex in experimental design; ethical implications based on the 3Rs principles; and impacts on the quality and generalizability of results. Findings indicate that male bias is endemic across fields such as neuroscience, cardiology, surgery, and parasitology, expressed through both exclusive use of males and failure to report sex. Even when both sexes are included, analytical limitations persist, particularly the pooling of data without testing for interaction effects. The exclusion of females, historically justified by estrous cycle variability, has been refuted. Misinterpretation of the Reduction principle also contributes to biological surplus and compromised animal welfare. Sex bias in preclinical research constitutes a bioethical issue requiring cultural change, statistical literacy, and stronger oversight by Animal Ethics Committees to ensure scientific validity and health equity.

Keywords: 3Rs principles; Bioethics; Health equity; Preclinical research; Sex bias.

Resumen

La investigación preclínica presenta un sesgo de sexo sistemático, caracterizado por la predominancia

de animales machos, la omisión del sexo como variable biológica y la escasa utilización de análisis estratificados. Este sesgo compromete la validez científica, la reproducibilidad y la traslación clínica de los hallazgos, además de profundizar las desigualdades en salud. Esta revisión integradora tuvo como objetivo identificar las implicaciones bioéticas del sesgo de sexo en la investigación con animales, sintetizando las prácticas metodológicas y sus consecuencias para la aplicabilidad de los resultados y la equidad en salud. La búsqueda se realizó en PubMed, ScienceDirect, SciELO y Google Académico, incluyendo estudios publicados entre 2010 y 2025 en inglés y portugués. Los datos se organizaron en tres ejes analíticos: abordaje metodológico del sexo en los diseños experimentales; implicaciones éticas a la luz de los principios de las 3R; e impactos en la calidad y generalización de los resultados. Los hallazgos evidencian que el sesgo masculino es endémico en áreas como neurociencia, cardiología, cirugía y parasitología, manifestándose tanto en el uso exclusivo de machos como en la omisión del sexo en los reportes. Incluso cuando se incluyen ambos sexos, persisten limitaciones analíticas, como la agrupación de datos sin pruebas de interacción. La exclusión de hembras, históricamente justificada por la variabilidad del ciclo estral, ha sido refutada. Se concluye que el sesgo de sexo constituye un problema bioético que exige cambios culturales, alfabetización estadística y una mayor actuación de los comités de ética para garantizar la validez científica y la equidad en salud.

Palabras clave: Bioética; Equidad en salud; Investigación preclínica; Principios de las 3R; Sesgo de sexo.

1. Introdução

As pesquisas biomédicas com animais são fundamentais para o avanço do conhecimento científico e o desenvolvimento de intervenções em saúde, no entanto, há consenso na literatura de que essas pesquisas apresentam um viés de sexo sistemático e persistente, caracterizado pela predominância de animais machos, pela omissão do sexo como variável e pela escassez de análises estratificadas (Zucker; Beery, 2010; Beery; Zucker, 2011; Karp *et al.*, 2025). A exclusão de fêmeas tem sido historicamente justificada pela suposta maior variabilidade hormonal que comprometeria a homogeneidade dos grupos experimentais, pela suposição de que resultados obtidos com machos se aplicam a fêmeas, ou ainda por uma visão que trata o masculino como representativo da espécie e as diferenças biológicas femininas como anômalas (Beery; Zucker, 2011).

Para fins deste estudo, adota-se a distinção conceitual entre "sexo", entendido como variável biológica determinada por características cromossômicas, gonadais e hormonais (NIH, 2015; Plevkova *et al.*, 2020), e "gênero", compreendido como construção sociocultural que organiza identidades, papéis e relações sociais (Plevkova *et al.*, 2020; Gualtierotti, 2025). Na pesquisa pré-clínica com animais, o foco recai primariamente sobre o sexo biológico; os impactos clínicos e sociais discutidos, contudo, envolvem também mediações de gênero, o que será devidamente assinalado ao longo do texto. Isso vale para "equidade em saúde", aqui compreendida como a adequação diagnóstica e terapêutica às diferenças biológicas entre os sexos, de modo a garantir segurança, eficácia e responsividade clínica diferenciada para homens e mulheres (Whitehead, 1992; Warren; Garrett; Frame, 2025).

Esse padrão gera consequências científicas e sociais significativas: do ponto de vista metodológico, compromete a validade, a reprodutibilidade e a tradução clínica dos achados (Zucker; Beery, 2010; Beery; Zucker, 2011; Flórez-Vargas *et al.*, 2016; Will *et al.*, 2017; Becegado; Silva, 2022; Karp *et al.*, 2025), e do ponto de vista social, aprofunda desigualdades em saúde, uma vez que os resultados produzidos não refletem adequadamente a diversidade biológica entre homens e mulheres. Embora estudos demonstrem que fêmeas apresentam desempenho semelhante ao de machos em diferentes modelos experimentais, enfraquecendo os argumentos tradicionais para sua exclusão, as barreiras à mudança permanecem (Becegado; Silva, 2022; Karp *et al.*, 2025).

Entre elas estão concepções equivocadas culturalmente arraigadas, como a crença de que incluir fêmeas aumenta a variabilidade dos dados, reduz a sensibilidade estatística ou eleva o número de animais necessários, contrariando o princípio da Redução dos 3Rs. Desafios logísticos, como a necessidade de alojamento individual para machos agressivos, e a resistência à mudança do *status quo* também são apontados como fatores impeditivos (Karp *et al.*, 2025). A exclusão sistemática de fêmeas contraria, ainda, recomendações de organismos de fomento

e regulação. O *National Institutes of Health* (NIH) reconhece o sexo como variável biológica essencial a ser considerada no delineamento experimental (NIH, 2015), e a prática conflita com os princípios éticos que regem a experimentação animal, particularmente o princípio do Refinamento, proposto por Russell e Burch (1959) no modelo dos 3Rs, que orienta o aprimoramento contínuo das metodologias em favor da qualidade científica e da ética na pesquisa.

