

BIOTÉRIO: Estudo com camundongos

Ana Paula Eichelt Tavares¹; Vinícius Santos Silva^{2,4}; Gisele Silveira de Mello^{3,4*}

¹ Graduando em Medicina Veterinária, Faculdades Integradas de Três Lagoas – FITL/AEMS; ² Mestrando em Ciências e Tecnologia Animal – UNESP; ³ Médica Veterinária – UFMS, Esp. em Diagnóstico por Imagem de Pequenos Animais, com ênfase em ultrassonografia – Faculdades Qualittas; ⁴ Docente das Faculdades Integradas de Três Lagoas – AEMS)

* autor correspondente: begveterinaria@gmail.com

RESUMO

Introduzidos em laboratórios no século XIX, os camundongos transformaram-se em um dos mais importantes animais experimentais, pois são prolíferos, fáceis de cuidar, sua manutenção não é tão onerosa, seu ciclo de vida é curto, possuem semelhanças fisiológicas com o organismo humano, entre outras vantagens. Biotérios são instalações onde se reproduz e manter espécies animais destinadas a servir como reagentes biológicos em diversos tipos de ensaios controlados. A falta de investimentos importantes nos biotérios, seja de criação ou de experimentação, torna esses locais inapropriados para a manutenção de linhagens livres de contaminações, representando um impeditivo para o desenvolvimento das pesquisas nas áreas biomédicas e constituindo uma barreira na produção de medicamentos, vacinas, testes toxicológicos etc. Um ponto importante para a instalação de um biotério é a localização, que está diretamente relacionada à sua finalidade. O manejo de espécies em biotério confere aos profissionais alguns riscos. Apesar da falta de investimentos na prática do bioterismo, devido ao seu alto custo de produção, a criação de biotérios não deixa dúvidas quanto às suas vantagens.

PALAVRAS-CHAVE: biotérios; bioterismo; laboratório; camundongos.

1 INTRODUÇÃO

Os chamados animais de laboratório convencionais podem satisfazer as exigências da experimentação biológica, ao passo que animais obtidos na natureza não satisfazem, pois não são submetidos a nenhum tipo de controle sanitário (ANDRADE, 2002). Introduzidos em laboratórios no século XIX, os camundongos transformaram-se em um dos mais importantes animais experimentais, pois são prolíferos, fáceis de cuidar, sua manutenção não é tão onerosa, seu ciclo de vida é curto, possuem semelhanças fisiológicas com o organismo humano, entre outras vantagens (LIMA, 2018). Os ratos, após os camundongos, são os animais de laboratório mais comumente utilizados em pes-

quisas científicas, representando cerca de 20% do número total de animais usados nestas atividades (HARKNESS, WAGNER, 1993).

Geralmente, os parâmetros fisiológicos e bioquímicos dos animais são determinados em países, com uma grande tradição de manter seu biotério sob rigoroso controle (HARKNESS, WAGNER, 1993). É importante que cada laboratório ou biotério estabeleça um conjunto próprio de valores de referências dos animais, de acordo com linhagem, sexo e idade (LIMA, 2018).

Dessa forma, o presente trabalho teve como objetivo o conhecimento sobre a criação de camundongos em biotérios para variados fins.

A revisão de literatura apresentada a seguir, baseou-se na pesquisa de

artigos científicos publicados nas seguintes bases de dados: PubMed, Google Acadêmico, Scielo e Periódicos Capes.

2 BIOTERISMO

Os primeiros trabalhos em bioterismo no país datam da década de 1940 e são de autoria de José Ribeiro do Valle e José Leal Prado. Trinta anos depois, no final da década de 1970, um trabalho internacional demonstrou a precária situação dos biotérios dos países em desenvolvimento, alcançando grande impacto junto às publicações internacionais (ROSENKRANZ; JURKIEWICZ; CORRADO, 1978).

