

FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ
ESCOLA POLITÉCNICA DE SAÚDE JOAQUIM VENÂNCIO
BIOTECNOLOGIA

Jorge Augusto de Araújo Molasso Campos

“ALÉM DAS GAIOLAS: IMPACTOS ADVERSOS A CONDIÇÕES DE INSTALAÇÕES
DE ROEDORES E BEM-ESTAR DESSES ANIMAIS”

Rio de Janeiro

2024

Jorge Augusto De Araújo Molasso Campos

“ALÉM DAS GAIOLAS: IMPACTOS ADVERSOS A CONDIÇÕES DE INSTALAÇÕES
DE ROEDORES E BEM-ESTAR DESSES ANIMAIS”

Monografia apresentado à Escola Politécnica de Saúde Joaquim Venâncio – Fundação Oswaldo Cruz (EPSJV-Fiocruz) como requisito parcial para aprovação no Curso Técnico em Biotecnologia.

Orientador: Mônica Mendes Caminha Murito
- EPSJV/FIOCRUZ

Coorientador: Incerlande Soares dos Santos -
ICTB/FIOCRUZ

Rio de Janeiro

2024

Jorge Augusto De Araújo Molasso Campos

“ALÉM DAS GAIOLAS: IMPACTOS ADVERSOS A CONDIÇÕES DE INSTALAÇÕES
DE ROEDORES E BEM-ESTAR DESSES ANIMAIS”

Monografia apresentado à Escola Politécnica de
Saúde Joaquim Venâncio – Fundação Oswaldo
Cruz (EPSJV-Fiocruz) como requisito parcial para
aprovação no Curso Técnico em Biotecnologia.

Aprovado em __/__/__.

BANCA EXAMINADORA

Monica Mendes Caminha Murito
EPSJV/FIOCRUZ

Ingrid Daré Schvabenland Viana
Casa de Oswaldo Cruz - COC -/Fiocruz

Flavio Henrique Paixão
EPSJV/FIOCRUZ

Rio de Janeiro

2024

“Dedico este trabalho a todos os
espécimes de biomodelos que, ao longo
dos anos, têm contribuído e
continuarão a contribuir para o avanço
da ciência.”

AGRADECIMENTOS

Primeiramente, agradeço a Deus e aos meus orixás por me ajudarem a chegar até aqui.

Agradeço também aos meus pais: Jorge Dias Campos e Janaina Justino de Araújo e as minhas irmãs: Celeste Justino de Araújo e Paula Chrystini de Araújo Molasso Campos pelo apoio durante essa trajetória.

No entanto, não posso esquecer a pessoa que nunca desistiu de mim: minha avó Yolanda Dias Campos, que durante minha infância, mesmo com minhas dificuldades, sentou-se para me dar aulas e me mostrou que eu tinha potencial. “Se não fossem seus ensinamentos, eu não estaria aqui hoje”.

Agradeço à Escola Politécnica de Saúde Joaquim Venâncio por me proporcionar essa oportunidade, a qual eu nunca imaginei, e sou muito grato por isso.

Aos nossos professores, agradeço pela dedicação, paciência e pelo conhecimento transmitido com tanto zelo, sempre nos inspirando a buscar mais e a nos aperfeiçoar naquilo que fazemos.

Aos meus orientadores, Incerlande Soares (CTB-Fiocruz) e Mônica Murito (EPSJV-Fiocruz) por seus ensinamentos, profissionalismo e conversas informais, de onde tirávamos diversas experiências de vida e de pesquisa.

E um agradecimento especial ao Incerlande Soares dos Santos por me acompanhar no estágio sempre muito paciente e dedicado e me apoiando nos momentos difíceis e mostrando que podemos melhorar a cada dia.

VOCÊ NÃO PERCEBEU
QUE VOCÊ É O ÚNICO REPRESENTANTE
DO SEU SONHO NA FACE DA TERRA
SE ISSO NÃO FIZER VOCÊ CORRER, CHAPA
EU NÃO SEI O QUE VAI.

EMICIDA

RESUMO

A pesquisa científica envolvendo biomodelos de laboratório desempenha um papel fundamental no avanço do conhecimento da pesquisa científica no Brasil. As condições de instalações onde são criados os animais de laboratório podem ter impactos significativos em sua qualidade saúde e bem-estar. As instalações de pesquisa devem proporcionar um ambiente que atenda às necessidades fisiológicas e comportamentais dos animais. As condições inadequadas, como superlotação, falta de enriquecimento ambiental e iluminação inadequada, podem resultar em estresse crônico, comportamentos anormais e impactos negativos na validade dos resultados experimentais. O objetivo desta monografia é pesquisar sobre as instalações de biomodelos no Brasil, em instituições de ensino e pesquisa, com base na Lei n.º 11.794 de 08 de outubro de 2008 e resolução normativas e Conselho Nacional de Controle de Experimentação Animal (CONCEA), que proporcionou uma evolução, no conceito dos 3Rs (redução, substituição e refinamento), bem-estar, proteção animal e a aplicação da ética no uso de animais em ensino e pesquisa científica. A pesquisa será de abordagem qualitativa, baseada em referências bibliográficas e levantamento de dados teóricos de instituições de biomodelos. De acordo com a revisão dos trabalhos publicados, foi possível observar que as instalações de biomodelos são inadequadas em algumas instituições de pesquisa e ensino que tem preocupações éticas e científicas.

Palavras-chave: Roedores. Biomodelos. Biotérios. Instalações

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1: Fatores relacionados além das gaiolas no macroambiente e microambiente	10
Figura 2: Vista aérea do Pombal da Fiocruz na cidade do Rio de Janeiro.....	20
Figura 3: Planta baixa das instalações de roedores.....	27
Figura 4: Bombona para descarte de carcaça animal	27
Figura 5: Área de higienização.....	27
Figura 6: Carcaça de animais armazenada inadequadamente.....	30
Figura 7: Área de higienização de biotério com instalação inadequada.....	30

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 – Linha do tempo de 1900-2024 sobre a evolução da pesquisa com animais de laboratório.....	21
--	----

LISTA DE GRAFICOS

Gráfico 1 - Distribuição dos livros e artigos por categoria	29
--	----

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

CONCEA - Conselho Nacional de Controle da Experimentação Animal

CECAL - Centro de Criação de Animais de Laboratório

ICTB - Instituto de Ciência e Tecnologia em Biomodelos

SPF - livres de agentes patogênicos específicos

ISF - Instituto Soroterápico Federal

CEUA - Comitê de Ética no Uso de Animais

CAL – Ciência de Animais de Laboratório

FIOCRUZ - Fundação Oswaldo Cruz

CRMV-SP – Conselho Regional de Veterinária do Estado de São Paulo

CRMV-RJ - Conselho Regional de Veterinária do Rio de Janeiro

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	08
1.2.1 OBJETIVOS GERAL.....	11
1.2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	11
2. METODOLOGIA.....	11
3. CAPÍTULO 01.....	13
4. CAPÍTULO 02.....	18
5. CAPÍTULO 03.....	24
6. RESULTADO DA PESQUISA	28
7. CONSIDERAÇÕES FINAIS	31
8.REFERÊNCIAS.....	32

1. INTRODUÇÃO

Os roedores são utilizados em pesquisas científicas para realizar experimentos que buscam compreender processos biológicos, desenvolver tratamentos médicos, estudar doenças e testar a segurança de produtos, como medicamentos e tecnologias de vacinas. Como evolução das pesquisas científicas que utilizam primatas não humanos e lagomorfos, foram produzidos dados relevantes sobre os roedores usados na pesquisa biomédica. Conforme as pesquisas vão se refinando e progredindo, o grau de exigência em relação às condições de instalações, à qualidade sanitária e o padrão genético é determinante para os resultados dos experimentos (ANDRADE; PINTO; OLIVEIRA, 2006).