Os 3Rs, Substituição (*Replacement*), Redução (*Reduction*) e Refinamento (*Refinement*), foram formulados por Russell e Burch (1959) como um framework ético para orientar a experimentação animal de forma humanitária e cientificamente rigorosa. A Substituição preconiza a adoção de métodos alternativos que evitem o uso de animais sempre que possível; a Redução visa minimizar o número de animais utilizados sem comprometer a validade estatística dos experimentos; e o Refinamento busca aprimorar continuamente procedimentos e condições de manejo de modo a reduzir o sofrimento e promover o bem-estar animal (Russell; Burch, 1959; Fenwick; Griffin; Gauthier, 2009). Esses princípios foram progressivamente incorporados às legislações e políticas de fomento científico em diferentes países, tornando-se o alicerce normativo da bioética aplicada à pesquisa pré-clínica (Tannenbaum; Bennett, 2015).

No contexto do viés de sexo, os 3Rs adquirem relevância particular: a exclusão de fêmeas não apenas viola o Refinamento ao ignorar variáveis biológicas que afetam diretamente o bem-estar e a resposta dos animais aos procedimentos experimentais, como também subverte o princípio da Redução ao gerar, paradoxalmente, o descarte sistemático do sexo preterido nos biotérios, resultando em desperdício de vidas animais (Nunamaker; Turner, 2023). Assim, longe de ser uma prática eticamente neutra, o uso exclusivo de machos representa uma violação estrutural dos próprios fundamentos que deveriam nortear a pesquisa com animais.

1.1 Objetivo Geral

Diante desse cenário, este trabalho objetiva compreender de que forma o viés

de sexo tem sido abordado nas pesquisas com animais e quais são suas implicações bioéticas e metodológicas à luz dos princípios dos 3Rs.

2. Materiais e métodos

Trata-se de uma revisão integrativa da literatura (RI), método qualitativo que permite sintetizar evidências de estudos com diversas abordagens metodológicas (Sousa; Bezerra; Egypto, 2023). A investigação seguiu as seis etapas propostas por esses autores: formulação da pergunta norteadora, estabelecimento de critérios e busca, seleção dos estudos, extração e análise dos dados, e interpretação dos resultados. A questão norteadora é: de que forma o viés de sexo tem sido abordado nas pesquisas com animais e quais são suas implicações bioéticas e metodológicas à luz dos princípios dos 3Rs?

A busca foi realizada nas bases PubMed, ScienceDirect, SciELO e Google Acadêmico, utilizando descritores controlados e não controlados nos idiomas português e inglês, combinados pelos operadores booleanos AND e OR: "viés de sexo", "sex bias", "animal research", "preclinical studies", "bioethics", "3Rs", "female exclusion", "biological sex variable" e "pesquisa pré-clínica". Foram incluídos artigos publicados entre 2010 e 2025, em português ou inglês, que abordaram o tratamento diferenciado entre animais machos e fêmeas em pesquisas biomédicas ou discutiram implicações éticas e metodológicas dessa distinção.

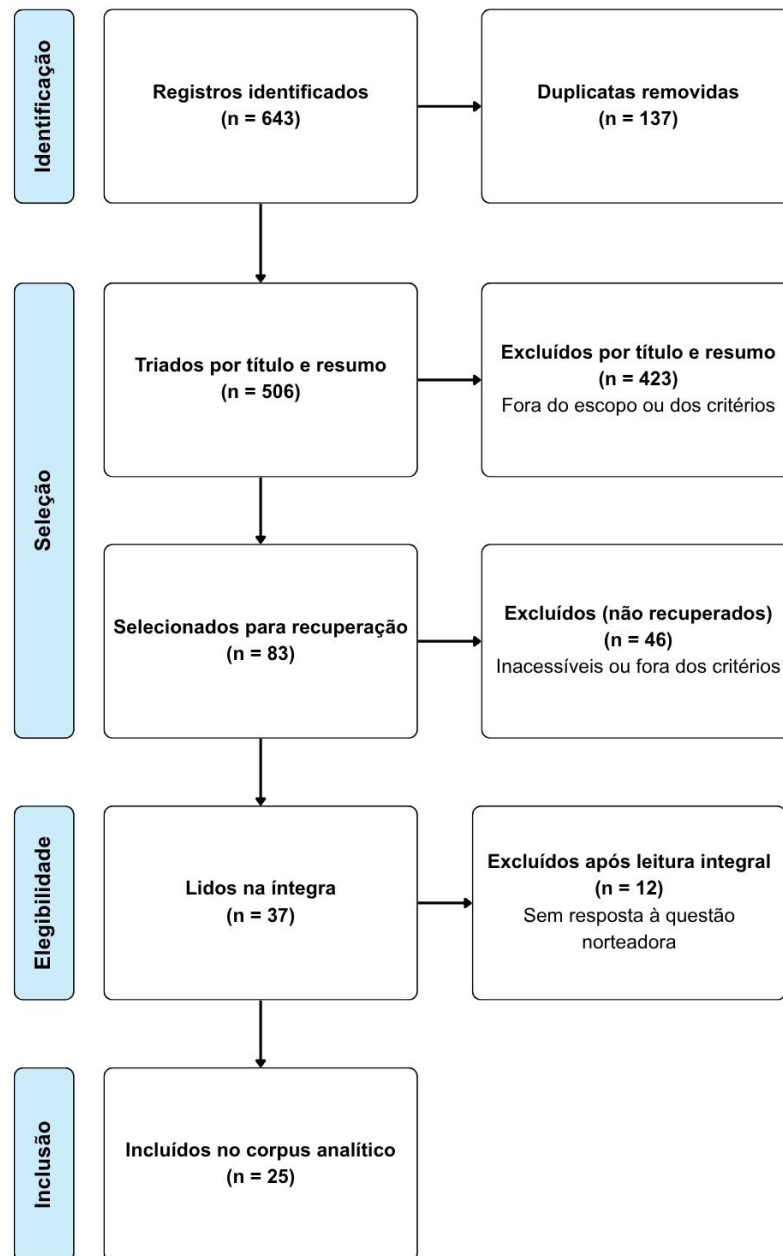
Excluíram-se estudos sem especificação do sexo dos animais, resumos de eventos, dissertações, teses e textos sem acesso ao conteúdo completo. Em função da natureza integrativa da revisão, foram incluídos, além de estudos primários e revisões estruturadas, ensaios críticos, comentários com réplica, revisões narrativas e documentos institucionais, desde que diretamente relacionados ao tema e plenamente acessíveis. Esses documentos são identificados quanto ao tipo ao longo da análise, de forma a preservar a distinção epistemológica entre evidências empíricas, argumentação normativa e posicionamentos institucionais.