A falta de investimentos importantes nos biotérios, seja de criação ou de experimentação, torna esses locais inapropriados para a manutenção de linhagens livres de contaminações, representando um impeditivo para o desenvolvimento das pesquisas nas áreas biomédicas e constituindo uma barreira na produção de medicamentos, vacinas, testes toxicológicos, etc (CGEE, 2003). Segundo dados do Centro de Gestão e Estudos Estratégicos (2003), considerando apenas os biotérios de produção, o investimento necessário estimado para adequação às normas sanitárias dos guias internacionais é algo em torno de R\$ 69.697.300,00.

3 BIOTÉRIO

Biotérios são instalações onde se reproduz e manter espécies animais destinadas a servir como reagentes biológicos em diversos tipos de ensaios controlados (BARBOSA, 2017), atendendo as necessidades dos programas de pesquisa, ensino, produção e controle de qualidade nas vastas áreas, segundo a finalidade da instituição (CARDOSO, 2001). Portanto, ele nada mais é que uma instalação com características próprias que atende as exigências dos

animais onde são mantidos ou criados (BARBOSA, 2017), dando a eles bem-estar e saúde para que possam se desenvolver e reproduzir, para responder satisfatoriamente aos testes neles realizados (ANDRADE, 2002).

O ambiente onde o animal se encontra é dividido em macroambiente e microambientes, sendo a gaiola o divisor entre os dois ambientes (BARBOSA, 2017). Tudo que se encontra do lado externo da gaiola constitui o macroambiente e tudo que se encontra no interior da mesma refere-se ao microambiente (SANTOS, 2002).

3.1 Instalação

Um ponto importante para a instalação de um biotério é a localização, que está diretamente relacionada à sua finalidade. Além disso, as edificações devem apresentar certas facilidades para estacionamento, local adequado para carga e descarga de animais e insumos (MERUSSE; LAPICHICK, 1996).

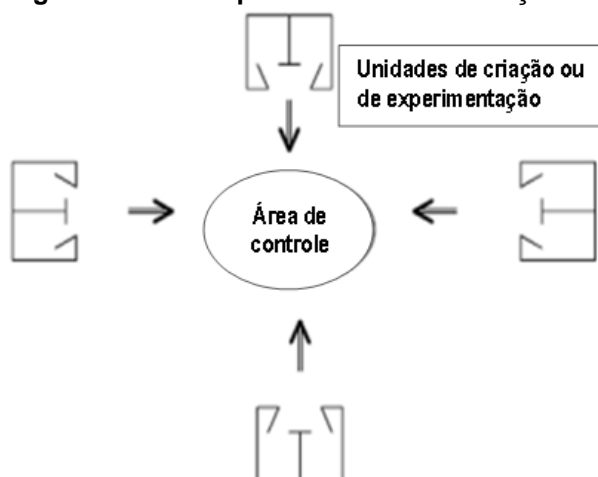
Para os biotérios de experimentação, é conveniente que a edificação esteja próxima ao laboratório de pesquisa, com a instalação de barreiras sanitárias de proteção, tanto para o bioterista quanto para o meio ambiente (POLITI, 2008). Com relação aos biotérios de criação, é apropriado que sejam instalados em áreas distantes de centros urbanos, isolando os animais de agentes biológicos que possam infectá-los ou contaminá-los, assegurando-se assim, o cumprimento das normas sanitárias adequadas de criação e manutenção (FIOCRUZ, 1998; CARDOSO, 2001).

Cardoso (2001) propõe que os biotérios podem ser implantados de duas formas, pavilhonar ou em bloco único (POLITI, 2008).

O sistema pavilhonar possui separação espacial entre a área destinada ao alojamento dos animais e as demais dependências de apoio, localizadas centralmente, favorecendo o fluxo operacional (Figura 1) (POLITI, 2008).

O sistema de construção em bloco único reúne todas as dependências em uma só edificação, separadas através de barreiras, podendo possuir um único corredor ou um sistema de dois corredores (CHORILLI et al., 2007).