A etapa de estudos pré-clínicos, é uma das mais importantes para a pesquisa na área da saúde. Estes roedores são selecionados, criados em instalações de animais e adequados quanto à segurança biológica, têm seu comportamento, origem e linhagem conhecidos, recebem cuidados especiais para a manutenção de seus ambientes (alojamentos, temperatura e umidade controlados) e é oferecida uma nutrição adequada visando o seu bem-estar (MOLINÁRIO et al, 2009).

Em 8 de Outubro de 2008, foi sancionada a Lei 11.794, conhecida como lei Arouca e regulamentada em 15 de julho de 2009 através do Decreto 6.899, legislação que efetivamente regulamentação a criação e o uso de animais para pesquisa e o ensino em âmbito nacional. (BRASIL, 2008, CONCEA, 2023).

De acordo com o Conselho Nacional de Controle da Experimentação Animal (CONCEA), as instalações, e as condições de alojamento e o ambiente em que se encontram os roedores são elementos essenciais para limitar as variações fisiológicas que podem alterar a sua saúde, seu bem-estar, bem como para não interferir nas pesquisas, no desenvolvimento tecnológico e no ensino, além de propiciar a segurança das pessoas envolvidas (BRASIL, 2008, CONCEA, 2023).

Dependendo da abrangência das atividades e dos objetivos institucionais, da espécie animal e do número de animais que serão alojados, o projeto do biotério e suas necessidades particulares devem ser claramente analisados. É benéfico pensar em um projeto flexível, de fácil adaptação e, se possível, com vistas a expansões futuras (CONCEA, 2023). Os biotérios foram se desenvolvendo ao longo dos anos para a melhor compreensão do ambiente e das

instalações, onde são criados e mantidos os animais, sendo hoje chamado por instalações de animais de laboratório. A avaliação das alterações comportamentais dos roedores, é realizada através do etograma, o tipo de comportamento normal de cada espécie com a qual vai ser criado (CARISSIMI, A.S.; MERUSSE, J.L.B, 2009).

Dessa forma, teve início um novo ramo das Ciências Biológicas, a Ciência dos Animais de Laboratório (CAL). Os roedores de laboratório, também conhecidos como modelos experimentais ou biológicos, são organismos vivos, partes de organismos ou sistemas biológicos que são utilizados em experimentos científicos para estudar fenômenos biológicos, fisiológicos, farmacológicos ou patológicos. Esses modelos são empregados para melhorar a compreensão dos processos biológicos complexos, testar hipóteses e desenvolver estratégias de intervenção. Os roedores de laboratório ou modelos biológicos são aqueles utilizados com o intuito de alcançar a analogia dos resultados experimentais que seriam transferidos para os homens e outros animais (SILVA et al, 2022).

Compreender o funcionamento de uma instalação de um roedor é essencial para avaliar os impactos adversos nas condições desses biomodelos. Tais instalações devem ser projetadas com minúcia, considerando não apenas as necessidades dos animais, mas também os requisitos específicos de cada pesquisa. As instalações devem oferecer ambientes controlados, garantindo temperatura, umidade e ventilação adequadas (RIVERA, 2017).

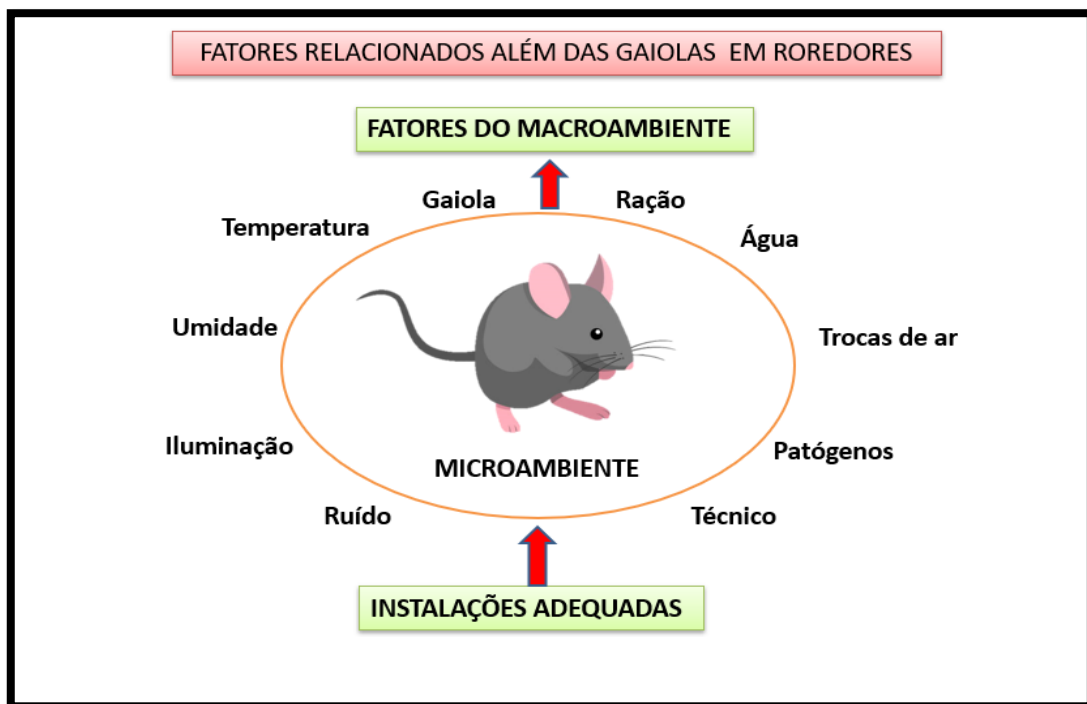
Porém, os biotérios seguem alguns critérios em relação aos alojamentos, como serem separados e terem a sua própria função. Além deles poderem ter uma variação de acordo com a sua própria pesquisa. Com isso podemos ver que a lei Arouca e as suas regulamentações, estabeleceram um marco legal para ética e os cuidados com esses animais de laboratório sob a supervisão do CONCEA (RIVERA, 2017; CARDOSO, 2017; CONCEA, 2023).

Foram de suma importância o investimento de recursos para o bem-estar desses animais e a melhoria do seu biotério nos diferentes locais. As instalações destinadas à criação de biomodelos devem ser projetadas em conformidade com as necessidades específicas de cada espécie, levando em consideração as adaptações exigidas pelas normas legais vigentes. O objetivo é garantir que tanto as condições de criação quanto de manutenção dos animais atendam às exigências regulamentares, bem como as particularidades institucionais. Na seleção do local para a construção de instalações de biomodelos, é imprescindível considerar os seguintes fatores:

- ✓ Ausência de fontes de poluição nas proximidades, como aerossóis, ruídos e demais agentes contaminantes;
- ✓ A área selecionada deve possuir espaço adequado para futuras expansões das instalações e modernizações dos equipamentos.

Uma instalação deve ser constituída por um edifício reservado para a criação de biomodelos e separada da experimentação, com total independência de suas áreas. E por outro lado, deve ter tamanho suficiente para assegurar que não haja criação e manutenção de espécies diferentes em um mesmo ambiente (CONCEA, 2023). Como regra geral, recomendamos a seguinte distribuição de áreas: 46% para sala de animais e quarentena; 14% para circulação (corredores); 14% para depósitos (alimentos, materiais e insumos); 11% para higienização e esterilização; 8 % para laboratório; 7% para administração (COUTO, 2006). Além das gaiolas, macroambiente de instalação animal conforme a figura 1 é importante seguir o conceito dos 3Rs (redução, substituição e refinamento) e os princípios de proteção animal.

Figura 1 – Fatores relacionados além das gaiolas no macroambiente e microambiente;



Fonte: Autoria própria.

1.2. OBJETIVOS

1.2.1. OBJETIVO GERAL

Estudar os impactos das instalações de Biomodelos nas pesquisas científicas com roedores, visando avaliar as suas implicações éticas.

1.2.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- 1) Compreender os impactos na vida desses roedores e como isso afeta sua saúde.
- 2) Avaliar a conformidade das instalações para os biomodelos;
- 3) Comparar as regulamentações que surgiram para a melhoria do bem-estar dos roedores e biomodelos, mais especificamente para roedores.

