

Procedimentos de Biossegurança



NANCI NASCIMENTO

SILVANIA P. NEVES

➤ INTRODUÇÃO

Biossegurança é a Ciência que estuda o controle e a minimização de riscos advindos da prática de diferentes tecnologias, seja em laboratório ou no meio ambiente. Biossegurança se fundamenta em preservar o avanço nos processos tecnológicos e proteger a saúde humana, animal e do meio ambiente (Ministério do Meio Ambiente).

No Brasil, década de 1990, a biossegurança começa a ser direcionada para a tecnologia do DNA recombinante. Em 1995 foi aprovada a lei brasileira de biossegurança – Lei nº 8.974/95, que estabelece regras para o trabalho com DNA Recombinante no Brasil, incluindo pesquisa, produção e comercialização de OGMs. Ainda em 1995, o decreto 1752 formaliza a Comissão Técnica Nacional de Biossegurança – CTNBio – e define suas competências no âmbito do Ministério da Ciência e Tecnologia (MCT).

A lei nº 11.105 de 2005, estabelece normas de segurança e mecanismos de fiscalização para todo tipo de utilização de Organismo Geneticamente Modificado.

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.

À Comissão Técnica Nacional de Biossegurança – CTNBio, por sua vez, cabe certificar Instituições de acordo com as normas estabelecidas, avaliando o

nível de biossegurança correspondente às atividades desenvolvidas; por outro lado, as Instituições se comprometem a seguir e fazer cumprir as normas vigentes, mantendo um registro de suas ações, anotando as interferências constatadas, adotando medidas adequadas de segurança e provendo aos usuários, os meios necessários ao bom desenvolvimento de suas atividades.

No caso específico de biotérios de produção e experimentação, é necessário o estabelecimento de critérios que garantam a qualidade do animal, aliados a um nível de segurança. Para tanto é importante que sejam seguidas normas preconizadas, no Brasil e no exterior, adequadas ao tipo de animal e instalação utilizada. O fomento de projetos pelas agências financiadoras vincula a qualificação de Laboratórios e Biotérios através da aprovação de seus protocolos pelos Comitês Internos das Instituições de origem, sendo que à Comissão Interna de Biossegurança (CIBio) que está delegada a orientação e fiscalização dos principais aspectos relacionado com o uso de Organismos Geneticamente Modificados (OGMS) e de Animais Geneticamente Modificados (AnGMs).

➤ **BIOSEGURANÇA EM BIOTÉRIOS DE PRODUÇÃO E EXPERIMENTAÇÃO**

Os biotérios apresentam problemas específicos. Atividades com os próprios animais são consideradas insalubres, ao gerar aerossóis e alérgenos, estando funcionários e pesquisadores ainda sujeitos a mordidas ou arranhões de animais que podem portar agentes patogênicos, inclusive zoonóticos.

Conceitos de Boas Práticas de Laboratório (BPL), Procedimentos Operacionais Padrão (POPs), padronização dos animais de laboratório e as Instruções Normativas da CTNBio, devem ser aplicados em todo o processo da criação e experimentação com animais de laboratório. Os POPs devem ser escritos, revisados, numerados e aprovados como documento da qualidade e segurança do biotério. Os biotérios de produção e experimentação devem adotar medidas de segurança e qualidade através das normas preconizadas, protocolos e procedimentos, aliados ao treinamento e capacitação da equipe de profissionais.

Quanto aos pesquisadores que irão utilizar o biotério de experimentação, estes devem receber, ao iniciar seu trabalho, um conjunto de normas internas do biotério, contendo recomendações gerais de técnicas e procedimentos com animais de laboratório, normas de biossegurança, e um protocolo de experimentação animal a ser preenchido pelo pesquisador. Este conjunto de normas deve ser elaborado e estabelecido pelo próprio biotério. O cumprimento desses itens permitirá a condução dos experimentos em condições ideais. A direção do biotério deverá seguir as normas preconizadas e elaborar procedimentos de acordo com as particularidades de cada biotério, ajustando-as conforme sua necessidade, aliado ao bem estar animal.