Por tratar-se de revisão bibliográfica sem intervenção direta em animais ou humanos, não foi necessária a submissão ao Comitê de Ética no Uso de Animais (CEUA). O estudo pautou-se nos princípios de integridade científica preconizados por Rosaneli e Fischer (2024).

Os dados foram organizados em três eixos analíticos: (I) viés de sexo em pesquisas pré-clínicas e abordagem metodológica do sexo nos delineamentos experimentais; (II) implicações éticas da exclusão de fêmeas segundo os princípios dos 3Rs; (III) consequências do viés de sexo para a qualidade, aplicabilidade e generalização dos resultados científicos, com ênfase nas desigualdades em saúde. Essa estrutura orientou a análise e a síntese das evidências sobre as questões bioéticas centrais (Rosaneli; Fischer, 2024). A análise utilizou análise de conteúdo qualitativa com pré-análise, exploração do material e interpretação dos resultados. O processo identificou convergências, divergências e lacunas entre os estudos e relacionou os achados às categorias definidas. A discussão baseou-se nos estudos selecionados e no referencial teórico, segundo orientações para revisões integrativas em Bioética (Sousa; Bezerra; Egypto, 2023; Rosaneli; Fischer, 2024).

A busca recuperou, ao todo, 643 registros distribuídos entre as bases consultadas. Após a remoção de 137 duplicatas, 506 registros foram triados por título e resumo, dos quais 423 foram excluídos por não atenderem aos critérios de elegibilidade. Os 83 documentos selecionados foram submetidos à tentativa de recuperação integral; destes, 46 foram descartados por indisponibilidade de acesso ou incompatibilidade com os critérios de inclusão. Os 37 textos restantes foram lidos na íntegra, e 12 foram excluídos por não responderem adequadamente à questão norteadora. O corpus analítico final foi composto por 25 documentos, cujo processo de seleção encontra-se sintetizado na Figura 1.

Figura 1. Fluxograma de seleção dos estudos (adaptado de Page *et al.*, 2021).



Fonte: elaborado pelos autores.

Para fins de apreciação crítica das fontes, os documentos foram classificados por tipo de desenho (revisão sistemática, revisão integrativa, revisão narrativa, estudo observacional, ensaio crítico, comentário/réplica e documento institucional),

conforme identificado nas colunas "Metodologia" dos quadros síntese. Essa classificação orienta a leitura dos achados: afirmações sustentadas por revisões sistemáticas ou análises observacionais de grande porte possuem maior peso de evidência do que aquelas derivadas de ensaios críticos ou documentos normativos, distinção que é assinalada na discussão sempre que relevante.

Ao final do processo de seleção, o corpus analítico desta revisão foi composto por 25 documentos, distribuídos entre os três eixos temáticos definidos na questão norteadora. A fim de garantir transparência metodológica e permitir que o leitor avalie o peso relativo das evidências mobilizadas, o Quadro 1 apresenta a caracterização completa dos estudos incluídos, com identificação do tipo de documento e do eixo analítico ao qual cada trabalho foi alocado. Essa classificação é especialmente relevante dado o caráter heterogêneo do corpus, que reúne revisões sistemáticas, análises bibliométricas, ensaios críticos, comentários, revisões narrativas e documentos institucionais, fontes de natureza epistemológica distinta, cujo peso argumentativo é diferenciado ao longo da discussão.

Quadro 1. Caracterização do corpus analítico da revisão integrativa.

Autores (Ano)	Tipo de estudo	Eixo analítico
Beery; Zucker, 2011	Revisão narrativa	I
Yoon <i>et al.</i> , 2014	Estudo observacional transversal	I
Flórez-Vargas <i>et al.</i> , 2016	Análise bibliométrica	I
Ramirez <i>et al.</i> , 2017	Revisão sistemática	I
Will <i>et al.</i> , 2017	Análise bibliométrica	I
Coiro; Pollak, 2019	Revisão narrativa	I
Wheeler <i>et al.</i> , 2020	Revisão sistemática	I
Mercel <i>et al.</i> , 2021	Estudo observacional longitudinal	I
Tieu <i>et al.</i> , 2021	Revisão narrativa	I
Becegado; Silva, 2022	Revisão narrativa	I

Poulin <i>et al.</i> , 2023	Revisão sistemática	I
NC3Rs, 2024	Documento institucional	I
Karp <i>et al.</i> , 2025	Artigo metodológico	I
Karp, 2025	Ensaio crítico	I
Fischer; Rodrigues, 2018	Análise documental	II
Karp; Reavey, 2018	Ensaio crítico	II
Plevkova <i>et al.</i> , 2020	Revisão narrativa	II
Nunamaker; Turner, 2023	Revisão narrativa/Ensaio crítico	II
Eliot; Richardson, 2016	Ensaio crítico	III
Mazure, 2016	Comentário/réplica	III
Zakinaeiz <i>et al.</i> , 2016	Revisão narrativa	III
Barlek <i>et al.</i> , 2022	Estudo observacional transversal	III
Allegra <i>et al.</i> , 2023	Revisão narrativa	III
Gualtierotti, 2025	Revisão narrativa	III
Warren; Garrett; Frame, 2025	Revisão narrativa	III

Fonte: desenvolvido pelos autores. **Legenda dos eixos:** I = Abordagem metodológica do sexo nos delineamentos experimentais; II = Implicações éticas à luz dos 3Rs; III = Consequências para a qualidade, aplicabilidade e equidade em saúde.