2. METODOLOGIA

Este trabalho foi realizado por meio de uma revisão bibliográfica com o objetivo de reunir, analisar e interpretar informações previamente publicadas sobre o tema em questão. A revisão foi conduzida utilizando artigos científicos, publicados entre os anos de 1930 a 2023, escritos em português ou inglês, livros, dissertações, teses e outros materiais relevantes, disponíveis em bases de dados como bases, como PubMed, SciELO, Google Scholar e pesquisas de sites de instituídos de criação de roedores e Conselho Regional de São Paulo e Rio de Janeiro de Medicina Veterinária.

Os critérios de inclusão para os materiais foram: publicações com temática diretamente relacionada ao objetivo do estudo, artigos, livros, dissertação e teses, publicados nos anos 1930 e 2023 e disponíveis em idiomas, como português e inglês. Documentos que não atenderam aos critérios de relevância ou qualidade foram excluídos. A partir desses documentos, foram identificadas possíveis categorias de análise relacionadas às instalações de criação de roedores e suas classificações conforme o status sanitário.

A coleta de dados seguiu os seguintes passos:

1. **Definição das palavras-chave e descritores:** Foram utilizados termos específicos relacionados ao tema, como: instalações de animais, biotérios de criação de roedores, leis de animais de laboratório, biossegurança de biotério, bem-estar animal.
2. **Seleção dos materiais:** Os resultados encontrados nas bases foram analisados com base nos títulos e resumos. Apenas os materiais considerados pertinentes foram selecionados para leitura completa e inclusão na pesquisa.
3. **Análise e categorização dos conteúdos:** As informações foram organizadas de acordo com categorias temáticas, possibilitando uma abordagem sistemática e aprofundada.

Por fim, os dados obtidos foram sintetizados e apresentados em forma de discussão, buscando estabelecer uma correlação entre as informações disponíveis e os objetivos propostos neste trabalho.

2. CAPÍTULO 1

1.1 - Leis aplicáveis à Ciências de Animais de Laboratório

No Brasil, a Lei Arouca (de 2008) criou o CONCEA (Conselho Nacional de Controle da Experimentação Animal), responsável pela regulação da criação, experimentação e manutenção de animais de laboratório (deve-se ressaltar aqui que essas diretrizes são aplicáveis a animais vertebrados, exceto humanos). Embora represente um avanço na ciência brasileira, a instituição de um conselho para regulamentação da experimentação em animais ocorre bem tarde no Brasil, existindo na Inglaterra desde o século XVIII e em outros países há muitos anos (CARDOSO, 2017; CONCEA, 2023; BRASIL, 2008).

Foram instituídas várias resoluções concernentes à utilização de animais em experimentos e para fins educacionais, em escolas e em instituições de ensino superior. Foi a partir dessa lei que se regulamentou o papel do Comitê de Ética no Uso de Animais (CEUA), obrigatórias para instituições que pretendem usar animais para fins didáticos e experimentais. A CEUA tem finalidade de orientar, analisar, emitir parecer e avaliar protocolos de atividades que envolvam o uso de animais.

Todos os projetos de pesquisas precisam ser avaliados e aprovados pela CEUA de sua instituição e isso será feito tendo em vista a ética e o bem-estar animal, prezando pelo menor sofrimento, estresse e desconforto do animal utilizado e buscando alternativas que possam substituí-lo na pesquisa. Um exemplo são as membranas celulares sintéticas são cada vez mais utilizadas nesses estudos (CARDOSO, 2017).

A aprovação de um projeto de pesquisa que utilizará animais de laboratório segue os preceitos estabelecidos pela Diretriz Brasileira para o Cuidado e a Utilização de Animais para Fins Científicos e Didáticos. Da mesma forma, a utilização de animais em sala de aula de escolas de rede básica e de universidade também deve ser avaliada, aprovada e regulamentada pelas CEUAs. Diante do atual contexto de avanços regulatórios e cuidados éticos, é essencial aprofundar a compreensão sobre os impactos de uma instalação inadequada no biomodelo para seguir os Princípios de Russell-Burch (1959) de “redução, substituição e refinamento” no uso de animais, conhecido como Princípio dos 3R's (CARBONE,2015).

O foco não se limita apenas na ética, mas também explora o funcionamento de um biotério e os padrões específicos para os animais de laboratório. Em relação a esta pesquisa, é importante ressaltar o novo Guia brasileiro de produção, manutenção ou utilização de animais em atividades de ensino ou pesquisa científica. No qual descreve e orienta sobre estratégias de bem-estar de animais em biotérios, tais como cuidados a serem considerados para os roedores e lagomorfos (CONCEA, 2023).

No que diz respeito à biossegurança a lei nº 11.105 de 2005, estabelece normas de segurança e mecanismos de fiscalização para todo tipo de utilização de Organismo Geneticamente Modificado (OGM) e principalmente em instalação de biotério de animais geneticamente modificados nos animais nocautes e transgênicos (BRASIL, 2005).

Animais transgênicos são aqueles cujo genoma foi modificado pela introdução de sequências de DNA de outro organismo. Muitas vezes tais sequências são manipuladas por engenharia genética de tal forma que constituem uma mistura de pedaços de DNA vindo de diversas origens. No caso de animais nocautes, a modificação genética introduzida é capaz de interromper ou anular um gene que, então, não mais se expressa, sendo denominado de nocauteado (MULLER, C. A., & DE ALMEIDA, V. C, 2009).

Nas últimas décadas a inter-relação entre desenvolvimento tecnológico envolvendo o uso de materiais biológicos, inclusive animais, e os riscos inerentes a estas atividades, demandou o estabelecimento de novas estruturas organizacionais, como os Comitês de Biossegurança, de Ética, de Boas Práticas de Laboratório, de Descartes de Resíduos Perigosos, entre outros, incluindo um programa de segurança e saúde ocupacional, cujo papel maior está em alertar sobre a existência destes riscos e educar para a prevenção de danos às pessoas envolvidas.

1.2 - As mudanças no alojamento dos roedores

Os microambientes, também conhecidos como gaiolas, já foram de madeira com tampa de aço considerada como aberta e hoje são de polipropileno, policarbonato cristal ou polisulfona com tampas de aço galvanizado, inox ou alumínio, na modalidade aberta ou fechada sendo esta última caracterizada como micro isolador. O objetivo dessa evolução nas unidades de alojamento dos animais é em prol do bem-estar deles, sendo composto por melhores condições de higiene das gaiolas, suas dimensões e a durabilidade e resistência delas (CONCEA, 2023; SANTOS, 2006)

Os macroambientes (salas animais) passaram melhorias em suas barreiras sanitárias, por exemplo, a contenção de aerossóis gerados na sala, a introdução ou extravasamento de contaminantes que possam interferir na saúde, bem-estar dos animais, de humanos e no resultado dos experimentos. As principais mudanças pertencem a implantação de cortinas de ar nas entradas e saídas das salas, sistemas de exaustão e climatização adequados para a espécie, para a estrutura física do biotério e os objetivos de pesquisa da instituição. A diferença de pressão entre as salas de animais e os corredores de distribuição e de recolhimento é também uma ferramenta para evitar contaminantes entre os ambientes (CONCEA, 2023; SANTOS,2006).

Todos os animais mantidos em instalações de pesquisa devem, obrigatoriamente, possuir ficha de identificação. Essas fichas devem estar visíveis em seus recintos, com informações sobre o tipo de pesquisa, agente infeccioso, protocolos que estão sendo utilizados, além da identificação e contato do coordenador da pesquisa. Há várias Resoluções Normativas do CONCEA que indicam como devem ser construídas as infraestruturas de biotérios, que constam do Guia Brasileiro de Produção, Manutenção ou Utilização de Animais para Atividades de Ensino ou Pesquisa Científica (CONCEA, 2023; SANTOS,2002).