Também deve ser desenvolvido um programa de saúde ocupacional, estabelecido na Instituição de Pesquisa, para funcionários sob riscos ergonômicos, de acidentes físicos, mordeduras, arranhões e reações alérgicas. Toda instituição deverá possuir uma Comissão Interna de Prevenção de Acidentes (CIPA), que desempenhará papel educativo e de conscientização quanto aos riscos relacionados acima. A Tabela 42.1 apresenta normas gerais de Biossegurança em Biotérios:

Tabela 42.1
Normas Gerais de Biossegurança

- Controle de acesso ao Biotério, sendo proibida a entrada de pessoas não autorizadas
- É obrigatório o uso de EPIs (Equipamento de Proteção Individual), tais como: avental, touca, máscara, luvas, pro-pés, óculos de proteção, protetor auricular, botas
- O tipo de luva deve ser adequado à atividade, não sendo permitido seu uso fora da área de trabalho, as mesmas não devem ser reutilizadas sendo o descarte feito de forma segura
- Durante o trabalho o operador e/ou usuário munidos de luvas não devem levar as mãos aos olhos, boca, nariz, e tampouco objetos como canetas, lápis etc.
- Lavar as mãos antes e após o uso de luvas, não usar lenços pessoais, aventais ou jalecos para limpá-las
- Aventais nunca devem ser guardados em armários onde são guardados objetos pessoais
- Nas áreas de criação, higienização-esterilização e experimentação é terminantemente proibido comer, beber, fumar, utilizar cosméticos, jóias etc.
- As áreas não devem possuir plantas e objetos não relacionados com as atividades do local
- Os animais de origem externa devem cumprir quarentena sob supervisão
- O descarte de material deve ser rigorosamente controlado
- Todos os procedimentos técnicos devem ser realizados de forma a reduzir ao mínimo o perigo de formação de aerossóis
- Os funcionários devem passar por exames médicos periódicos
- O lixo resultante da limpeza das salas de criação, corredores e salas de estoque, deverá ser acondicionado em sacos plásticos brancos, identificados como risco biológico e colocados no recipiente para coleta de lixo hospitalar (Figura 42.1). O lixo resultante das salas experimentais (contaminado) deverá primeiramente ser descontaminado por meio de autoclavação (Figura 42.2), para após ser acondicionado nos sacos plásticos brancos. Deve ser seguida a Resolução CONAMA n.5 de 1993
- As carcaças de animais devem ser previamente congeladas antes de serem descartadas, e autoclavadas se estiver contaminado antes de ir para a lixeira hospitalar. Deve ser seguida a Resolução CONAMA n.5 de 1993

➤ EQUIPAMENTOS DE PROTEÇÃO INDIVIDUAL (EPI) E DE PROTEÇÃO COLETIVA (EPC).

O uso de EPI está relacionado com o grau de riscos potenciais. Serve tanto para a proteção do trabalhador quanto dos animais a serem manipulados. Os EPIs são regulamentados pela portaria 3.214 NR-6 do Ministério do trabalho, e devem estar disponíveis para as tarefas específicas que exijam o seu uso. Funcionários e usuários do biotério devem usar macacão ou avental abotoado, touca protetora, máscara, luvas, bota e/ou pro-pé. As luvas têm de ser adequadas à atividade, não sendo permitido seu uso fora da área de trabalho, bem como reutilização, devendo seu descarte ser feito de maneira segura. Durante o trabalho, o usuário, munido de luva, não deve passar as mãos nos olhos, boca, nariz ou em objetos como canetas e lápis.



Figura 42.1 – Acondicionamento do lixo das salas de criação:



Figura 42.2 – Autoclavação de material contaminado.

Já os EPCs são utilizados para minimizar a exposição dos trabalhadores aos riscos e, em caso de acidentes, reduzir suas consequências. Somente pessoas habilitadas deverão manusear estes equipamentos, devendo estes ter suas instruções de uso afixadas em local de fácil visualização. Estes equipamentos devem ser rigorosamente inspecionados, incluindo procedimentos de manutenção e preventivos. Os EPIs e EPCs mais utilizados em Biotério estão relacionados na Tabela 42.2.

