



Biossegurança e Experimentação Animal

Evelyn Oliver Sarmiento

Médica Veterinária, CRMV – SP nº 3569,
Pesquisadora Científica do Instituto
Adolfo Lutz, Mestre em Saúde Pública
pela Faculdade de Saúde Pública da USP.
E-mail: evelynoliver@terra.com.br

INTRODUÇÃO

O termo biossegurança está relacionado à segurança da vida e envolve um conjunto de condições e práticas direcionadas para a prevenção, minimização ou eliminação de riscos inerentes às atividades de produção, ensino e pesquisa. Os riscos presentes podem afetar a saúde de seres humanos, animais e causar danos ambientais, além de comprometer a qualidade do trabalho (Hirata et al., 2002).

Em todo o mundo, animais contribuem de forma inequívoca para a melhoria da qualidade de vida, sendo amplamente utilizados em pesquisas para o desenvolvimento de novas tecnologias, vacinas e fármacos, além da geração de conhecimento sobre a biologia das espécies e a interação com o meio ambiente.

Entretanto, o trabalho com animais saudáveis, infectados e/ou geneticamente modificados (OGMs), expõe médicos veterinários, pesquisadores e técnicos a diversos riscos associados às atividades desenvolvidas em laboratórios de contenção e também em pesquisas de campo.

Durante a realização de experimentos é necessário manipular o animal, coletar amostras de tecidos, realizar exames, inoculações e necropsias. Animais podem provocar ferimentos e doenças, escapar e disseminar contaminações ao meio ambiente. A manutenção de animais em biotérios envolve o trabalho rígido de manejo, higienização rotineira do ambiente onde vivem, se alimentam, produzem dejetos e aerossóis, amplificando riscos de agravos à saúde.

O artigo tem como objetivo trazer informações e precauções sobre os riscos

mais comuns na manipulação e manutenção de animais em experimentos para maior proteção das pessoas e do meio em que vivemos.

BIOSSEGURANÇA E RISCOS

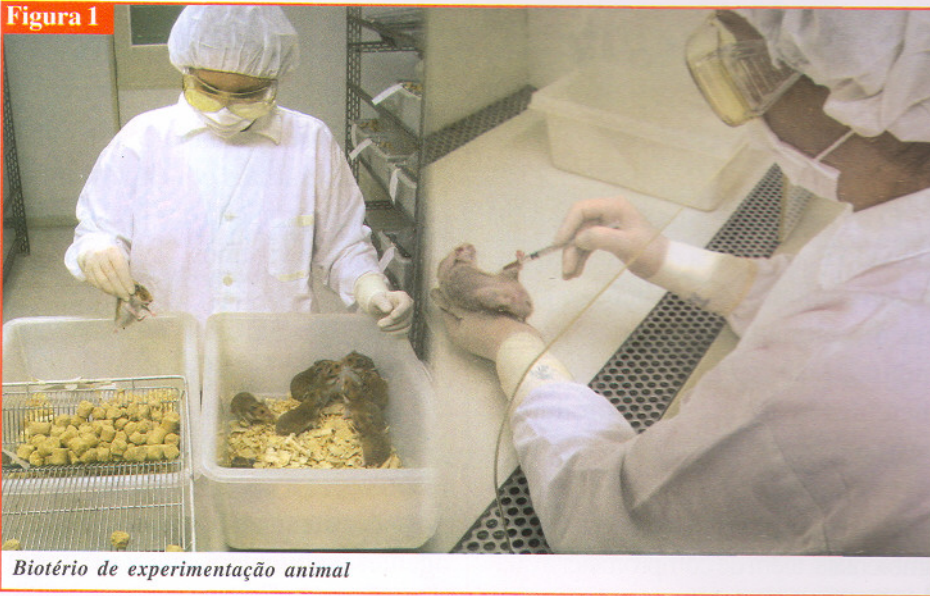
Ao longo da evolução científica e tecnológica a necessidade de realizar pesquisas com animais e a manipular agentes patogênicos levou a comunidade científica a desenvolver um tipo de laboratório ou recinto especial – o biotério de experimentação ou laboratório de experimentação animal (Figura 1), com o intuito de:

- manter a saúde e o bem-estar dos animais dentro de padrões de excelência, determinando maior confiabilidade aos resultados experimentais;
- proporcionar a segurança da equipe envolvida no trabalho;
- assegurar a preservação do meio ambiente, evitando a saída de agentes de risco (CDC, 1999).