3. Resultados e Discussão

3.1. Viés de sexo em pesquisas pré-clínicas com animais: abordagem metodológica do sexo nos delineamentos experimentais

Neste eixo, foram agrupados os estudos que quantificam a prevalência do viés de sexo em diversas áreas biomédicas e dissecam as falhas metodológicas nos delineamentos experimentais (Quadro 2).

Quadro 2. Síntese dos estudos sobre viés metodológico e prevalência

Autores (Ano)	Objetivos	Metodologia	Principais Achados	Contribuições
Beery; Zucker, 2011	Quantificar o viés de sexo em 10 áreas biomédicas e analisar precedentes históricos.	Revisão narrativa.	Viés masculino predominante em 8 de 10 áreas. Frequente falha em analisar os dados em função do sexo.	Evidencia a exclusão histórica e sistêmica de fêmeas na pesquisa básica e a inadequação analítica.
Yoon <i>et al.</i> , 2014	Investigar o viés de sexo na pesquisa cirúrgica básica e translacional.	Estudo observacional transversal.	80% dos estudos em animais utilizaram exclusivamente machos; 22% sequer relataram o sexo.	Demonstra a negligência metodológica generalizada na disciplina cirúrgica.
Flórez-Vargas <i>et al.</i> , 2016	Avaliar o relato das variáveis sexo e idade em modelos com camundongos.	Análise bibliométrica / observacional.	Apenas cerca de 50% dos artigos relatavam sexo e idade em 2014. Viés masculino acentuado em cardiologia e feminino em infectologia.	Revela a fragilidade na adesão às diretrizes de relato metodológico (ARRIVE).

Fonte: elaborado pelos autores.

O viés masculino endêmico na experimentação pré-clínica está bem documentado, uma vez que estudos em neurociência (Beery; Zucker, 2011; Will *et al.*, 2017), cardiologia (Ramirez *et al.*, 2017), cirurgia (Yoon *et al.*, 2014; Mercel *et al.*, 2021) e parasitologia (Poulin *et al.*, 2023) mostram a predileção pelo modelo normativo masculino. Ocorre também o "falso cumprimento" das diretrizes: machos e fêmeas são incluídos no desenho experimental, mas os pesquisadores agrupam os dados sem testar o efeito de interação ou realizam testes separados que induzem a erros analíticos (Karp, 2025). Procedimentos metodológicos invasivos, como a lavagem vaginal em roedores fêmeas para controle do ciclo estral, introduzem fatores de confusão decorrentes do estresse. Esses artefatos são interpretados como características femininas, enquanto machos não são submetidos a estressores

comparáveis (Becegato; Silva, 2022). As diretrizes recentes do NIH não alteraram essas práticas, o que indica resistência cultural (Wheeler *et al.*, 2020; Mercel *et al.*, 2021).

A exclusão de fêmeas baseia-se na premissa de que o ciclo estral aumenta a variabilidade dos dados e exige a duplicação do tamanho amostral; tal suposição, contudo, foi refutada, pois a variação biológica entre machos e fêmeas é estatisticamente comparável (Beery; Zucker, 2011; Karp, 2025). Delineamentos fatoriais (como ANOVA two-way) permitem compartilhar o poder estatístico entre os sexos sem duplicar o número de animais, desde que a análise teste a interação entre tratamento e sexo (Karp, 2025). O *Sex Inclusive Research Framework* (SIRF) é uma ferramenta estruturada para treinar comitês de ética e avaliadores de agências de fomento, e seu uso garante que justificativas baseadas em falácias estatísticas não sejam aceitas (NC3Rs, 2024; Karp *et al.*, 2025).

Esse domínio masculino é sistêmico e se manifesta em diversas áreas biomédicas não apenas pelo uso exclusivo de machos, mas também pela omissão do sexo nos relatos experimentais (Beery; Zucker, 2011; Will *et al.*, 2017; Poulin *et al.*, 2023). Mesmo quando ambos os sexos são incluídos, a ausência de letramento estatístico adequado frequentemente resulta no agrupamento de dados sem desagregação ou análise de interação por sexo (Karp, 2025). Cabe ressaltar que as justificativas baseadas na maior variabilidade das fêmeas em razão do ciclo estral foram empiricamente refutadas: a variabilidade intrínseca de fêmeas não é superior à dos machos (Beery; Zucker, 2011; Karp *et al.*, 2025).

3.2. Implicações éticas da exclusão de fêmeas à luz dos princípios dos 3Rs

Este eixo reúne artigos sobre as implicações éticas da sub-representação do sexo feminino, em que os estudos tratam da integridade científica, dos princípios 3Rs (Substituição, Redução e Refinamento) de Russell e Burch (1959) e das consequências para o bem-estar animal (Quadro 3).