1.3 - Classificação Sanitária dos animais de laboratório

As classificações sanitárias dos roedores de laboratório são diferenciadas de acordo, com a microbiota que compõe o seu organismo e medidas utilizadas pelos bateristas para obter as linhagens da espécie animal com padrão sanitário e genético recomendado para pesquisa. Algumas formas de classificação são: *germfree*, gnotobióticos, livres de patógenos específicos (SPF) e convencionais. Esse status influencia diretamente no tipo de barreira sanitária que será utilizada na sua manutenção (CONCEA, 2022).

Portanto, é importante observar as condições das instalações animais utilizados na pesquisa científica para a criação, a manutenção e a experimentação de Roedores e Lagomorfos mantidos. Os programas sanitários para controle da qualidade animais de laboratório representam um enorme desafio nas instituições brasileiras por barreira sanitárias e instalações adequadas para cada espécies de roedores. A legislação nacional não normatiza como deve ser realizada a vigilância da sanidade destes animais e, desta forma, o controle sanitário nos biotérios do Brasil tem como referência órgãos internacionais, como a Federação das Associações Europeias de Ciência de Animais de Laboratório (FELASA, 2014).

1. Animais *germfree* ou axênicos: Esses animais são livres de qualquer microrganismo associado, inclusive de microrganismos intestinais. Para obter animais *germfree* é necessária a realização de cesárea asséptica ou transferência de embriões e uso de isoladores, o manejo deve ser rígido, de forma a garantir a manutenção desse status sanitário (COUTO, 2006).

2. Animais Gnotobióticos: Os animais de origem *germfree*, onde é incluída uma microbiota conhecida (definida), podendo-se utilizar um ou mais microrganismos. Assim como com os animais *germfree*, esses devem ser mantidos com alto nível de controle sanitário, em isoladores (COUTO, 2006).

3. Animais Livres de Patógenos Específicos (SPF): São animais que não devem apresentar em sua microbiota uma série de patógenos definidos em uma listagem de microrganismos e parasitos, com o objetivo de minimizarmos alterações nas pesquisas em que estão envolvidos. São chamados comumente de animais livres de patógenos específicos (SPF). Esse status sanitário deve ser periodicamente confirmado por uma série de testes laboratoriais (COUTO, 2006).

4. Animais Convencionais: São animais produzidos sem maior controle sanitário. Os microrganismos associados são desconhecidos, podendo apresentar microrganismos patogênicos e não patogênicos. São normalmente mantidos em ambientes com menores níveis de barreiras sanitárias (COUTO, 2006).

1.4 - OS PRINCIPAIS ROEDORES UTILIZADOS NA EXPERIMENTAÇÃO ANIMAL

<p style="text-align: center;">Camundongos (<i>Mus musculus</i>)</p> <ul style="list-style-type: none">• Descrição: Pequenos, fáceis de manusear e manter.• Utilização: Amplamente utilizados em genética, imunologia, oncologia, e estudos farmacológicos.• Vantagens: Curto ciclo de vida, fácil reprodução, e genoma bem caracterizado (MORI, et al, 2017).
<p style="text-align: center;">Ratos (<i>Rattus norvegicus</i>)</p> <ul style="list-style-type: none">• Descrição: Maiores que camundongos, com comportamento social complexo.• Utilização: Usados em neurociência, toxicologia, estudos comportamentais, e fisiologia.• Vantagens: Facilidade de manipulação genética, maior tamanho facilita procedimentos cirúrgicos (MORI, et al, 2017).
<p style="text-align: center;">Hamsters golden (<i>Mesocricetus auratus</i>)</p> <ul style="list-style-type: none">• Descrição: Pequenos e robustos, com hábitos noturnos.• Utilização: Pesquisas em biologia reprodutiva, oncologia, e doenças infecciosas e COVID 2019.• Vantagens: Facilidade de manejo, e algumas espécies apresentam características únicas úteis para estudos específicos (MORI, et al, 2017, CHAN, et al, 2020).
<p style="text-align: center;">Cobaias (<i>Cavia porcellus</i>)</p> <ul style="list-style-type: none">• Descrição: Roedores maiores, conhecidos pelo temperamento dócil.• Utilização: Pesquisas em imunologia, dermatologia, audiolgia, e doenças infecciosas.• Vantagens: Respostas imunológicas semelhantes às humanas, úteis em testes de vacinas e alergias (MORI, et al, 2017).
<p style="text-align: center;">Gerbos (<i>Meriones unguiculatus</i>)</p> <ul style="list-style-type: none">• Descrição: Pequenos roedores com cauda longa e peluda.• Utilização: Estudos em neurologia, endocrinologia, e comportamento.• Vantagens: Resistência a algumas doenças e facilidade de manutenção (MORI, et al, 2017).

4. CAPÍTULO 2

LINHA DO TEMPO: OS PRIMEIROS BIOTÉRIOS NO BRASIL

O uso de animais em pesquisas científicas no Brasil teve seu início com a fundação do Instituto Soroterápico Federal (ISF) em 25 de maio de 1900, criado pelo médico sanitário Oswaldo Cruz. Este evento histórico marcou o início do desenvolvimento da pesquisa biomédica no país, ao mesmo tempo em que possibilitou importantes avanços no enfrentamento de epidemias, como a peste bubônica, febre amarela e varíola, que assolavam o Rio de Janeiro. O instituto se consolidou como pioneiro no uso de animais de laboratório para estudos científicos (MANGUINHOS, 2005; NOGUEIRA et al., 2015).

A trajetória iniciada por Oswaldo Cruz ressaltou a relevância dos animais no campo da pesquisa científica, demonstrando sua contribuição indispensável para a saúde pública e o desenvolvimento médico no Brasil. Os biotérios, que são instalações especializadas na criação e manutenção de animais utilizados em pesquisas, desempenharam um papel crucial no avanço da ciência biomédica no país.

A implantação dos primeiros biotérios no Brasil foi fundamental para a padronização do uso de animais em experimentos científicos, representando marcos importantes na história da pesquisa biomédica (MANGUINHOS, 2005; FERREIRA, 2015).

E se consolidou na Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz), uma das principais instituições de pesquisa biomédica do país. O biotério para pequenos animais, conhecido como Pombal, foi uma das primeiras construções projetadas pelo arquiteto Luiz Moraes Junior no Instituto Soroterápico Federal, que deu origem a Fiocruz, construído em 1904, o edifício integra o conjunto arquitetônico original da instituição (FERREIRA, 2015).

O Pombal é uma estrutura histórica situada no campus da Fiocruz, no Rio de Janeiro, e possui grande importância tanto para a ciência de animais de laboratório quanto para a arquitetura. A edificação conhecida como Pombal (Figura 2) foi o primeiro biotério construído para abrigar pequenos animais como aves, ratos e coelhos. A sua história reflete o desenvolvimento da pesquisa científica no Brasil e a evolução das práticas de bem-estar animal (MANGUINHOS, 2005; ICTB, 2023)

A evolução da pesquisa com animais de laboratório no Brasil, de 1904 a 2024, traça uma trajetória de inovação científica e crescente preocupação ética. Desde a criação do Instituto Soroterápico Federal (ISF) por Oswaldo Cruz, que marcou o início do uso sistemático de

animais em pesquisas biomédicas, até as mais recentes regulamentações e avanços tecnológicos, o país tem visto significativos progressos neste campo. Instituições como a Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz) e o Instituto Butantan têm desempenhado papéis cruciais no desenvolvimento de vacinas, soros e medicamentos, contribuindo para a saúde pública e a pesquisa científica global (MANGUINHOS, 2005, NOGUEIRA et al, 2015).

A linha do tempo (Quadro 1) destaca os principais marcos históricos, avanços científicos, mudanças nas práticas de pesquisa e evoluções nas normas éticas que moldaram o uso de animais de laboratório no Brasil, ao longo de mais de um século. A narrativa reflete o compromisso contínuo da comunidade científica em equilibrar a busca pelo conhecimento com a responsabilidade ética e o bem-estar animal (MANGUINHOS, 2005, NOGUEIRA et al, 2015).

