

André Nunes de Sales

**Padronização dos Procedimentos Operacionais para a
Gestão da Qualidade no Biotério de Experimentação de
Farmanguinhos – Fiocruz.**

Rio de Janeiro

2013

André Nunes de Sales

**Padronização dos Procedimentos Operacionais para a Gestão da Qualidade no
Biotério de Experimentação de Farmanguinhos – Fiocruz.**

Dissertação apresentada, como um dos requisitos para obtenção do título de Mestre, ao Programa de Pós-graduação em Gestão, Pesquisa e Desenvolvimento na Indústria Farmacêutica, do Instituto de Tecnologia em Fármacos – Fiocruz.

Orientadora: Prof.^a Dra. Carmen Penido

Rio de Janeiro

2013

Ficha catalográfica elaborada pela
Biblioteca de Medicamentos e Fitomedicamentos/ Farmanguinhos / FIOCRUZ - RJ

S163p Sales, André Nunes de

Padronização dos procedimentos operacionais para a gestão da qualidade no biotério de experimentação de Farmanguinhos - Fiocruz / André Nunes de Sales – Rio de Janeiro, 2013.

xii, 83f. : il.; 30 cm.

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Carmen Penido

Dissertação (Mestrado) – Instituto de Tecnologia em Fármacos – Farmanguinhos, Pós-graduação em Gestão Pesquisa e Desenvolvimento na Indústria Farmacêutica, 2013.

Bibliografia: f. 73-79

1. Biotério de experimentação. 2. Experimentação animal.
3. Gestão da qualidade. 4. Procedimentos operacionais padrão. 5.
Indústria farmacêutica. I. Título.

CDD 658. 562

Padronização dos Procedimentos Operacionais para a Gestão da Qualidade no Biotério de Experimentação de Farmanguinhos – Fiocruz.

Dissertação apresentada, como um dos requisitos para obtenção do título de Mestre, ao Programa de Pós-graduação em Gestão, Pesquisa e Desenvolvimento na Indústria Farmacêutica, do Instituto de Tecnologia em Fármacos – Fiocruz.

Aprovado em 27 de Março de 2013.

Banca Examinadora:

Prof.^a Dra. Mariana Conceição de Souza
Instituto de Tecnologia em Fármacos – FIOCRUZ

Dr. Renato Sergio Marchevsky
Biomanguinhos – FIOCRUZ

Dra. Giuliana Viegas Schirato
Instituto Oswaldo Cruz – FIOCRUZ

Dra. Elaine Cruz Rosas
Instituto de Tecnologia em Fármacos – FIOCRUZ

Prof. Dr. Jorge Carlos Santos da Costa
Instituto de Tecnologia em Fármacos – FIOCRUZ

Rio de Janeiro

2013

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho ao meu filho, Joaquim, minha obra mais preciosa. No ano de 2011, ano em que ingressei no mestrado profissional, também foi o ano em que meu filho nasceu. Além de estar feliz pelo mestrado, neste mesmo ano, tive a felicidade maior de ser papai. Meu filho nasceu em janeiro de 2011 e ao longo destes últimos dois anos de pós-graduação dividi minha felicidade de ser pai com os estudos, por isso dedico meu empenho à felicidade do meu filho, Joaquim, que hoje está com dois anos de idade.

AGRADECIMENTOS

À minha esposa Mariana e ao meu filho Joaquim que sem eles não teria a força e energia necessária para viver e escrever este trabalho;

À minha mãe Maria de Fátima e meu pai Luiz Antônio que me deram a educação básica familiar e puderam proporcionar meus estudos em boas escolas para a minha formação acadêmica e tudo que fizeram e ainda fazem por mim;

Ao meu irmão Victor e toda a minha família que me proporcionam grandes momentos felizes em reuniões familiares;

Aos colegas de trabalho que direto ou indiretamente colaboraram para que este trabalho fosse executado;

À minha chefia, Dra. Maria das Graças Henriques, que pôde me liberar um dia da semana para frequentar as aulas do mestrado, e por ter uma visão de que este estudo seria de bom proveito e melhoria nas atividades exercidas no biotério do laboratório;

Ao meu mentor, Dr. Carlos Müller, que muito me ensinou e tem me ensinado ao longo destes últimos anos que trabalho na Fiocruz;

À Dra. Carmen Penido, minha orientadora, pela paciência e dedicação prestada ao nosso trabalho.

RESUMO

SALES, André Nunes de. Padronização dos Procedimentos Operacionais para a Gestão da Qualidade no Biotério de Experimentação de Farmanguinhos – Fiocruz. 2013. 83f. Dissertação de Mestrado Profissional em Gestão, Pesquisa e Desenvolvimento na Indústria Farmacêutica – Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, 2013.

A presente dissertação sugere a padronização dos procedimentos operacionais e a elaboração do manual da qualidade para adoção de um sistema de gestão da qualidade no Biotério de Experimentação do Laboratório de Farmacologia Aplicada de Farmanguinhos. Os animais de laboratório contribuem há mais de 100 anos para as ciências biológicas no conhecimento, prevenção e tratamento de doenças, no desenvolvimento de medicamentos de uso humano e veterinário, além de proporcionar o aperfeiçoamento de técnicas clínicas e cirúrgicas. A Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz) tem um papel importante e histórico no cenário brasileiro em relação à promoção da saúde da população, sendo um dos principais centros de pesquisas científicas e tecnológicas no Brasil. Os camundongos e ratos utilizados nas pesquisas científicas do laboratório devem ser livres de agentes patogênicos específicos e sem dúvidas com relação à sua qualidade sanitária e genética, variáveis que possam gerar erros nos resultados experimentais. Para garantir este padrão de qualidade dos animais faz-se necessário o controle de parâmetros ambientais e operacionais na gestão do biotério. A verificação de conformidades ou não conformidades com as legislações nacionais vigentes e o levantamento das atividades operacionais exercidas no biotério determinaram a necessidade do estabelecimento de normas e propostas de ações corretivas para implantar o sistema de gestão da qualidade no biotério de experimentação do laboratório. A partir do relatório das atividades e processos executados no biotério foi elaborada a lista mestra de procedimentos a serem padronizados. Foram geradas também as ações corretivas para o cumprimento das exigências dos órgãos fiscalizadores, e o credenciamento e cadastro do biotério junto ao Conselho Regional de Medicina Veterinária (CRMV) e ao Conselho Nacional de Controle da Experimentação Animal (CONCEA). Com a padronização dos procedimentos operacionais e a elaboração do manual da qualidade do biotério será possível obter as orientações específicas e necessárias para garantir a boa manutenção dos animais no biotério de experimentação e, conseqüentemente, a maior confiabilidade dos resultados experimentais. A adoção do sistema de gestão da qualidade no biotério garante o uso ético e o bem-estar dos animais e cumpri as exigências legislativas nacionais.

Palavras-chave: Biotério de Experimentação. Experimentação Animal. Gestão da Qualidade. Procedimentos Operacionais Padrão. Indústria Farmacêutica.

ABSTRACT

SALES, André Nunes de. Standardization of operational procedures for the Quality Management of the laboratory animal facility of experimentation in Farmanguinhos - Fiocruz. 2013. 83f. Professional Master's Thesis in Management, Research and Development in the Pharmaceutical Industry - Oswaldo Cruz Foundation, Rio de Janeiro, 2013.

This thesis suggests the standardization of operating procedures and the preparation of quality manual for the adoption of a system of quality management in the Laboratory Animal Facility of Experimentation of Applied Pharmacology in Farmanguinhos. The laboratory animals contribute for more than 100 years to the life sciences knowledge, prevention and treatment of diseases, the development of medicinal products for human and veterinary use, in addition to providing improvement of clinical and surgical techniques. The Oswaldo Cruz Foundation (Fiocruz) has an important role in the Brazilian scenario and history in relation to the promotion of health of the population, being one of the main centers of scientific and technological research in Brazil. The mice and rats are used in scientific research laboratory should be free of specific pathogens and no doubts about its continued health and genetic variables that can generate errors in the experimental results. To ensure this standard of quality of certain animals it is necessary to control environmental parameters and operational management of the biotherium. To check compliance or non-compliance with the national laws and the lifting of the operational activities carried on in the biotherium was possible to determine the need to establish standards and proposed corrective actions to implement the quality management system. From the report of the activities and processes on the biotherium was prepared master list of procedures to be standardized. Were also generated corrective actions to comply with the requirements of regulatory agencies, and accreditation and registration of the biotherium with the Regional Council of Veterinary Medicine (CRMV) and the National Council for the Control of Animal Experimentation (CONCEA). With the standardization of operating procedures and the preparation of quality manual from the facility will be possible to obtain specific guidelines and necessary to ensure the proper maintenance of animals in experimental animal facility and consequently the greater reliability of the experimental results. The adoption of the system of quality management in the vivarium ensures ethical use and welfare of animals and fulfill the national requirements.

Keywords: Laboratory Animal Facility. Animal Experimentation. Quality Management. Standard Operating Procedures. Pharmaceutical Industry.

LISTA DE FIGURAS E GRÁFICOS

Figura 1 –	Percentual de animais utilizados em pesquisas científicas.....	05
Figura 2 –	Figura ilustrativa da campanha promovida pelo Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq).....	13
Figura 3 –	Ciclo de Deming (<i>Plan, Do, Check and Action</i> - PDCA).....	29
Figura 4 –	Esquema ilustrado da Melhoria Contínua do Sistema de Gestão da Qualidade.....	42
Figura 5 –	<i>Layout</i> da planta baixa atual do Laboratório de Farmacologia Aplicada incluindo as salas utilizadas pelo Núcleo de Biotério com os fluxos operacionais.....	43
Figura 6 –	Layout da planta baixa do Projeto do Novo Biotério de Experimentação de Farmanguinhos com os fluxos operacionais e equipamentos.....	44
Figura 7 –	Modelo de Procedimento Operacional Padrão (POP) utilizado.....	51
Figura 8 –	Modelo de Instrução de Trabalho (IT) adaptado da Garantia da Qualidade de Farmanguinhos.....	53
Figura 9 –	Modelo de Fluxograma adaptado da Garantia da Qualidade de Farmanguinhos.....	54
Figura 10 –	Organograma do Núcleo de Biotério do Laboratório de Farmacologia Aplicada de Farmanguinhos.....	63
Figura 11 –	Imagem da publicação no Diário Oficial da União (D.O.U.) do CQB de Farmanguinhos.....	64
Figura 12 –	Declaração do CONCEA para credenciamento no CIUCA.....	65
Figura 13 –	Certificado de Regularidade de Pessoa Jurídica do CRMV-RJ.....	66
Gráfico 1 –	Uso de animais por semestre no período do ano de 2009 ao ano de 2012 em Farmanguinhos.....	56
Gráfico 2 –	Medições de Temperatura do mês de Julho de 2012 no biotério de Farmanguinhos.....	58
Gráfico 3 –	Medições de Umidade Relativa do mês de Julho de 2012 no biotério de Farmanguinhos.....	59

LISTA DE QUADROS E TABELAS

Quadro 1 – Período, espécies animais e seus principais usos na descoberta e no tratamento de diversas doenças.....	04
Quadro 2 – Taxonomia e características biológicas dos camundongos.....	06
Quadro 3 – Requisitos recomendados (R) ou obrigatórios (O) para área física e instalações conforme Níveis de Biossegurança Animal (NBA).....	09
Quadro 4 – Monitoramento sanitário de camundongos sugerido pela FELASA...	14
Quadro 5 – Anestésicos e Analgésicos utilizados em camundongos, com a dose, via de administração e tempo de duração da anestesia ou analgesia.....	18
Tabela 1 – Relatório de Avaliação do Biotério de Experimentação do Laboratório de Farmacologia Aplicada de Farmanguinhos do ano de 2010.....	37
Tabela 2 – Lista Mestra de Procedimentos Operacionais Padronizados (POP)..	46
Tabela 3 – Lista Mestra de Instruções de Trabalho (IT).....	52
Tabela 4 – Descrição do Cargo e Funções do Coordenador de Biotério.....	60
Tabela 5 – Descrição do Cargo e Funções do Responsável Técnico pelo Biotério.....	61
Tabela 6 – Descrição do Cargo e Funções do Assistente de Biotério.....	62
Tabela 7 – Descrição do Cargo e Funções do Auxiliar de Biotério.....	62

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

3 Rs –	<i>Replacement, Reduction and Refinement</i>
AAALAC –	<i>Association for Assessment and Accreditation of Laboratory Animal Care International</i>
AALAS –	<i>American Association for Laboratory Animal Science</i>
ANVISA –	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
ART –	Anotação de Responsabilidade Técnica
BPB –	Boas Práticas de Biotério
BPF –	Boas Práticas de Fabricação
BPL –	Boas Práticas de Laboratório
CCAC –	<i>Canadian Council on Animal Care</i>
CECAL –	Centro de Criação de Animais de Laboratório
CEUA –	Comissão de Ética para Uso de Animais
CFMV –	Conselho Federal de Medicina Veterinária
CGEE –	Centro de Gestão e Estudos Estratégicos
CIAEP –	Credenciamento Institucional para Atividades com Animais em Ensino e Pesquisa
CIBio –	Comissão Interna de Biossegurança
CIUCA –	Cadastro das Instituições de Uso Científico de Animais
CNPq –	Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico
COBEA –	Colégio Brasileiro de Experimentação Animal
CONCEA –	Conselho Nacional de Controle de Experimentação Animal
CQB –	Certificado de Qualidade em Biossegurança
CRMV –	Conselho Regional de Medicina Veterinária
CRMV-RJ –	Conselho Regional de Medicina Veterinária do Estado do Rio de Janeiro
CTNBio –	Comissão Técnica Nacional de Biossegurança

D.O.U. –	Diário Oficial da União
EPI –	Equipamento de proteção individual
FASS –	<i>Federation of Animal Science Societies</i>
FELASA –	<i>Federation of European Laboratory Animal Science Associations</i>
Fiocruz –	Fundação Oswaldo Cruz
IT –	Instrução de Trabalho
MAPA –	Ministério da Agricultura Pecuária e Abastecimento
MCTI –	Ministério da Ciência, Tecnologia e Inovação
MS –	Ministério da Saúde
MT –	Ministério do Trabalho
NBA –	Nível de Biossegurança Animal
NIH –	<i>National Institute of Health</i>
NRC –	<i>National Research Council</i>
OGM –	Organismo Geneticamente Modificado
OMS –	Organização Mundial da Saúde
ONU –	Organização das Nações Unidas
PCR –	<i>Polymerase Chain Reaction</i>
P&D –	Pesquisa e Desenvolvimento
POP –	Procedimento Operacional Padrão
SBCAL –	Sociedade Brasileira de Ciência em Animais de Laboratório
SGQ –	Sistema de Gerenciamento da Qualidade
SPF –	<i>Specific Pathogen Free</i>

SUMÁRIO

	INTRODUÇÃO	01
1	REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	03
1.1	Histórico dos Animais de Experimentação	03
1.2	O Camundongo	05
1.3	Biotério de Experimentação	07
1.4	Ética e Bem Estar Animal	10
1.4.1	<u>Controle Sanitário</u>	13
1.4.2	<u>Zoonoses</u>	15
1.4.3	<u>Controle Genético</u>	16
1.4.4	<u>Analgesia e Anestesia</u>	17
1.4.5	<u>Eutanásia</u>	19
1.5	Legislações	20
1.5.1	Legislação Nacional referente à Experimentação Animal	21
1.5.1.1	Credenciamento no CONCEA e Cadastro de Pessoa Jurídica no CRMV ..	22
1.5.2	Guias e Recomendações Internacionais	24
1.6	Acreditação de Biotérios	24
1.7	Biossegurança	25
1.8	Sistema de Gestão da Qualidade	27
1.9	Recursos Humanos	29
1.9.1	<u>Equipe</u>	30
1.9.1.1	Médico Veterinário.....	31
1.9.2	<u>Treinamento e Capacitação</u>	31
2	OBJETIVOS	33
2.1	Objetivo Geral.....	33
2.2	Objetivos Específicos	33
3	METODOLOGIA	34
3.1	Levantamento e Revisão Bibliográfica	34
3.2	Elaboração e Padronização dos Procedimentos Operacionais.....	34
3.3	Elaboração do Manual da Qualidade	35
4	RESULTADOS	36
4.1	Estado da Arte do Biotério de Farmanguinhos	36
4.1.1	Relatório de Avaliação do Atual Biotério	37

4.2	Instalações	44
4.2.1	<u>Instalações Atuais do Biotério</u>	44
4.2.2	<u>Projeto do Novo Biotério</u>	45
4.3	Procedimentos Operacionais	46
4.3.1	<u>Breve descrição dos procedimentos operacionais</u>	48
4.3.2	<u>Modelo de POP Utilizado</u>	51
4.4	Instruções de Trabalho	53
4.4.1	<u>Modelo de IT Utilizado</u>	53
4.5	Fluxogramas de Trabalho	55
4.6	Resultados obtidos após a adoção dos Novos Procedimentos Operacionais	56
4.6.1	<u>Programa de monitoramento do bem-estar dos animais</u>	56
4.6.1.1	Prática dos 3 R	56
4.6.1.2	Monitoramento da Temperatura e Umidade do Ambiente	58
4.7	Recursos Humanos	61
4.7.1	<u>Descrição dos Cargos e Funções dos Colaboradores do Biotério</u>	61
4.7.2	<u>Organograma</u>	64
4.8	Certificação do CTNBio – CQB Farmanguinhos	65
4.9	Credenciamento do Biotério de Experimentação de Farmanguinhos no CONCEA	66
4.10	Cadastro de Pessoa Jurídica junto ao Conselho Regional de Medicina Veterinária (CRMV) e Anotação de Responsabilidade Técnica (ART)	67
5	DISCUSSÃO	68
6	CONCLUSÃO	72
	REFERÊNCIAS	73
	ANEXOS	80

INTRODUÇÃO

A Experimentação Animal é uma área em amplo desenvolvimento no Brasil. No ano de 2008 foi publicada a primeira lei nacional que regulamenta as ciências em animais de laboratório, a Lei nº 11.794, conhecida como Lei Arouca. A Lei Arouca determina que as instituições que utilizam animais para ensino e pesquisa devem obedecer às regulamentações desta lei, assim como criou o Conselho Nacional de Controle da Experimentação Animal – CONCEA o qual estabelece as normas para uso e cuidados com animais para ensino e pesquisa, em consonância com as convenções internacionais das quais o Brasil seja signatário (BRASIL, 2008). Sendo assim um marco na regulamentação da experimentação animal no país.

O Biotério de Experimentação do Laboratório de Farmacologia Aplicada de Farmanguinhos é responsável pela manutenção de camundongos e ratos utilizados nos experimentos *in vivo* do laboratório. Ao longo dos últimos três anos, o biotério do laboratório vem aprimorando suas atividades operacionais para garantir a qualidade da manutenção destes animais. A aquisição de novos equipamentos, as adequações das instalações e a contratação de novos colaboradores foram ações necessárias para tornar o ambiente mais controlado e aumentar a confiabilidade dos resultados experimentais.

Diante deste cenário de melhorias, que pretendem obter o controle efetivo dos procedimentos realizados no biotério, foi verificada a necessidade de adotar um sistema de gestão da qualidade no biotério de experimentação que promova a organização, o controle e o monitoramento das atividades desenvolvidas neste setor. Para iniciar a implantação deste sistema, foram estabelecidos os fluxos de trabalho e a padronização dos procedimentos operacionais para que as atividades desenvolvidas no biotério tenham uma orientação descritiva e sejam executadas da mesma forma por todos os colaboradores. Desta forma, evitam-se erros que possam comprometer a garantia da qualidade dos animais de laboratório e os resultados das pesquisas. Seguindo as legislações vigentes no Brasil, leis, resoluções e normas regulamentadoras do Conselho Nacional de Ciência em Animais de laboratório (CONCEA), Conselho Federal de Medicina Veterinária (CFMV), Ministério da Ciência, Tecnologia e Inovação (MCTI), Comissão Técnica Nacional de Biossegurança (CTNBio), Ministério do Trabalho (MT) e ainda as recomendações de guias internacionais para o uso e cuidados com animais de laboratório foi possível

obter as orientações necessárias para a elaboração manual de procedimentos a serem adotados e padronizados no biotério de experimentação de Farmanguinhos.

Neste trabalho sugerimos iniciar a elaboração de um manual da qualidade com procedimentos padronizados para promover a implantação do sistema de gestão que garanta a manutenção do status sanitário e genético dos animais utilizados nos ensaios farmacológicos e toxicológicos do Biotério de Experimentação do Laboratório de Farmacologia Aplicada de Farmanguinhos.