Práticas Especiais para Biotérios de Produção e Experimentação

Cada tipo de biotério exige práticas específicas de biossegurança. Nesse contexto, deve-se levar em conta Biotérios de produção, onde os animais são classificados de acordo com noções qualitativas e quantitativas de ausência ou limitação de microorganismos, e vão desde os convencionais, sem muitas barreiras, até os mais complexos com barreiras físicas e químicas rigorosas á serem seguidas, além dos biotérios de experimentação classificados de acordo com o nível de biossegurança do microorganismo de maior patogenicidade a ser utilizado. Mais especificamente, os procedimentos devem ser estabelecidos em função do plano de produção dos animais, tipos de experimentos a serem realizados, padrão sanitário, genético, nutricional e ambiental. A Tabela 42.3 apresenta algumas práticas especiais em Biotérios de Produção e Experimentação.

Procedimentos em Experimentos com Materiais Radioativos

As radiações contribuem com o bem-estar da sociedade em diversas áreas, entretanto, tão grande quanto os seus benefícios é a responsabilidade que o uso exige. A Comissão Nacional de Energia Nuclear – CNEN garante a segurança da população em geral, de quem lida diretamente ou se beneficia deste tipo de energia. Todas as instalações e trabalhadores que utilizam fontes radioativas obedecem às exigências de segurança estabelecidas pelas normas da CNEN.

Radioproteção nos Procedimentos de Biossegurança na Produção e na Experimentação de Animais de Laboratório

Proteção Individual

Os trabalhadores envolvidos na manipulação de animais tratados com material radioativo devem usar luvas descartáveis e avental comumente usados na experimentação animal.

Recebimento do Material Radioativo

As embalagens contendo material radiativo que cheguem ao Biotério devem ser monitoradas externamente e os resultados confrontados com os valores registrados na guia de monitoração que acompanha o material.

Tabela 42.2
EPIs e EPCs mais Utilizados em Biotérios

EPI	Função	EPC	Função
Avental	Proteção contra borrifos químicos ou biológicos	Cabine de Fluxo Laminar	Proteção contra aerossóis infecciosos para limitar a exposição do operador e do ambiente, e ainda proteger o experimento de contaminações originadas do ar
Touca (gorro)	Proteção da cabeça, este deve englobar toda a cabeça e cabelos	Cabine de segurança	Para o manuseio de substâncias químicas e/ou particuladas
Máscara	Proteção de boca e nariz, devendo englobar ambos	Caixa para perfuro-cortante	Apropriado para o descarte de materiais como agulhas e perfuro-cortantes
Respiradores	São usados máscaras com filtros que protegem o aparelho respiratório, os mais utilizados são os respiradores com filtros combinados, para o caso de gases irritantes como amônia.	Isoladores	Sistema fechado de alojamento, que tem a função tanto de garantir a qualidade do animal como do trabalhador, podendo ser de pressão positiva ou negativa. Isoladores flexíveis são mais utilizados
Protetor Auricular	Os protetores auriculares podem ser do tipo concha, com protetores externos ou de inserção, e/ou descartáveis.	Chuveiro de emergência e Lava – olhos	Equipamento de socorro imediato. Devem ser instalados em locais estratégicos para permitir fácil e rápido acesso de qualquer ponto do biotério
Luas cirúrgicas	Para prevenção no contato com materiais biológicos. Lembrando que existem luvas antialérgicas, sem talco e de material hipoalergênicos.	Pia e escova	Equipamento de socorro imediato
Luas de Proteção	Devem ser de material resistente, ter baixa permeabilidade e boa flexibilidade além de serem compatíveis com as substâncias que serão manuseadas.	Caixas com Luvas	Para o manuseio de substâncias e materiais biológicos
Luas resistentes ao calor	Para os trabalhos que geram calor, o uso de luvas de pano resistentes ou revestidas de material isolante ao calor é recomendado	Extintores de Incêndio	Todos devem ter conhecimento do local e da utilização dos extintores de incêndio. São necessários treinamentos para a utilização deste equipamento
Calçados	Proteção dos pés. Deveser apropriado ao tipo de trabalho realizado	Condicionador de ar	Adequar o ambiente com temperatura e trocas de ar, bem como impedir a entrada de contaminantes ou a saída do mesmo para o meio externo
Botas de borracha	Utilizados para trabalhos em áreas úmidas	autoclave	Equipamento importante para esterilização de materiais do Biotério
Pro-pés	Proteger o sapato de contaminação externa	Microincinerador	Para materiais contaminantes, antes de ir para a lixeira