Em 1930, houve a necessidade da construção de um novo prédio com condições melhores, para a criação de roedores utilizados pelo Instituto. Assim, o Pombal passou a abrigar apenas os coelhos e os pombos. A partir dos década 80, com o fortalecimento e desenvolvimento científico, houve uma demanda, por parte dos pesquisadores, de animais com qualidade genética e sanitária satisfatórias para o desenvolvimento das pesquisas (CASTRO, 2008).

Nesse contexto, os biotérios passaram por uma transformação significativa, com ênfase no aprimoramento técnico dos profissionais envolvidos e na ampliação da equipe de trabalho. A partir da década de 1980, com o fortalecimento do cenário científico, os pesquisadores passaram a exigir animais com padrões genéticos e sanitários mais elevados, essenciais para garantir a precisão e a reprodutibilidade das pesquisas experimentais. Essa mudança reflete a crescente necessidade de controle rigoroso na qualidade dos animais utilizados, assegurando condições ideais para o avanço das pesquisas biomédicas (CASTRO, 2008).

De tal modo, foi providenciado, com o apoio da Fiocruz, uma reforma de modernização nas instalações para criação e manutenção dos animais. No período de 1986 a 1998, por questões políticas e orçamentárias o Serviço de Biotérios foi designado Departamento de Biotérios e ficou diretamente subordinado ao Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos de Biomanguinhos, Unidade Técnico-científica da Fiocruz.

No VII Congresso Interno da Fiocruz, ocorrido em 2015, foi aprovado como unidade técnico-científica da Fundação Oswaldo Cruz. Atualmente, denominado de Instituto de

Ciência e Tecnologia em Biomodelos (ICTB/Fiocruz). Em 1998, o Departamento de Biotérios foi transformado em Unidade Técnica de Apoio da Fiocruz e ganhou o status de Centro de Criação de Animais de Laboratório (CECAL) (ICTB, 2023; CASTRO, 2008). Em 2015, durante o VII Congresso Interno da Fiocruz, o Centro de Criação de Animais de Laboratório (CECAL) foi formalmente reconhecido como uma unidade técnico-científica da Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz).

Posteriormente, essa unidade foi reestruturada e passou a ser designada como Instituto de Ciência e Tecnologia em Biomodelos (ICTB/Fiocruz), Essa transformação marcou um avanço significativo na institucionalização e especialização dos biotérios, refletindo o compromisso da Fiocruz com o desenvolvimento e a inovação na área de biomodelos (ICTB, 2023).

A linha do tempo apresentada no quadro 1, ilustra o início das operações dos biotérios e sua implementação que foi impulsionada pela crescente relevância e utilidade na pesquisa científica no Brasil. No período de 1900 a 2024 foram fundamentais para as melhorias nas condições de vida dos animais e para a evolução da infraestrutura dos biotérios no Brasil.

Figura 2 - Vista aérea do Pombal da Fiocruz na cidade do Rio de Janeiro



Fonte: Acervo CCS/Fiocruz, 2018

Quadro 01: Linha do tempo de 1900-2024 sobre a evolução da pesquisa de animais de laboratório

ANO	SURGIMENTO DOS PRIMEIROS BIOTÉRIOS NO BRASIL
1900	Na origem da criação do Instituto Oswaldo Cruz (IOC/Fiocruz), o uso de animais foi uma condição fundamental. Na época, a tecnologia disponível para a produção de soro anti- peste, trazida da Europa, era baseada na obtenção de soro a partir do sangue de cavalos inoculados. Toda a produção de soros e vacinas até a década de 70 dependeu diretamente do uso de animais. Essa prática possibilitou a eliminação da varíola no Brasil;
1904	A edificação do Pombal 1904, projetada para abrigar pequenos animais destinados à emergente produção de soros e vacinas no Brasil. Oswaldo Cruz desempenhou um papel pioneiro ao introduzir o uso de roedores, impulsionando os avanços nas pesquisas e ampliando a produção de vacinas.
1922	A insulina foi isolada a partir de experimentos com cachorros e revolucionou o tratamento da diabete;
1928 e 1929	Com a epidemia da febre amarela no Brasil. Os estudos da doença deram origem ao Serviço de Primatologia na Fiocruz, onde a espécie animal selecionada para pesquisa da doença foi a macaco Rhesus (<i>Macaca mulatta</i>).
1930	Houve a necessidade da construção de um novo prédio com condições melhores, para a criação de roedores utilizados pelo Instituto Oswaldo Cruz/Fiocruz para criação de animais de laboratório foi criado o Biotério Central.
1932	Espécie de macaco Rhesus foi importada para formar a primeira colônia na Ilha do Pinheiro pela Fundação Oswaldo Cruz, localizada no Rio de Janeiro.
1940	Surgimento dos primeiros biotérios no Brasil, principalmente vinculados a instituições de ensino superior e pesquisa, como universidades e institutos de pesquisa.
1967	Construção do prédio do Biotério Central da Fiocruz para criação de animais de laboratório.
1979	No Brasil, a Lei 6.638 passou a estabelecer as regras para a "prática didático-científica da vivisseção de animais".
1980	Expansão dos biotérios para atender à crescente demanda por modelos animais em pesquisas biomédicas e farmacêuticas. Crescimento do número de biotérios em instituições de pesquisa públicas e privadas, refletindo a expansão da pesquisa científica no Brasil.
1990	Fortalecimento das políticas de biossegurança nos biotérios, em resposta a preocupações crescentes com a segurança dos trabalhadores e a prevenção de doenças zoonóticas. Estabelecimento de comitês de ética em pesquisa animal para avaliar e monitorar os protocolos de experimentação animal.
1997	Publicação da primeira edição do "Guia Brasileiro de Produção, Manutenção ou Utilização de Animais em Atividades de Ensino ou Pesquisa Científica",

	estabelecendo diretrizes básicas para a criação e uso de animais em pesquisa.
1998	A transformação do Departamento de Biotérios em Unidade Técnica de Apoio da Fiocruz, passando a se chamar Centro de Criação de Animais de Laboratório (CECAL/Fiocruz).
2000	Aumento do investimento em infra-estrutura e capacitação de pessoal para atender aos requisitos regulatórios e éticos na manutenção de biotérios
2018	Investimentos em tecnologia e automação para melhorar o controle ambiental e o manejo dos animais nos biotérios.
2005	Crescimento contínuo da demanda por modelos animais em pesquisas biomédicas e farmacêuticas, impulsionando a expansão e aprimoramento dos biotérios.
2008	O senado brasileiro aprovou por unanimidade a Lei Arouca (11.794), projeto que regulamenta o uso de animais em experimentos científicos.
2009	Foi publicado no Diário Oficial da União, uma portaria do Ministério da Ciência, Tecnologia e Inovação (MCTI) que designava quem eram os membros do Conselho Nacional de Controle de Experimentação Animal (CONCEA);
2010	Aumento da regulamentação governamental para garantir o bem-estar animal e a qualidade dos biotérios.
2012	Introdução de diretrizes mais rigorosas para o uso ético de animais em pesquisa, levando à atualização e modernização de instalações de biotérios. A Rede Nacional de Métodos Alternativos ao Uso de Animais (RENAMA) foi criada por portaria do Ministério de Ciência, Tecnologia e Inovação (MCTI). No mesmo ano, em parceria com a Agência Nacional de Vigilância Sanitária, a Fiocruz criou o Centro Brasileiro de Validação de Métodos Alternativos (BraCVAM).
2015	Surgimento de biotérios especializados em espécies específicas, como camundongos geneticamente modificados.
2017	Aperfeiçoamento das técnicas de criação e manejo de animais de laboratório, visando garantir a saúde e o bem-estar dos animais utilizados em pesquisa.
2019	Intensificação dos esforços para promover a substituição, redução e refinamento do uso de animais em pesquisa (princípios conhecidos como os "3Rs"), levando a uma maior conscientização e implementação de métodos alternativos.
2020	Em diante crescente ênfase na sustentabilidade e no uso de métodos alternativos à pesquisa animal, levando a mudanças nos protocolos de pesquisa e na gestão dos

	biotérios.
2022	Introdução de novas legislações e diretrizes voltadas para a promoção da pesquisa responsável e ética, incluindo ações para mitigar o estresse e o sofrimento dos animais nos biotérios.
2023	Avanços na genômica e na biotecnologia aplicada à reprodução e manejo de animais de laboratório, visando aprimorar modelos experimentais e reduzir a variabilidade biológica.
2024	Implementação de programas de certificação e acreditação para biotérios, garantindo padrões de qualidade e bem-estar animal reconhecidos internacionalmente.