1 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

1.1 Histórico dos Animais de Experimentação

A contribuição dos animais de laboratório na experimentação é de extrema importância para a prevenção e cura de doenças, bem como para o desenvolvimento de novos medicamentos e novas técnicas clínicas e cirúrgicas. Na pesquisa científica, a utilização destes animais contribui para os estudos de eficácia, toxicidade e controle de princípios ativos e desenvolvimento de produtos farmacêuticos de uso humano ou de uso veterinário, como relatado abaixo:

“Hipócrates (450 a.C.) já relacionava o aspecto de órgãos humanos doentes com o de animais, com finalidade claramente didática. Os anatomistas Alcmaeon (500 a.C.), Herophilus (330 – 250 a.C.) e Erasistratus (305 – 240 a.C.) realizavam vivisseções em animais com o objetivo de observar estruturas e formular hipóteses sobre o funcionamento associado às mesmas. Posteriormente, Galeno (129 – 210 d.C.), em Roma, foi talvez o primeiro a realizar vivisseção com objetivos experimentais, ou seja, de testar variáveis de alterações provocadas nos animais” (RAYMUNDO et al., 2009).

Os avanços científicos promovidos pela utilização de animais nos estudos científicos são justificados e determinados como condição necessária para a melhoria da qualidade de vida dos animais, humanos e não humanos e o bem estar social, tornando assim necessário o aperfeiçoamento e a publicação de normas regulamentadoras para obtenção do conhecimento através do uso de animais de experimentação (DANIELSKI, et al., 2011). A determinação de regras específicas para a escolha do melhor modelo experimental com animais dependem considerações a serem feitas antes que um experimento possa ser realizado e diferem com cada projeto de pesquisa e seus objetivos. Existem quatro tipos de modelos animais: *i)* induzido, que é o modelo onde o animal é induzido a desenvolver uma determinada doença ou patologia; *ii)* espontânea, quando o animal apresenta uma modificação genética e desenvolve uma determinada doença ou patologia espontaneamente; *iii)* modelos negativos e *iv)* órfão, nos quais os animais não respondem ou são deficientes das respostas patológicas (FAGUNDES, TAHA, 2004).

Diferentes espécies de animais são utilizadas nos estudos científicos. As principais espécies estão relacionadas no Quadro 1:

Quadro 1 - Período, espécies animais e seus principais usos na descoberta e no tratamento de diversas doenças.

Período	Espécies Animais	Principais Usos
Antes de 1900	Cachorro Coelho	Tratamento de raiva
	Galinha	Tratamento da deficiência de vitamina do complexo B
1900 – 1920	Vaca	Estudos sobre tuberculose
		Tratamento da Varíola
	Cachorro	Tratamento de raquitismo
		Mecanismos de anafilaxia
1920 – 1930	Cachorro Coelho	Desenvolvimento da técnica de cateterismo cardíaco
		Descoberta da insulina e do mecanismo de diabetes
1930 – 1940	Cachorro	Mecanismo de eletrocardiograma
	Gato	Desenvolvimento de anticoagulantes
		Função dos neurônios
1940 – 1950	Macaco Coelho	Tratamento de artrite reumatoide
	Rato	Efeito terapêutico da penicilina em infecções bacterianas
1950 – 1960	Macaco	Descoberta do fator Rh do sangue
		Vacina da febre amarela
	Rato	Cultivo do vírus da poliomielite e vacina
	Coelho Macaco Rato	Desenvolvimento da quimioterapia para o tratamento de câncer
	Rato Camundongo	Descoberta do DNA
1960 – 1970	Rato Camundongo	Desenvolvimento de fármacos antidepressivos
	Camundongo	Interpretação do código genético e seu papel na síntese de proteínas
1970 – 1980	Macaco	Tratamento da lepra
	Porco	Desenvolvimento de tomografia computadorizada
1980 – 1990	Rato Coelho	Desenvolvimento de anticorpos monoclonais
	Rato Camundongo	Desenvolvimento de terapia genética

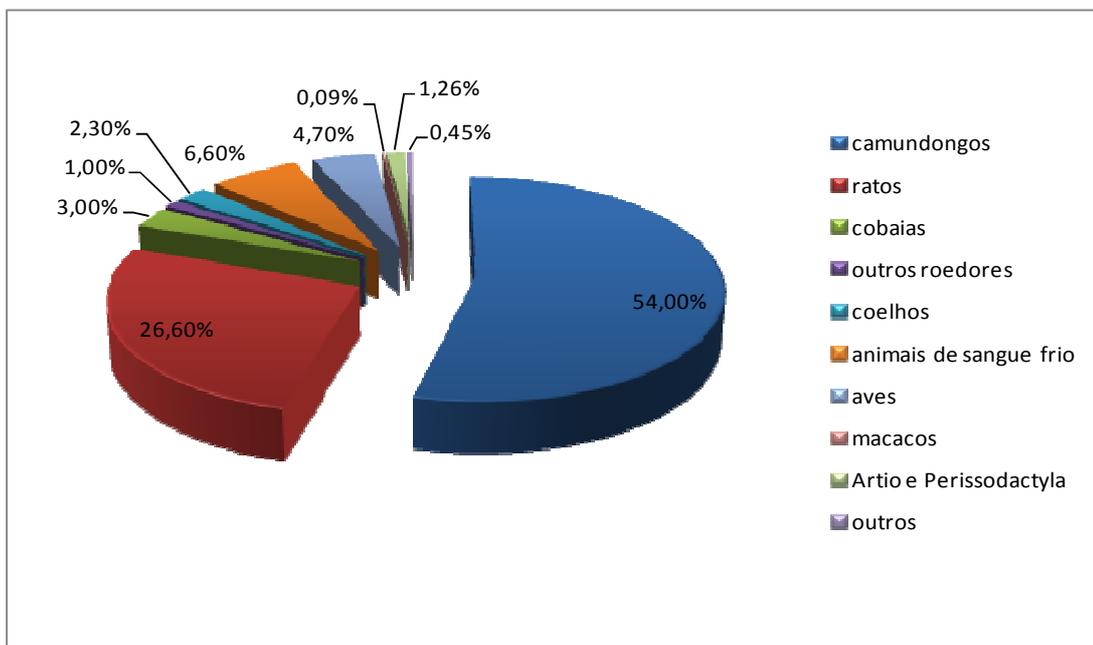
Fonte: Adaptado de CARDOSO, 1998.

1.2 O Camundongo

O camundongo é membro da classe Mammalia, ordem Rodentia, família Muridae, gênero *Mus*, espécie *Mus musculus*. Dentre as várias espécies de animais utilizadas na experimentação animal, ao longo dos últimos dois séculos, o camundongo é a espécie mais utilizada e com a qual já se obteve o maior volume de conhecimento científico. No século XIX, esta espécie tornou-se efetivamente um instrumento de laboratório, e a partir do século XX, como um importante modelo experimental para os estudos genéticos (CHORILLI, MICHELIN, SALGADO, 2007). Segundo dados da *Commission of European Communities* (2005), os camundongos são os vertebrados mais utilizados nas pesquisas científicas para o conhecimento e cura de doenças, e para o desenvolvimento de vacinas, medicamentos e cosméticos, conforme demonstrado na Figura 1 a seguir.

A introdução do camundongo como animal de laboratório deve-se ao fato de que estes são animais pequenos e, por isso, de fácil manipulação, possuem período de gestação curto proporcionando uma boa criação e são animais de fácil domesticação e manutenção (Santos, 2002).

Figura 1 – Percentual de animais utilizados em pesquisas científicas.



Fonte: Adaptado de *Commission of European Communities*, 2005.

O Quadro 2 ilustra a taxonomia dos camundongos e suas principais características biológicas, que determinaram a sua maior utilização na experimentação científica.

Quadro 2 – Taxonomia e características biológicas dos camundongos.

Classe	Mamífera	
Ordem	Rodentia	
Família	Muridae	
Gênero	Mus	
Espécie	<i>Mus musculus domesticus</i>	
Dados Biológicos	Machos	Fêmeas
Peso ao nascer (g)	1,0 a 2,0	1,0 a 2,0
Peso ao desmame (g)	10,0 a 15,0	10,0 a 15,0
Idade ao desmame (dias)	19 a 21	19 a 28
Peso adulto (g)	25,0 a 50,0	25,0 a 45,0
Idade adulto (semanas)	6	6
Idade reprodutiva (semanas)	6 a 8	6 a 8
Final idade reprodutiva (meses)	8 a 10	8 a 10
Ciclo estral (dias)	-	4 a 5
Período de gestação (dias)	-	19 a 21
Cio pós-parto (horas)	-	24 a 48
Filhotes por ninhada	6 a 10	
Puberdade (dias)	35	
Peso corporal na Maturidade Sexual (g)	20,0 a 30,0	
Expectativa de vida (anos)	3 a 4	
Temperatura corporal (°C)	35,8 a 37,7	
Consumo diário de água do adulto (mL/dia)	3,5 a 5,5	
Consumo diário de alimento do adulto (g/dia)	2,5 a 4,0	
Temperatura ideal do ambiente (°C)	19 a 26	
Umidade ideal do ambiente (%)	55 ± 10	
Número de trocas de ar / hora (ventilação)	10 a 15	
Hemácias Totais (x10 ¹² /L)	7 a 11	
Leucócitos Totais (x10 ⁹ /L)	4 a 12	

Fonte: Adaptado de *The UFAW handbook on the care and management of laboratory animals*, 2006; Guia Terapêutico Veterinário, 2003; Manual Merck de Veterinária, 2001.

1.3 Biotério de Experimentação

O biotério de experimentação deve ter uma padronização e controle do ambiente, da alimentação e do manejo de acordo com as necessidades experimentais, para que estes fatores não venham a interferir nos resultados dos experimentos. Este biotério deve possuir uma instalação especificamente projetada para esta finalidade e deve contar com pessoal capacitado para fazer a manutenção e uma rotina de trabalho bem definida e adaptada aos experimentos. E quando se tratar de experimentos que envolvam riscos ao homem, a estrutura do biotério deve oferecer barreiras que evitem a transmissão de doenças para os colaboradores (CARDOSO, 2002).

O Brasil apresentava, até a década de 70 do século passado, uma situação precária de instalações e condições para a criação dos animais de experimentação. A partir dos anos 90 até hoje, a produção e a padronização dos animais de laboratório mais utilizados em pesquisa encontram-se em pleno aperfeiçoamento. A estrutura dos laboratórios nacionais ainda não é adequada e geralmente nem a equipe de trabalho é capacitada para desenvolver estas atividades. Como exemplo podemos citar que no passado, a inexistência de ração apropriada e a ausência de condições higiênicas não permitiam que fossem produzidos animais com garantia sanitária e geneticamente definidos. Atualmente, os animais são criados e produzidos em condições ideais e mantidos em um ambiente controlado, com conhecimento e acompanhamento sanitário e genético, obtidos por monitoramentos periódicos.

A necessidade dos pesquisadores em obter animais que apresentem condições ideais (ou seja, que garantam a confiabilidade dos resultados dos seus experimentos) favorece a mudança do cenário descrito anteriormente. Animais de laboratório de alta qualidade, com certificação sanitária e genética, são essenciais para a realização de uma pesquisa científica com reprodutibilidade. A qualidade dos animais depende diretamente das instalações do biotério, que devem garantir o controle sanitário e o bem-estar animal, seguindo os princípios éticos. Desta forma, a melhoria da infraestrutura dos biotérios é indispensável à pesquisa de fármacos e medicamentos e constitui-se em um dos gargalos que as políticas atuais de incentivo tentam eliminar (LAINETTI, 2009).

As adequações realizadas nos biotérios das instituições nacionais podem proporcionar grandes melhorias na qualidade de vida dos animais, favorecendo um aumento da confiabilidade dos resultados das pesquisas realizadas com estes animais (LAINETTI, 2009).

As instalações de um biotério de experimentação requerem o cumprimento de algumas especificações necessárias à boa manutenção do bem estar dos animais. Seguindo recomendações internacionais do *National Institute of Health* (NIH) e da *Association for Assessment and Accreditation of Laboratory Animal Care International* (AAALAC) podemos estabelecer os critérios necessários para as instalações adequadas do biotério.

Os tópicos abaixo descrevem as partes das instalações e os seus detalhes:

- Localização: a sala de animal deve ser separada dos escritórios, deve ter controle de acesso de pessoas, somente autorizadas, o acesso de animais deve ser separado para evitar o trânsito de gaiolas pelas demais áreas;

- Corredores: devem ter no mínimo dois metros de largura para facilitar a circulação de pessoas, materiais, insumos e equipamentos;

- Superfícies: estas devem ser de materiais a prova de água e de fácil limpeza e higienização, as paredes de ter *guard rails* (barras protetoras que impedem o contato dos carrinhos com a parede) e protetores na altura dos carrinhos de carga para evitar quebras;

- Portas: no mínimo um metro de largura e dois metros de altura, sendo sua abertura sempre para dentro da sala;

- Controles: a temperatura das salas dos animais deve estar de 18 a 26 graus Celsius e a umidade relativa do ar entre 30 e 70 por cento. Dependendo da espécie pode variar dentre estas faixas apresentadas;

- Iluminação, energia (força elétrica) e o alarme de incêndio, são outros itens mencionados nestes guias, para que o biotério tenha um ambiente adequado para cada modelo experimental e bem estar dos animais.

A Resolução nº 923, de 13 de novembro de 2009, do CFMV, estabelece alguns requisitos recomendados ou obrigatórios para a área física e instalações conforme níveis de Biossegurança Animal, como relacionado no Quadro 3.

Quadro 3 - Requisitos recomendados (R) ou obrigatórios (O) para área física e instalações conforme Níveis de Biossegurança Animal (NBA).

Requisito	NBA1	NBA2	NBA3	NBA4
Sinalização com símbolo de risco biológico	R	O	O	O
Biotério separado de passagens públicas	O	O	O	O
Biotério isolado	-	R	R	O
Torneira com acionamento sem uso das mãos	-	R	O	-
Ventilação mecânica, sem recirculação do ar para outras áreas.	O	O	O	O
Filtro HEPA nas saídas de ar	-	-	O	O
Pressão negativa na sala de animais	R	R	O	O
Portas de entrada e saída das salas de animais com intertravamento	-	R	O	O
Paredes, portas, tetos e pisos lisos, impermeáveis e resistentes à desinfecção.	O	O	O	O
Antecâmara de acesso ao biotério: - com lavatório e local para paramentação - dotada de portas com intertravamento - pressurizada com chuveiro e vestiário - para equipamentos	R - - R	O - - O	O O R O	- O O O
Separação física dos corredores de acesso às salas de animais	-	R	O	O
Tratamento de efluentes	-	-	O	O
Selagem/vedação de frestas nas paredes, tetos, pisos e demais superfícies.	-	R	O	O
Cabine de segurança biológica (CSB) na sala de procedimentos	-	R	O	O
Autoclave - no biotério - dupla porta	R -	O R	O O	O O
Área contígua de apoio para descontaminação, lavagem, preparo e esterilização.	R	O	O	O

Fonte: Adaptado de Resolução nº 923, de 13 de novembro de 2009, Anexo 1.

1.4 Ética e Bem Estar Animal

A Ética Animal, originária do inglês “*Animal Ethics*”, deve ser interpretada como ética do tratamento dos animais (não humanos) por parte dos humanos, sendo um subcampo da Bioética ou da Ética Ambiental (Naconecy, 2006).

Em 1959, William Russel, um zoólogo, e Rex Burch, um microbiologista, lançaram o livro “*The Principles of Humane Experimental Technique*” no qual descrevem os princípios da técnica experimental humanitária que ficou conhecido como o princípio dos 3 Rs – (do inglês, *Replacement, Reduction e Refinement*).

O princípio dos 3 Rs significa:

Replace ou Substituir: os animais quando possível devem ser substituídos por outros métodos alternativos e/ou substitutivos como: testes *in vitro*, modelos matemáticos, simulações por computador.

Reduce ou Reduzir: o número de animais utilizados nos experimentos deve ser reduzido sempre que possível. Deve ser utilizado um número mínimo de animais com um máximo de informações.

Refine ou Refinar: Devem ser utilizadas técnicas refinadas que tenham como objetivo evitar a dor e o sofrimento nos animais de experimentos. Estes procedimentos incluem cuidados de analgesia e anestesia nos períodos pré-, trans- e pós-operatório.

A prática dos 3 Rs é difundida mundialmente e respeitada por muitas instituições de pesquisa e ensino que usam animais de laboratório. A busca incessante de novas técnicas que promovam o bem-estar animal é um aspecto relevante na melhoria dos experimentos biológicos. Antes de um experimento com animais devemos sempre nos perguntar: Preciso utilizar animais para responder a minha hipótese? Qual exatamente a quantidade de animais que eu preciso? Como posso utilizar o animal humanitariamente?

A tendência atual, em todo o mundo, é que sejam utilizados métodos alternativos como estudos *in vitro* com linhagens celulares ou cultura primária. Porém os modelos animais, como os que utilizam camundongos, apresentam como principal vantagem o fornecimento de informações sobre o organismo como um todo, fato que não é possível com outros métodos (CHORILLI; MICHELIN; SALGADO, 2007).

Em 1978, foi publicado em Bruxelas, na forma de resolução da Organização das Nações Unidas (ONU), a Declaração Universal dos Direitos dos Animais. O Brasil sendo país signatário da ONU deve respeitar e seguir suas diretrizes. No artigo 8º desta declaração fica instituído que: “a experimentação animal, que implica em sofrimento físico, é incompatível com os direitos do animal, quer seja uma experiência médica, científica, comercial ou qualquer outra; além de que técnicas substitutivas devem ser utilizadas e desenvolvidas” (ONU, 1978).

Os princípios éticos na experimentação animal elaborado pelo Colégio Brasileiro de Experimentação Animal (COBEA) postulam os seguintes artigos (COBEA, 2013):

- Artigo 1º - É primordial manter posturas de respeito ao animal, como ser vivo e pela contribuição científica que ele proporciona.
- Artigo 2º - Ter consciência de que a sensibilidade do animal é similar à humana no que se refere à dor, memória, angústia, instinto de sobrevivência, apenas lhe sendo impostas limitações para se salvaguardar das manobras experimentais e da dor que possam causar.
- Artigo 3º - É de responsabilidade moral do experimentador a escolha de métodos e ações de experimentação animal.
- Artigo 4º - É relevante considerar a importância dos estudos realizados através de experimentação animal quanto a sua contribuição para a saúde humana em animal, o desenvolvimento do conhecimento e o bem da sociedade.
- Artigo 5º - Utilizar apenas animais em bom estado de saúde.
- Artigo 6º - Considerar a possibilidade de desenvolvimento de métodos alternativos, como modelos matemáticos, simulações computadorizadas, sistemas biológicos *in vitro*, utilizando-se o menor número possível de espécimes animais, se caracterizada como única alternativa plausível.
- Artigo 7º - Utilizar animais através de métodos que previnam desconforto, angústia e dor, considerando que determinariam os mesmos quadros em seres humanos, salvo se demonstrados, cientificamente, resultados contrários.
- Artigo 8º - Desenvolver procedimentos com animais, assegurando-lhes sedação, analgesia ou anestesia quando se configurar o desencadeamento de dor ou angústia, rejeitando, sob qualquer argumento ou justificativa, o uso de agentes químicos e/ou físicos paralisantes e não anestésicos.

– Artigo 9º - Se os procedimentos experimentais determinarem dor ou angústia nos animais, após o uso da pesquisa desenvolvida, aplicar método indolor para sacrifício imediato.

– Artigo 10 - Dispor de alojamentos que propiciem condições adequadas de saúde e conforto, conforme as necessidades das espécies animais mantidas para experimentação ou docência.

– Artigo 11 - Oferecer assistência de profissional qualificado para orientar e desenvolver atividades de transportes, acomodação, alimentação e atendimento de animais destinados a fins biomédicos (COBEA, 2013).

Conforme os princípios éticos do COBEA, atualmente nomeado Sociedade Brasileira de Ciência em Animais de Laboratório (SBCAL), todas as pessoas que pratiquem a experimentação com animais devem tomar consciência de que o animal é dotado de sensibilidade, de memória e que sofre sem poder escapar a dor. Todos os procedimentos com animais que possam causar dor ou angústia devem ser desenvolvidos com sedação, analgesia ou anestesia adequada à espécie animal. Ainda, atos cirúrgicos ou outros atos dolorosos não podem ser realizados em animais não anestesiados e que estejam apenas paralisados por agentes químicos e/ou físicos.