Tabela 42.3
Práticas Especiais

<i>Biotério de Produção</i>	<i>Biotério de Experimentação</i>
Barreiras físicas devem separar o interior do biotério do qual não está diretamente acessível por pessoas ou animais (exceto para aquelas cujo objetivo é estar lá dentro)	Autorização prévia à direção do biotério, para uso do biotério fora do horário normal
A transmissão de doenças deve ser prevenida pelo alto padrão de higienização combinado com o sistema de barreiras físicas e biológicas	Afixar todos os telefones de emergência. As portas das salas experimentais devem apresentar o nome do pesquisador responsável e aluno, o agente infeccioso e telefones para contato (ramal e celular) – Figura 42.3
Deve-se limitar a possível contaminação microbiológica nos essenciais pontos de acesso do ar, da ração, da água, do pessoal, dos materiais, e etc.	É obrigatório o uso de EPIs, na sequência recomendada: Colocar o pro-pé, o gorro cobrindo todo o cabelo, máscara que deve abranger boca e nariz, fazer higiene e assepsia das mãos, colocar as luvas (recomenda-se 02 pares de luvas)
Monitorar a origem dos materiais é essencial para prevenção de contaminantes químicos que inclui metais pesados, pesticidas, herbicidas, micotoxinas, nitratos e nitritos, e podem alcançar o biotério por várias vias incluindo, desinfetantes, agentes de limpeza, ração, água, cama e algumas vezes através do ar	Término do trabalho experimental: primeiro descontaminar as luvas, retirar o gorro e a máscara, retirar o avental e o pro-pé, e por último as luvas, fazer higiene e assepsia das mãos
Deve-se adotar a manutenção preventiva e corretiva de todos os equipamentos do biotério. Os Procedimentos Operacionais Padrão (POP), devem ser criteriosos, muito bem discutidos, e seguidos por todos os funcionários do biotério	Seguir procedimentos de Boas Práticas Laboratoriais: as superfícies de trabalho precisam ser descontaminadas sempre, antes e depois do uso, especialmente após a ocorrência de respingos ou qualquer outro tipo de contaminação. Procedimentos de Boas Práticas Laboratoriais também devem ser aplicados para o fluxo laminar, seguindo corretamente as instruções do fabricante
Quando ocorrer contato das mãos, braços, nuca/face, ou cabeça com sangue animal, urina, fezes, ou pêlo de animal, tal contaminação deverá ser removida rapidamente e lavado com água e sabão. Quando materiais entram na boca ou olhos, lavar a área exposta com generosa quantidade de água	Para o descarte de materiais perfurocortantes, como seringas e agulhas, deve-se descartar o conjunto todo (não recapear as agulhas) em caixas próprias para materiais perfurocortantes, que deverão estar à disposição do usuário. Deve ser seguida a Resolução CONAMA n.5 de 1993
Quando ocorrer contato das mãos, braços, nuca/face, ou cabeça com sangue animal, urina, fezes, ou pêlo de animal, tal contaminação deverá ser removida rapidamente e lavado com água e sabão. Quando materiais entram na boca ou olhos, lavar a área exposta com generosa quantidade de água	Para o descarte de materiais perfurocortantes, como seringas e agulhas, deve-se descartar o conjunto todo (não recapear as agulhas) em caixas próprias para materiais perfurocortantes, que deverão estar à disposição do usuário. Deve ser seguida a Resolução CONAMA n.5 de 1993
A monitoração sanitária dos animais é obrigatória para biotérios padrão sanitário SPF e, recomendada para biotérios convencionais	Somente técnicos treinados e qualificados, devem lidar com animais e/ou materiais contaminados, ou em procedimentos que apresentam um perigo físico, químico, radiológico para a equipe e animais de laboratório