Quadro 3. Síntese dos estudos sobre implicações éticas e os 3Rs

Autores (Ano)	Objetivos	Metodologia	Principais Achados	Contribuições
Fischer; Rodrigues, 2018	Avaliar o planejamento da pesquisa com animais como parâmetro primário de integridade.	Análise documental / estudo observacional	O desenho de pesquisa muitas vezes tem viés utilitário. As CEUAs necessitam assumir um papel educativo da Bioética para evitar preenchimentos meramente burocráticos.	Enfatiza que a responsabilidade do pesquisador e a adesão real aos 3Rs são fundamentais para evitar vulnerabilidades éticas.
Karp; Reavey, 2018	Explorar estratégias para superar a inércia na inclusão do sexo como variável.	Ensaio crítico	A resistência baseia-se em conceitos errôneos sobre os 3Rs, especificamente na falsa crença de que a "Redução" proíbe o uso de fêmeas pelo risco de aumento de tamanho amostral.	Ressignifica a "Redução" como a promoção de experimentos robustos, reproduzíveis e verdadeiramente translacionais.
Plevkova <i>et al.</i> , 2020	Analisar aspectos do viés de sexo e gênero em diferentes modelos.	Revisão narrativa	Doenças prevalentes em fêmeas (ex: esclerose múltipla) geram um "viés inverso", onde o tratamento de machos é prejudicado. O ciclo estral é um falso pretexto para a exclusão.	Evidencia que o desequilíbrio amostral compromete o bem-estar da população humana ao gerar translação falha.
Nunamaker; Turner, 2023	Revelar os impactos adversos do viés de sexo no próprio bem-estar	Revisão narrativa / ensaio crítico	O viés de sexo gera "excedente biológico" (descarte do sexo rejeitado) e resulta em manejo	Conecta diretamente o desenho experimental enviesado a

	animal na experimentação.		sub-ótimo da dor devido a diferenças farmacodinâmicas em analgésicos.	violações flagrantes do bem-estar animal e desperdício de vidas.
--	---------------------------	--	---	--

Fonte: elaborado pelos autores.

Os estudos apontam um grave paradoxo ético na interpretação dos Princípios dos 3Rs. Sob o pretexto da “Redução”, que visa diminuir o número de animais experimentais, pesquisadores têm sistematicamente justificado o uso de um único sexo (Karp; Reavey, 2018). No entanto, o viés de preferência por machos exige que biotérios reproduzam animais em larga escala apenas para selecionar uma parcela da ninhada, gerando um imenso “excedente biológico” que resulta na eutanásia de fêmeas saudáveis, um grave desperdício de vidas (Nunamaker; Turner, 2023). Além disso, a falta de estudos incluindo fêmeas tem impedido a identificação correta das diferenças nas vias de nocicepção e no metabolismo de analgésicos, o que leva ao subtratamento da dor nas fêmeas utilizadas em experimentação e prejudica severamente o seu bem-estar (Nunamaker; Turner, 2023).

Os estudos revisados indicam que o princípio da "Redução" tem sido frequentemente mal interpretado para justificar estudos de sexo único, com o argumento de evitar a duplicação do tamanho amostral (Karp; Reavey, 2018). Essa interpretação é, contudo, metodologicamente equivocada: delineamentos fatoriais modernos permitem a divisão da amostra entre os sexos sem perda de poder estatístico (Karp, 2025). Além disso, conforme documentado por Nunamaker e Turner (2023), a preferência sistemática por machos resulta na produção e descarte de fêmeas saudáveis nos biotérios, o chamado "excedente biológico", o que representa uma violação direta do próprio princípio que se pretendia honrar. A partir dessas evidências, infere-se que as CEUAs têm papel central na correção desse equívoco institucionalizado, embora sua atuação efetiva dependa também de formação metodológica, revisão das políticas de fomento e mudança na cultura laboratorial, dimensões que extrapolam sua competência regulatória específica.

As implicações éticas são bidirecionais: afetam o bem-estar da sociedade humana ao gerar ciência irreprodutível e violam diretamente o bem-estar animal, como destacado por Karp; Reavey (2018) e Plevkova *et al.* (2020). Isso ocorre porque “Redução” não significa subamostrar ou excluir variáveis biológicas fundamentais, mas sim delinear experimentos com validade interna e externa para garantir que a vida animal utilizada seja convertida em conhecimento seguro. O descarte em massa de fêmeas devido ao viés experimental anula qualquer argumento de “economia” de animais baseada nos 3Rs, de modo que o letramento bioético nas instituições se torna necessário para que pesquisadores abandonem a percepção de que a inclusão de ambos os sexos é um “empecilho burocrático” ou financeiro.

3.3. Consequências do viés de sexo para a qualidade, a aplicabilidade e a generalização dos resultados científicos, com ênfase nas desigualdades em saúde

Este eixo agrupa os artigos que tratam do impacto translacional: a falha em transferir os dados da bancada para o leito, resultando em disparidades de saúde (Quadro 4).

Quadro 4. Síntese dos estudos sobre validade científica e equidade em saúde.

Autores (Ano)	Objetivos	Metodologia	Principais Achados	Contribuições
Eliot; Richardson, 2016	Criticar o determinismo biológico decorrente da imposição da política SABV em modelos animais.	Ensaio crítico	Modelos animais não conseguem simular os fatores socioculturais do gênero humano. Requerer análise de sexo em todos os estudos pré-clínicos pode ser um fardo e desviar o foco.	Introduz o debate sobre as limitações do modelo animal em simular a dimensão do gênero.