Espécies animais só devem ser utilizadas em pesquisas, se não existirem métodos ou sistemas alternativos que forneçam resultados válidos. Se não for possível dispensá-las, é consenso que a dor e o sofrimento inerentes ao experimento, sejam evitados ou minimizados (Russell et al., 1959).

As recomendações sobre cuidado e uso de animais estão extensamente descritas em publicações nacionais e internacionais que disponibilizam informações detalhadas sobre características de instalações físicas, equipamentos, biologia e manejo das espécies, saúde e bem-estar, controle ambiental,

Figura 1



Biotério de experimentação animal

genética, nutrição, técnicas experimentais, modelos animais, eutanásia, descarte, ética e outras abordagens essenciais para a promoção do bem-estar animal e a qualidade das pesquisas. Referências *on line* oferecem informações que auxiliam na capacitação e atualização de usuários sobre temas pertinentes a biotérios e experimentação animal (Poole, T. B, 1987; Rollin B.E., 1990; COBEA, 1991; CACC, 1984; CACC, 1993; De Lucca, R.R., 1996; NRC, 1996; NIH, 1998; Andrade et al., 2002; Neves et al., 2002).

Todo profissional envolvido com experimentação animal deve estar devidamente informado e capacitado para desenvolver esta atividade. Os projetos de pesquisa devem ser submetidos à análise do Comitê Interno de Biossegurança e da Comissão de Ética para Uso de Animais (CEUA), da instituição (CDC, 1999; Ministério da Saúde, 2005).

O Biotério de Experimentação deve contar com o apoio da direção institucional e participar de programa de controle médico de saúde ocupacional.

O funcionamento adequado dessa unidade experimental prevê:

- uso de instalações físicas adequadas às atividades de risco com animais;
- disponibilidade de equipamentos e materiais em quantidade e qualidade requeridas;
- adoção de práticas operacionais padronizadas que determinem a qualidade e a segurança das atividades com agentes de riscos, animais e ou organismos geneticamente modificados;
- equipe capacitada para o trabalho com animais e devidamente esclarecida e treinada sobre os riscos existentes;
- atendimento às normas, regulamentos e leis vigentes relativas a biossegurança, saúde ocupacional e ética na pesquisa com animais (CDC, 1999).

Os níveis de biossegurança (NB), para o trabalho com animais vertebrados são designados em ordem crescente como (NB-A) 1, 2, 3 e 4, de acordo com o grupo de risco dos microorganismos manipulados, em associação às características e complexidade das instalações, equipamentos de segurança e na aplicação de práticas recomendáveis para contenção de riscos. Mantêm a equivalência aos NB

designados para atividades laboratoriais (NB 1, 2, 3 e 4) e estão resumidamente apresentados na Tabela 1 (CDC, 1999).

Em relação às instalações e equipamentos, o Biotério de Experimentação deve ser planejado com o conceito básico de manter a segurança de usuários, animais e meio ambiente, considerando ainda o fluxograma das atividades da unidade.

Devem estar previstas salas ou áreas específicas para animais, lavagem e preparo de materiais, depósitos, administração, vestiários, laboratórios e equipamentos como autoclaves, sistema de ar condicionado e cabines de contenção, entre outros itens indispensáveis ao nível de biossegurança requerido.

É obrigatória a existência de barreiras físicas que separam áreas distintas, evitando o cruzamento de contaminações dentro do biotério e proporcionam seu isolamento do meio externo, onde há a circulação de pessoas e outros animais. Inversamente, as barreiras devem impedir o escape de animais e contaminações indesejáveis ao meio ambiente.