Tabela 42.3 (Continuação)

Biotério de Produção	Biotério de Experimentação
<p>Os animais transgênicos provenientes de laboratórios de pesquisas, ou mesmo de empresa internacionais, podem ser portadores de microorganismos patogênicos. Recomenda-se a quarentena, seguido de exames microbiológicos e se possível aplicar as técnicas de limpeza da colônia</p>	<p>Símbolos adequados de riscos biológicos, químicos e radioativos devem ser afixados em locais apropriados por todo o biotério. O pesquisador deverá estar habilitado e treinado, para a realização dos procedimentos requeridos em seu trabalho experimental, como por exemplo, procedimentos cirúrgicos, coleta de fluidos, imunização, coleta de órgãos e eutanásia</p>
<p>A produção de animais transgênicos deve ser em salas separadas dos animais isogênicos e heterogênicos. Recomenda-se o uso de Racks ventilados, seguido da estação de trocas, na produção de animais transgênicos, portadores de patógenos, assegurando a biossegurança dos animais e funcionários</p>	<p>Descontaminação da sala de experimentação, antes e após o término do experimento deve ser realizada. O procedimento de descontaminação variará com o agente</p>
<p>Para a realização da eutanásia, o funcionário do biotério deve receber treinamento específico para esta atividade. Atenção especial deve ser dispensada aos animais transgênicos, nas técnicas aplicadas de produção, como por exemplo, nos procedimentos de eutanásia, garantindo nenhuma possibilidade de escape do animal, para o meio ambiente</p>	<p>O acesso para os técnicos de manutenção e consertos rotineiros deverá ser limitado ao horário em que os funcionários estiverem presentes, os técnicos da manutenção devem estar devidamente paramentados</p>
<p>O lixo contaminado deve ser colocado em saco autoclavável; após descontaminação em autoclave, deve ser acondicionado em sacos plásticos brancos leitosos, com símbolo de Risco Biológico, identificado com uma etiqueta onde consta a origem e o conteúdo, colocado em local apropriado de acordo com as normas da instituição. Deve ser seguida a Resolução CONAMA n.5 de 1993. Todo funcionário deverá submeter-se periodicamente a Avaliação de Saúde Ocupacional, estabelecida pela Instituição</p>	<p>Procedimentos detalhados devem ser desenvolvidos, assim que todo funcionário envolvido entender os potenciais perigos e precauções antes que o projeto envolvendo um conhecimento do perigo é iniciado. O pesquisador responsável pelo experimento deve avisar sobre os riscos de sua pesquisa e quais medidas profiláticas devem ser tomadas, como exemplo podemos citar a vacinação</p>



Figura 42.3 – Identificação das salas de experimentação.

Manipulação

- ❑ A manipulação dos radioisótopos deve ser feita em bancada lisa, de fácil descontaminação, recoberta com plástico e papel absorvente. Bancadas de aço ou recobertas com fórmica são as mais indicadas
- ❑ Ao término da jornada de trabalho, deve ser realizada uma monitoração das superfícies utilizando monitor de contaminação. O mesmo procedimento deve ser feito nas luvas e nas mãos dos trabalhadores responsáveis pela manipulação.

Monitoração

- ❑ Deve ser realizado um levantamento radiométrico (medida de taxa de exposição) quinzenal nas áreas restritas.
- ❑ Os trabalhadores devem ser monitorados de acordo com a Norma CNEN NE3. 01 “Diretrizes Básicas de Radioproteção” e CNENNE3.02 “Serviços de Radioproteção”.

Experimentação

- ❑ *Biológicos*: Animais utilizados em experimentos científicos.

Da embalagem de Coleta

Os rejeitos sólidos biológicos devem ser embalados em papel permeável e inseridos em saco plástico com diâmetro máximo de 30 cm. A espessura da parede do saco plástico deve ser tal que permita o manuseio seguro durante a coleta, o transporte, o recebimento e o tratamento.