A campanha do Ministério da Ciência, Tecnologia e Inovação (MCTI) e do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) reflete a mudança de comportamento na pesquisa científica brasileira. Na cartilha, em forma de quadrinhos, apresenta os conceitos de ética de forma educativa para a população brasileira. A intenção desta campanha é conscientizar as pessoas de como a pesquisa científica depende de animais de laboratório. A pesquisa com animais de laboratório garante que um medicamento em desenvolvimento tenha segurança e possa ser usado em seres humanos, evitando possíveis efeitos de toxicidade (MCTI, 2010).

A seguir a Figura 2 ilustra a campanha promovida pelo CNPq para conscientização da população quanto ao valor da experimentação animal no Brasil.

FIGURA 2 – Figura ilustrativa da campanha promovida pelo Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq).



Fonte: <http://www.eticanapesquisa.org.br/cartilha/>, MCT, 2010.

1.4.1 Controle Sanitário

A adoção de um programa de controle sanitário nos biotérios é essencial para proporcionar um ambiente saudável para animais e também para os colaboradores que utilizam diretamente as instalações do biotério. Alojamentos e cuidados adequados aos animais são essenciais à saúde e à segurança tanto dos animais quanto das pessoas envolvidas com estes e a qualidade dos dados de pesquisa está diretamente relacionada à fidedignidade dos cuidados com os animais. Neste cenário, o conhecimento do padrão genético e microbiológico dos animais tornou-se fundamental para propiciar a adequada utilização e confiabilidade nos resultados adquiridos a partir dos experimentos realizados em animais.

A pesquisa biomédica exige, hoje, o uso somente de animais de alta qualidade, geneticamente e microbiologicamente definidos. Os animais de laboratório, dependendo dos seus *status* sanitários, podem ser classificados em:

- a) Animais gnotobióticos, com flora microbiológica bem definida e conhecida;
- b) Animais *germ free*, totalmente livres de microbiota;
- c) Animais flora definida, contaminados intencionalmente por microrganismos ou parasitos determinados;

d) Animais livres de germes patogênicos específicos, conhecidos como animais SPF (*Specific Pathogen Free*), que são somente livres de patógenos específicos, microrganismos e parasitos bem definidos (COUTO, 2002).

Através de exames periódicos e programados de microbiologia, virologia e parasitologia é que se faz o monitoramento das condições ideais para os determinados *status* sanitários. A recomendação da FELASA (Quadro 4) define os vírus, bactérias, fungos e parasitas e serem controlados para determinar o status sanitário de SPF.

Quadro 4 – Monitoramento sanitário de camundongos sugerido pela FELASA.

Agentes Patogênicos		Periodicidade
Vírus	Hepatites	Trimestral
	Rotavirose	Trimestral
	Parvovirose	Trimestral
	<i>Sendai</i>	Trimestral
	Encefalomielite	Trimestral
	<i>Ectromelia</i>	Anual
	Coriomeningite linfocítica	Anual
	Adenovirose	Anual
Bactérias, Micoplasma e Fungos	<i>Citrobacter rodentium</i>	Trimestral
	<i>Clotridium piliforme</i>	Trimestral
	<i>Micoplasma spp.</i>	Trimestral
	<i>Pasteurellaceae</i>	Trimestral
	<i>Salmonella spp.</i>	Trimestral
	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Trimestral
Parasitos	Ectoparasitas	Trimestral
	Endoparasitas	Trimestral

Fonte: Adaptado de FELASA, 2010.

Nos resultados do monitoramento sanitário, uma infecção não representa uma doença, simplesmente indica a presença do microorganismo, que pode ser patogênico, oportunista ou comensal. Poucos microorganismos encontrados nos biotérios são capazes de determinar manifestações clínicas nos animais de laboratório. Os pesquisadores devem ter consciência de que doenças podem não manifestar sinais clínicos, porém são capazes de alterar resultados experimentais (BAKER, 1998).

1.4.2 Zoonoses

As zoonoses são doenças transmitidas naturalmente de animais para os homens. Como o biotério se trata de um ambiente onde ocorre a interação do homem com os animais de laboratório, é de suma importância à adoção de um programa para controle das zoonoses, evitando acidentes com funcionários e agindo preventivamente através de vacinação regular das pessoas envolvidas com os animais. Na literatura já foram relatadas mais de duzentas zoonoses, dentre elas as mais importantes e relevantes são:

a) Coriomeningite linfocitária, uma doença causada por arenavírus, que tem como principal reservatório o camundongo que muitas vezes não apresenta sinais clínicos. Sua ocorrência é rara e a transmissão pode ser por contato direto ou indireto com as fezes e urina de roedores (VRANJAC, 2006). Os sintomas no homem são similares aos da influenza, porém pode provocar uma meningoencefalite e podendo levar à morte. O seu tratamento é sintomatológico;

b) Hantavirose, doença que também se apresenta no homem com sintomas similares aos da influenza. O rato silvestre é o hospedeiro, mas não apresenta sinais da doença. Mais de 50% dos casos causam morte, devendo ser impedida a presença de roedores silvestres no biotério;

c) Herpesvirus B, cujo principal reservatório é o macaco da espécie *Macaca mulatta*, mas outros primatas também pode ser fonte da infecção. O homem contrai a doença através das mordidas e lesões de pele contaminadas com a saliva de primatas;

d) Raiva, doença bastante conhecida, porém muitas vezes sem vacinação preventiva em funcionários e pessoas que entram em contato direto com animais;

e) Febre por Mordedura de Rato, transmitida pela mordida do rato infectado com o agente etiológico, o *Streptobacillus moniliformis*. Sua sintomatologia no homem é similar ao da influenza. O outro agente etiológico que pode ser transmitido pela mordedura do rato é o *Spirillum minus*;

f) Leptospirose, os roedores, especialmente os ratos, são responsáveis pela transmissão direta ou indireta através da excreção na sua urina da *Leptospira interrogans*. A doença dificilmente apresenta sinais clínicos nos animais e no homem é praticamente assintomático, pode ocorrer febre, cefaleia a até evoluir para a morte sem diagnóstico;

g) Listeriose, doença causada pela infecção da bactéria *Listeria monocytogenes* e provoca aborto em animais e mulheres na segunda metade da gestação;

h) Salmonelose, infecção por *Salmonella sp.*, os camundongos são assintomáticos e pode transmitir a bactéria pela contaminação de água e alimentos.

Desta forma, os funcionários devem ser instruídos ao manejo apropriado dos animais para se evitar os acidentes. Diversas outras doenças podem ser transmitidas do animal para o homem, tais como, a Listeriose, a Salmonelose e as Dermatomicoses. Desta forma, as zoonoses podem representar um grande perigo para os profissionais que trabalham nesta área (KIMURA, 2002).

1.4.3 Controle Genético

A expressão genica de um animal pode ser de grande influência no resultado de um experimento, suas variações podem levar a alterações na resposta fisiológica dos animais. Geneticamente, podem-se dividir os animais de laboratório em dois grupos: *Outbred*, com alta heterozigose e grande diversidade genética, utilizado para reprodução de populações naturais e os *Inbred*, animais consanguíneos, produto do acasalamento entre irmãos de vinte gerações consecutivas, com alto índice de homozigose, são os animais mais idênticos que se pode obter (SANTOS, 2002a).

Uma linhagem de camundongos *inbred* pode ser comparada com um reagente químico puro, ou reagentes chamados de PA (pró-análise), graças a sua uniformidade genética, na qual todos os animais desta linhagem devem reagir praticamente da mesma maneira a um experimento, tendo assim uma variação

muito pequena nos resultados experimentais. Isto faz com que o pesquisador utilize um número menor de animais por experimento. Porém, quando o propósito do experimento for medir a variabilidade de uma população, então é aconselhável utilizar animais de linhagens *outbred* que possuem maior variabilidade genética e possam simular melhor a população heterogênea (MAGALHÃES, 2012).

A importância do uso de animais geneticamente definidos para a obtenção de resultados reprodutíveis na pesquisa biomédica torna necessário o monitoramento da sua constituição genética. Para o controle da linhagem genética dos animais, de um biotério de criação, devem ser feitos exames periódicos por amostragem na colônia de fundação. O programa de monitoração deve ser estabelecido pelos criadores de linhagens de animais geneticamente definidos para sua certificação. Através desta certificação pode-se ter a garantia da linhagem genética solicitada.

As técnicas utilizadas para o monitoramento podem ser: coloração da pelagem, transplante de pele, marcadores bioquímicos, marcadores imunobiológicos e métodos moleculares (PCR [*Polymerase Chain Reaction*], DNA *Fingerprint* ou microssatélites).

1.4.4 Analgesia e Anestesia

Para elaborar protocolos de analgesia e de anestesia adequados para o animal que será submetido a determinado modelo experimental, é essencial sabermos o tempo de duração do experimento e o potencial grau de dor provocado pelo procedimento. Deve-se também avaliar outros parâmetros, tais como: a espécie e a idade do animal, o volume de droga a ser administrado, o local ou via de administração, suas propriedades irritantes e a faixa de segurança que o agente anestésico oferece para o animal. Vale ressaltar que a via parenteral é a mais usada para administração de agentes anestésicos em roedores (DAMY et al, 2010). Uma avaliação do histórico sanitário e do aspecto físico dos animais deve ser incluída nos cuidados pré-anestésicos, pois a anestesia de um animal que apresenta sinais clínicos ou até subclínicos de infecção deve ser realizada com cautela e gradativamente para que observe a reação do animal após administração. O peso do animal é outro fator importante a ser levado em consideração, este deve ser aferido e comparado com a expectativa de peso da espécie com idade semelhante.

Existem diferentes tipos de anestésicos a serem usados: os injetáveis, que podem ser administrados por vias intramusculares, intraperitoneal e endovenosa ou os inalatórios, que são administrados por meio de equipamentos que fazem a volatilização dos anestésicos. Os aparelhos de anestesia inalatória que são utilizados os anestésicos voláteis promovem uma maior segurança no procedimento anestésico. As principais vantagens da anestesia volátil são: a fácil indução e manutenção; a capacidade alterar a profundidade anestésica; a administração de oxigênio simultânea; a grande margem de segurança e uma recuperação mais rápida (AAALAC; COBEA, 2003).

O tempo de ação dos anestésicos (assim como de analgésicos e de bloqueadores musculares utilizados em associação aos anestésicos) depende da dose utilizada. É importante notar que as doses fornecidas no Quadro 3 servem somente como referência, pois a sua determinação no momento de utilização devem ser imprescindivelmente orientadas por um médico veterinário (CEUA-Fiocruz, 2008).

Quadro 5 – Anestésicos e Analgésicos utilizados em camundongos, com a dose, via de administração e tempo de duração da anestesia ou analgesia.

Anestésico	Dose	Via de Administração	Duração da Anestesia (minutos)
Tiopental	25-50 mg/Kg	IV	10
	50 mg/Kg	IP	
Quetamina + Xilazina (miorrelaxante)	100-200 mg/Kg + 5-16 mg/Kg	IM ou IP	60-100
Etomidato	23,7-33 mg/Kg	IP	20
	11,2 mg/Kg	IV	20
Propofol	12-26 mg/Kg	IV	5,6-6,9
Isoflurano	2-3% (indução)	Inalatório	Indeterminado
	1,5-2,0% (manutenção)		
Analgésico	Dose	Via de Administração	Duração da Analgesia (horas)
Buprenorfina	0,05-0,15 mg/Kg	SC	3-5
Butorfanol	1,0-2,0 mg/Kg	SC	1-2

Fontes: Adaptado de Manual de Utilização de Animais - Fiocruz, 2008; VIANA, 2003; *Use of Experimental Animals at Johns Hopkins University*, 2002.

Após os procedimentos anestésicos e operatórios, a recuperação dos animais deve ser facilitada e acompanhada. Isto inclui o acondicionamento das gaiolas dos animais em local ou sala aquecida, sem ruídos e com iluminação reduzida (DAMY et al, 2010).

1.4.5 Eutanásia

Eutanásia, da origem grega, *eu* = bom; *thanatos* = morte, que significa “morte serena”, sem sofrimento. A eutanásia é considerada a forma correta de se interromper procedimentos experimentais quando se detecta qualquer tipo de reação adversa ou sofrimento, assim como no final de um experimento, mesmo que bem sucedido. Pelas normas éticas, a não ser em casos específicos e excepcionais, animais não devem ser reutilizados após serem utilizados em um experimento (FIOCRUZ, 2008).

A eutanásia pode significar a morte humanitária de um animal por meio de métodos que produzam inconsciência rápida e subsequente morte sem dor ou agonia. Drogas anestésicas podem ser usadas para produzir a perda indolor da consciência seguida de parada cardiorrespiratória. Critérios devem ser utilizados para avaliar o método mais adequado à pesquisa, respeitando sempre os padrões morais e éticos da sociedade (OLIVEIRA; ALVES; REZENDE, 2002).

Os critérios apresentados pelo *Canadian Council Animal Care* (CCAC) para que seja feita uma eutanásia são: morte do animal sem pânico, dor ou estresse; reprodutibilidade (realização do procedimento de eutanásia sempre nas mesmas condições); mínimo de consciência do animal; segurança para o operador envolvido; mínimos efeitos psicológicos e emocionais do operador; compatibilidade com o estudo a ser realizado; localização remota e separada da sala de animais (CCAC, 1993).

Segundo o Conselho Federal de Medicina Veterinária (CFMV), a eutanásia deve ser indicada quando o bem-estar do animal estiver ameaçado, sendo um meio de eliminar a dor ou o sofrimento dos animais, os quais não podem ser aliviados por meio de analgésicos, de sedativos ou de outros tratamentos, ou, ainda, quando o animal constituir ameaça à saúde pública ou animal, ou for objeto de ensino ou

pesquisa (CFMV, 2002). Recentemente o CFMV publicou a Resolução nº 1000, em 11 de maio de 2012, que dispõe sobre os procedimentos e métodos de eutanásia em animais e dá outras providências. Nesta resolução, a eutanásia é definida como:

“a indução da cessação da vida animal, por meio de método tecnicamente aceitável e cientificamente comprovado, observando os princípios éticos definidos pelo CFMV”.

Os métodos aceitáveis para eutanásia de roedores e outros pequenos mamíferos, segundo a resolução em vigor são: o uso de barbitúricos ou outros anestésicos gerais injetáveis, anestésicos inalatórios seguidos de outro procedimento para assegurar a morte ou o uso de cloreto de potássio com anestesia geral previa sendo que este último procedimento deve ser precedido de medicação pré-anestésica e deve ser administrado por via intravenosa e apenas na impossibilidade desta via, pode ser administrado por via intraperitoneal. Outros métodos de eutanásia são aceitos sob restrição pelo CFMV como nitrogênio/argônio, deslocamento cervical, decapitação por guilhotina e gás carbônico, para roedores e pequenos mamíferos (CFMV, 2012).

1.5 Legislações

O objetivo da legislação referente à experimentação animal em diferentes países, tais como Estados Unidos, Espanha, Canadá e Brasil é a implantação dos princípios que torna aceitável o embasamento de fundamentos científicos. Estes princípios são basicamente os estabelecidos pelo conceito dos 3R de Russel e Burch, em 1959, no qual se deve reduzir o número de animais usados em experimentos até um número necessário para que se alcance os objetivos do estudo; substituir os animais por outros tipos de estudos em que os objetivos científicos possam ser alcançados sem a sua utilização; e refinar o modo de condução dos experimentos, assegurando o mínimo de sofrimento ou estresse para os animais envolvidos na pesquisa (REZENDE et al, 2008).

1.5.1 Legislação Nacional referente à Experimentação Animal

A Constituição Federal do Brasil, de 1988, estabelece no seu artigo nº 255:

“Todos têm direito ao meio ambiente ecologicamente equilibrado, bem de uso comum do povo e essencial à sadia qualidade de vida, impondo-se ao Poder Público e à coletividade o dever de defendê-lo e preservá-lo para as presentes e as futuras gerações”.

Neste mesmo artigo da Constituição Federal Brasileira, é definido que devemos proteger a fauna e a flora, as práticas que coloquem em risco sua função ecológica, provoquem a extinção de espécies ou submetam os animais à crueldade (BRASIL, 1988).

Entretanto, o marco para a regulamentação do uso de animais de laboratório é a Lei nº 11.794, de 8 de outubro de 2008, conhecida como Lei Arouca. A Lei Arouca estabelece os critérios a serem obedecidos para a criação e utilização de animais no ensino e na pesquisa científica e revogou a Lei nº 6.638, de 8 de maio de 1979. O Decreto nº 6.899, de 15 de julho de 2009, o qual regulamenta a lei nº 11.794, dispõe também sobre a composição do Conselho Nacional de Controle de Experimentação Animal (CONCEA) e cria o Cadastro das Instituições de Uso Científico de Animais (CIUCA) (BRASIL, 2008).

A primeira resolução do CONCEA teve sua publicação consolidada no Diário Oficial da União (D.O.U.) no dia 5 de setembro de 2012. A Resolução Normativa nº 01 de 9 de julho de 2010, dispõe sobre a instalação e o funcionamento das Comissões de Ética no Uso de Animais e determina suas competências como: fazer cumprir a Lei nº 11.794, examinar os protocolos experimentais, manter cadastro dos pesquisadores, estabelecer programas preventivos e realizar inspeções anuais, dentre outras disposições (BRASIL, 2010).

A Resolução Normativa nº 02 de 30 de dezembro de 2010 acrescenta o texto ao artigo da primeira resolução do CONCEA no qual estabelece que todo projeto de ensino e de pesquisa científica envolvendo animais, a ser conduzido em outro país em associação com instituição brasileira, deverá ser previamente analisado na CEUA da instituição de vínculo do interessado no Brasil (BRASIL, 2010).

Em 15 de dezembro de 2011 foi publicada a Resolução Normativa nº 03 que institui o Credenciamento Institucional para Atividades com Animais em Ensino e Pesquisa (CIAEP). Este credenciamento está sendo realizado através do CIUCA, portanto instituições interessadas em realizar atividades e projetos que envolvam a criação, manutenção e utilização de animais pertencentes ao filo Chordata, subfilo

Vertebrata, exceto humanos, deve requerer este credenciamento junto ao CONCEA (BRASIL, 2011).

Com o objetivo de harmonização do formulário para solicitação de autorização para o uso de animais em ensino e pesquisa, a Resolução Normativa nº 4, de 18 de abril de 2012, do CONCEA, define que a CEUA devem disponibilizar um formulário para o envio das informações mínimas necessárias para que seja autorizado o uso de animais pelos responsáveis dos projetos. Este formulário também servirá de base para a elaboração do relatório anuais de atividades das CEUAs (BRASIL, 2012).

O CONCEA, em 14 de junho de 2012, publicou a Resolução Normativa nº 5 recomendando às agências de amparo e fomento à pesquisa científica que a assinatura de contratos de financiamento de pesquisas, que envolvam o uso de animais, seja condicionada a aprovação vigente do projeto junto à CEUA da Instituição. Desta forma as instituições que solicitam o financiamento de projetos que utilizam animais só receberão fomento se o projeto já tiver sido aprovado pela respectiva CEUA (BRASIL, 2012).

O texto do artigo 9º da Resolução Normativa nº 01, foi alterado pela Resolução Normativa nº 06, de 10 de julho de 2012, o qual institui a figura de Coordenador de Biotérios e do Responsável Técnico. Este texto será comentado no capítulo sobre recursos humanos (BRASIL, 2012).

1.5.1.1 Credenciamento no CONCEA e Cadastro de Pessoa Jurídica no CRMV

O CONCEA é responsável pelo credenciamento das instituições que desenvolvam atividades na área de experimentação animal, além de administrar o cadastro de protocolos experimentais ou pedagógicos aplicáveis aos procedimentos de ensino e projetos de pesquisa científica realizados ou em andamento no País. O CONCEA é um órgão integrante do Ministério da Ciência e Tecnologia, constituindo-se em instância colegiada multidisciplinar de caráter normativo, consultivo, deliberativo e recursal. Compete também ao CONCEA a formulação de normas relativas à utilização humanitária de animais com finalidade de ensino e pesquisa científica, bem como estabelecer procedimentos para instalação e funcionamento de centros de criação, de biotérios e de laboratórios de experimentação animal.

O Credenciamento Nacional do biotério de experimentação é feito através do CIUCA, disponível através do site no CONCEA-MCT. Este credenciamento é obrigatório para as instituições que fazem criação ou utilização de animais com finalidade de ensino e pesquisa científica; além do registro dos protocolos experimentais ou pedagógicos, aplicáveis aos procedimentos de ensino e a projetos de pesquisa científica realizados ou em andamento no País, assim como o cadastro dos pesquisadores, a partir de informações remetidas pelas Comissões de Ética para o Uso de Animais (BRASIL, 2012).