As superfícies de paredes, pisos e tetos devem ser resistentes, laváveis, sem reentrâncias, para facilitar a higienização. O sistema de climatização proporciona estabilidade ambiental, mantendo temperatura, umidade e ventilação adequadas ao conforto e segurança das espécies mantidas e da equipe de trabalho. Preconiza-se a renovação total de ar em torno de 15-20 trocas de ar/hora, e o gradiente de pressão no interior das salas de animais menor do que o das áreas contíguas (CDC, 1999; Neves et al., 2002).

A Tabela 1 apresenta informações resumidas sobre instalações, equipamentos e procedimentos recomendados

para os níveis de biossegurança requeridos no trabalho com animais (NBA - 1, 2, 3 e 4). As informações completas estão disponíveis para consulta em referências *on line* e publicações descritas na bibliografia do artigo.

ASPECTOS INERENTES A RISCOS BIOLÓGICOS

A higiene pessoal rigorosa é uma das barreiras efetivas para prevenção de infecções. O simples procedimento de lavagem de mãos antes e após a manipulação ou contato com animais e derivados, reduz o risco de contaminações. O banho após o trabalho e a não circulação de pessoas com uniformes e acessórios utilizados em salas de animais e salas de apoio do biotério de experimentação para o exterior, também funcionam como barreiras à aquisição e disseminação de agravos à saúde e ao meio ambiente. Tanto os funcionários do biotério como pesquisadores e visitantes autorizados devem fazer uso de equipamentos de proteção individual (EPIs), ao entrar ou trabalhar em recintos de animais. Os EPIs devem ser descontaminados e/ou descartados após o uso segundo critérios estabelecidos de acordo com o risco biológico requerido (NBA – 1,2,3 ou 4). Fumar, ingerir líquidos e alimentos, utilizar cosméticos e adornos, manipular lentes de contatos, são práticas que devem ser abolidas em salas de animais, áreas de apoio e laboratórios. Cuidados especiais devem ser observados em unidades onde são mantidos primatas não humanos e animais silvestres, espécies em que o potencial zoonótico é alto ou não está ainda estabelecido. A quarentena de animais, uso de EPIs como protetores faciais, respiradores com filtros, controle de saúde, testes sorológicos, exames

Tabela 1 - Resumo dos níveis de biossegurança recomendados para atividades com animais vertebrados naturalmente ou experimentalmente infectados

| NBA | Agentes | Instalações | Equipamentos de segurança | Práticas/ Procedimentos |
|-----|--|---|--|--|
| 1 | Desconhecidos por causarem doenças em seres humanos adultos e saudáveis. | Padrão Convencional. Recomendável: Fluxo de ar unidirecional. Pia para lavagem de mãos. | Necessários aos cuidados normais para manutenção de cada espécie. | Convencionais para cuidados e manejo de animais. Programa de controle de saúde. Ética com animais. |
| 2 | Associados com doenças em seres humanos. Risco: exposição cutânea ou mucosa e ingestão. | NBA -1 acrescido de: Autoclave disponível. Pia para lavagem de mãos dentro da sala de animais. Lavagem mecânica de gaiolas. | NBA-1 acrescido de: Uso de EPIs adequados ao risco. Equipamento de contenção apropriado para espécies animais. | NBA-1 acrescido de: Acesso limitado. Avisos de risco. Regras e proteção contra perfurocortantes. Manual de Biossegurança. Descontaminação de material/lixo infeccioso e gaiolas/caixas de animais antes da lavagem/descarte. |
| 3 | Agentes nativos ou exóticos que podem causar sérios danos à saúde. Risco: potencial para transmissão por aerossóis. | NBA 2 acrescido de: Separação física entre as salas de animais, corredores de acesso e área de apoio. Portas de fechamento automático. Acesso por dupla porta. Aberturas e janelas vedadas. Autoclave disponível dentro do biotério. | NBA 2 acrescido de: Equipamento de contenção para animais alojados nas gaiolas (microisoladores e fluxos laminares). EPIs, proteção respiratória apropriada. Cabines de segurança biológica classe I ou II para procedimentos que geram aerossóis infecciosos como inoculações, necropsias e extração de fluidos. | NBA 2 acrescido de: Acesso controlado. Descontaminação de EPIs antes da lavagem/descarte. Descontaminação das gaiolas antes do forramento ser removido para descarte. Pedilúvios que geram aerossóis infecciosos como inoculações, necropsias e extração de fluidos. |
| 4 | Agentes exóticos/ perigosos que produzem alto risco de vida Risco: transmissão | NBA- 3 acrescido de: Edificação separada ou área isolada. Sistemas exclusivos para: ventilação, exaustão, vácuo e descontaminação, entre outros requisitos. | NBA 3 acrescido de: Equipamentos de contenção máxima: cabine de segurança biológica CIII ou equipamento de proteção parcial associado ao uso de vestimenta especial pressurizada positivamente para todos procedimentos. | NBA 3 acrescido de: Acesso rigorosamente controlado. Entrada através de vestiário, troca de roupas completa, vestimenta especial, banho na saída, descontaminação de todo material antes do descarte. |