Fonte: Autoria própria.

5. CAPÍTULO 3

INSTALAÇÕES ADEQUADAS PARA ROEDORES

As instalações destinadas à criação, manutenção ou experimentação de roedores de laboratório devem atender a padrões específicos, com programas de gerenciamento que assegurem o controle das condições físicas e ambientais. Esses cuidados são essenciais para promover o desenvolvimento, a reprodução e o bem-estar dos animais, além de garantir a sanidade e minimizar as variações que possam interferir nos resultados dos experimentos (RIBEIRO et al, 2022; NIH, 2002).

O desenvolvimento de projetos e o planejamento de instalação de animais precisam ser cuidadosamente avaliados de acordo com a finalidade das atividades a serem desenvolvidas por um grupo multidisciplinar que se atenha ao planejamento arquitetônico e aos detalhes da construção (RIBEIRO et al, 2022). Um equívoco comum é presumir que os animais respondam de forma idêntica a influências externas, independentemente do ambiente em que estejam alojados (LANG & VESSEL, 1976). Embora seja ideal manter um ambiente constante em todos os parâmetros recomendados, alcançar essa uniformidade completa é um desafio (DE LUCA ET AL., 1996; RIBEIRO et al, 2022).

As instituições regulamentadas pela Lei Arouca, que utilizam roedores para fins de ensino ou pesquisa científica, foram obrigadas a cumprir, até o final de 2018, as diretrizes estabelecidas pela Resolução Normativa nº 15/2013, a fim de garantir conformidade legal e evitar descumprimento da legislação. Esta resolução normativa estabelece, entre outros aspectos, os requisitos técnicos para a construção das áreas do biotério (MAJEROWICZ, 2019).

Contudo, não contempla a disposição espacial dessas áreas no layout da instalação, o que é essencial para definir os procedimentos operacionais que assegurem o fluxo adequado de pessoas, animais, materiais, insumos e descarte de carcaças de animais (figura 5). A elaboração desses fluxos é crucial, pois contribui de maneira significativa para minimizar ou evitar contaminações em animais e ambientes controlados, garantindo a segurança dos trabalhadores, a integridade do ambiente de trabalho e a preservação do meio ambiente. Além disso, facilita a operacionalização eficiente do biotério conforme a figura 3 (MAJEROWICZ, 2019; RIBEIRO et al, 2022).

3.1 - Estrutura e Instalações de roedores

1. Estrutura básica: As instalações de animais, sejam de criação ou de experimentação, tem como estrutura básica salas de animais compreendidas entre dois corredores (Figura 4). Corredor de acesso que se comunica com as salas de animais e a outros ambientes na área controlada, conhecido como corredor de distribuição ou corredor limpo. (MAJEROWICZ, 2019; RIBEIRO et al, 2022).

2. Salas de animais: Devem ser dimensionadas para atender a finalidade do biotério, número de animais a serem alojados, alocação de equipamentos de manutenção animal e de manejo zootécnico ou de biossegurança. (MAJEROWICZ, 2019; RIBEIRO et al, 2022).

3. Corredores: Devem ser largos o suficiente para facilitar a movimentação de pessoal e equipamentos. São dois corredores da área limpa e suja. (MAJEROWICZ, 2019; RIBEIRO et al, 2022).

4. Área de higienização e esterilização Deve estar localizada em local contínuo ao ambiente controlado ou biologicamente protegido, de modo que equipamentos e dispositivos que compõem as barreiras sanitárias – que se destinam a desinfecção ou esterilização de materiais, insumo e outros itens – interliguem essas áreas (figura 6) (MAJEROWICZ, 2019; RIBEIRO et al, 2022).

5. Vestiários de acesso à área de animais: Uma prática que contribui para minimizar a introdução de agentes indesejáveis no biotério e a higienização e paramentação no acesso.

É importante o uso de equipamentos de proteção individual como calçados próprios, ou a proteção do calçado com o uso de sapatilhas descartáveis, antes de ter acesso ao biotério (MAJEROWICZ, 2019; RIBEIRO et al, 2022).

6. Quarentena: Animais a serem introduzidos em uma instalação animal devem ser isolados até que seu estado de saúde possa ser determinado. Essa afirmativa é válida para biotérios de criação, em que há disponibilidade de tempo para manter os animais em quarentena até o resultado dos exames que certificarão seu status sanitário (MAJEROWICZ, 2019; RIBEIRO et al, 2022).

7. Expedição animal: Área responsável pelo fornecimento de animais aos biotérios de experimentação. As condições de transporte, incluindo controle de temperatura, ventilação e tempo de deslocamento, são cuidadosamente monitoradas para minimizar o estresse e preservar a integridade dos animais até sua chegada ao destino (MAJEROWICZ, 2019; RIBEIRO et al, 2022).

8. Área administrativa do biotério: É responsável pela gestão operacional e organizacional das atividades realizadas na instalação. Suas funções incluem o controle de documentação, gerenciamento de recursos humanos e materiais, planejamento de atividades, cumprimento de normas regulamentares e manutenção de registros relacionados ao uso de animais em pesquisa (MAJEROWICZ, 2019; RIBEIRO et al, 2022).

Figura 3 - Planta baixa das instalações de roedores

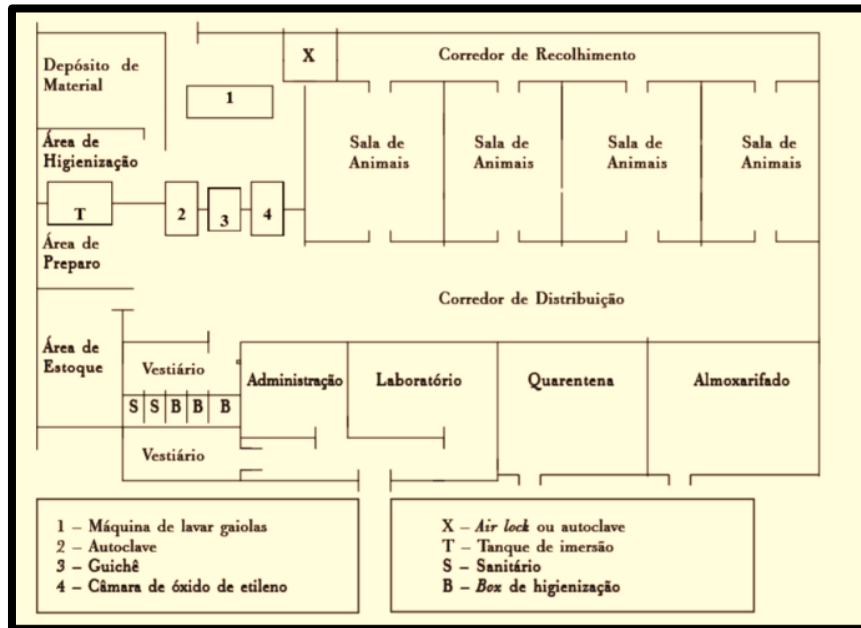


Figura 4 – Bombona para descarte de carcaça animal



Fonte: ICTB(FIOCRUZ), 2024

Figura 5 – Área de higienização



Fonte: <https://pnipe.mcti.gov.2024>

6. RESULTADOS DA PESQUISA

O estudo analisou publicações de 1930 a 2024, abrangendo temas como: Instalação de biotério; Histórico de Animais de Laboratório; Manejo e criação de roedores; Biossegurança de Biotério, Leis e animais de laboratório; Normativa e Livros de manejo e criação de animais de laboratório conforme gráfico 1. Os artigos mais antigos focaram na história dos primeiros Biotérios no Brasil, enquanto, a partir de 1990, houve um aumento das preocupações éticas, com muitos biotérios funcionando com instalações inadequadas. Entre 2020 e 2024, os estudos destacaram inovações na infraestrutura de biotérios, com ênfase na aplicação dos 3 Rs (Redução, Refinamento e Substituição) e padrões *Specific Pathogen Free* (SPF).