Para credenciamento do biotério junto ao CONCEA, no sistema CIUCA, deve-se ter a comissão de ética para o uso de animais da instituição previamente cadastrada para que as informações sejam cruzadas e determinem à qual CEUA a instituição, que solicita o cadastro, está associada.

Junto ao Conselho Regional de Medicina Veterinária (CRMV) deve ser feito o registro de pessoa jurídica para que seja possível fazer a Anotação de Responsabilidade Técnica (ART) no qual fica registrado o médico veterinário responsável técnico pelo estabelecimento que trabalha com pesquisa em animais de laboratório, conforme legislação vigente no país.

A resolução nº 592, de 26 de junho de 1992, institui que as firmas, associações, companhias, cooperativas, empresas de economia mista e outras, cujas atividades sejam privativas ou peculiares à Medicina Veterinária, e especifica que estão inclusas nas entidades as instituições que mantenham animais, com finalidade de ensino e/ou pesquisa, onde está enquadrado o biotério de experimentação, estão obrigadas a registro nas seguintes Autarquias: Conselho Federal e Conselhos Regionais de Medicina Veterinária, correspondente aos Estados/Regiões onde funcionarem. Portanto faz-se obrigatório o registro de pessoa jurídica do biotério junto ao CRMV do estado correspondente (CFMV, 1992).

Na Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz) a certificação pode ser feita através da submissão de protocolos experimentais de projetos de pesquisa, envolvendo o uso de animais de laboratório, à Comissão de Ética no Uso de Animais da Fiocruz (CEUA-Fiocruz) o qual concede uma licença para a utilização dos animais de laboratório. Este processo ocorre de acordo com o Manual da CEUA, no qual o pesquisador responsável pelo projeto preenche uma série de informações necessárias para obtenção da licença, conforme formulário da WebCEUA. Neste formulário deve constar o local onde os animais envolvidos nos experimentos vão

ser mantidos e de que forma será feita a sua manutenção. Desta forma a CEUA-Fiocruz tem o papel de fiscalização e certificação do biotério que foi declarado no pedido de licença submetido. Segundo a resolução do CONCEA, a CEUA é responsável pelo biotério o qual foi concedida a licença de uso dos animais de laboratório.

1.5.2 Guias e Recomendações Internacionais

Quanto às orientações internacionais, são compiladas algumas recomendações para serem adotados no Manual da Qualidade do biotério de experimentação.

Dentre os *guidelines* pesquisados estão:

- *Guide for The Care and Use of Laboratory Animal*, da *National Research Council* (Estados Unidos, 2011);
- *European Convention for the Protection of Vertebrate Animals used for Experimental and Other Scientific Purposes* (União Europeia, 1996);
- *Australian Code of Practice for the Care and Use of Animals for Scientific Purposes* (Australia, 2004);
- *Science, Medicine, and Animals* (Estados Unidos, 2004);
- *Guide to the Care and Use of Experimental Animals* (Canadá, 1993);
- *Manual sobre el Cuidado y Uso de los Animales de Experimentación* (Argentina, 1994).

1.6 **Acreditação de Biotérios**

A *Association for Assessment and Accreditation of Laboratory Animal Care Internacional* (AAALAC) é uma empresa privada norte americana, sem fins lucrativos que promove o tratamento humanitário dos animais de laboratório. A AAALAC possui um programa de certificação voluntária de laboratórios de experimentação animal.

Este programa segue como referência os procedimentos sugeridos nas seguintes recomendações:

- *Guide for the Care and Use of Laboratory Animals*, do *National Research Council (NRC)*, 2011;
- *Guide for the Care and Use of Agricultural Animals in Research and Teaching*, da *Federation of Animal Science Societies (FASS)*, 2010 e;
- *European Convention for the Protection of Vertebrate Animals Used for Experimental and Other Scientific Purposes*, do *Council of Europe (ETS nº 123)*, 1986 (AAALAC, 2011).

Os benefícios de obtenção da acreditação da AAALAC para o biotério são: melhoria contínua das atividades; qualidade; incorporação de sistemas e padrões de avaliação dos resultados que permite determinar as melhores práticas e o monitoramento dos processos de melhorias. Esta acreditação promove também uma imagem positiva ao público, pois transmite uma imagem de que o biotério apresenta um alto nível de profissionalismo para a comunidade científica e proporciona a validação das pesquisas científicas. A aquisição de animais de um biotério que seja acreditado pela AAALAC significa que este animal pode ser certificado, ele tem origem conhecida e este estabelecimento respeita a ética e o bem-estar destes animais.

1.7 **Biossegurança**

A biossegurança constitui uma área de conhecimento relativamente nova, regulada em vários países por um conjunto de leis, normas e diretrizes específicas. O marco legal brasileiro da biossegurança é constituído pela Lei nº 11.105, de 24 de março de 2005 (Lei de Biossegurança) e pelo Decreto nº 5.591, de 24 de novembro de 2005 que trata de Organismos Geneticamente Modificados (OGM) e do uso de células-tronco embrionárias para fins científicos e terapêuticos, respectivamente. A lei cria também o Conselho Nacional de Biossegurança (CNBS), reestrutura a Comissão Técnica Nacional de Biossegurança (CTNBio) e estabelece normas de segurança e mecanismos de fiscalização de atividades que envolvam OGM e seus derivados, além de dispor e definir sobre a formulação e a execução da Política Nacional de Biossegurança (PNB) (BRASIL, 2005).

“Biossegurança é o conjunto de ações voltadas para a prevenção, minimização ou eliminação de riscos inerentes às atividades de pesquisa, produção, ensino, desenvolvimento tecnológico e prestação de serviços de riscos que podem comprometer a saúde do homem, dos animais, do meio ambiente ou a qualidade dos trabalhos desenvolvidos” (TEIXEIRA & VALLE, 2010).

A Resolução Normativa nº 1, de 20 de junho de 2006, da CTNBio, dispõe sobre a instalação e o funcionamento das Comissões Internas de Biossegurança (CIBios) e sobre os critérios e procedimentos para requerimento, emissão, revisão, extensão, suspensão e cancelamento do Certificado de Qualidade em Biossegurança (CQB). O CQB é obrigatório quando se utiliza organismos geneticamente modificados (OGMs) em pesquisa e produção.

Conforme artigo da revista do CFMV, de autoria da Dra. Evelyn Oliver Sarmiento, o biotério de experimentação deve contar com o apoio da direção institucional e participar do programa de controle médico de saúde ocupacional. O funcionamento adequado dessa unidade experimental prevê: uso de instalações físicas adequadas às atividades de risco com animais; disponibilidade de equipamentos e materiais em quantidade e qualidade requeridas; adoção de práticas operacionais padronizadas que determinem a qualidade e a segurança das atividades com agentes de riscos, animais e ou organismos geneticamente modificados; equipe capacitada para o trabalho com animais e devidamente esclarecido e treinado sobre os riscos existentes; atendimento às normas, regulamentos e leis vigentes relativas à biossegurança, saúde ocupacional e ética na pesquisa com animais (SARMENTO, 2005).

A classificação de risco dos agentes biológicos, segundo o Ministério da Saúde (2010), utiliza critérios para avaliação dos riscos como: a virulência, o modo de transmissão, concentração e volume, disponibilidades de medidas profiláticas ou de tratamento eficaz, manipulação do agente patogênico e fatores referentes aos trabalhadores que estão em contato com estes agentes. A Classe de risco 1 é composta por agentes biológicos de baixo risco individual para a comunidade e não causam doenças para os homens nem para os animais. O risco moderado é classificado como Classe de risco 2 na qual os agentes biológicos provocam infecções nos homens e nos animais, porém sua disseminação é limitada e as quais existem medidas terapêuticas e profiláticas eficazes. Os agentes da Classe de risco 3 tem alto risco individual e moderado a comunidade causando patologias letais em humanos e nos animais, representando também um risco de disseminação na comunidade. Na Classe de risco 4 estão relacionados os agentes biológicos com

grande poder de transmissibilidade e não há nenhuma medida profilática ou terapêutica eficaz (BRASIL, 2010).

Quanto aos aspectos de biossegurança na manipulação dos animais, estes conforme a infecção ou contaminação que estão submetidos devem seguir a mesma classificação de risco dos agentes patogênicos que o animal está infetado. As atividades e projetos em contenção envolvendo animais geneticamente modificados, ou animais transgênicos, devem também atender a Lei de Biossegurança brasileira (MULLER, 2009).

1.8 Sistema de Gestão da Qualidade

Os animais de experimentação devem possuir um padrão de qualidade, razão pela qual estes animais devem ser criados e mantidos em condições que minimizem a ocorrência de enfermidades, que garantam o padrão genético e não sofram variações ambientais e nutricionais. Na pesquisa científica são utilizados equipamentos sofisticados e mais sensíveis que exigem calibração, manutenção e qualificação para que possam ter garantia do seu melhor desempenho e a sua confiabilidade e reprodutibilidade dos experimentos. A função principal destes equipamentos é a análise de respostas biológicas dos animais envolvidos no experimento, quando os animais possuem um padrão de qualidade, haverá um aumento significativo na confiabilidade dos resultados, reduz-se o tempo e os custos da pesquisa (MAJEROWICZ, 2008).

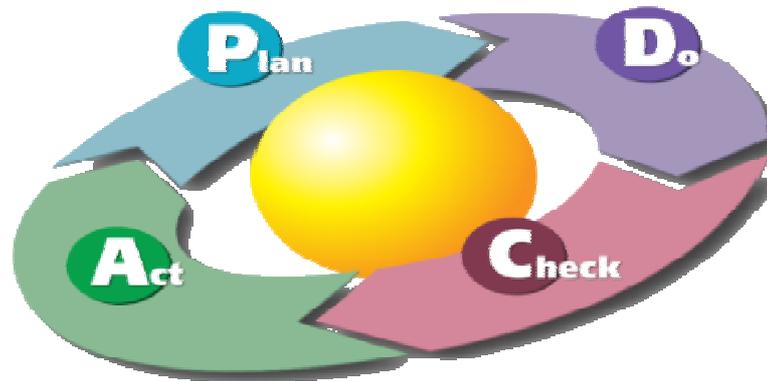
“Cardoso (2001) diz que os biotérios são instalações capazes de produzir e manter espécies animais destinadas a servir como reagentes biológicos em diversos tipos de ensaios controlados, para atender as necessidades dos programas de pesquisa, ensino, produção e controle de qualidade nas áreas biomédicas, ciências humanas e tecnológicas segundo a finalidade da instituição. Portanto, são necessárias que as instalações e procedimentos estejam adequados para que as atividades desenvolvidas no biotério sejam executadas satisfatoriamente.”

Em outros países os biotérios já são empresas especializadas, que respondem tanto pelo atendimento da demanda de animais de laboratório, como pelo desenvolvimento tecnológico na área da saúde, como por exemplo: *Charles River*, nos Estados Unidos e Europa; *Taconic*, no Japão, Singapura e Estados Unidos; *Harlan*, nos Estados Unidos, Europa e Ásia; *Jackson Laboratory*, nos Estados Unidos; e *Wistar Institute*, também nos Estados Unidos.

No processo de modernização dos novos biotérios, a padronização das atividades é considerada a mais fundamental das ferramentas gerenciais. Na busca da qualidade total, a padronização é a base para o gerenciamento da rotina do trabalho diário. No entanto, a situação brasileira tem demonstrado que no tocante à padronização a experiência não é boa, há falta de literatura, educação e treinamento das pessoas que ocupam cargos de liderança. Nos poucos biotérios que utilizam a padronização de seus procedimentos operacionais, esta responsabilidade tem sido relegada aos técnicos, quando, de fato, este é um encargo essencialmente gerencial. As pessoas que ocupam cargos gerenciais precisam entender que a padronização é o caminho seguro para a produtividade e para a competitividade ao nível internacional, pois é uma das bases onde se assenta o gerenciamento moderno (CRUZ JÚNIOR, 2003).

O panorama brasileiro, segundo a ata elaborada pelo Centro de Estudos e Gestões Estratégicas no Programa de Ação para Biotérios (CGEE) de 2003, revela uma comunidade científica defrontando-se constantemente com inúmeros entraves relacionados com a produção de modelos experimentais com animais. Impactos negativos sobre a reprodutibilidade das pesquisas *in vivo*, decorrem da utilização de modelos não padronizados e da carência de modelos experimentais com animais que possam ser certificados. Observa-se, com freqüência elevada, desde a recusa de trabalhos enviados para publicação em periódicos internacionais pelo não cumprimento de *guidelines* até dificuldades para registro de produtos pela não adoção de Boas Práticas de Laboratório (BPL) no desenvolvimento de medicamentos e imunobiológicos (CGEE, 2003).

A principal ferramenta utilizada para iniciar a implantação de um sistema de gestão da qualidade no biotério é a metodologia do PDCA. O PDCA, abreviação das iniciais das palavras inglesas *Plan, Do, Check e Act*, é uma ferramenta de planejamento e melhoria contínua proposta por Walter Shewhart na década de 30 que foi amplamente divulgada por Deming, sendo assim conhecida como Ciclo de Deming. Através da execução sistemática desses quatro passos é possível atingir a melhoria contínua. O ciclo de Deming ilustrado na Figura 2 define quais as etapas a serem seguidas para utilização correta desta ferramenta. A proposta da ferramenta PDCA é que as quatro etapas uma vez corretamente executadas permitam que a empresa melhore seu desempenho a cada ciclo.

FIGURA 3 – Ciclo de Deming (*Plan, Do, Check and Action* - PDCA).

Fonte: ORIBE, 2009.

Onde: *Plan* (planejamento): estabelecer uma meta ou identificar o problema (um problema tem o sentido daquilo que impede o alcance dos resultados esperados, ou seja, o alcance da meta); analisar o fenômeno (analisar os dados relacionados ao problema); analisar o processo (descobrir as causas fundamentais dos problemas) e elaborar um plano de ação. *Do* (execução): realizar, executar as atividades conforme o plano de ação. *Check* (verificação): monitorar e avaliar periodicamente os resultados, avaliar processos e resultados, confrontando-os com o planejado, objetivos, especificações e estado desejado, consolidando as informações, eventualmente confeccionando relatórios. Atualizar ou implantar a gestão à vista. *Act* (ação): agir de acordo com o avaliado e de acordo com os relatórios, eventualmente determinar e confeccionar novos planos de ação, de forma a melhorar a qualidade, eficiência e eficácia, aprimorando a execução e corrigindo eventuais falhas.

“Sem planejamento a empresa não tem para onde ir, sem medição a empresa não sabe onde está, e se a empresa não souber essas duas coisas como saberá se precisa ou não melhorar?” (RIGONI, 2010).

1.9 Recursos Humanos

Os colaboradores envolvidos nas atividades dos biotérios devem ter muito comprometimento às responsabilidades delegadas, pois sendo um ambiente de que exige o controle de diversos parâmetros complexos, qualquer falha pode acarretar em um risco grande de perda de todos os trabalhos monitorados.

A Resolução Normativa nº 6 do CONCEA, instituiu a figura do Coordenador de Biotério que deverá ser profissional com conhecimento na ciência de animais de laboratório apto a gerir a unidade visando bem-estar, à qualidade na produção, ao manejo dos animais dos biotérios; e o Responsável Técnico pelos biotérios que deve ser um Médico Veterinário com registro ativo no Conselho Regional de Medicina Veterinária e assistir aos animais com ações para o bem-estar e cuidados veterinários (BRASIL, 2012).

1.9.1 Equipe

A equipe pode ser definida como uma reunião de indivíduos em torno de um objetivo comum. Assim, no desenvolvimento das atividades de um biotério, é muito importante a formação de trabalhos de equipes. Todos têm um papel muito importante e indispensável. A interação das equipes de diversos setores, como da área de higienização e esterilização, da área de controle e da área de experimentação, tem como objetivo a melhoria das condições de manutenção dos animais, reflete diretamente na qualidade e bem estar dos animais.

A equipe deve ser composta por, pelo menos, um médico veterinário responsável técnico pela saúde e bem estar dos animais, e de bioteristas ou auxiliares de biotério que promovam a manutenção adequada dos ambientes envolvidos, garantindo a limpeza das gaiolas e a higienização das salas.

A importância do pessoal no biotério se reflete no fato de que as atividades de um biotério tratam-se de atividades bastante diferenciadas, exigindo, desta forma um pessoal qualificado. Não basta, simplesmente, a pessoa gostar de animais, para manuseá-los, é necessário que apresente condições, tais como: saúde, disciplina, calma, respeito para com o animal, responsabilidade, ser cuidadoso com o material de trabalho e gostar do que faz. Além destas condições, é essencial que o pessoal que manuseia os animais tenha noções de biologia, comportamento animal, nutrição, reprodução e manejo da espécie utilizada (MARQUES, 1994).

Algumas das responsabilidades de um bioterista, no biotério de experimentação, são: troca das gaiolas, sexagem, descarte dos animais, anotações das fichas, registro de temperatura e umidade relativa das salas e gabinetes, alimentação dos animais, confecção de relatórios e limpeza das estantes e salas. Os colaboradores envolvidos nas atividades dos biotérios devem ter muito comprometimento às responsabilidades delegadas, pois sendo um ambiente de que exige o controle de diversos parâmetros complexos, qualquer falha pode acarretar em um risco grande de perda de todos os trabalhos monitorados.

1.9.1.1 Médico Veterinário

Toda pesquisa com animais deve incluir o atendimento de um médico veterinário, para avaliação da saúde e bem-estar. Os programas de orientação veterinária deve obrigatoriamente fazer parte do programa sobre cuidados e usos de animais. Este programa consiste em medicina preventiva, vigilância, diagnóstico e controle de zoonoses, manejo de doenças e protocolos de seqüelas, anestesia e analgesia, cirurgia e cuidados pós-cirúrgicos, bem-estar animal e eutanásia (NATIONAL RESEARCH COUNCIL, 1996).

Por considerações éticas, humanitárias e científicas, utilizam-se sedativos, analgésicos ou anestésicos nos animais, neste caso, o médico veterinário responsável deve orientar os pesquisadores para garantir que os animais recebam o tratamento adequado ao experimento. Outras práticas, como produção, nutrição animal, controle sanitário e zoonóticos exigem a responsabilidade do médico veterinário (NATIONAL RESEARCH COUNCIL, 2010).

1.9.2 Treinamento e Capacitação

Para a capacitação das pessoas que irão trabalhar em um biotério de experimentação, instituições públicas de pesquisas promovem curso para a educação e a atualização de profissionais.

A *American Association for Laboratory Animal Science (AALAS)* é uma associação de profissionais de avanços nos cuidados e responsabilidades com o uso de animais de laboratório. Reconhecido por sua competência técnica este instituto possui programas para a certificação de profissionais em níveis de técnicos, gestores e administradores.

O treinamento e a educação continuada dos colaboradores envolvidos nos trabalho do biotério se faz necessário não só para aperfeiçoamento e melhor desempenho, mas também para o cumprimento da legislação nacional vigente. A atualização dos conhecimentos deve ser promovida através de incentivos em participações em congressos e cursos nas áreas de ciência em animais de laboratório, biossegurança e boas praticas.

Como exigência legal, os biotérios que realizam experimentos com animais geneticamente modificados, e que possuem o Certificado de Qualidade em Biossegurança, este deve prestar conta anual na forma de relatório anual de atividades onde devem constar os treinamentos proporcionados aos colaboradores envolvidos ao longo do ano em questão.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo Geral

Iniciar a elaboração do Manual da Qualidade do Biotério de Experimentação do Laboratório de Farmacologia Aplicada de Farmanguinhos com a padronização dos procedimentos operacionais e implantação do sistema de gestão da qualidade dos animais a serem utilizados nos estudos experimentais do laboratório, de acordo com as legislações relevantes e vigentes no país, seguindo recomendações de “*guidelines*” internacionais, respeitando as normas de biossegurança e garantindo a ética e o bem-estar animal.

2.2 Objetivos Específicos

A presente dissertação tem como objetivos específicos:

- ✓ Estabelecer os fluxos operacionais de trabalho no Biotério de Experimentação de Farmanguinhos.
- ✓ Elaborar e padronizar os procedimentos operacionais para o uso e manutenção dos animais no biotério de experimentação.
- ✓ Iniciar a criação do Manual da Qualidade do biotério para implantação do sistema de gestão de qualidade no biotério de experimentação de Farmanguinhos.

3 METODOLOGIA

3.1 Levantamento e Revisão Bibliográfica

Para o desenvolvimento deste trabalho, foi feita uma revisão de bibliográfica, incluindo as legislações nacionais e recomendações nacionais e internacionais vigentes para o uso e cuidados de animais de experimentação.