Da Coleta e Acondicionamento

- ❑ Rejeitos com meia-vida inferior a 100 dias devem ser coletados separadamente dos demais e acondicionados em embalagens separadas.
- ❑ A massa da embalagem contendo o rejeito deve ser inferior a 5 kg.
- ❑ Os rejeitos sólidos biológicos devem ser mantidos congelados por todo o período de armazenamento inicial.
- ❑ A embalagem não deve conter líquido livre, mesmo que em garrafas, bombonas, sacos plásticos ou outros recipientes contidos na embalagem.
- ❑ A embalagem não pode conter outras classes de rejeito (compactável, não compactável, úmidos, etc), tampouco outros agentes perigosos (patogênicos, pirofóricos, explosivos etc.).
- ❑ A taxa de dose máxima em qualquer ponto da superfície externa da embalagem deve ser inferior a 2 mSv/h.
- ❑ As embalagens contendo rejeitos sólidos biológicos devem ser fechadas de tal maneira que garantam a contenção do rejeito.

Da Caracterização

- ❑ Os rejeitos devem estar caracterizados quanto à sua composição físico-química e radioisotópica.
- ❑ A caracterização radioisotópica deve ser expressa em atividade total de cada radionuclídeo (Bq).

➤ GERÊNCIA DE REJEITOS RADIOATIVOS

Rejeitos Radioativos

Os rejeitos radioativos gerados devem ser segregados e, de acordo com a natureza física do material e do radionuclídeo presente, colocados em recipientes adequados, etiquetados, datados e mantidos no local da instalação destinado ao armazenamento provisório de rejeitos radioativos para futura liberação, em conformidade com a Norma CNENNE6. 05 “Gerência de Rejeitos Radioativos em Instalações Radiativas” Figura 42.4A e B.

- ❑ Antes da liberação de materiais, qualquer indicação da presença de radiação nos mesmos deve ser eliminada (indicação em rótulos, etiquetas, símbolos etc.).
- ❑ As atividades iniciais remanescentes e as meias vidas físicas dos radioisótopos devem ser consideradas para estabelecer o tempo necessário de armazenamento para os rejeitos radioativos.



Figura 42.4 – A e B – Descontaminação de material radioativo.

- ❑ A excreta dos animais inoculados com doses terapêuticas poderá ser lançada na rede de esgoto sanitário, desde que obedecidos os princípios básicos de radioproteção estabelecidos na Norma CNENNE3. 01 – “Diretrizes Básicas de Radioproteção”.
- ❑ As instalações que não estejam conectadas à rede de esgoto sanitário deverão submeter à avaliação da CNEN o sistema de eliminação de excretas a ser empregado. A aprovação desse sistema levará em consideração o atendimento aos requisitos de radioproteção estabelecidos na norma CNENNE3. 01 “Diretrizes Básicas de Radioproteção”.
- ❑ *Nota:* Por exigência legal, uma instalação que lida com materiais nucleares ou radioativos precisa de um supervisor de radioproteção para que possa funcionar.

Nessas instalações são eles os responsáveis pela segurança para trabalhadores, indivíduo do público e meio ambiente.

O supervisor de radioproteção é o responsável pelo cumprimento dos procedimentos de segurança radiológica das instalações nucleares e radiativas no país. As instalações que lidam com material radioativo ou outras fontes de emissoras de radiação ionizante exigem certificação de profissionais e autorização da Co-

missão Nacional de Energia Nuclear (CNEN) para seu funcionamento. A norma CNEN-NN-3.03 trata da certificação dos profissionais que têm a função de garantir a correta aplicação das medidas de radioproteção. O objetivo é proteger o homem e o meio ambiente dos efeitos indesejáveis das radiações.