Os quatro livros especializados, publicados entre 1996 e 2022, forneceram suporte teórico em bem-estar animal, manejo de animais em laboratório e instalação. Além disso, foram consultados sites de conselhos regionais de medicina veterinária, que contribuíram com informações práticas sobre regulamentações de bem-estar animal. Dois artigos relevantes neste estudo, datados de 2023, relataram a interdição de biotérios em São Paulo por falta de conformidade com a Lei nº 11.794/2008, e as resoluções normativas nº 51/2021 e nº 57/2022 do Conselho Nacional de Controle de Experimentação Animal (CONCEA), resultando no resgate de 600 roedores devido às condições inadequadas. De acordo com o trabalho, esses biotérios não possuíam registro ou responsável técnico do médico veterinário homologado junto ao Conselho. A pesquisa também evidenciou que a falta de padrões mínimos de bem-estar pode prejudicar a validade científica dos experimentos.

O biotério funcionava com a criação de ratos da linhagem Wistar (*Rattus norvegicus*) e camundongos (*Mus musculus*) destinados à comercialização para fornecedores. Contudo, a área de higienização apresentava-se inadequada, além do armazenamento impróprio de carcaças de animais, não atendendo aos protocolos de descarte e normas de biossegurança vigentes (Fig. 5 e Fig. 6). Foi verificado que as instalações contavam com três salas destinadas ao alojamento dos animais, incluindo fêmeas gestantes de camundongos, machos, recém-nascidos, filhotes e espécimes doentes. No entanto, a área de higienização apresentava acúmulo de entulho e gaiolas com sinais de corrosão, comprometendo a sanitização adequada (Figura 5). Além disso, o sistema de ventilação e exaustão de ar era ineficiente, resultando em temperaturas inadequadas, salas abafadas, com forte odor de amônia e presença de mofo nas paredes, elevando os índices de contaminação ambiental do biotério. O estudo concluiu que

há uma correlação direta entre as condições inadequadas e o comprometimento da saúde dos animais, sugerindo melhorias nas condições estruturais e operacionais para minimizar esses impactos.

Gráfico – 1

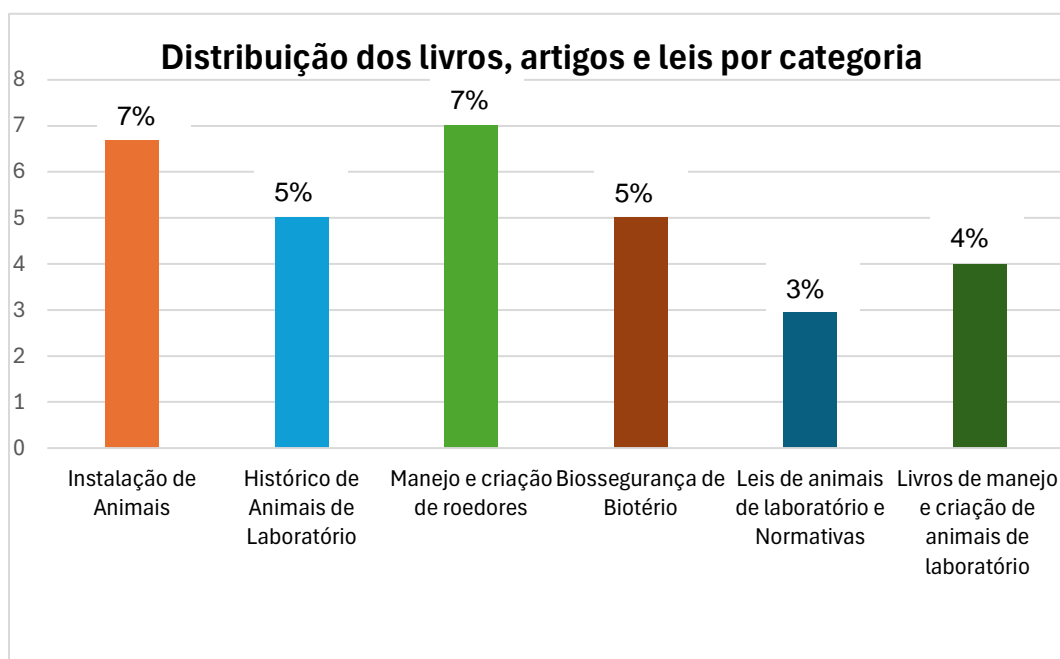


Figura 6 - Carcaça de Animais armazenado inadequada



Fonte: CRMV-SP, 2023

Figura 7 - Área de Higienização de biotério com instalação inadequada no estado de São Paulo



Fonte: CRMV-SP, 2023

7. CONSIDERAÇÕES FINAIS

O presente estudo realizou um levantamento bibliográfico das condições de instalações de roedores utilizados em pesquisas científicas, focando nas implicações dessas condições para o bem-estar dos animais. A análise das estruturas físicas e das práticas associadas evidenciou uma série de impactos adversos significativos que comprometem o bem-estar dos roedores, indo além dos aspectos relacionados às gaiolas.

Os dados evidenciam que a inadequação das instalações, muitas vezes resultante de falhas na infraestrutura e na manutenção, contribui para o estresse e a deterioração da saúde dos roedores. A falta de ambientes enriquecidos e de condições de higiene adequadas foi identificada como uma das principais fontes de sofrimento para esses animais.

Além disso, o estudo destacou a importância de um manejo mais cuidadoso e de práticas de monitoramento contínuo para garantir que as condições atendam aos padrões éticos e legais estabelecidos. A revisão de literatura, associada aos dados empíricos obtidos, destaca a importância de fortalecer os incentivos de fiscalização nas instalações destinadas à criação e manejo de roedores. As medidas implementadas devem priorizar não apenas a conformidade com os requisitos legais, mas também a adoção de práticas que promovam, de maneira proativa, o bem-estar animal e a capacitação técnica dos profissionais responsáveis pelo cuidado dos animais.

As implicações deste estudo evidenciam a necessidade de efetivação dos princípios dos 3 Rs (Redução, Refinamento e Substituição) na prática científica, sugerindo que são indispensáveis alterações estruturais e operacionais para otimizar as condições de alojamento dos roedores e, assim, garantir a promoção do bem-estar desses animais.

Em conclusão, é fundamental que as instituições responsáveis pela pesquisa com roedores adotem cada vez mais medidas rigorosas e abrangentes para a melhoria das condições das instalações. A promoção de ambientes mais adequados e a prática de um manejo ético são essenciais para minimizar os impactos adversos e garantir que os roedores possam viver em condições que respeitem sua dignidade e integridade. O avanço nesta área não apenas beneficiará os animais, mas também contribuirá para a qualidade e a confiabilidade das pesquisas realizadas.

8. REFERÊNCIAS

ANDRADE, A.; PINTO, S.C.; OLIVEIRA, R.S. Animais de laboratório: criação e experimentação. Rio de Janeiro: Editora FIOCRUZ, 2006. 17-22 p.

BRASIL. Lei 11.794, de 8 de outubro de 2008. Regulamenta o inciso VII do § 1o do art. 225 da Constituição Federal, estabelecendo procedimentos para o uso científico de animais; revoga a Lei no 6.638, de 8 de maio de 1979; e dá outras providências. **Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil**, Brasília, DF, 9 dez. 2008.