A pesquisa de referências sobre o assunto foi realizada através das publicações no Diário Oficial da União das leis, decretos e resoluções das seguintes agências reguladoras, comissões e conselhos nacionais: Conselho Federal de Medicina Veterinária; Conselho Nacional de Controle de Experimentação Animal; Constituição Federal; Comissão Técnica Nacional de Biossegurança; Agência Nacional de Vigilância Sanitária; Colégio Brasileiro de Experimentação Animal; e Ministérios da Agricultura, Pecuária e Abastecimento, da Ciência, Tecnologia e Inovação, da Saúde, e do Trabalho.

3.2 Elaboração e Padronização dos Procedimentos Operacionais

Primeiramente foram levantadas as atividades operacionais realizadas no biotério para os cuidados e manutenção dos animais de experimentação. Isto gerou um relatório de conformidades e não conformidades que serviram de guia para gerar a lista mestra de procedimentos que foram elaborados, analisados e padronizados. Este relatório também serviu de orientação para gerar as ações corretivas necessárias para adequação do biotério de experimentação.

Os procedimentos operacionais necessários para o uso dos animais no biotério de experimentação foram elaborados baseando-se em experiências adquiridas em cursos de especialização na área e a partir de procedimentos já adotados em biotérios da Fiocruz.

3.3 Elaboração do Manual da Qualidade

Com o estabelecimento dos procedimentos operacionais foi possível iniciar a elaboração do Manual de Qualidade para o Biotério de Experimentação de Farmanguinhos.

Este manual encontra-se ainda em fase de análise para sua finalização e contém a descrição do sistema de gestão da qualidade a ser adotado pela unidade e servirá como um guia para as boas praticas do biotério de experimentação.

4 RESULTADOS

4.1 Estado da Arte do Biotério de Farmanguinhos

O Biotério de Experimentação de Farmanguinhos é responsável pela manutenção dos animais utilizados nas pesquisas científicas desenvolvidas no Laboratório de Farmacologia Aplicada de Farmanguinhos, uma das unidades da Fundação Oswaldo Cruz. As instalações e as atividades operacionais do biotério vêm sendo modernizadas para que se tenha garantia de uma melhor qualidade dos animais envolvidos nos experimentos.

Ao início do desenvolvimento deste presente trabalho, foi realizado um levantamento das atividades operacionais realizadas no biotério de experimentação de Farmanguinhos. Esta pesquisa inicial gerou a elaboração de um relatório de conformidades e não conformidades de acordo com requisitos das legislações pertinentes nacionais, o qual gerou um plano de ações corretivas. Foi feita também uma relação de procedimentos operacionais a serem padronizados, os fluxogramas de trabalho e uma lista de equipamentos utilizados nas instalações do biotério para determinar as instruções de trabalhos a serem desenvolvidas.

Desde 1995, ano de sua constituição, as instalações do biotério do Laboratório de Farmacologia foram adequadas para acomodar os animais de experimentação. Desde então, foram utilizados diferentes tipos de acondicionamento dos animais, tais como gaiolas abertas em estantes abertas numa sala sem controle de ventilação, até como gaiolas abertas em gabinetes com ventilação filtrada e em uma sala destinada somente para acondicionamento dos animais, como até poucos anos atrás. As atividades operacionais realizadas ainda não estão descritas na forma de procedimentos, o que pode gerar variações na sua execução pelos colaboradores do biotério e, assim, possibilitarem falhas que comprometem o status dos animais.

4.1.1 Relatório de Avaliação do Atual Biotério

No ano de 2010, foi feita uma avaliação da atual situação do biotério de experimentação do laboratório. Neste levantamento foram relacionadas as conformes e não conformidades encontradas no biotério, em relação ao cumprimento dos referentes as requisitos dos seguintes critérios relacionados. Este relatório apresenta a descrição, disposição e ocorrência das conformidades ou não e seus riscos, além da ação corretiva sugerida e sua referência legislativa. O relatório possibilita a identificação de pontos críticos a serem controlados para que não haja um novo acontecimento e promove as ações corretivas.

O relatório elaborado no ano de 2010 descreve as conformidades e não conformidades do biotério de acordo com os seguintes critérios e seus requisitos:

- Lei nº 11.794, de 8 de outubro de 2008.
- Lei nº 11.105, de 24 de março de 2005.
- Resolução Normativa nº 1, de 9 de julho de 2010 (CONCEA).
- Resolução Normativa nº 6, de 10 de julho de 2012 (CONCEA).
- Resolução Normativa nº 2, de 27 de novembro de 2006 (CTNBio).
- Resolução - RDC nº 17, de 2 de setembro de 2010 (ANVISA).
- Resolução - RDC nº 306, de 7 de dezembro de 2004 (ANVISA).
- Manual de Segurança Biológica em Laboratório (OMS, 2004).
- Resolução nº 1.000, de 11 de maio de 2012 (CFMV).
- Resolução nº 923, de 13 de novembro de 2009 (CFMV).
- Diretrizes Gerais para o Trabalho em Contenção com Agentes Biológicos (MS, 2010).

Muitas ações corretivas já foram estabelecidas e postas em prática no biotério de experimentação do laboratório. Ao longo dos anos de 2011 e 2012 foi possível perceber melhorias na manutenção dos animais e melhor controle do ambiente no biotério. Como parte das melhorias, foi feita a aquisição de novos equipamentos, a contratação de novos profissionais e a adequação de parte das instalações. O projeto de um novo biotério foi apontado como ação corretiva no relatório como ação corretiva para situações nas quais são necessárias adequações físicas nas instalações do biotério.

Tabela 1 – Relatório de Avaliação do Biotério de Experimentação do Laboratório de Farmacologia Aplicada de Farmanguinhos do ano de 2010.

DESCRIÇÃO DAS CONFORMIDADES E NÃO CONFORMIDADES	DISPOSIÇÃO E OCORRÊNCIA	RISCOS	AÇÃO CORRETIVA	REQUISITO LEGAL
1 Ausência de uma Sala de Lavagem e Higienização dedicadas.	A limpeza das gaiolas dos animais hoje é feita em uma área externa ao prédio com exposição dos materiais contaminados no ar ambiente. A lavagem das gaiolas é feita na sala do laboratório por não ter outro local adequado.	A exposição deste material derivado dos excrementos dos animais que resultam em gás amoníaco pode ocasionar problemas respiratórios aos operadores e usuários.	Projeto das novas instalações do biotério de experimentação.	Art. 457, RDC nº 17, de 2010, ANVISA.
2 Exposição dos animais nos corredores do prédio.	Por falta de instalação adequada, os animais são transportados em suas gaiolas pelos corredores do prédio até o laboratório onde são realizados os procedimentos nas bancadas.	Contaminações no ambiente, usuários e animais. Stress nos animais dificultando a sua manipulação e bem-estar.	Projeto das novas instalações do biotério de experimentação.	Anexo 1, Resolução nº 923, de 2009, CFMV.
3 Fluxo operacional com cruzamentos.	Por não haver uma instalação adequada que garanta um fluxo unidirecional de trabalho, os materiais sujos e limpos são cruzados ocorrendo desta forma as contaminações no ambiente.	Contaminações cruzadas de materiais, animais e ambiente.	Projeto das novas instalações do biotério de experimentação.	Lei 11.105, de 2005. Anexo 1, Resolução nº 923, de 2009, CFMV.
4 Responsabilidade Técnica - Médico Veterinário	Farmanguinhos por possuir um biotério de experimentação no Laboratório de Farmacologia Aplicada contratou um Médico Veterinário para assumir a sua responsabilidade técnica.	Caso não possuísse um RT, a instituição poderia sofrer penalizações previstas em lei.	Contratação do Médico Veterinário – RT do Biotério de Experimentação.	Resolução Normativa nº6, de 2012, CONCEA.
5 Comissão de Ética no Uso de Animais (CEUA)	A Fundação Oswaldo Cruz – Fiocruz possui CEUA instalada e em funcionamento.	Não aprovação de projetos de pesquisas científicas com o uso de animais de laboratório.	Não se aplica.	Resolução Normativa nº1, de 2010, CONCEA.

DESCRIÇÃO DAS CONFORMIDADES E NÃO CONFORMIDADES	DISPOSIÇÃO E OCORRÊNCIA	RISCOS	AÇÃO CORRETIVA	REQUISITO LEGAL
6 Ausência de sistema de exaustão.	Os gabinetes ventilados onde estão alocadas as gaiolas dos animais possuem sistema de entrada de ar filtrada e exaustão filtrada onde este ar é expelido por dutos no forro do prédio.	Possibilidade de contaminação ambiental por gases nocivos gerados na sala de animais.	Projeto das novas instalações do biotério de experimentação.	RDC nº306, de 2004, ANVISA.
7 Fornecimento inadequado de água para bebedouros.	Inexistência de um ponto de água adequado para fornecimento de água potável para o bebedouro dos animais, a água utilizada hoje para os animais é coletada no sistema de filtração de água do laboratório.	Cruzamentos de fluxos com possível geração de contaminações.	Projeto das novas instalações do biotério de experimentação.	LEI nº11.794, de 2008 (Lei Arouca).
8 Inexistência de manutenção periódica de pré-filtros e filtros absolutos dos gabinetes ventilados.	Os gabinetes das gaiolas dos animais são providos de um sistema de filtração do ar de entrada e saída, sendo necessária a utilização de pré-filtro e filtro absoluto, que devem ter suas manutenções periódicas garantidas.	Contaminação do ambiente com gases nocivos a saúde pela ineficiência da filtração do ar feita pelos filtros dos gabinetes.	Programa de Troca e Substituição Periódica dos Filtros dos Gabinetes Elaboração do POP – Manutenção de Equipamentos	RDC nº306, de 2004, ANVISA.
9 Ausência de controle de luminosidade, ocorrências de quedas de luz, falta de controle do fotoperíodo.	Por não haver um sistema automático de controle da luminosidade da sala dos animais, o fotoperíodo dos animais fica comprometido. Quando ocorrem quedas de luz, o sistema de ventilação fica sem funcionamento.	Podem ocorrer alterações fisiológicas nos animais e consequentemente variações nos resultados experimentais.	Instalação de Sistema Automático (Timer) de Iluminação da Sala de Animais e <i>No-breaks</i> . Elaboração do POP – Controle de Fotoperíodo.	LEI nº11.794, de 2008 (Lei Arouca).
10 Inexistência de sala de manipulação ou experimentação.	Os protocolos com os animais são realizados nas bancadas do laboratório.	Stress dos animais e dificuldades de manipulação, além de contaminação ambiental.	Projeto das novas instalações do biotério de experimentação.	RDC nº 17, de 2010, ANVISA.

DESCRIÇÃO DAS CONFORMIDADES E NÃO CONFORMIDADES	DISPOSIÇÃO E OCORRÊNCIA	RISCOS	AÇÃO CORRETIVA	REQUISITO LEGAL
11 Piso e paredes em mau estado de conservação.	As instalações não permitem uma boa limpeza, higienização e desinfecção .	Contaminações de materiais e ambientes.	Projeto das novas instalações do biotério de experimentação.	Resolução Normativa nº2, de 2006, CTNBio.
12 Ausência de autoclaves adequadas e dedicadas para esterilização de materiais.	A autoclave existente não tem capacidade suficiente para esterilizar os insumos para os animais e realizar a desinfecção e descontaminações de materiais usados na manutenção do biotério.	A maravalha usada na cama da gaiola dos animais pode ser usada contaminada e os materiais descartados podem contaminar o ambiente externo.	Aquisição e Instalação de 2 autoclaves para descontaminação de carcaças e esterilização de materiais. Elaboração do POP – Descontaminação de Materiais com Controle e Registro das esterilizações e descontaminações.	RDC nº 17, de 2010, ANVISA.
13 Inexistência de EPI e paramentação adequados e em quantidades.	Para realizar os protocolos com os animais os bioteristas e usuários devem utilizar paramentação e EPIs adequados, porém só temos uma máscara de proteção que é utilizada pelos bioteristas na hora de fazer a limpeza da maravalha suja das gaiolas.	A aspiração dos gases nocivos pode causar sérios danos à saúde dos usuários. Acidentes de trabalho que podem ser evitados.	Levantamento dos riscos aos quais estão expostos os colaboradores. Determinação dos EPIs necessários. Disponibilização através do Setor de Saúde do Trabalhador dos EPIs em quantidades suficientes. Elaboração do POP - Uniformes, Paramentação e EPI.	Lei 11.105, de 2005. Anexo 1, Resolução nº 923, de 2009, CFMV. Diretrizes do MS, 2010.
14 Programa de desinfecção das instalações inexistente.	Ainda não está estabelecido um programa efetivo de desinfecção ambiental.	Contaminações de ambientes.	Programa de Limpeza e Desinfecção Periódica da Sala dos Animais.	LEI nº11.794, de 2008 (Lei Arouca).

DESCRIÇÃO DAS CONFORMIDADES E NÃO CONFORMIDADES	DISPOSIÇÃO E OCORRÊNCIA	RISCOS	AÇÃO CORRETIVA	REQUISITO LEGAL
15 Sem controle de acesso, entrada e saída de pessoal.	Sem restrição de acesso a sala dos animais, ausência de controle de entrada e saída dos usuários.	Pode ocasionar a entrada de pessoas indesejáveis e a falta de controle do acesso.	Registro de chaves no livro da portaria e instalação de tranca com código de acesso. POP - Controle de acesso às instalações.	RDC nº 17, de 2010, ANVISA.
16 Ausência de cabine de segurança biológica.	Na ausência de uma cabine de segurança biológica as trocas e manipulação dos animais são feitas na bancada do laboratório.	Possibilidade de contaminação do ambiente e dos animais.	Projeto das novas instalações do biotério de experimentação.	Diretrizes do MS, 2010.
17 Necessidade de controle de temperatura e umidade	Ausência de ar condicionado adequado e termohigrômetro, ainda não é feito um controle e monitoramento da temperatura e umidade das salas e gabinetes.	Gerando stress aos animais, falta de bem-estar e consequentemente dificuldades nos procedimentos com os animais.	Compra e Instalação de termohigrômetros para monitoramento. Elaboração do POP – Monitoramento de Temperatura e Umidade. Registro e documentação das medições de temperatura e umidade.	LEI nº11.794, de 2008 (Lei Arouca).
18 Métodos de Eutanásia inaceitáveis	Para realizar eutanásia nos animais são utilizados métodos como gelo seco (CO2). A câmara de dióxido de carbono não está instalada e em funcionamento. Não são utilizados agentes químicos de eutanásia.	Pode provocar sofrimento e dor no animal na hora da realização da eutanásia.	Compra de agentes químicos de eutanásia (anestésicos). Padronização dos procedimentos de eutanásia (POP 000/00).	Resolução nº1000, de 2012, CFMV. Diretrizes do CONCEA, 2012.
19 Ausência de vedação nas janelas e proteção contra insetos	As janelas e portas da sala dos animais e do depósito de insumos, não possuem vedação para evitar a entrada de insetos e roedores.	Disseminação de doenças e contaminações através de insetos e roedores externos.	Projeto das novas instalações do biotério de experimentação.	Anexo 1, Resolução nº 923, de 2009, CFMV.

DESCRIÇÃO DAS CONFORMIDADES E NÃO CONFORMIDADES	DISPOSIÇÃO E OCORRÊNCIA	RISCOS	AÇÃO CORRETIVA	REQUISITO LEGAL
20 Descartes de carcaças e insumos inapropriados.	O animal, depois da eutanásia, é conservado em freezer exclusivo para carcaças e depois de congelado é recolhido por uma empresa a qual vai realizar a incineração do material. Não é feita uma descontaminação deste material antes da incineração.	Dependendo do experimento realizado com o animal, a carcaça deve ser descontaminada antes do seu descarte, podendo haver contaminação no ambiente se não for realizada.	Instalação de autoclave e manutenção dos congeladores para carcaças. Programa de Tratamento Térmico - descarte de resíduo Grupo A2. Elaboração do POP - Descarte de Carcaças.	RDC nº306, de 2004, ANVISA.
21 Credenciamento CIUCA	O biotério não fez o credenciamento junto ao CONCEA. Toda instituição de pesquisa que utilize animais deve estar credenciada.	Caso não tenha credenciamento, o laboratório pode sofrer penalidades previstas em lei, além da recusa de projetos em agências de fomentos a pesquisa.	O processo de credenciamento do biotério está em andamento.	Resolução Normativa nº3, de 2012, CONCEA.
22 Cadastro de Pessoa Jurídica junto ao CRMV	O biotério ainda não possui cadastro de pessoa jurídica no CRMV-RJ. Precisa ser feita a Anotação de Responsabilidade Técnica.	Obrigatoriedade de registro na autarquia, CFMV – CRMV do estado do estabelecimento.	O processo de cadastro de pessoa jurídica junto ao CRMV-RJ está em andamento.	Resolução nº592, de 1992, CFMV.
23 Certificado de Qualidade em Biossegurança	Realização de experimentos com agentes patogênicos e organismos geneticamente modificados, necessidade de CQB.	Penalizações previstas em lei para o trabalho em contenção de OGM.	Adequações físicas e aquisição de equipamentos para obtenção do CQB.	Lei 11.105, de 2005.

Objetivamos através da elaboração deste relatório traçar um plano de ações corretivas para evitar a ocorrência de não conformidades. Muitas destas ações puderam ser executadas com possíveis correções imediatas como foram relacionadas no relatório. Outras somente poderão ser solucionadas a partir da execução do projeto das novas instalações do biotério de experimentação.

A auto-inspeção (processo de auditoria interna) foi realizada no biotério e gerou o relatório citado acima. Esta auto-inspeção deve ser praticada anualmente ou extraordinariamente, quando houver necessidade. A Figura 3 demonstra o sistema de melhoria contínua, o qual está sendo adotado pelo biotério de experimentação do Laboratório de Farmacologia Aplicada de Farmanguinhos desde o ano de 2010.

Figura 4 – Esquema ilustrado da Melhoria Contínua do Sistema de Gestão da Qualidade.



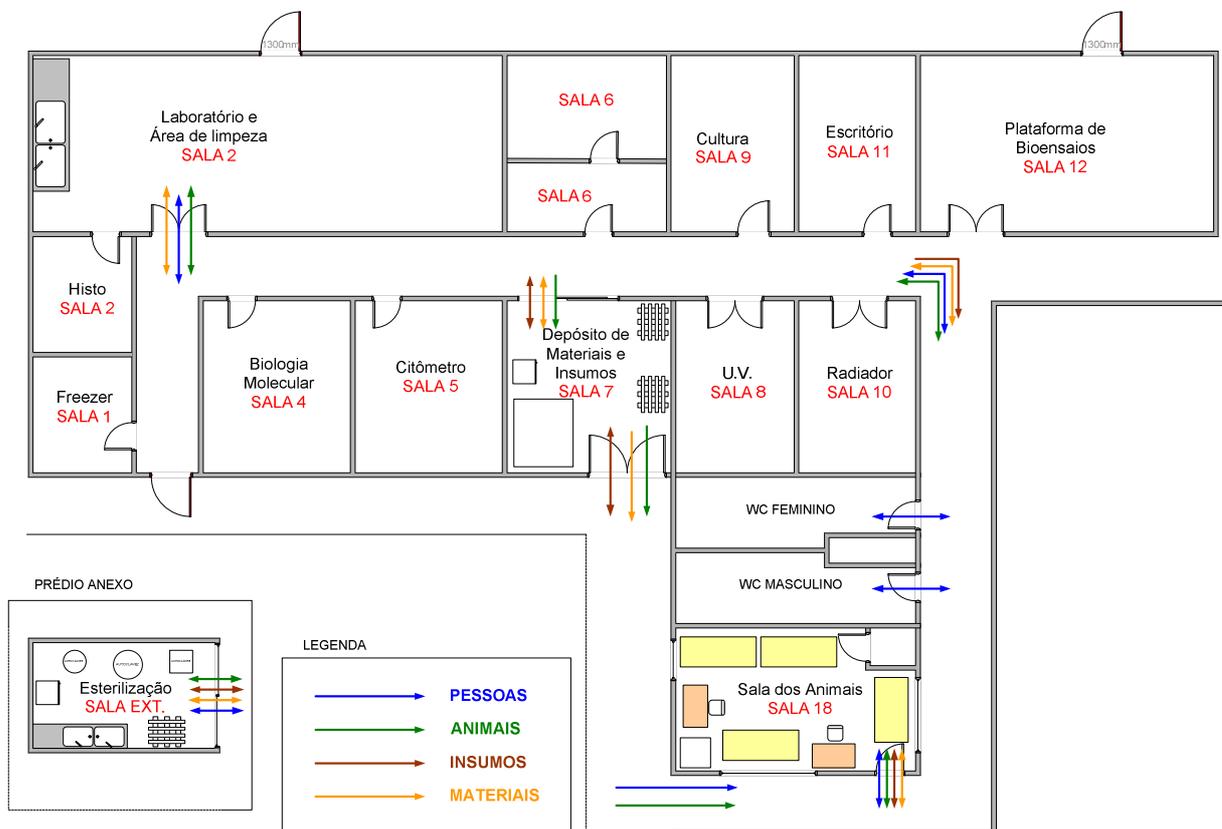
Fonte: Adaptado de Total Qualidade, 2012.