Fonte: CDC (1999)

clínicos e laboratoriais regulares para diagnóstico e, quando houver indicação, imunização contra Raiva, Tétano e Hepatite (Smith 1987; CACC, 1993;

Andrade et al., 2002).

Todos os rejeitos provenientes das salas de animais (NBA-1), incluindo cama (maravalha), contaminada, restos

de ração, tecidos e carcaças, devem ser transportados das salas dos animais em recipientes rígidos, cobertos e a prova de vazamentos para serem adequadamente descartados de acordo com os requisitos locais e as normas institucionais aplicáveis (CDC, 1999; Ministério da Saúde, 2005).

Animais silvestres podem funcionar como reservatórios ou transmitir doenças como a Hantavirose e as Leishmanioses. São muito utilizados em pesquisas de interesse em saúde pública. Muitas delas exigem o trabalho de campo, fora do laboratório de contenção. A manipulação de animais silvestres durante a captura, identificação, coleta de material e transporte expõe a riscos as pessoas envolvidas nos procedimentos experimentais e o meio ambiente (Figura 2). Desta forma, aspectos legais e normativos relativos à segurança, meio ambiente e bem-estar animal devem ser conhecidos e respeitados (Müller, 2005).

ZOONOSES

As zoonoses são infecções ou infestações provocadas por agentes patogênicos transmitidos aos seres



Animal silvestre – cuíca

humanos por animais vertebrados ou seus tecidos, sendo consideradas doenças de caráter ocupacional em pessoas que trabalham em biotérios (Hankeson et al., 2003; CCAC, 1993). Os animais carregam grande variedade de microorganismos na

síndrome aguda respiratória grave (SARS) e do vírus H5N1 da influenza aviária (CCAC, 1993; CDC, 1999; WHO, 2005).

A Tabela 2 mostra algumas das zoonoses associadas a animais de laboratório.

Tabela 2 - Zoonoses comumente associadas a animais de laboratório

| | |
|---------------------|--|
| Camundongos e Ratos | Ectoparasitoses, leptospirose, coriomeningite linfocítica, febre da mordedura do rato, salmoneloses, hantavíruses, arbovíruses |
| Hamsters | Ectoparasitoses, coriomeningite linfocítica, clamidiose |
| Coelhos | Dermatofitoses, ectoparasitoses, pasteurelose |
| Cobaías | Balantidiose, coriomeningite linfocítica, clamidioses, salmoneloses, dermatofitoses |
| Cães | Raiva, leptospirose, brucelose, histoplasmose, ectoparasitoses |
| Gatos | Amebíase, ectoparasitoses, raiva, doença da arranhadura do gato, toxoplasmose, tuberculose, febre Q |
| Primatas | Herpes B, tuberculose, hepatite, shigelose, salmonelose, balantidiose, amebíase, giardíase |

Fonte: CCAC (1993).