Figura 1. Sistema pavilhonar de construção.



Fonte: Extraído de Bol. Centr. Panam. Fiebre Afetosa, 64-67, 1998-2001.

4 CARACTERIZAÇÃO AMBIENTAL

Devemos considerar que a condição sanitária é determinada não somente por fatores como a origem dos animais e meio ambiente em que estão vivendo, os quais afetam diretamente suas respostas biológicas, fisiológicas e comportamentais (POLITI, 2008). Assim, desde a elaboração e aprovação do projeto inicial, os biotérios devem atender às recomendações para minimizar os efeitos do meio ambiente nestas variáveis dos animais (WHO, 2001; CHORILLI et al., 2007).

Instalações adequadas para os padrões necessários à criação e manutenção de animais de laboratório devem possuir programas de gerenciamento das condições físicas e ambientais (POLITI, 2008), garantindo cuidados que favoreçam o desenvolvimento e a reprodução dos animais, mantendo a sanidade e bem-estar, bem como minimizando as variações que podem interferir nos resultados dos ensaios (NIH, 2002).

4.1 Macroambiente

Macroambiente é todo o ambiente externo à gaiola, o mesmo refere-se ao ambiente físico secundário, correspondente a sala e todos os elementos a ela relacionados (MAJEROWICZ, 2008). Mudanças na temperatura da sala dos animais resultarão em alterações compensatórias que afetarão o padrão metabólico, circulação corpórea, atividade física e comportamento animal (BARBOSA, 2017). Essas alterações de temperatura podem influenciar os resultados experimentais (MAJEROWICZ, 2008).

A temperatura, medida pelo termohigrômetro (Figura 2), é recomendada na faixa de 22 ± 2 °C para a maioria dos roedores (NATIONAL RESEARCH COUNCIL, 1996). Lembrando que a temperatura no interior das gaiolas, normalmente é superior em alguns graus que a do ambiente e varia em função do volume da gaiola e número de animais presentes na mesma (SANTOS, 2002).

Figura 2. Termohigrômetro (Ncoterm).



Fonte: Extraído de Barbosa, 2017.

Um sistema de ventilação, à exemplo do exaustor (Figura 3), deve produzir trocas regulares do ar da sala dos animais para controlar a temperatura e a umidade, e diluir os possíveis poluentes químicos (BARBOSA, 2017). O número de trocas recomendadas é de 10 a 15/hora (SANTOS, 2002).

Figura 3. Exaustor (Ariston).



Fonte: Extraído de Barbosa, 2017.

Figura 4. Audiodosímetro (Quest Technologies).



Fonte: Extraído de Barbosa, 2017.

O ruído deve ser controlado para que não afete os animais, e afetam o operador, aconselha-se o uso de protetores em ambientes como as áreas de higienização e esterilização. O nível aceitável de ruídos, verificado pelo audiodosímetro (Figura 4) está entre 40-65 decibéis (SANTOS, 2002).

A intensidade luminosa (medida pelo luxímetro) (Figura 5) de 325Lux à altura de um metro do chão é uma intensidade adequada para cuidados, sem causar fotosensibilidade aos animais (INSTITUTE OF LABORATORY ANIMAL RESOLURSE, 1996). Variações no fotoperíodo ciclo claro/escuro, em função da

duração dias ou estações do ano, influenciam os hábitos comportamentais, comportamento reprodutivo e tempo de duração do parto (SANTOS, 2002).

Figura 5. Luxímetro (Testo 540).



Fonte: Extraído de Barbosa, 2017.