4.2 Instalações

As instalações do biotério de experimentação de Farmanguinhos, desde 1995, vêm sendo as salas disponíveis no prédio de laboratórios onde está localizado o laboratório de farmacologia aplicada, o qual é responsável pela realização de projetos de pesquisas que envolvem o uso de animais de laboratório. Para funcionarem como biotério, as salas ocupadas foram sempre adequadas da melhor forma que pudesse proporcionar um ambiente para o bem estar dos animais. Porém, como estas instalações não foram projetadas para tal finalidade, verificou-se ao longo do desenvolvimento deste trabalho que seria necessário projetar novas instalações. A sugestão de novo *layout* do biotério proporciona a melhoria da manutenção e garante maior confiabilidade na qualidade dos animais. A seguir serão descritas as duas instalações onde são ilustrados os fluxos de trabalho.

4.2.1 Instalações Atuais do Biotério

Figura 5 – *Layout* da planta baixa atual do Laboratório de Farmacologia Aplicada incluindo as salas utilizadas pelo Núcleo de Biotério com os fluxos operacionais.



Este novo layout foi projetado para que se tenha uma separação com barreiras físicas das áreas limpas e sujas do biotério, área administrativa e área para higienização, limpeza e esterilização de materiais. Os fluxos operacionais representados nas setas ilustram como serão evitados os cruzamentos de fluxos onde temos o risco de contaminações cruzadas indesejáveis. Este projeto possibilita um maior controle das atividades exercidas no biotério e previne a ocorrência de falhas operacionais com possíveis perdas nos resultados experimentais.

Com os fluxos demonstrados na planta acima podem ser evitadas as contaminações cruzadas. As pessoas (pesquisador, alunos e colaboradores do biotério) têm fluxos de entrada e saída separados com uni direcionamento. Os materiais também têm fluxos definidos para recebimento (entrada), esterilização e a descontaminação na saída.

4.3 Procedimentos Operacionais

Através do levantamento bibliográfico de leis, decretos, portarias e resoluções das legislações pertinentes à experimentação animal, à ética, ao bem-estar animal e também à biossegurança, foram elaborados os procedimentos a serem adotados pelo biotério para que se cumpram todas as exigências regulatórias. Em adição, para a elaboração de tais procedimentos, foram consultados também códigos e guias internacionais que determinam as orientações e recomendações para o uso e cuidados com animais de laboratório.

Esta pesquisa gerou uma listagem de procedimentos a serem elaborados e padronizados. A elaboração dos procedimentos foi realizada pelos colaboradores do biotério e serão analisados criticamente pelo Responsável Técnico e pela Coordenação da Experimentação Animal do laboratório. Após a análise crítica, estes procedimentos serão avaliados e, quando aprovados pela chefia do Laboratório de Farmacologia Aplicada de Farmanguinhos, serão adotados.

A lista mestra gerada pela coleção de procedimentos operacionais a serem padronizados segue abaixo:

Tabela 2 – Lista Mestra de Procedimentos Operacionais Padronizados (POP).

<i>LISTA MESTRA DE PROCEDIMENTOS OPERACIONAIS PADRÃO (POP)</i>		
NÚMERO	DESCRIÇÃO	STATUS
FAR 32 BEX.001 /13	Licenciamento de Projeto e Autorização para o Uso de Animais	Elaboração
FAR 32 BEX.002 /13	Previsão Semestral de Animais e Insumos	Análise Crítica
FAR 32 BEX.003 /13	Solicitação de Insumos	Análise Crítica
FAR 32 BEX.004 /13	Entrega, Recebimento e Armazenamento de Insumos	Análise Crítica
FAR 32 BEX.005 /13	Descontaminação de Insumos	Análise Crítica
FAR 32 BEX.006 /13	Higienização, Limpeza e Desinfecção de Materiais	Análise Crítica
FAR 32 BEX.007 /13	Manutenção das Gaiolas	Análise Crítica
FAR 32 BEX.008 /13	Descontaminação de Materiais	Análise Crítica
FAR 32 BEX.009 /13	Solicitação de Animais	Análise Crítica
FAR 32 BEX.010 /13	Entrega e Recebimento dos Animais	Análise Crítica
FAR 32 BEX.011 /13	Identificação das Gaiolas e Animais	Elaboração
FAR 32 BEX.012 /13	Acondicionamento dos Animais nas Gaiolas e Gabinetes	Análise Crítica
FAR 32 BEX.013 /13	Retirada dos Animais da Sala	Elaboração
FAR 32 BEX.014 /13	Saída dos Animais do Campus	Análise Crítica
FAR 32 BEX.015 /13	Descarte de Materiais e Insumos Contaminados	Elaboração
FAR 32 BEX.016 /13	Descarte de Carcaças	Análise Crítica
FAR 32 BEX.017 /13	Eutanásia	Análise Crítica
FAR 32 BEX.018 /13	Níveis de Biossegurança	Elaboração
FAR 32 BEX.019 /13	Sinalizações de Riscos	Elaboração
FAR 32 BEX.020 /13	Treinamento - Utilização e Manutenção dos Animais	Elaboração
FAR 32 BEX.021 /13	Treinamento - Básico para Atividade Experimental	Elaboração
FAR 32 BEX.022 /13	Vacinação	Elaboração
FAR 32 BEX.023 /13	Autorização para acesso as instalações	Análise Crítica
FAR 32 BEX.024 /13	Uniformes, Paramentação e EPI's	Análise Crítica
FAR 32 BEX.025 /13	Descarte de EPI's	Elaboração
FAR 32 BEX.026 /13	Desinfecção de ambientes	Análise Crítica
FAR 32 BEX.027 /13	Recomendações gerais	Análise Crítica
FAR 32 BEX.028 /13	Plano de Emergência	Elaboração
FAR 32 BEX.029 /13	Contenção animal	Análise Crítica
FAR 32 BEX.030 /13	Certificado de Qualidade em Biossegurança - CQB	Análise Crítica

4.3.1 Breve descrição dos procedimentos operacionais

Em seguida será apresentada uma descrição sucinta dos procedimentos relacionados na lista mestra de POP. Todos os procedimentos elaborados seguem referências legislativas nacionais e orientações dos órgãos reguladores que estas estão citadas no final de cada POP.

- POP – Licenciamento de Projeto e Autorização para o Uso de Animais

Este procedimento orienta os pesquisadores de como submeter um projeto que envolve o uso de animais à CEUA-Fiocruz e como obter licença para uso de animais em pesquisas científicas.

- POP – Previsão Semestral de Animais e Insumos

O objetivo deste procedimento é estabelecer a forma de como fazer a previsão de uso de animais e insumos para cada semestre do ano, baseado na licença de uso e de acordo com o sistema do centro de criação.

- POP – Solicitação de Insumos

Este é destinado aos colaboradores do biotério que fazem o controle de insumos no biotério e estabelece o procedimento de solicitação de insumos ao fornecedor.

- POP – Entrega, Recebimento e Armazenamento de Insumos

Procedimento que estabelece a orientação de como ocorre a entrega, o recebimento e o armazenamento dos insumos no depósito do biotério.

- POP – Descontaminação de Insumos

Descrição de como proceder na descontaminação de ração, maravalha e água (insumos), fornecidos aos animais do biotério.

- POP – Higienização, Limpeza e Desinfecção de Materiais

Este procedimento estabelece como será feita a higienização, a limpeza e a desinfecção de materiais utilizados no biotério como gaiolas, grades e bebedouros.

- POP – Manutenção das Gaiolas

Descrição detalhada de como realizar a manutenção das gaiolas periodicamente ou conforme necessidade dos experimentos. Este procedimento determina como fazer a troca das gaiolas e camas (maravalha) dos animais.

- POP – Descontaminação de Materiais

Como realizar a descontaminação dos materiais contaminados utilizados no biotério.

- POP – Solicitação de Animais

Orientação descritiva de como o pesquisador realizar a solicitação de animais para uso experimental no biotério, que deve estar de acordo com a licença e a previsão de uso de cada semestre.

- POP – Entrega e Recebimento dos Animais

Descrição do procedimento de como e quando ocorre a entrega de animais pelo centro de criação e de como realizar o recebimento destes animais solicitados pelos colaboradores do biotério.

- POP – Identificação das Gaiolas e Animais

Determinação de como identificar as gaiolas, através do preenchimento de etiqueta padronizada e as formas recomendadas de identificar os animais, conforme necessidade dos experimentos.

- POP – Acondicionamento dos Animais nas Gaiolas e Gabinetes

Descrição de como os animais são acondicionados nas gaiolas e também como dispor as gaiolas nos gabinetes ventilados.

- POP – Retirada dos Animais da Sala

Procedimento descritivo da forma de retirada dos animais da sala do biotério.

- POP – Saída dos Animais do Campus

Como proceder quando for necessário sair com animais do campus.

- POP – Descarte de Materiais e Insumos Contaminados

Os materiais que tiverem contato com animais contaminados ou infectados devem ter um procedimento detalhado para seu descarte, este POP descreve a orientação necessária para realizar o descarte destes materiais e insumos.

- POP – Descarte de Carcaças

A geração de resíduos biológicos como no caso carcaças de animais e peças anatômicas deve seguir as orientações deste procedimento, este tipo de resíduo segue a legislação nacional para descarte de resíduos.

- POP – Eutanásia

O procedimento de eutanásia determina as formas de realização aceitáveis e aceitáveis sob restrição deste procedimento no qual devemos agir humanitariamente

e com respeito aos animais.

- POP – Níveis de Biossegurança

Dependendo dos riscos biológicos envolvidos nos experimentos com animais do biotério, devemos respeitar a lei nacional de biossegurança. Neste procedimento estão descritos os níveis de biossegurança, conforme os agentes patogênicos, e regras de conduta a serem adotadas para minimizar os riscos expostos.

- POP – Sinalizações de Riscos

Este procedimento apresenta as sinalizações de riscos a serem usadas pelo biotério de experimentação.

- POP – Treinamento - Utilização e Manutenção dos Animais

Descrição do treinamento obrigatório das normas e procedimentos para usuários e colaboradores do biotério.

- POP – Treinamento - Básico para Atividade Experimental

Este procedimento detalha o treinamento básico que devem ser aplicado aos alunos e colaboradores do laboratório que pretendem trabalhar com animais de experimentação.

- POP – Vacinação

Após o levantamento das necessidades de prevenção a possíveis infecções expostas no trabalho do laboratório, o POP em questão estabelece as vacinações obrigatórias para os colaboradores que trabalham envolvidos com os agentes específicos.

- POP – Autorização para acesso as instalações

O procedimento de autorização de acesso descreve o sistema adotado para o controle de acesso de pessoal as instalações do biotério.

- POP - Uniformes, Paramentação e EPI

Os equipamentos de proteção individual de uso obrigatório estão relacionados neste procedimento e também as simbologias utilizadas para sinalização. Os uniformes e paramentações usadas são descritas neste procedimento.

- POP - Descarte de EPI

Após o uso correto do EPI este deve ser descartado de acordo com descrição deste procedimento.

- POP – Desinfecção de ambientes

Este procedimento descreve detalhadamente os processos de desinfecções

aplicados no biotério, também determina as suas periodicidades e produtos utilizados nas desinfecções das instalações do biotério.

- POP – Recomendações gerais

Este procedimento detalha as situações extraordinárias ocorridas no biotério e determina as recomendações gerais com os animais e condutas nas instalações do biotério de experimentação.

- POP – Plano de Emergência

O biotério trata-se de um ambiente que apresenta riscos, para que haja um planejamento de providências a serem tomadas diante de situações de emergência, sendo de grande importância, este procedimento está em elaboração.

- POP – Contenção animal

Para que usuários e colaboradores do biotério aprendam a contenção correta dos animais este procedimento descreve as maneiras ideais de se conter o animal, sem proporcionar sofrimento ao animal e que dê segurança ao manipulador.

- POP – Certificado de Qualidade em Biossegurança – CQB

Quando os experimentos utilizarem organismos geneticamente modificados, estes devem obter a certificação de biossegurança, neste procedimento tem a orientação necessária ao pesquisador para obtenção desta licença.

4.3.2 Modelo de POP Utilizado

O modelo de POP escolhido é utilizado na Garantia da Qualidade do Instituto de Tecnologia em Fármacos – Farmanguinhos. Neste modelo contém o título, a logomarca da empresa, a numeração conforme o procedimento de controle de documentação, sua data de emissão e data da próxima revisão a ser feita. Constatam também os nomes e assinaturas dos colaboradores que participaram da elaboração, análise crítica e aprovações da chefia do laboratório e do setor de garantia de qualidade da empresa. A Figura 5 ilustra a formatação utilizada como modelo para elaboração dos POP.

Figura 7 – Modelo de Procedimento Operacional Padrão (POP) utilizado.

		PROCEDIMENTO OPERACIONAL PADRÃO		FAR – 25. BEX. 001/00	
Título: Eutanásia					
Emissão: ___/___/___			Próxima Revisão: ___/___/___		
Elaboração (Núcleo de Biotério): ___/___/___			Análise Crítica (Lab. Farmacologia): ___/___/___		
Aprovação (Lab. Farmacologia): ___/___/___			Aprovação (Garantia da Qualidade): ___/___/___		
<p>1. OBJETIVO</p> <p>Orientar e padronizar os métodos aceitáveis para execução da eutanásia nos animais de experimentação, seguindo preceitos éticos, científicos e técnica regulamentada, em conformidade com as legislações vigentes no país.</p>					
<p>2. CAMPO DE APLICAÇÃO</p> <p>Aplica-se aos animais de experimentação do biotério do laboratório de farmacologia aplicada, e deve ser realizado sob supervisão e/ou execução do médico veterinário responsável técnico pelo biotério de experimentação ou por colaboradores que tenham envolvimento com os animais de laboratório e possuam treinamento e habilitação para este procedimento.</p>					
<p>3. RESPONSABILIDADES</p> <p>3.1. Elaboração: Núcleo de Biotério 3.2. Análise Crítica: Laboratório de Farmacologia Aplicada 3.3. Aprovação: Laboratório de Farmacologia Aplicada e Garantia da Qualidade 3.4. Treinamento: Núcleo de Biotério 3.5. Implementação: Laboratório de Farmacologia Aplicada</p>					
<p>4. CONDIÇÕES GERAIS</p> <p>4.1. Introdução</p> <p>A eutanásia é um procedimento necessário nos casos em que o bem-estar animal estiver comprometido de forma irreversível, sendo um meio de eliminar a dor ou o sofrimento dos animais, os quais não podem ser controlados por meio de analgésicos, de sedativos ou de outros tratamentos ou ao término de atividades científicas nas quais o animal é objeto, devidamente aprovadas pela Comissão de Ética para o Uso de Animais (CEUA-FIOCRUZ).</p> <p>4.2. Princípios Básicos dos Métodos de Eutanásia:</p> <ol style="list-style-type: none"> Elevado grau de respeito; Ausência ou redução máxima de desconforto e dor nos animais; Busca da inconsciência imediata seguida de morte; Ausência ou redução máxima do medo e da ansiedade; Segurança e irreversibilidade; Ausência ou mínimo impacto ambiental; Ausência ou redução máxima de risco aos presentes durante o procedimento; e Ausência ou redução máxima de impactos emocionais e psicológicos negativos no operador e nos observadores. 					
<div style="border: 1px solid black; padding: 2px; display: inline-block;">Página 1 de 3</div>					

4.4 Instruções de Trabalho

Foi feito um levantamento dos equipamentos utilizados no Núcleo de Biotério, diante desta listagem foram elaboradas as instruções de trabalho para cada equipamento. Este documento ficará disponível junto ao equipamento correspondente para que seja um documento de fácil acesso ao operador no momento de realizar a operação com o mesmo. Desta forma todos executam a tarefa de mesma maneira evitando o erro e garantindo a qualidade da operação. Na Tabela 9 abaixo estão relacionados os equipamentos e as instruções de trabalho elaboradas para cada equipamento correspondente.

Tabela 3 – Lista Mestra de Instruções de Trabalho (IT).

<i>LISTA MESTRA DE INSTRUÇÕES DE TRABALHO (IT)</i>		
NÚMERO	DESCRIÇÃO	STATUS
MAN.IT BEX.00 /00	Autoclave 1 - Esterilização	Análise Crítica
MAN.IT BEX.01 /00	Autoclave 2 - Descontaminação	Análise Crítica
MAN.IT BEX.02 /00	Estufa de Secagem	Elaboração
MAN.IT BEX.03 /00	Gabinete Ventilado	Análise Crítica
MAN.IT BEX.04 /00	Balança de precisão	Análise Crítica
MAN.IT BEX.05 /00	Termohigrômetro	Elaboração
MAN.IT BEX.06 /00	Câmara de Dióxido de Carbono	Análise Crítica
MAN.IT BEX.07 /00	Freezer 1 - Carcaças contaminadas	Elaboração
MAN.IT BEX.08 /00	Freezer 2 - Carcaças descontaminadas	Elaboração
MAN.IT BEX.09 /00	Sistema de Purificação da Água	Elaboração

4.4.1 Modelo de IT Utilizado

O modelo segue os padrões de documentação da Garantia da Qualidade de Farmanguinhos. Neste modelo contém além dos itens essenciais de cabeçalho, como numeração, título e assinaturas, a instrução correta de operar o equipamento em questão. Para facilitar o entendimento e operacionalidade utilizou-se de imagens junto às instruções de trabalho. A Figura 6 apresenta o modelo de IT utilizado.

Figura 8 – Modelo de Instrução de Trabalho (IT) adaptado da Garantia da Qualidade de Farmanguinhos.

		IT - INSTRUÇÃO DE TRABALHO	
Título: Câmara de Dióxido de Carbono			
MAN – IT BEX N° 00/00		Data de Emissão: ____/____/____	
Versão Original: ____/____/____		Data de Próxima Revisão: ____/____/____	
Elaboração (Setor): ____/____/____		Análise Crítica (Setor): ____/____/____	
Aprovação (Setor): ____/____/____		Aprovação (Setor): ____/____/____	

1. OBJETIVO
Estabelecer a instrução de trabalho para o uso correto da câmara de dióxido de carbono localizada dentro do laboratório de Farmacologia Aplicada e utilizada para realizar a eutanásia dos animais de experimentação.

2. CAMPO DE APLICAÇÃO
Aplica-se aos animais de experimentação do biotério do laboratório de farmacologia aplicada, e deve ser realizado sob supervisão e/ou execução do médico veterinário responsável técnico pelo biotério de experimentação ou por colaboradores que tenham envolvimento com os animais de laboratório e possuam treinamento e habilitação para este procedimento.

3. RESPONSABILIDADES

- 3.1. Elaboração: Núcleo de Biotério
- 3.2. Análise Crítica: Laboratório de Farmacologia Aplicada
- 3.3. Aprovação: Laboratório de Farmacologia Aplicada e Garantia da Qualidade
- 3.4. Treinamento: Núcleo de Biotério
- 3.5. Implementação: Laboratório de Farmacologia Aplicada

4. CONDIÇÕES GERAIS
A câmara de dióxido de carbono é um equipamento de uso exclusivo para a realização de eutanásia em roedores (camundongos e ratos).

Descrição do equipamento:

EB 248 - Câmara de CO2 para Roedores Média

Características Técnicas

Equipamento confeccionado em acrílico cristal 5 mm.	Volume aprox.: 45 Litros.
Estrutura de alumínio anodizado (Perfilado em "F").	Taxa de fluxo ideal: 0,0 L/minuto.
Medidas (C x L x A) em mm: 400 x 320 x 350.	Quantidade de animais (ratos): até 6 por seção.
Peso: 4 kg.	Quantidade de animais (camundongos): até 18 por seção.

A câmara não é hermética, diminuindo os riscos de acidentes.
O escape de gás se dá pela válvula de escape e pela abertura da câmara.

Além da câmara para o seu funcionamento é necessária a utilização de cilindro de dióxido de carbono que abasteça a câmara.
Este cilindro é fornecido por empresa cadastrada e sua reposição ocorre conforme o uso e necessidade.
O cilindro de dióxido de carbono é acondicionado em abrigo apropriado localizado na área externa do laboratório.