Mazure, 2016	Refutar críticas à inclusão do sexo na pesquisa pré-clínica e defender seu valor translacional.	Comentário / réplica.	A pesquisa pré-clínica não busca ser uma réplica exata do humano, mas um molde biológico basilar. Ignorar o sexo corrompe a compreensão da fisiologia de base.	Reafirma que a biologia do sexo (independente do gênero) molda a fisiopatologia e é essencial para não repetir erros passados.
Zakinaeiz <i>et al.</i> , 2016	Avaliar as diferenças de sexo na pesquisa pré-clínica e alertar para as consequências da exclusão.	Revisão narrativa.	A exclusão gerou desastres farmacológicos (ex: talidomida e sobredosagem de zolpidem). A translação falha expõe as mulheres a maiores reações adversas a medicamentos.	Documenta a urgência de alinhar o rigor pré-clínico às regulamentações de aprovação de fármacos.
Barlek <i>et al.</i> , 2022	Identificar a prevalência da inclusão de sexos em ensaios clínicos humanos de alto impacto.	Estudo observacional transversal.	Mulheres permanecem sub-representadas (44% vs. 56% machos). Estudos financiados pela indústria excluem mais mulheres, diferentemente de estudos financiados pelo NIH.	Demonstra que a lacuna translacional do viés de sexo se propaga para o topo da evidência clínica.
Allegra <i>et al.</i> , 2023	Revisar as diferenças de sexo na farmacologia (farmacocinética e farmacodinâmica).	Revisão narrativa.	As diferenças em distribuição, metabolismo enzimático e excreção causam perfis de eficácia e toxicidade distintos. Apenas	Mapeia os mecanismos biológicos subjacentes à exigência de testes bifásicos de segurança medicamentosa.

			a transposição de dados masculinos falha para as mulheres.	
Gualtierotti, 2025	Promover a integração do sexo e gênero para obter melhores desfechos clínicos em Medicina Interna.	Revisão narrativa.	O uso do padrão anatômico masculino cega os diagnósticos (ex: infarto miocárdico). Há necessidade de diretrizes inclusivas desde a fase in vitro até a epidemiologia.	Fornecer um ciclo translacional que integra revisões, diretrizes clínicas, diversidade (transgêneros) e a importância do vocabulário.
Warren; Garrett; Frame, 2025	Explorar as disparidades na saúde feminina sob uma perspectiva da ciência translacional.	Revisão narrativa.	As falhas ocorrem em todas as etapas (T0-T4). Condições como fibromialgia sofrem estigmatização de gênero, enquanto a patologia cardiovascular nas mulheres é sub-reconhecida.	Estabelece um quadro translacional que exige uma abordagem de interseccionalidade e desagregação sistemática de dados.

Fonte: elaborado pelos autores.

A literatura revisada sugere que a translação de dados obtidos predominantemente em organismos machos pode contribuir para desfechos clínicos adversos em mulheres, ainda que a cadeia translacional envolva múltiplas mediações regulatórias, epidemiológicas e metodológicas entre a bancada e a clínica. Entre os mecanismos biológicos de base, evidências indicam diferenças substanciais na farmacocinética e farmacodinâmica entre os sexos, mediadas não apenas por hormônios, mas por expressão genética e enzimática diferencial (Allegra *et al.*, 2023). A negligência na pesquisa pré-clínica desencadeou o desenvolvimento de medicamentos que geram reações adversas sistêmicas em mulheres, como visto

nas taxas de toxicidade do zolpidem e no desastre da talidomida (Zakiniaez *et al.*, 2016).

Essa desproporção atinge também a etapa clínica: grandes ensaios clínicos financiados pela indústria ainda falham na representação equitativa (Barlek *et al.*, 2022), perpetuando desigualdades que já se originam na pesquisa pré-clínica. Embora modelos animais apresentem limitações para capturar a complexidade do gênero humano, a consideração do sexo como variável biológica (SABV) permanece fundamental para a compreensão de vias mecânicas. A lacuna resultante perpetua subdiagnósticos e tratamentos subótimos em distúrbios que afetam desproporcionalmente as mulheres.

Em um plano mais abrangente, as lacunas translacionais perpassam toda a cadeia de desenvolvimento científico (estágios T0 a T4), impactando a precisão no diagnóstico de doenças cardiovasculares e psiquiátricas (Warren; Garrett; Frame, 2025). As doenças autoimunes, altamente prevalentes em mulheres, frequentemente recebem viés de gênero, sendo negligenciadas ou tratadas com subfinanciamento por serem vistas como "doenças femininas" (Warren; Garrett; Frame, 2025). O debate sobre a validade do modelo animal é o ponto focal da medicina translacional, pois embora autores como Eliot e Richardson (2016) alertem que o modelo animal falha em refletir os construtos psicossociais de gênero (o que impacta patologias comportamentais e da dor), Mazure (2016) e Gualtierotti (2025) argumentam que a biologia básica atua como o alicerce insubstituível.

A distinção precisa entre "sexo" (variável biológica) e "gênero" (variável sociocultural) é o pilar de uma ciência rigorosa, pois quando a pesquisa pré-clínica exclui fêmeas, as bases mecânicas da fisiopatologia são perdidas, perpetuando diretrizes de diagnóstico e tratamento formatadas para a fisiologia masculina, impactando desde a dosagem de medicamentos até o prognóstico de infartos (Gualtierotti, 2025). A adoção sistemática da coleta de dados desagregados (Gualtierotti, 2025; Warren; Garrett; Frame, 2025) e a cobrança de responsabilidade intersetorial, da aprovação do financiamento à publicação (Barlek *et al.*, 2022), são

requisitos absolutos para a promoção da equidade na saúde e o estabelecimento de uma medicina verdadeiramente personalizada e aplicável.

4. Considerações Finais

O viés de sexo na pesquisa pré-clínica com animais resulta da adoção histórica de modelos masculinos como padrão. Essa prática reduziu a validade científica, a reprodutibilidade e a segurança de pacientes do sexo feminino durante décadas. O viés aparece não apenas no uso exclusivo de machos, mas também na omissão do sexo como variável nos relatos experimentais e na ausência de análises estatísticas adequadas quando ambos os sexos estão presentes.