4.2 Microambiente

O microambiente diz respeito ao espaço próximo ao animal, ou seja, a gaiola, com parâmetros próprios da cama relativa à temperatura/umidade, odores, água e ração (MAJEROWICZ, 2008). A função da 'cama' é absorver a urina dos animais e aquecê-los, além de promover as fêmeas com material para construção de ninhos para abrigar as ninhadas (SANTOS, 2002). O odor é muito importante para os animais de laboratório, uma vez que sua identificação e o reconhecimento dos indivíduos são feitos pelo cheiro inato de cada espécie (BARBOSA, 2017), assim o odor da amônia da urina e outros odores, como o da ração, a da equipe de experimentação o do técnico da sala entre outros, são importantes critério de reconhecimento para os animais (SANTOS, 2002).

A água servida aos animais para sua hidratação deve ser microbiologicamente pura e filtrada, uma vez que pode constituir uma fonte importante de contaminação (SANTOS, 2002). A ração dos animais deve ter um rigoroso controle nutricional, apara garantir o aporte nutricional dos animais (BARBOSA, 2017).

5 MANEJO DOS ANIMAIS

O manejo dos animais são todas as etapas de interação entre os técnicos de laboratório e os animais, indo, por exemplo, desde uma simples atividade de contenção até as rotinas relacionadas com o sistema de reprodução (LAPCHIK; MATTARAIA; KO, 2009).

O manejo de animais no biotério oferece naturalmente riscos aos humanos, que vão desde infecções a traumas produzidos por agressões. As fezes, urina e saliva dos animais podem conter microorganismos capazes de produzir infecções (BARBOSA, 2017).

5.1 Biossegurança

O manejo de espécies em biotério confere aos profissionais alguns riscos, como: infecções, pelo contato com componentes teciduais contaminados; resposta alérgica, devido inalação de aerossóis contaminados ou de poeira originada da maravalha das gaiolas; e traumas, por arranhões ou mordidas (FONTES et al., 2012).

A biossegurança é demonstrada pelo planejamento estrutural das instalações, determinação dos níveis de contenção física, utilização apropriada de EPI e emprego dos procedimentos de boas práticas laboratoriais (CUTULI et al., 2015).

6 IMPORTÂNCIA DO ENRIQUECIMENTO AMBIENTAL E MATERIAL

Proporcionar um ambiente de alojamento mais complexo e próximo do natural é uma forma de aumentar o bem-estar dessas espécies. Neste sentido, o enriquecimento ambiental (EA) (Figura 6) tem sido uma ferramenta importante para melhorar as condições do microambiente, assim como, do bem-estar físico e psicológico, pois oferece estímulos que atendem às necessidades específicas das diferentes espécies (NEWBERRY, 1995).

Figura 6. Fotos ilustrativas dos materiais utilizados para o enriquecimento ambiental: tubos de policloreto de vinila (PVC), tiras de papel craft e tubos de papelão.



Fonte: Extraído de Andrade, 2018.

Sabe-se que o ambiente influencia não só o estado fisiológico, mas também o comportamental; logo, o espaço disponível, o contato social, a alimentação e os materiais utilizados para cama, são todos fatores determinantes para os animais de laboratório (KONKLE et al., 2010).

7 RAÇÕES COMERCIAIS PARA CAMUNDONGOS

Se a ração oferecida para os animais de laboratório não estiver isenta de microrganismos, poderá interferir não só na saúde animal (REIS, 2008), mas também nos resultados dos experimentos que vierem a utilizá-los (MAJEROWICZ, 2008). Essa premissa, associada ao fato de existirem raros trabalhos associados ao controle microbiológico de ração de animais de laboratório, incorre na necessidade de mais estudos sobre o assunto, já que a alimentação compromete o padrão sanitário desses animais (AMERICANO, 2016).

8 VIOLÊNCIA HUMANA VS AGRESSIVIDADE ANIMAL

Antes de descrevermos tópicos e fatores sobre a violência em animais, em nosso caso o camundongo, precisamos dividir, didaticamente, o que se define

como violência e o que se define como agressividade. Um interessante texto de Liene Leal (LEAL, 2004). A violência seria uma manifestação direta, explícita, desmascarada e brutal da agressividade, adquirida através do aprendizado (LEAL, 2004).