Funcionamento da câmara de dióxido de carbono para realização de eutanásia dos animais:

- Primeiramente abre-se o fluxo de dióxido de carbono girando o registro (1) no sentido horário.
- Verifica-se a pressão de gás fornecida conforme o valor demonstrado no manômetro (2), a pressão ideal para uso é em torno de 2 Kgf.
- Após, abre-se o registro (3) para liberar o gás até o registro (4) da câmara que deve estar fechado.
- Desloca-se a tampa de abertura da câmara para que possam ser acondicionadas as gaiolas dentro. (Capacidade: 1 a 4 gaiolas pequenas).
- Acondicionadas as gaiolas com os animais, fecha-se a tampa e em seguida faz-se a liberação do gás para câmara abrindo o registro (4), girando o no sentido anti-horário.
- Após 3 minutos de fluxo de gás, fecha-se o registro (4) e aguarda-se a parada respiratória dos animais.
- Assim que verificada a parada respiratória destes animais, estes são auscultados para verificação e confirmação da parada cardíaca para a determinação de sua morte.
- Retira-se a(s) gaiola(s) da câmara e faz-se o fechamento dos registros da seguinte ordem: primeiro fecha-se o registro (1) de entrada de gás no manômetro, depois fechar o registro (3) e em seguida libera-se o gás restante na mangueira abrindo o registro (4) e feche o em seguida.
- Após a utilização da câmara, fazer a higienização da mesma e mantenha-a limpa.

IMAGENS



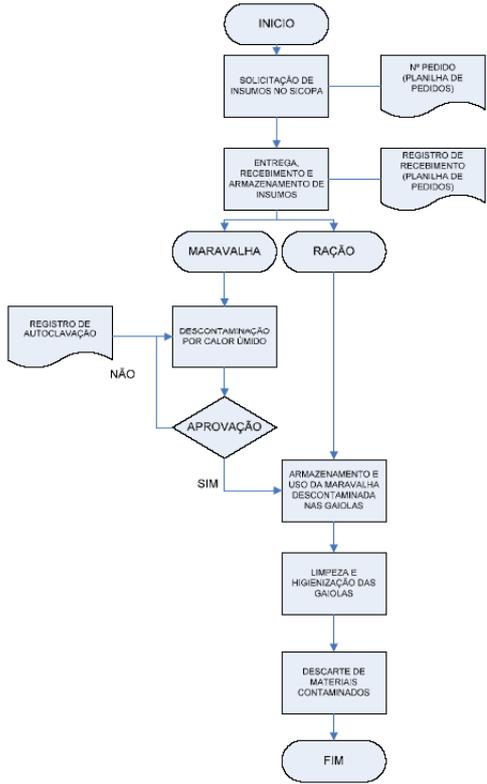
Página 1 de 1

4.5 Fluxogramas de Trabalho

Os fluxos de trabalhos necessários para o uso e a manutenção dos animais no biotério de experimentação relacionados à cima, foram necessários para a identificação dos processos e registros que devem ser padronizados. Desta forma podemos mapear os setores onde os procedimentos devem ser desenvolvidos.

Figura 9 – Modelo de Fluxograma adaptado da Garantia da Qualidade de Farmanguinhos.

	FLUXOGRAMA	FAR – 25. BEX. 001/00
Título: INSUMOS		
Emissão: ___/___/___	Próxima Revisão: ___/___/___	
Elaboração (Núcleo de Biotério): ___/___/___ André Nunes de Sales	Análise Crítica (Lab. Farmacologia): ___/___/___ Mariana Souza	
Aprovação (Lab. Farmacologia): ___/___/___ Maria das Graças Henriques	Aprovação (Garantia da Qualidade): ___/___/___ Denise	



1. HISTÓRICO DE REVISÕES

Nº DA REVISÃO	DATA	ITEM ALTERADO	DESCRIÇÃO DA ALTERAÇÃO	RESPONSÁVEL PELA ALTERAÇÃO	JUSTIFICATIVA
00	00/00/0000				

Página 1 de 1

Este é o modelo de fluxograma utilizado no biotério conforme a documentação padronizada pelo Departamento de Garantia da Qualidade de Farmanguinhos. Esta documentação depois de revisada e aprovada pelo Laboratório de Farmacologia Aplicada e pela Garantia da Qualidade ficará disponível aos colaboradores envolvidos nas atividades descritas como forma de orientação para executar os processos.

4.6 Resultados obtidos após a adoção dos Novos Procedimentos Operacionais

Após adotados alguns procedimentos estabelecidos no levantamento das necessidades do biotério, foram percebidos os resultados que estão apresentados a seguir.

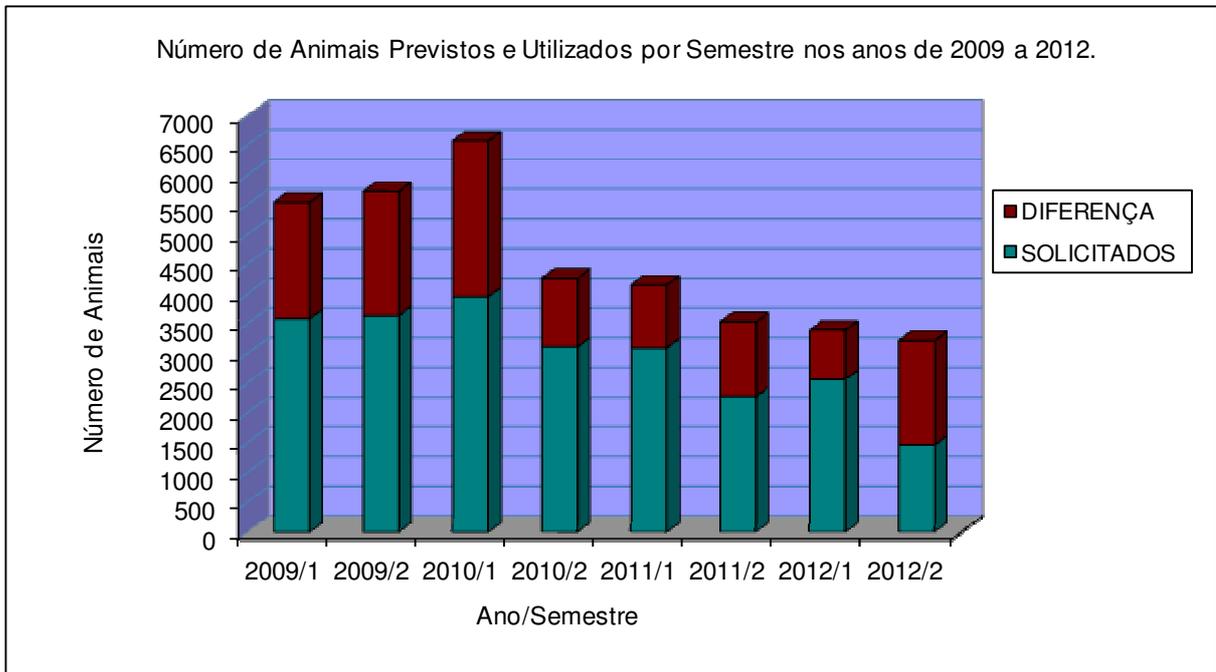
4.6.1 Programa de monitoramento do bem-estar dos animais

4.6.1.1 Prática dos 3 R

Com o controle do uso de animais a partir do 2º semestre do ano de 2010 e elaboração mais criteriosa da previsão de uso enviada ao CECAL pode-se verificar a prática de um dos conceitos dos 3 R, a redução (ou *reduction*).

Observa-se no gráfico abaixo que ao longo dos anos de 2009 e 2012 houve uma redução do número de animais utilizados por semestre com proporcional redução da diferença no número de animais previstos e realmente utilizados ou solicitados.

Gráfico 1 – Uso de animais por semestre no período do ano de 2009 ao ano de 2012 em Farmanguinhos.



Neste gráfico podemos verificar que no ano de 2009 utilizavam-se 3.615 animais por semestre com uma previsão de uso de 5.658 animais. No ano de 2011 a previsão de uso foi de 3.858 animais a serem utilizados e somente foram solicitados para uso, 2.693 animais. Com isso podemos constatar uma diferença no número de animais usados nos experimentos, nos anos de 2009 e 2011, de 1.800 animais, o que significa uma redução de 31,8% no número de animais não utilizados pelo número de animais previstos.

Ainda, pode-se constatar na interpretação deste gráfico, uma redução na diferença de animais previstos e realmente utilizados, gerando uma melhoria no uso racional destes animais, pois isso determina que menos animais sejam criados e depois não sejam utilizados. Em 2009 foi previsto que seriam utilizados 5.535 animais. Entretanto, somente 3.590 foram realmente solicitados, tendo uma diferença de 35,14% do número de animais não utilizados da previsão do primeiro semestre de 2009. Esta diferença diminuiu no primeiro semestre do ano de 2011, no qual a porcentagem de animais não utilizados do número previsto para uso no semestre foi de 25,32%, demonstrando mais uma vez o uso mais racional dos animais de experimentação.

Apesar da redução do número de animais utilizados, não houve redução na produtividade do grupo de pesquisa, que inclui formação de alunos, publicação de artigos científicos e aprovação de projetos por agências de fomento nacionais. Ainda, não houve mudança no número de licenças para uso de animais de laboratório. Isto confirma que o uso de animais de laboratório neste período, foi mais racional e controlado, evitando os desperdícios e a repetição dos experimentos. Atualmente o laboratório possui 4 licenças de uso de animais em pesquisa, certificado pela CEUA-FIOCRUZ, o mesmo número de licenças até o ano de 2012.

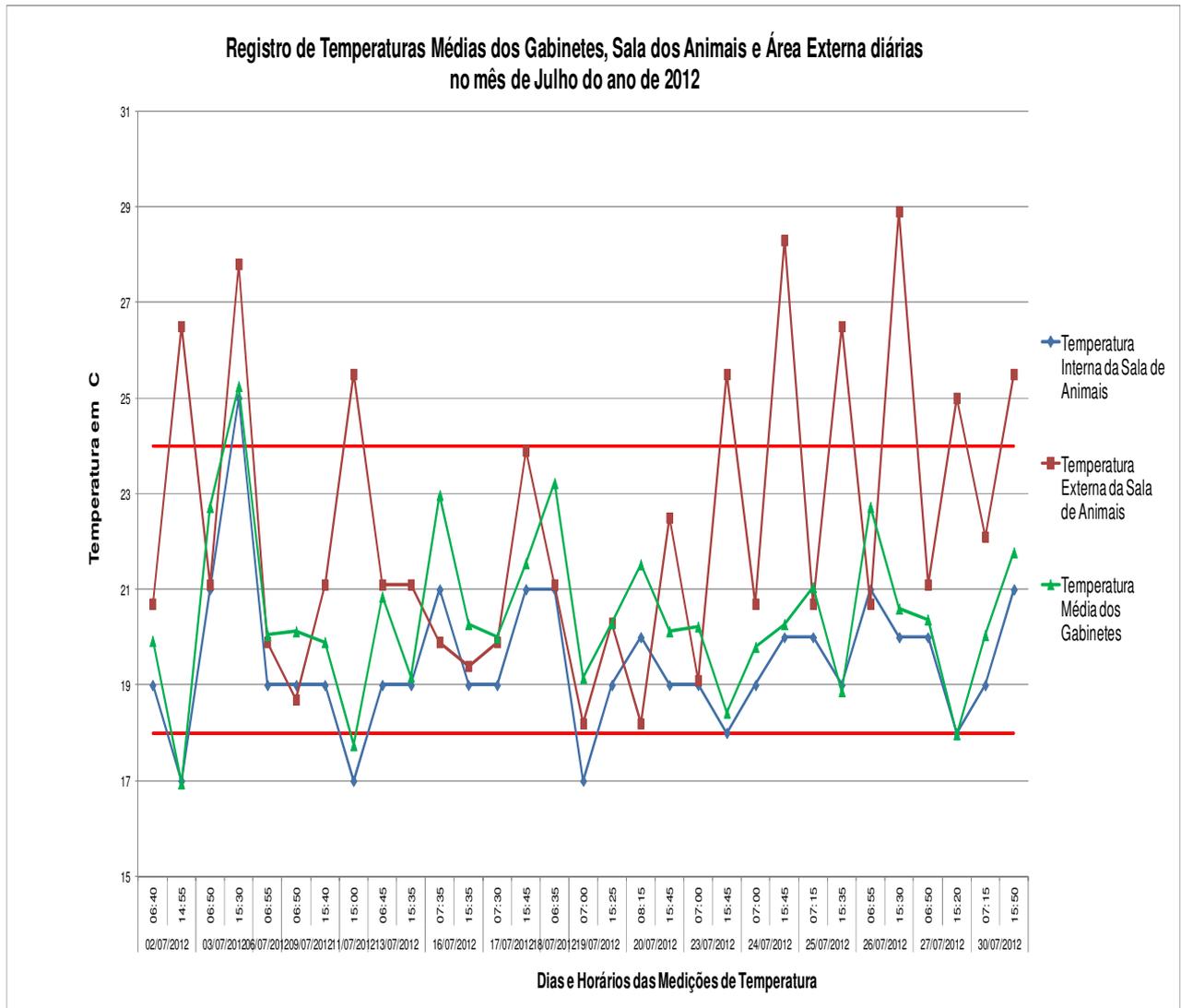
4.6.1.2 Monitoramento da Temperatura e Umidade do Ambiente

O monitoramento da temperatura e umidade da sala de animais, área externa do prédio e de cada gabinete foi feito através do uso de termohigrômetros, sendo a temperatura e umidade registradas individualmente, duas vezes ao dia, nos dias úteis. Este programa de monitoramento dos parâmetros necessários para a uma boa manutenção do bem-estar animal iniciou no segundo semestre do ano de 2012. Com uso de termohigrômetros, foram mensuradas as temperaturas e umidade relativa da sala, da área externa e de cada gabinete, duas vezes ao dia, de segunda a sexta-feira, no ano de 2012.

A seguir demonstramos o gráfico das medições feitas durante o período do mês de Julho de 2012. O mês de julho foi escolhido por ser o mês seguinte ao da implantação do monitoramento, em junho, e por possuir os dados já computados. Podemos encontrar alterações de comportamento da temperatura e umidade nos outros períodos do ano, porém, este reflete como está sendo feito o monitoramento implantado e estabelece os parâmetros a serem observados nos outros períodos.

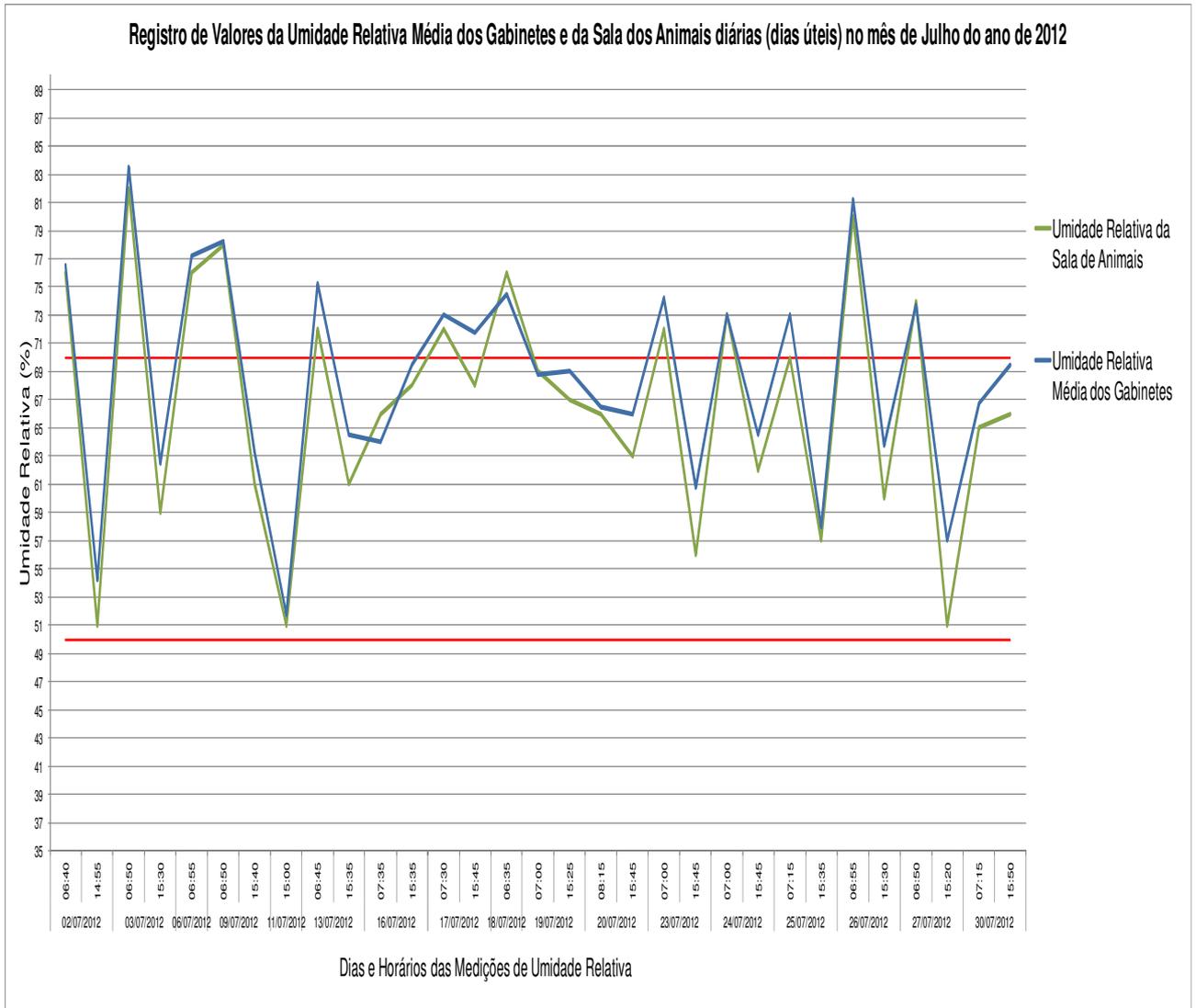
A seguir estão demonstrados os gráficos do Monitoramento da Temperatura Média e Umidade Relativa dos interiores dos gabinetes onde ficam acondicionadas as gaiolas dos animais, da sala onde estão localizados os gabinetes e da temperatura externa às instalações.

Gráfico 2 – Medições de Temperatura do mês de Julho de 2012 no biotério de Farmanguinhos.



Analisando o gráfico anterior podemos concluir que a temperatura média dos gabinetes nos dias úteis de julho de 2012 permaneceu dentro da faixa ideal esperada, entre 18 e 24°C, conforme temperatura ambiental de conforto para camundongos. Para o controle da temperatura ambiente da sala dos animais são utilizados dois aparelhos condicionadores de ar do tipo “split” que funcionam alternadamente. O COBEA (2003) recomenda que a temperatura de conforto para camundongos seja de 18 a 26°C. A edição do ano de 2010 do *Guide for the Care and Use of Laboratory Animals* estabelece que a temperatura ambiental para camundongos seja de 20 a 26°C, estas foram referências usadas para estabelecer a média de temperatura a ser monitorada.

Gráfico 3 – Medições de Umidade Relativa do mês de Julho de 2012 no biotério de Farmanguinhos.



Quanto à umidade relativa ambiente, esta deve permanecer entre $60 \pm 10\%$, o que pode ser observado no gráfico é que a umidade neste período do ano, mês de julho, teve um aumento observado e medido em algumas horas dos dias. Para que seja possível fazer o controle desta variação de umidade, faz-se necessária a utilização de desumidificadores de ar. Como forma de manutenção da umidade utilizamos no condicionador de ar no módulo “dry” e isto faz com que a umidade seja retirada pelo aparelho, reduzindo a umidade nos casos de aumento que podem provocar desconforto aos animais. A *National Research Council* (2010) considerada a faixa de 30 e 70% de umidade relativa aceitável para a maioria dos mamíferos, sendo esta a base para definir o parâmetro a ser utilizado.

4.7 Recursos Humanos

4.7.1 Descrição dos Cargos e Funções dos Colaboradores do Biotério

As definições de cargos e funções dos colaboradores do Núcleo de Biotério facilitam o entendimento das responsabilidades e deveres de cada cargo exercido. Estes cargos estão definidos segundo a Resolução Normativa nº6 do CONCEA que institui a figura do coordenador e do responsável técnico do biotério.

Neste momento o responsável técnico pelo biotério exerce também a função de coordenador de biotério, acumulando as responsabilidades junto ao Laboratório de Farmacologia Aplicada e junto ao CRMV-RJ.

Tabela 4 – Descrição de Cargo e Funções do Coordenador de Biotério.