O princípio da Redução (dos 3Rs), criado para garantir rigor e economia no uso de animais, tem sido usado para justificar estudos de sexo único. Delineamentos fatoriais permitem a inclusão de ambos os sexos sem aumentar proporcionalmente o tamanho amostral. A exclusão de fêmeas carece de base metodológica e contradiz os pressupostos éticos que o princípio pretende defender. Comitês de ética em pesquisa animal devem corrigir esse equívoco institucionalizado.

Esta revisão apresenta limitações que merecem reconhecimento transparente. No que se refere à literatura analisada, observam-se imprecisão terminológica recorrente entre "sexo" e "gênero" em parte dos estudos incluídos, variação considerável na profundidade analítica dos levantamentos e alcance ainda restrito de ferramentas como o SIRF, cuja aplicação se concentra na avaliação de propostas em agências de fomento e não abrange a prática laboratorial já em curso. No que concerne à própria revisão, destaca-se a heterogeneidade epistemológica do *corpus*, que reúne revisões sistemáticas, análises observacionais, ensaios críticos, comentários e documentos institucionais, fontes com distintos graus de força de evidência, tratadas de forma diferenciada ao longo da análise, mas cuja coexistência impõe cautela na generalização das conclusões.

Reconhecer essas limitações não invalida as conclusões do estudo, mas as situa dentro de seu alcance metodológico legítimo. A superação do viés de sexo na

pesquisa pré-clínica exige, como demonstrado pela literatura revisada, uma agenda articulada que combine letramento estatístico, revisão das políticas de fomento e publicação, e formação crítica e contínua de pesquisadores, mudança que é, antes de tudo, cultural.

Referências

- ALLEGRA, S. *et al.* Evaluation of sex differences in preclinical pharmacology research: how far is left to go?. **Pharmaceuticals**, v. 16, n. 6, p. 786, 2023. Disponível em: <https://www.mdpi.com/1424-8247/16/6/786> . Acesso em: 27 jan. 2026.
- BARLEK, M. H. *et al.* The persistence of sex bias in high-impact clinical research. **Journal of Surgical Research**, v. 278, p. 364-374, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jss.2022.04.077> . Acesso em: 27 jan. 2026.
- BECEGATO, M.; SILVA, R. H. Object recognition tasks in rats: does sex matter?. **Frontiers In Behavioral Neuroscience**, [S.L.], v. 16, p. 1-11, 12 ago. 2022. Frontiers Media SA. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2022.970452> . Acesso em: 16 dez. 2025.
- BEERY, A. K.; ZUCKER, I. Sex bias in neuroscience and biomedical research. **Neuroscience & Biobehavioral Reviews**, [S.L.], v. 35, n. 3, p. 565-572, jan. 2011. Elsevier BV. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2010.07.002> . Acesso em: 16 dez. 2025.
- COIRO, P.; POLLAK, D. D. Sex and gender bias in the experimental neurosciences: the case of the maternal immune activation model. **Translational psychiatry**, v. 9, n. 1, p. 90, 2019. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41398-019-0423-8> . Acesso em: 09 mar. 2026.
- ELIOT, L.; RICHARDSON, S. S. Sex in context: limitations of animal studies for addressing human sex/gender neurobehavioral health disparities. **Journal of Neuroscience**, v. 36, n. 47, p. 11823-11830, 2016. Disponível em: <https://www.jneurosci.org/content/36/47/11823> . Acesso em: 30 jan. 2026.
- FENWICK, N.; GRIFFIN, G.; GAUTHIER, C. The welfare of animals used in science: How the “Three Rs” ethic guides improvements. **The Canadian veterinary journal**, v. 50, n. 5, p. 523, 2009. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC2671878/> . Acesso em: 30 jan. 2026.

FISCHER, M. L.; RODRIGUES, G. S. Planejamento e divulgação da pesquisa com animais como parâmetro de integridade. **Revista Bioética**, v. 26, n. 4, p. 543-555, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/1983-80422018264273> . Acesso em: 12 fev. 2026.

FLÓREZ-VARGAS, O. *et al.* Bias in the reporting of sex and age in biomedical research on mouse models. **Elife**, v. 5, p. e13615, 2016. Disponível em: <https://elifesciences.org/articles/13615> . Acesso em: 09 mar. 2026.

GUALTIEROTTI, R. Bridging the gap: Time to integrate sex and gender differences into research and clinical practice for improved health outcomes. **European Journal of Internal Medicine**, v. 134, p. 9-16, 2025. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2025.01.030> . Acesso em: 27 jan. 2026.

KARP, N. A. *et al.* The Sex Inclusive Research Framework to address sex bias in preclinical research proposals. **Nature Communications**, v. 16, n. 1, p. 3763, 2025. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41467-025-58560-5> . Acesso em: 16 mar. 2026.

KARP, N. A. Navigating the paradigm shift of sex inclusive preclinical research and lessons learnt. **Communications Biology**, v. 8, n. 1, p. 681, 2025. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s42003-025-08118-4> . Acesso em: 12 fev. 2026.

KARP, N. A.; REAVEY, N. Sex bias in preclinical research and an exploration of how to change the status quo. **British journal of pharmacology**, v. 176, n. 21, p. 4107-4118, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/bph.14539> . Acesso em: 12 fev. 2026.

MAZURE, C. M. Our evolving science: studying the influence of sex in preclinical research. **Biology of sex Differences**, v. 7, n. 1, p. 15, 2016. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1186/s13293-016-0068-8> . Acesso em: 30 jan. 2026.

MERCEL, A. *et al.* Sex bias persists in surgical research: a 5-year follow-up study. **Surgery**, v. 170, n. 2, p. 354-361, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.surg.2021.02.041> . Acesso em: 09 mar. 2026.