pele, pêlos, sistemas digestivo, respiratório e urogenital, eliminando-os através de aerossóis, urina, fezes e secreções. Alguns microorganismos causam danos à saúde, outros são considerados oportunistas por causarem doenças em indivíduos imunodeprimidos. Portanto, pessoas imunodeprimidas e gestantes têm acesso restrito a biotérios de experimentação. Agentes patogênicos geralmente específicos de determinada espécie podem ainda sofrer mutações e se adaptar em novas espécies, provocando doenças emergentes de dimensões graves, algumas ainda pouco conhecidas, que exigem esforços científicos e altos recursos financeiros para contenção de surtos e até pandemias. Recentemente, observamos como exemplo a ocorrência da

ALERGIAS

As alergias podem acometer pessoas que trabalham com animais de laboratório, sendo consideradas doenças de caráter ocupacional. Trata-se de reação de hipersensibilidade do tipo imediato (IgE), provocada pelo contato com células descamativas da pele, pêlo, urina, soro, saliva, entre outros tecidos. Caracteriza-se por sintomas como corrimento nasal e ocular, lacrimejamento, espirros, prurido, exantemas e até outros mais preocupantes como tosse, dificuldade respiratória e chiado no peito, sinais presentes na asma. Todos os sintomas podem variar de intensidade e gravidade e ocasionar risco de vida, se o processo alérgico não for prontamente diagnosticado e tratado pelo médico (CCAC, 1993).



Em roedores, as proteínas identificadas como responsáveis por alergias são eliminadas em maiores concentrações na urina de machos, mas também estão presentes em células descamativas da pele e pêlos. Pequenas partículas em suspensão originadas pela manipulação ou movimentação de animais veiculam as proteínas que podem sensibilizar pessoas e outros animais, principalmente pela via inalatória, desencadeando alergias. Outras vias de contato possíveis são a pele e as mucosas. Em certos casos é necessário o remanejamento de funcionários do biotério para áreas em que não tenham contato com animais (Majerowicz, 2003).

São medidas de proteção para evitar alergias no trabalho com animais:

- uso de equipamentos de proteção individual (EPIs), como roupas protetoras, luvas, gorros, máscaras, protetores faciais e oculares, para uso exclusivo na sala de animais;

- lavagem de mãos e banhos após a manipulação de animais e subprodutos;

- uso de microisoladores (gaiolas com tampas e membranas filtrantes), cabines de segurança e fluxos laminares;

- adoção de procedimentos operacionais padronizados (POPs) e programas educacionais para prevenção de riscos (CCAC, 1993).

OUTROS RISCOS E ACIDENTES

No âmbito das atividades de experimentação e manutenção de animais, estão presentes riscos determinados por agentes físicos, químicos e também a ocorrência de diversos tipos de

acidentes causados por animais, equipamentos e ambiente de trabalho. Os animais podem através de dentes, unhas e movimentos bruscos, provocar desde ferimentos leves até lesões mais graves como traumatismos, fraturas e hemorragias, dependendo do porte, agressividade ou nível de estresse da espécie. É imprescindível estar capacitado para o trabalho com animais, conhecer a espécie escolhida, a forma de contenção adequada, minimizar o estresse, nunca negligenciar o uso de EPIs indicados para a espécie manipulada e as demais precauções relacionadas ao NBA requerido. Estudantes, estagiários e pesquisadores iniciantes devem contar com a supervisão de profissionais experientes em experimentação animal. Todos os acidentes determinados por animais, assim como fugas, devem ser imediatamente comunicados ao responsável pelo biotério e registrados. Devem ser tomadas medidas de contenção e providências recomendáveis em cada caso. Um estojo de primeiros socorros deve estar disponível para uso emergencial. Animais recapturados devem ser submetidos à eutanásia sob o método mais adequado à espécie (CCAC, 1993).

As altas temperaturas de materiais retirados de equipamentos como estufas de esterilização e autoclaves possibilitam o risco de queimaduras, se o operador não estiver devidamente capacitado para o uso do equipamento ou sem utilizar uniforme e luvas de proteção. A inexistência ou manutenção inadequada de sistema de climatização do biotério para atendimento das necessidades de segurança e conforto de animais e pessoas pode trazer conseqüências negativas para a saúde de ambos. A falta de manutenção preventiva e o uso inadequado de

todos os equipamentos podem acarretar problemas como quebras, panes elétricas, incêndios e explosões. Produtos químicos muito utilizados para higiene e desinfecção em biotérios podem ser tóxicos, corrosivos, explosivos, inflamáveis e causar danos à saúde se não forem corretamente utilizados. Podem ser inalados, ingeridos ou entrar em contato com olhos, mucosas e pele. Alguns anestésicos como o éter e o clorofórmio oferecem riscos de explosão e lesões hepáticas, respectivamente (Smith 1987, Andrade, 2002).