Segundo a autora a violência seria uma conduta própria e exclusiva do ser humano, não existindo nos outros animais (LEAL, 2004).

8.1 Agressividade de camundongos

A agressividade escalada do camundongo da linhagem Swiss Webster, machos, (SW-M) em biotério se caracteriza por perseguições, vocalizações e principalmente pela presença de lesões e ferimentos decorrentes de mordidas sucessivas (GOODALL, 2010). Seus incisivos são afiados e cortantes, atingem localizações variáveis no corpo do oponente, porém os indivíduos mordem repetidamente o mesmo lugar promovendo uma grave dermatose inflamatória aguda (BLANCHARD; BLANCHARD, 2003).

Em geral as lesões são localizadas em uma única região e são agravadas (pelo aumento da extensão, pela frequência de mordidas no mesmo local e a inflamação no local das mordidas) durante o tempo (CAMPOS, 2017).

9 CARACTERIZAÇÃO GENÉTICA DOS ANIMAIS

A disponibilidade de animais de laboratório por si só não garante que a pesquisa ao qual serão utilizados seja realizada com sucesso (POLITI, 2008). É preciso atentar que certas características biológicas são imprescindíveis para que os animais desempenhem suas funções eficazmente. Os animais produzidos com a finalidade de serem utilizados em trabalhos científicos devem possuir características genéticas e sanitárias avaliadas regularmente, visando assegurar padrões pré-estabelecidos

(MAJEROWICZ, 2005).

As criações chamadas de “outbred” são caracterizadas como linhagens geneticamente heterozigotas para muitos dos pares alélicos, sendo mantidas em sistema de cruzamentos aleatórios (JONAS, 1976). Por outro lado, as criações chamadas de “inbred”, são obtidas por acasalamentos entre irmãos por mais de 20 gerações, sendo homozigotas para quase todos os pares alélicos (MAJEROWICZ, 2005; FESTING, 1993).

10 CARACTERIZAÇÃO SANITÁRIA

A preocupação com as medidas de higiene e combate de patógenos no trato com animais de experimentação nem sempre foi prioridade (POLITI, 2008).

Com a utilização de testes sorológicos de anticorpos específicos, foi possível determinar os animais contaminados e evitar que cruzassem com animais saudáveis, padronizando as linhagens (BAKER, 1998).

Atualmente, os critérios na pesquisa científica exigem animais com padrão sanitário definido, e desta forma têm sido feitos investimentos na melhoria da estrutura dos biotérios, principalmente os de criação (POLITI, 2008). Com a padronização microbiológica, tem-se conseguido diminuir o número de animais usados, sobretudo poder diminuir as variações nos grupos de animais-teste, contribuindo tanto para o bem-estar dos animais quanto dos profissionais envolvidos no processo, uma vez que diminuem os riscos de zoonoses (MAJEROWICZ, 2005; FELASA, 1999).

Majerowicz (2005) apresenta em seu trabalho os seguintes padrões sanitários, animais “convencionais”: os animais são criados em sistemas de gaiolas abertas com fluxo livre de pessoas e materiais, o que não confere qualquer tipo de barreira sanitária adequada para impedir a introdução de agentes externos, tornando-os susceptíveis a contaminações e infecções; animais “livres de

microrganismos patogênicos específicos” (SFP – do inglês *specific pathogen free*): os animais são criados em biotérios com eficientes barreiras sanitárias ou são mantidos em acomodações que lhes privam de contato com potenciais agentes patogênicos, tornando sua microbiota controlada. Esse padrão de saúde dependerá de uma lista individual de exclusão de micro-organismos; animais “axênicos”: os animais são criados e mantidos em isoladores que os mantêm livres de quaisquer tipos de microrganismos ou outras formas de vida associadas; animais “gnotobióticos”: os animais são criados e mantidos como os animais axênicos, porém, geralmente apresentam alguma forma de vida, não patogênica, adicional; animais com “microbiota definida associada”: os animais são criados como axênicos, porém, posteriormente são infectados intencionalmente com um ou mais microrganismos, patogênicos ou não; animais “mantidos em barreiras”: os animais são criados como tendo a microbiota definida, porém, posteriormente são removidos dos isoladores e alocados em um biotério com barreiras sanitárias definidas, para que sejam monitorados quanto à presença de microrganismos deliberadamente inoculados ou acidentalmente adquiridos; animais “monitorados”: os animais são criados e alojados em sistema de barreira de baixa segurança e que, por monitoramento periódico, revelam-se livres da maioria de patógenos.