➤ CONCLUSÃO

Existem uma multiplicidade de fatores que estão relacionados com a criação e experimentação animal, e que influenciam os parâmetros fisiológicos e de comportamento dos animais. Esses fatores devem ser controlados para minimizar a variabilidade dos dados experimentais. Instalações corretas aliadas a equipamentos de proteção e procedimentos rígidos de limpeza e assepsia, assim como profissionais qualificados e bem treinados quanto a técnicas de segurança e de conhecimento do comportamento e bem-estar animal, asseguram a saúde do trabalhador bem como garantem experimentos confiáveis e reprodutíveis.

Bibliografia Consultada

1. Andersen LM, D'Almeida V, Gui MK, Kawakami R, Martins FJP, Magalhães EL, Turfik S. Princípios Éticos e Práticos do Uso de Animais de Experimentação. 1ª ed. São Paulo: Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo, Departamento de Psicologia, 2004.
2. Andrade A. Animais de Laboratório: Criação e Experimentação. 1ª ed. Rio de Janeiro: Ed. Fiocruz, 2002.
3. Barbara PM, Christovam RRF, Yasko K; Suzuki FF, Dellamano JC, Marumo JT, Sanchez MP, Bellintani RVSA. Noções Básicas de Proteção Radiológica – Diretoria de Segurança Nuclear Divisão de Desenvolvimento de Recursos Humanos – Coordenação geral: SA Bellintani; FN Gili, agosto de 2002.
4. Colégio Brasileiro De Experimentação Animal (COBEA), Princípios Éticos na Experimentação Animal. Disponível em: WWW.cobea.org.br.
5. Canadian Council On Animal Care. Guide to the Care and Use of Experimental Animals. Ontario, CCAC, v. 1, 1980.
6. CNEN-NN-6.09 setembro 2002 Critérios de Aceitação para Deposição de Rejeitos Radioativos de Baixo e Médio Níveis de Radiação Resolução 19/09/2002 – D.O.U. 23/09/2002
7. Felasa. Recommendations for the Health Monitoring of Mouse, Rat, Hamster, Guinea pig and Rabbit Breeding Colonies, 1999.
8. Hiromoto G, Dellamano JC, Marumo JT, Endo LS, Vicente R, Hirayama T. Introdução à gerência de Rejeitos Radioativos, Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares, Departamento de Rejeitos Radioativos, São Paulo, 1999.
9. Instrução Normativa N. 7. Diário Oficial da União, Brasília, 9 de junho de 1997. Seção I.
10. Instrução Normativa N. 2. Ministério da Ciência e Tecnologia- Comissão Técnica Nacional de Biossegurança. Disponível em: www.ctnbio.gov.br/index.php/content/view/3913.html. Revogada.
11. Majerowicz J. Boas Práticas em Biotérios Biossegurança. 1ª ed. Rio de Janeiro: Editora Interciência, 2008.
12. Molinaro ME. Biossegurança em Biotérios. 1ª ed. Rio de Janeiro: Editora Interciência, 2008.

13. National Research Council-Institute of Laboratory Animal Resources, Committee on Rodents. Guide for the Care and Use of Laboratory Animals. Washington DC, NRC – National Academy Press, 1996.
14. National Institute of Health (NIH). Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories. Issuing Office: OACU 496-5424-2000. Disponível em: <http://www.nih.gov/>.
15. Neves SP. Manual de Biossegurança (Biotério). 1ª ed. São Paulo: Editora Manole, 2002.
16. Poole TB (ed). The UFAW Handbook on the Care and Management of Laboratory Animals. 6th ed. Harlow: Longman, 1987.
17. Política Del Servicio de Salud Pública sobre el Cuidado y uso Humanitario de los Animales de Laboratorio. Política del PHS sobre El Bienestar de los Animales. ED. Rev. Bethesda, Office for Protection from Research Risks (OPRR), Nations Institute of Health, 1986.
18. Revista Órbita IPEN on line Ano VIII. Número 44, Janeiro/Fevereiro de 2008.
19. Russel WMS, Burch RL. The Principles of Human Experimental Technique. Special Edition. Potters Bar, Herts: Ufaw, 1992.
20. Sarazá M, Sanches C. Normas de Seguridad Biologica em Infecciones Experimentales com Animales. Animales de Experimentacion, 5(4):12-6, 2000.