Os riscos ergonômicos são determinados pelo tipo, ambiente e a forma de execução dos trabalhos. Em biotérios são comumente observadas lesões articulares, tendinites e dores musculares, entre outras provenientes de posturas inadequadas para a execução de trabalhos repetitivos ou de pé por longos períodos. O levantamento e deslocamento de peso em carrinhos ou manualmente (sacos de ração, animais e gaiolas pesadas, entre outros materiais), podem ocasionar lesões que afetam a saúde e comprometem os trabalhos. Materiais inflamáveis como gaiolas plásticas, maravalha e produtos químicos presentes no Biotério podem ocasionar incêndios. Devem estar disponíveis alguns dispositivos de combate a incêndio como: extintores, rotas de fuga, saída de emergência, treinamentos de emergência, entre outros itens de segurança previstos (Smith, 1987).

As radiações presentes em marcadores radioativos, equipamentos de RX e lâmpadas ultravioleta, constituem um risco para pessoas, que devem seguir as normas de segurança da instituição e de órgãos reguladores (Hirata et al., 2002).

LEGISLAÇÃO E OGMs

No Brasil, a Lei de Biossegurança nº 11.105, de 24/03/05 estabelece normas de segurança e mecanismos de fiscalização de atividades que envolvam OGMs e seus derivados. A Comissão Técnica Nacional de Biossegurança (CTNBio) em suas instruções normativas detalha regras em relação à segurança, práticas, equipamentos e instalações para o trabalho de contenção com animais geneticamente modificados AnGMs, (Brasil, 2005).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

É possível considerar que estamos sempre em estado de alerta, frente à variedade e complexidade de fatores e agentes relacionados à experimentação animal e biossegurança. Manter a saúde e o bem-estar das pessoas,

animais e ainda proteger o meio ambiente é um desafio que depende principalmente da consciência de todos os profissionais envolvidos, sejam eles gestores, auxiliares, pesquisadores e estudantes. As informações sobre os riscos e as precauções a serem tomadas, tanto nas atividades de rotina como em situações de emergência devem estar disponíveis em manuais e protocolos para todos os profissionais que desempenham suas funções no biotério/laboratório de experimentação animal. A adoção de procedimentos operacionais padrão (POPs), é indispensável para a garantia da qualidade das atividades desenvolvidas e o uso de EPIs não deve ser negligenciado por inexperiência ou excesso de confiança. O investimento institucional em programas educacionais nas áreas de biossegurança, cuidados e manejo de animais e ética em pesquisa, pos-

sibilita a capacitação e o treinamento sistemático e é fator essencial para a promoção da saúde e qualidade das ações. Assim como recursos destinados à manutenção de instalações, equipamentos e a aquisição de insumos nas quantidades e especificações solicitadas merecem atenção especial de gestores. Os Comitês de Biossegurança e Ética no Uso de Animais são instâncias de reflexão e avaliação de projetos, cuja implementação e valorização institucional são essenciais para promover a segurança e o bem estar de pessoas, animais e meio ambiente. Finalizando, cabe ressaltar que o médico veterinário é um profissional indispensável para realizar o controle da saúde dos animais mantidos no Biotério e na orientação de práticas e procedimentos experimentais que envolvam animais.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ANDRADE, A.; PINTO, S. C.; OLIVEIRA, R. S. (orgs.). **Animais de laboratório: criação e experimentação**. Rio de Janeiro: Editora Fiocruz, 2002. 388 p.

ANDRADE, A. Segurança em biotérios. In: ANDRADE, A.; PINTO, S. C.; OLIVEIRA, R. S. (orgs.). **Animais de laboratório: criação e experimentação**. Rio de Janeiro: Editora Fiocruz, 2002. p. 381 - 387.