11 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Apesar da falta de investimentos na prática do bioterismo, devido ao seu alto custo de produção, a criação de biotérios não deixa dúvidas quanto às suas vantagens. O estudo com animais de laboratórios auxilia na descoberta de novas doenças, tanto nos seres humanos quanto nos animais, testagem de medicamentos, alimentação de animais silvestres, entre outros.

Os avanços conquistados nestes últimos anos devem servir de incentivo à busca de novos conhecimentos na descoberta de fármacos, medicamentos e tratamentos para a melhoria da saúde humana e animal (POLITI, 2008).

REFERÊNCIAS

- AMERICANO, M. M. S. Qualidade microbiológica de ração para cães produzidas e comercializadas no Estado de Mato Grosso [Dissertação]. Cuiabá: Universidade de Cuiabá; 2016.
- ANDRADE, J. F. A. de et al. Aspectos relacionados a qualidade ambiental em biotério: revisão de literatura. R. Soc. bras. Ci. Anim. Lab., p. 9-15, 2018.
- ANDRADE, A.; PINTO, S.C.; OLIVEIRA, R.S. Org. Animais de Laboratório: criação e experimentação. Rio de Janeiro: Editora FIOCRUZ, 2002.
- ANDRADE, A. Bioterismo: Evolução e importância. In. ANDRADE, Antenor, Sergio Correia; OLIVEIRA, Rosilene Santos. Animais de Laboratório: criação e experimentação. Editora Fiocruz: Rio de Janeiro, 388 p., 2002. il., graf. ISBN: 85-7541-015-6.
- BAKER D.G. Natural pathogens of laboratory mice, rats, and rabbits and their effects on research. Clin Microbiol Rev., v. 11, n. 2, p. 231-266, 1998.
- BARBOSA, R. S. Diagnóstico das atividades e manejo de animais no biotério do CAV. Trabalho de Conclusão de Curso. 2017.
- BLANCHARD, R. J.; WALL, P. M.; BLANCHARD, D. C. Problems in the study of rodent aggression. Horm Behav, v. 44, n. 3, p. 161-70, set. 2003.
- CAMPOS, J. D. de S. et al. Desenvolvimento de um modelo experimental para o estudo da violência através do

comportamento agressivo de camundongos da linhagem Swiss Webster em biotério. R. Soc. bras. Ci. Anim. Lab., p. 52-63, 2017.

CARDOSO, T. A. O. Considerações sobre a biossegurança em arquitetura de biotérios. Bol. Centr. Panam. Fiebre Afetosa, v. 64-67, p. 3-17, 2001.

CGEE. Centro de Gestão e Estudos Estratégicos. Programa de Ação para Biotérios. Documento Síntese. São Paulo; 2003.

CHORILLI, M.; MICHELIN, D.C.; SALGADO, H. R. N. Animais de laboratório: o camundongo. Rev Ciênc Farm Básica Apl., v. 28, n. 1, p. 11-23, 2007.

CUTULI, D. et al. Pre-reproductive maternal enrichment influences rat maternal care and offspring developmental trajectories: behavioral performances and neuroplasticity correlates. Front Behav Neurosci. v. 9, p. 1-48, 2015.

FELASA. Federation of European Laboratory Animal Science Associations. FELASA guidance paper for the accreditation of laboratory animal diagnostic laboratories. Lab Anim., v. 33, Suppl.1, p. 19-51, 1999.