BRASIL. Lei Federal nº 11.105, de 24 de março de 2005 – **Lei de Biossegurança**. Disponível em: <http://www.in.gov.br/imprensa/visualiza/index.jsp?jornal=1&pagina=1&data=28/03/2005>
SANTOS, F. B. Macro e Microambientes In: ANDRADE, A.; PINTO, S.C.; OLIVEIRA, R.S. **Animais de laboratório: criação e experimentação**. Rio de Janeiro: Editora FIOCRUZ, 2006. 55-58 p.

COUTO, R. E. S. Instalações e Barreiras Sanitárias. In: ANDRADE, A.; PINTO, S.C.; OLIVEIRA, R.S. (Org.) **Animais de Laboratório: criação e experimentação**. Rio de Janeiro: Editora FIOCRUZ, 2006. p. 33-43.

CHAN, J. F. W., ZHANG, A. J., YUAN, S., POON, V. K. M., CHAN, C. C. S., LEE, A. C. Y., ... & YUEN, K. Y. Simulation of the clinical and pathological manifestations of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in golden Syrian hamster model: implications for disease pathogenesis and transmissibility. **Clinical Infectious Diseases**, 2020.

CONSELHO REGIONAL DE MEDICINA VETERINÁRIA DE SÃO PAULO (CRMV-SP), notícias e Informações. Site Institucional. CRMV-SP. São Paulo. 2023. Disponível em: <https://crmvsp.gov.br/crmv-sp-interdita-bioterio-irregular-na-granja-julieta-em-fiscalizacao-conjunta/> . Acessado em: 19 de Agosto 2024.

CASTRO, L. G. (edição, finalização, autorização) (2008). Criando Vida - 2ª edição [DVD], Rio de Janeiro; Ilha MP2 Produções, versão em Português. 2008

CARBONE, L. Re.: Russell and Burch's 3Rs Then and Now. **Journal of the American Association for Laboratory Animal Science: JAALAS**, v. 54, n. 4, p. 351-352, 2015.

DE LUCA R.R.; A. S.R.; M. T. N.L.; M. J.L.B; N S.P. **Manual para Técnicos em Bioterismo**. 2. Ed. São Paulo: Winner Graph; 1996

MOLINARO, E. M., CAPUTO, L. F. G.; AMENDOEIRA, M. R. R. **Conceitos e métodos para a formação de profissionais em laboratórios de saúde**. Rio de Janeiro: EPSJV, 2009. 210p. (volume 1).

MOLINARO, E. M.; MAJEROWIC. J.; COUTO.S. E.; BORGES C. C. A.; MOREIRA C. W.; RAMOS S. Animais de laboratório. **In: Conceitos e métodos para a formação de profissionais em laboratórios de saúde**. Rio de Janeiro: EPSJV, 2009. p. 1561-1199. (volume 1).

MORI, C. M. C.; CHELINI, M. O. M.; COUTO, R. E. S. Hamster. In: LAPCHIK, V. B. V.; MATTARAIA, V. G. M.; KO, G. M. **Cuidados e manejo de animais de laboratório**. 2. Ed. Rio de Janeiro: Atheneu, 2017

CARISSIMI, A.S.; MERUSSE, J.L.B. Inter-relação do Desenho Arquitetônico In: LAPCHIK, V. B. V.; MATTARAIA, V. G. M.; KO, G. M. **Cuidados e manejo de animais de laboratório**. 1. ed. São Paulo: Atheneu. 2009. p.73-85

CARDOSO, C. Legislação Brasileira para o Uso de Animais em Pesquisa In: LAPCHIK, V. B. V.; MATTARAIA, V. G. M.; KO, G. M. **Cuidados e manejo de animais de laboratório**. 2. ed. São Paulo: Atheneu. 2017. p.11-28

COUTO, S.E.R. Classificação dos animais de laboratório quanto ao status sanitário. In: ANDRADE, A.; PINTO, S.C.; OLIVEIRA, R.S. (Org.) **Animais de Laboratório: criação e experimentação**. Rio de Janeiro: Editora FIOCRUZ, 2006. p. 59-64.

CONSELHO NACIONAL DE CONTROLE DE EXPERIMENTAÇÃO ANIMAL (CONCEA) Guia brasileiro de produção, manutenção ou utilização de animais em atividades

de ensino ou pesquisa científica / Conselho Nacional de Controle de Experimentação Animal.
- 1. ed. -- Brasília: Ministério da Ciência, Tecnologia e Inovação, 2023. 1107 p.

FERREIRA, I, G. **AS REFORMAS URBANAS NA CIDADE DO RIO DE JANEIRO NO INÍCIO DO SÉCULO XX E XXI:**O porto em questão. 2. ed. Rio de Janeiro: Anais do II Encontro Internacional: Histórias e Parceria, 2015. 16 p.
Disponível em:
<<http://www.conhecer.org.br/download/cp/HISTORIA%20DO%20BRASIL/LEITURA%20ANEXA%20MODULO%20III%20-%20a.pdf>>. Acesso em: 22 Maio 2023

FELASA recommendations for the health monitoring of mouse, rat, hamster, guinea pig and rabbit colonies in breeding and experimental units. *Laboratory Animals*, v. 48, n. 3, p. 178-192, 2014.

SILVA, L. A. D., SILVA, E. M. A. D., SILVA, J. V. D., SILVA, G. S., SUPO GUTIERREZ, J. A., COYLA IDME, L., & CAMPOS, A. C. **uso de métodos alternativos a experimentação animal no ensino e na pesquisa científica. ciência animal e veterinário: inovações e tendências-volum. 3**, 3(1), 181-194. 2022

INSTITUTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA EM BIOMODELOS (ICTB) notícias e Informações. Site Institucional. Fiocruz. Rio de Janeiro. 2018. Disponível em: <https://www.ictb.fiocruz.br/historia-missao-visao-e-valores>. Acessado em: 02 de Agosto 2024.

RIVERA, E. A. B. Bem-Estar de Animais de Laboratório. In: LAPCHIK, V. B. V; MATTARAIA, V. G. M; KO, G. M. (Orgs.). **Cuidados e manejos de animais de laboratório**. 2. ed. Rio de Janeiro: Ateneu, 2017. p. 35-45.

RIBEIRO, W. L. C., SILVA, K. S. M., OLIVEIRA, A. C. A., DIAS, H. L. M., SILVA, I. N. G. D., & MAJEROWICZ, J. **Tópicos especiais sobre Ciências em Animais de Laboratório**. Imprensa Universitária UFC, 2022. P. 107-134

“Da revolta da vacina à reforma sanitária, uma história de saúde pública no Brasil”.
Manguinhos, Rio de Janeiro. Pag. 56-73, mai., 2005.

MULLER, C. A; DE ALMEIDA, V. C. ANIMAIS TRANSGÊNICOS E SAÚDE HUMANA. **BIOSSEGURANÇA DE OGM (uma visão integrada)**, p. 239, 2009.

MAJEROWICZ J. **Procedimentos de biossegurança para as novas instalações do laboratório de experimentação animal (Laean) de Bio-Manguinhos.** [Dissertação]
Rio de Janeiro: Instituto Oswaldo Cruz, Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos; 2005.

MAJEROWICZ, J. **Planejando biotérios de roedores.** Revista da Sociedade Brasileira de Ciência em Animais de Laboratório, São Paulo, v. 7 n. 2, p. 73, 2019.

NOGUEIRA, R. A. dos S. B. et al. A REVOLTA DA VACINA E SEUS IMPACTOS:. **Científic@-Multidisciplinary Journal**, v. 8, n. 2, p. 1-10, 2021.

NIH. National Institute of Health. Environment, housing and animal management. In: Institutional Animal Care and use Committee Book guidebook. 2nd. ed. Bethesda: NIH; 2002. (Publication n°. 92-3415).