BRASIL. Lei Federal n.º 11.105, de 24 de março de 2005, estabelece normas de segurança e mecanismos de fiscalização de atividades que envolvam organismos geneticamente modificados – OGM e seus derivados. Disponível em < <http://www.ctnbio.gov.br> > em 09.05.05.

CCAC - CANADIAN COUNCIL ON ANIMAL

CARE. **Guide to the care and use of experimental animals**. v. 2. Ottawa: Canadian Council on Animal Care, 1984. 208 p.

CCAC - CANADIAN COUNCIL ON ANIMAL CARE. Occupational health and safety. In: **Guide to the care and use of experimental animals**. Ottawa; 1993. Disponível em: < http://www.ccac.ca/en/CCAC_Programs/Guidelines_Policies/GUIDES/ENGLISH/v1_93/CHAP/CHVIII.htm > em 10.02.2005

CDC/NIH – CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION AND NATIONAL INSTITUTE OF HEALTH. **Biosafety and microbiological and biomedical laboratories**. 4th Ed. Washington, 1999. Disponível em < <http://www.cdc.gov/od/ohs/biosfty/bmb14/bmlb/4s4.htm> > em 09.05.05.



COBEA-COLÉGIO BRASILEIRO DE EXPERIMENTAÇÃO ANIMAL. **Princípios éticos da experimentação animal**. São Paulo, 2005. Disponível em < <http://www.cobea.org/COBEA/etica.htm> > em 03.03.04.

De LUCCA, R. R.(org). **Manual para técnicos em bioterismo**. 2ª ed. São Paulo: Winner Graph, 1996. 220 p.

HANKESON, F.C., JOHNSTON, N.A., WEIGLER, B.J., DI GIACOMO, R.F. Zoonoses of occupational health importance in contemporary laboratory animal research. **Comparative Medicine**, v. 53, n.6, p.579-601,2003.

HIRATA, M.H., MANCINI FILHO, J. **Manual de biossegurança**. 1ª ed. Barueri: Editora Manole, 2002. 512 p.

MAJEROWICZ, J. Biossegurança em Biotérios. Alergia: um risco presente. **Revista Biotecnologia Ciência e Desenvolvimento** n. 30, 2003.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Biossegurança em laboratórios biomédicos e de microbiologia**. 3ª ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2005. 290 p.

MÜLLER, C. A. Desafios nas pesquisas em animais silvestres. **Revista do CFMV**, v. 11, n.º 34, p. 77-82, 2005.

NIH – NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH. **Institucional animal care and use comitee guidebook**

1998. Disponível em < http://grant.nih.gov/grants/olaw/iacuc_guidebook_A.htm > em 24.10.2001.

NRC – NATIONAL RESEARCH COUNCIL. **Guide for the Care and Use of Laboratory Animals**. Washington, D.C.: National Academic Press,1996.

NEVES, S.M.P., CHAGURI, L.C.A.G. Biossegurança em biotérios. In: **Manual de biossegurança**. 1ª ed. Barueri: Editora Manole. 2002. p. 349 -379.

POOLE, T.B. editor. **The UFAW handbook on the care and management of laboratory animals**. 6th ed. Harlow: Longman Scientific & Technical, 1987. 934 p.

ROLLIN B. E.; KESEL, M.L. (eds.). **The experimental animal in biomedical research**. v. 1. Boca Raton: CRC Press; 1990. 452 p.

RUSSELL, W.M.S., BURCH, R.L. **The principles of humane experimental technique**. South Mimms (UK): UFAW; 1992. Disponível em: < http://altweb.jhsph.edu/science/pubs/humane_exp/ > em 28.08.2002.

SMITH, M.W. Safety. In: Poole, T.B. editor. **The UFAW handbook for the care and management of laboratory animals**. 4th ed. London: Longman Scientific & Technical,1987. p.170 -186.

WHO-WORLD HEALTH ORGANIZATION. Disponível em < <http://www.who.int/en> > em 20.07.05.