FESTING, M. F. Genetic variation in outbred rats and mice and its implications for toxicological screening. J Exp Anim Sci., v. 35, n. 5-6, p. 210-220, 1993.

FIOCRUZ. Fundação Oswaldo Cruz. Comissão Técnica de Biossegurança (CTBio). Procedimentos para a manipulação de microorganismos patogênicos e/ou recombinantes na FIOCRUZ. Rio de Janeiro: Fundação Oswaldo Cruz; 1998.

FONTES, R. S. et al. Efeito do enriquecimento ambiental na produção de camundongos C57BL/6 mantidos em diferentes sistemas de alojamento. Rev Soc Bras

Cienc Anim Lab., v. 1, n. 1, p. 54-63, 2012.

GOODALL, J. Through a window: my thirty years with the chimpanzees of Gombe. 1st Mariner Books. Boston: Houghton Mifflin Harcourt, xx, 337 p., 40 p. of plates ISBN 9780547336954 (pbk.) 2010.

HARKNESS, J. E.; WAGNER, J. E. Biologia e clínica de coelhos e roedores. 3ªed, Editora Roca, São Paulo, 1993.

JONAS, A. M. The research animal and the significance of a health monitoring program. Lab Anim Sci., v. 26, n. 2, p. 339-343, 1976.

KONKLE, A. T. M. et al. Environmental-Enrichment Related Variations in Behavioral, Biochemical, and Physiologic Responses of Sprague-Dawley and Long Evans Rats. J Am Assoc Lab Anim Sci., v. 49, n. 4, p. 427-436, 2010.

LAPCHIK, V. B. V.; MATTARAIA, V. G. de M.; KO, G. M. Cuidados e manejos de Animais de Laboratório, Atheneu Editora: São Paulo, 708 p., 2009. ISBN 978-85-388-0075-0.

LEAL, L. M. Agressividade: Qual o teu papel na educação? 2004.

LIMA, F. E. G. Perfil bioquímico e hematológico de ratos e camundongos do biotério central da Universidade Federal do Ceará. 2018.

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. Boas práticas em biotérios e biossegurança. 1ª ed. Rio de

Janeiro: Interciência; 2008.

MERUSSE, J. L. B.; LAPICHICK, V. B. V. Instalações e equipamentos. In: Manual para técnicos em bioterismo. Brasília, DF: COBEA; 1996.

NATIONAL RESEARCH COUNCIL. Guide for the care and use of Laboratory animals. National Academy Press, Washington, D.C. 127 p., 1996.

NEWBERRY, R. C. Environmental enrichment: Increasing the biological relevance of captive environments. *Appl Anim Behav Sci.*, v. 44, n. 2-4, p. 229-243, 1995.

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).

POLITI, F. A. S. et al. Caracterização de biotérios, legislação e padrões de

biossegurança. *Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada*, v. 29, n. 1, 2008.

REIS, K. T. Comparação do desenvolvimento de camundongos alimentados com ração comercial autoclavável de diferentes marcas [Dissertação]. Belo Horizonte: Fundação Oswaldo Cruz; 2008.

ROSENKRANZ, A.; JURKIEWICZ, A.; CORRADO, A. Situação dos biotérios brasileiros: fator limitante de estudos farmacodinâmicos e toxicológicos de produtos naturais. *Ciênc Cult.* v. 32 (suppl.), p. 156-163, 1978.

SANTOS, B. Criação e manejo de ratos. In: ANDRADE, Antenor, Sergio Correia; OLIVEIRA, Rosilene Santos. *Animais de Laboratório: criação e experimentação*. Editora Fiocruz: Rio de Janeiro, 388 p., 2002. il., graf. ISBN: 85- 7541-015-6.

WHO. World Health Organization. *Good Laboratory Practice Handbook*. [online] Geneva. 2001.