NATIONAL CENTRE FOR THE REPLACEMENT REFINEMENT AND REDUCTION OF ANIMALS IN RESEARCH - NC3RS (Reino Unido). **Sex-inclusive research framework: challenging misconceptions and fostering change**. Londres, 10 jul. 2024. Disponível em: <https://nc3rs.org.uk/news/sex-inclusive-research-framework-challenging-misconceptions-and-fostering-change> . Acesso em: 14 mar. 2026.

NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH (NIH). **Notice Number NOT-OD-15-102: Consideration of sex as a biological variable in NIH-funded research.**

Bethesda: NIH, 2015. Disponível em: <https://grants.nih.gov/grants/guide/notice-files/not-od-15-102.html> . Acesso em: 16 dez. 2025.

NUNAMAKER, E. A.; TURNER, P. V. Unmasking the adverse impacts of sex bias on science and research animal welfare. **Animals**, v. 13, n. 17, p. 2792, 2023. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2076-2615/13/17/2792> . Acesso em: 12 fev. 2026.

PAGE, M. J. *et al.* PRISMA 2020 explanation and elaboration: updated guidance and exemplars for reporting systematic reviews. **BMJ**, v. 372, n. 160, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1136/bmj.n160> . Acesso em: 12 fev. 2026.

PLEVKOVA, J. *et al.* Various aspects of sex and gender bias in biomedical research. **Physiological research**, v. 69, n. Suppl 3, p. S367, 2020. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8603716/> . Acesso em: 12 fev. 2026.

POULIN, R. *et al.* Battle of the sexes: analysis of sex bias in host use and reporting practices in parasitological experiments. **International journal for parasitology**, v. 53, n. 7, p. 381-389, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ijpara.2023.03.002> . Acesso em: 25 fev. 2026.

RAMIREZ, F. D. *et al.* Sex bias is increasingly prevalent in preclinical cardiovascular research: implications for translational medicine and health equity for women: a systematic assessment of leading cardiovascular journals over a 10-year period. **Circulation**, v. 135, n. 6, p. 625-626, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.116.026668> . Acesso em: 09 mar. 2026.

ROSANELI, C. F.; FISCHER, M. L. A revisão integrativa como ferramenta para educação profissional e tecnológica em Bioética. **Revista Brasileira da Educação Profissional e Tecnológica**, v. 2, n. 24, p. e17809-e17809, 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.15628/rbept.2024.17809> . Acesso em: 16 mar. 2026.

RUSSELL, W.; BURCH, L. **The principles of humane experimental technique.** London: Methuen, 1959.

SOUSA, M. N. A.; BEZERRA, A. L. D.; EGYPTO, I. A. S. Trilhando o caminho do conhecimento: o método de revisão integrativa para análise e síntese da literatura científica. **Observatorio de la economía latinoamericana**, v. 21, n. 10, p. 18448-18483, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.55905/oelv21n10-212> . Acesso em: 16 mar. 2026.

TANNENBAUM, J.; BENNETT, B. T. Russell and Burch's 3Rs then and now: the need for clarity in definition and purpose. **Journal of the American association for laboratory animal science**, v. 54, n. 2, p. 120-132, 2015. Disponível em: <https://aalas.kglmeridian.com/view/journals/72010024/54/2/article-p120.xml> . Acesso em: 16 mar. 2026.

TIEU, P. *et al.* Sex Bias in Animal Models of Thrombosis Research. **Canadian Journal of Cardiology**, v. 37, n. 2, p. e16, 2021. Disponível em: [https://onlinecjc.ca/article/S0828-282X\(20\)30119-7/abstract](https://onlinecjc.ca/article/S0828-282X(20)30119-7/abstract) . Acesso em: 25 fev. 2026.

WARREN, A.; GARRETT, K.; FRAME, L. A. Disparities in women's health and clinical considerations from a translational science perspective: A narrative review and framework for future directions. **Women's Health**, v. 21, p. 17455057251399009, 2025. Disponível em: <https://journals.sagepub.com/doi/full/10.1177/17455057251399009> . Acesso em: 27 jan. 2026.

WHEELER, J. J. *et al.* A systematic review of animal models and sex as a variable in itch research. **Itch**, v. 5, n. 3, p. e40, 2020. Disponível em: https://journals.lww.com/itch/fulltext/2020/07010/A_systematic_review_of_animal_models_and_sex_as_a.5.aspx?context=LatestArticles . Acesso em: 09 mar. 2026.

WHITEHEAD, M. The concepts and principles of equity and health. **International Journal of Health Services**, Westport, v. 22, n. 3, p. 429-445, 1992. Disponível em: <https://doi.org/10.2190/986L-LHQ6-2VTE-YRRN>. Acesso em: 09 mar. 2026.

WILL, T. R. *et al.* Problems and progress regarding sex bias and omission in neuroscience research. **eneuro**, v. 4, n. 6, 2017. Disponível em: <https://www.eneuro.org/content/4/6/ENEURO.0278-17.2017.short> . Acesso em: 09 mar. 2026.

YOON, D. Y. *et al.* Sex bias exists in basic science and translational surgical research. **Surgery**, v. 156, n. 3, p. 508-516, 2014. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0039606014004255> . Acesso em: 16 mar. 2026.

ZAKINIAEIZ, Y. *et al.* Balance of the sexes: addressing sex differences in preclinical research. **The Yale journal of biology and medicine**, v. 89, n. 2, p. 255, 2016. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4918870/> . Acesso em: 27 jan. 2026.

ZUCKER, I.; BEERY, A. K. Males still dominate animal studies. *Nature*, [S.L.], v. 465, n. 7299, p. 690-690, 9 jun. 2010. Springer Science and Business Media LLC. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/465690a> . Acesso em: 16 dez. 2025.