CARGO:
Coordenador de Biotério
CARGO DO SUPERIOR IMEDIATO:
Chefe do Laboratório de Farmacologia Aplicada
RESPONSABILIDADES:
Profissional com comprovado conhecimento na ciência de animais de laboratório, apto a gerir a unidade visando ao bem-estar e à qualidade na manutenção dos animais do biotério.
PRINCIPAIS ATRIBUIÇÕES:
Coordenação da manutenção dos animais do biotério. Controle de insumos e materiais para uso no biotério. Controle e Registro das Documentações.
CONHECIMENTOS:
Curso superior na área da saúde (Biologia, Veterinária, Biomedicina, Farmácia, Medicina).
OUTROS CONHECIMENTOS:
Curso de especialização nas áreas de ciências em animais de laboratório, boas práticas laboratoriais ou biossegurança.
CARACTERÍSTICAS COMPORTAMENTAIS:
Comprometimento e Responsabilidade com o trabalho e com a unidade. Capacidade de liderança gerencial, segurança e pró-atividade. Flexibilidade e Agilidade na tomada de decisões e de resolução de problemas. Clareza de expressão em público.

O coordenador do biotério deve ser um profissional que possua conhecimentos comprovados em ciências de animais de laboratório e que assim esteja apto a exercer as funções de gerenciamento da unidade garantindo o bem-estar e a qualidade de manutenção dos animais no biotério.

O responsável técnico pelo biotério deve ser obrigatoriamente um médico veterinário que esteja com o registro atuante junto ao CRMV do estado onde o estabelecimento se encontra. Este profissional deve possuir conhecimentos, capacitação e atualização na área de ciência em animais de laboratório.

Tabela 5 – Descrição do Cargo e Funções do Responsável Técnico pelo Biotério.

CARGO:
Responsável Técnico pelo Biotério – Médico Veterinário
CARGO DO SUPERIOR IMEDIATO:
Chefe do Laboratório de Farmacologia Aplicada
RESPONSABILIDADES:
Médico Veterinário com registro ativo no Conselho Regional de Medicina Veterinária da Unidade Federativa do estabelecimento e deverá assistir aos animais em ações voltadas para o bem-estar e cuidados veterinários.
PRINCIPAIS ATRIBUIÇÕES:
Responsabilidade pela manutenção, saúde e bem-estar dos animais do Biotério; Prestar atendimentos e serviços específicos da Medicina Veterinária para animais de laboratório, tais como clínica de rotina, emergência, patologia e reprodução; Desenvolver ações de Medicina Veterinária preventiva; Realizar diagnósticos, tratamentos e controle de epizootias e enzootias de animais de laboratório; Prestar assessoria em pesquisas que envolvem animais de laboratório; Ter conhecimentos das leis específicas e regulamentos relacionados ao uso de animais em experimentação; Estar atualizado quanto ao conhecimento de zoonoses, biossegurança e normas de segurança ambiental; Ter pleno conhecimento de todas as normas de trabalho relativas aos animais de laboratório.
CONHECIMENTOS:
Curso superior em Medicina Veterinária.
OUTROS CONHECIMENTOS:
Curso de especialização nas áreas de ciências em animais de laboratório, boas práticas laboratoriais ou biossegurança.
CARACTERÍSTICAS COMPORTAMENTAIS:
Comprometimento e Responsabilidade com o trabalho e com a unidade. Capacidade de liderança gerencial, segurança e pró-atividade. Flexibilidade e Agilidade na tomada de decisões e de resolução de problemas. Clareza de expressão em público.

Os outros dois cargos são dos colaboradores de apoio necessários para o desenvolvimento das atividades de manutenção do biotério de experimentação. Pretendemos criar o cargo de assistente de biotério conforme os requisitos apresentados anteriormente que hoje é classificado como auxiliar de biotério, porém este colaborador possui curso superior podendo exercer as funções de assistente.

Tabela 6 – Descrição do Cargo e Funções do Assistente de Biotério.

CARGO:
Assistente de Biotério
CARGO DO SUPERIOR IMEDIATO:
Responsável Técnico pelo Biotério
RESPONSABILIDADES:
Profissional com comprovado conhecimento na ciência de animais de laboratório, apto a prestar assistência aos pesquisadores nos protocolos experimentais e atividades voltadas para o bem-estar e cuidados dos animais.
PRINCIPAIS ATRIBUIÇÕES:
Assistência ao Médico Veterinário para os cuidados com os animais do biotério. Realização de ações para analgesia, anestesia e eutanásia dos animais, sob orientação do Médico Veterinário. Controle e Registros do bem-estar dos animais do biotério.
CONHECIMENTOS:
Curso superior em Biologia, Medicina Veterinária ou Biomédicas.
OUTROS CONHECIMENTOS:
Curso de especialização nas áreas de ciências em animais de laboratório, boas práticas laboratoriais ou biossegurança.
CARACTERÍSTICAS COMPORTAMENTAIS:
Comprometimento e Responsabilidade com o trabalho e com a unidade. Clareza de expressão em público. Cuidados com o trato dos animais.

A demanda identificada nas atividades do laboratório justifica a criação do cargo de assistente de biotério, porém ainda não foi estabelecido no biotério. Sendo um cargo exercido por profissional com formação superior, este pode executar tarefas com maiores conhecimentos na área, realizando como principal atividade a assistência aos pesquisadores na realização dos experimentos com animais.

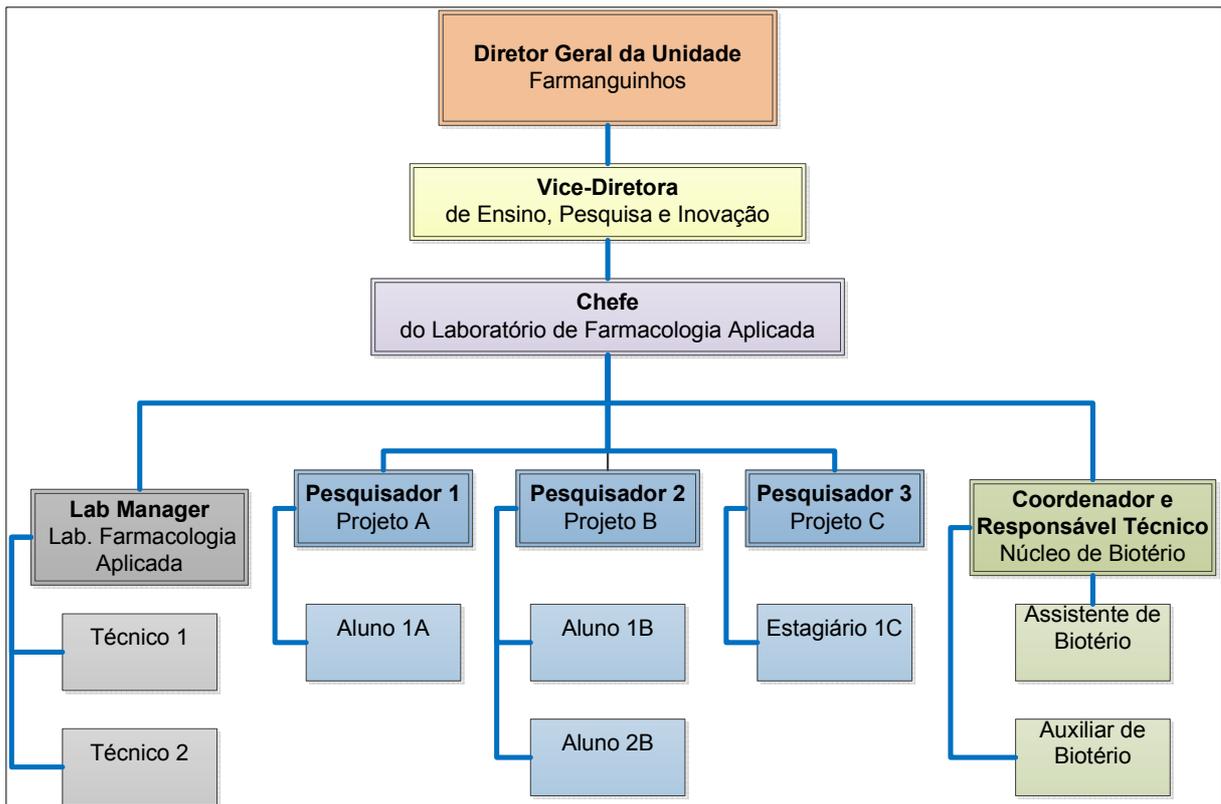
Tabela 7 – Descrição do Cargo e Funções do Auxiliar de Biotério.

CARGO:
Auxiliar de Biotério
CARGO DO SUPERIOR IMEDIATO:
Coordenador do Biotério
RESPONSABILIDADES:
Profissional com conhecimento na área de ciência de animais de laboratório, apto a executar as atividades necessárias para a manutenção dos animais do biotério.
PRINCIPAIS ATRIBUIÇÕES:
Executar as atividades operacionais necessárias para a manutenção dos animais do biotério. Registro e Monitoramento do bem-estar dos animais do biotério.
CONHECIMENTOS:
Curso de Ensino Médio.
OUTROS CONHECIMENTOS:
Curso nas áreas de bioterismo, boas práticas laboratoriais ou biossegurança.
CARACTERÍSTICAS COMPORTAMENTAIS:
Comprometimento, Disciplina e Responsabilidade. Cuidados com o trato dos animais.

4.7.2 Organograma

O organograma atualizado desde o Diretor da Unidade até o auxiliar e biotério ilustra como se comporta a hierarquia da unidade.

Figura 10 – Organograma do Núcleo de Biotério do Laboratório de Farmacologia Aplicada de Farmanguinhos.



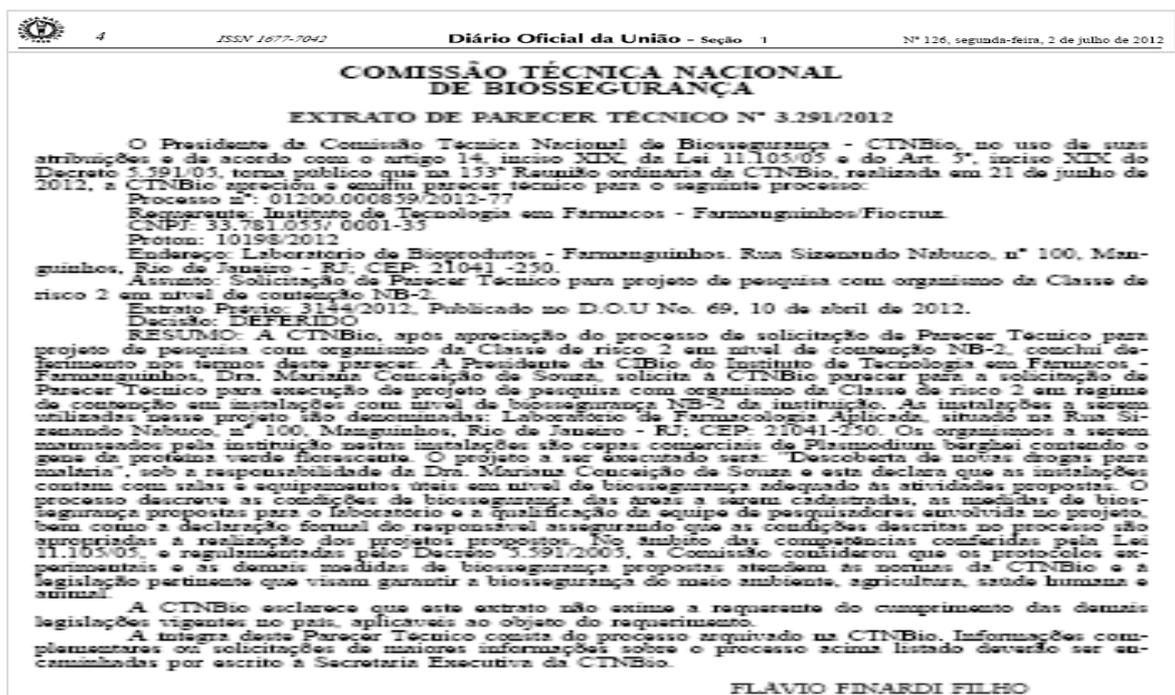
Além da definição de cargos e funções, para a melhoria da gestão dos recursos humanos, são promovidos treinamentos periódicos e obrigatórios. Semestralmente faz-se o treinamento de normas e regras a serem seguidas pelos usuários do núcleo de biotério (pesquisadores, alunos, estagiários e colaboradores). Desta maneira mantemos a utilização de conhecimentos na área e podemos cobrar aos usuários o cumprimento das regras, pois estas são de grande importância para que não ocorram falhas na gestão da qualidade no biotério.

4.8 Certificação do CTNBio – CQB Farmanguinhos

O Laboratório de Farmacologia Aplicada em 2011 elaborou um projeto de pesquisa e pretendia trabalhar com Organismos Geneticamente Modificados (OGM). Para que se trabalhe em contenção com OGM faz-se necessária a constituição de uma Comissão Interna de Biossegurança (CIBio) na Unidade e a partir desta comissão instituída junto ao CTNBio, esta unidade pode solicitar o Certificado de Qualidade em Biossegurança (CQB) à CTNBio. Para a concessão do CQB para unidade, esta deve elaborar um projeto de pesquisa com os detalhes de como irá conduzir as pesquisas com envolvimento de OGM.

Este processo de formação da comissão e elaboração dos projetos teve início em janeiro de 2012, quando dois pesquisadores elaboraram os projetos e foram feitas as adequações nas instalações para que fossem executadas as pesquisas com OGM. Foram feitas as sinalizações de riscos obrigatórias nas instalações e equipamentos do laboratório. Aquisição de equipamentos de proteção individual adequado ao trabalho. Adoção de procedimentos operacionais para evitar o risco de contaminações e fuga de animais. Após auditoria feita pelos inspetores do CTNBio de Brasília, as instalações do laboratório e do biotério foram certificadas e foi concedido o Certificado de Qualidade em Biossegurança – CQB de Farmanguinhos, conforme publicação abaixo:

Figura 11 – Imagem da publicação no Diário Oficial da União (D.O.U.) do CQB de Farmanguinhos.



4.9 Credenciamento do Biotério de Experimentação de Farmanguinhos no CONCEA

No cumprimento da exigência da Resolução Nº 03 do CONCEA, que institui que todas as instituições que criam, mantêm ou utilizam animais em ensino ou pesquisa científica devem proceder com o Credenciamento Institucional para Atividades com Animais em Ensino e Pesquisa (CIAEP). Este credenciamento é requerido ao CONCEA por meio do Cadastro de Instituições de Uso Científica de Animais (CIUCA).

Por se tratar de um biotério de experimentação e estar dentro de uma instituição de pesquisa que utiliza animais, o Biotério de Experimentação do Laboratório de Farmacologia Aplicada de Farmanguinhos efetuou seu credenciamento junto ao CONCEA em 22 de abril de 2013, conforme a declaração a seguir (Figura 9). Somente foi possível este credenciamento após o cadastro da CEUA-Fiocruz no CIUCA, pois esta Comissão é quem fiscaliza e é responsável pelo licenciamento dos protocolos experimentais da Fundação Oswaldo Cruz.

Figura 12 – Declaração do CONCEA para credenciamento no CIUCA.

	<p>MINISTÉRIO DA CIÊNCIA, TECNOLOGIA E INOVAÇÃO Conselho Nacional de Controle de Experimentação Animal - CONCEA</p> <p>Ano da Declaração: 2013 Data/Hora de envio da Declaração: Data/Hora da Impressão da Declaração: 22/05/2013 11:05:27</p>
Declaração	
<p>Declaro, para fins de obtenção/extensão do Credenciamento das Instituições para Criação ou Utilização de Animais em Ensino ou Pesquisa Científica (CIAEP), previsto na Lei Nº 11.794, de 8 de outubro de 2008, a ser emitido pelo Conselho Nacional de Controle de Experimentação Animal - CONCEA, que a(o) Biotério de Experimentação do Lab. de Farmacologia Aplicada - Farmanguinhos dispõe de infraestrutura adequada e pessoal técnico competente e apresenta</p> <p>compromisso de promover o aperfeiçoamento do(s) recurso(s) humano(s) envolvido(s) com atividades de uso de animais para fins de ensino ou pesquisa, para desenvolver com segurança atividades de criação, manutenção e experimentação de animais com fins de ensino e pesquisa científica.</p> <p>Declaro que as informações acima prestadas são verdadeiras.</p> <p>(Declaração feita em observância aos arts. 297 a 299 do Código Penal Brasileiro.)</p>	
 André Nunes de Sales Assinatura do Coordenador da Instalação Animal	
<p>Dr. André Nunes de Sales Médico Veterinário CRMV-RJ 08403</p>	

4.10 Cadastro de Pessoa Jurídica junto ao Conselho Regional de Medicina Veterinária (CRMV) e Anotação de Responsabilidade Técnica (ART)

Segundo a Resolução Nº 592, do CFMV do ano de 1992, que obriga ao cadastro de pessoa jurídica junto ao Conselho Regional de Medicina Veterinária, ao qual corresponde ao estado onde o estabelecimento está localizado, as instituições que mantenham animais, com finalidade de ensino e/ou pesquisa. Portanto o biotério de experimentação do laboratório por estar situado dentro de uma instituição que mantém animais para pesquisa, este deve ter o cadastro de pessoa jurídica ao CRMV-RJ, conselho do estado correspondente.

A Figura 10, o Certificado de Regularidade de Pessoa Jurídica, demonstra que o Biotério de Experimentação do Laboratório de Farmacologia Aplicada fez este cadastro no dia 3 de maio de 2013 e neste mesmo documento encontra-se a designação do médico veterinário responsável técnico pelo biotério.

Figura 13 – Certificado de Regularidade de Pessoa Jurídica do CRMV-RJ.

Serviço Público Federal CONSELHO REGIONAL DE MEDICINA VETERINÁRIA DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO CERTIFICADO DE REGULARIDADE DE PESSOA JURÍDICA		
1 - RAZÃO SOCIAL FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ	2 - CRMV - RJ Nº RJ-10487-PJ	
3 - NOME FANTASIA INSTITUTO DE TECNOLOGIA EM FARMACOS		
4 - ENDEREÇO RUA SIZENANDO NABUCO, 100		
5 - BAIRRO MANGUINHOS	6 - CEP 21041-250	7 - MUNICÍPIO / UF RIO DE JANEIRO - RJ
8 - CNPJ Nº 33.781.055/0016-11		
9 - NOME ANDRE NUNES DE SALES	10 - CRMV - RJ Nº RJ-08403-VP	
11 - DESCRIÇÃO DAS ATIVIDADES CONSTANTE DO OBJETIVO SOCIAL PESQUISA E DESENVOLVIMENTO EXPERIMENTAL EM CIÊNCIAS FÍSICAS E NATURAIS/ FABRICAÇÃO DE MEDICAMENTOS ALOPÁTICOS PARA USO HUMANO		
Rio de Janeiro 03	de Maio	de 2013
		<i>Artur M</i> PRESIDENTE DO CRMV
Cícero Araújo Pinheiro CRMV-RJ Nº 3.562 Presidente		
VÁLIDO SOMENTE COM APRESENTAÇÃO DO COMPROVANTE DE PAGAMENTO DA ANUIDADE É OBRIGATÓRIO A FIXAÇÃO EM LOCAL VISÍVEL E DE FÁCIL ACESSO		

5 DISCUSSÃO

Como resultados deste trabalho primeiramente foram realizados o levantamento das atividades e o estado da arte do biotério. Este levantamento apresentou a avaliação do biotério de experimentação do laboratório no ano de 2010 e com isto foi gerado o Relatório de Avaliação que relacionou as conformidades e não conformidades, de acordo com critérios estabelecidos. Neste relatório foram apontadas também as ações corretivas a serem tomadas para solucionar as não conformidades encontradas. A avaliação dos riscos deve contemplar várias dimensões que envolvem os experimentos com animais, sejam elas relativas a procedimentos (boas práticas e POP), a infraestrutura (instalações físicas e equipamentos) ou a capacitação e qualificação das equipes (MS, 2010). Define-se como um processo sistemático de análise e documentação, a fiscalização das instalações laboratoriais, no qual os sistemas ou componentes de sistemas foram instalados, inspecionados, testados operacionalmente e verificados como conformes às normas nacionais e internacionais (OMS, 2004).

As instalações do biotério de experimentação de Farmanguinhos sofreram diversas adequações para melhor manutenção dos animais envolvidos nas pesquisas científicas. Estas instalações como não foram planejadas para determinado uso, apresentam riscos de contaminações cruzadas entre os fluxos de trabalho. O novo projeto das instalações do biotério de experimentação, que sugere um novo *layout* com fluxo unidirecional, evita a ocorrência ou a possibilidade de contaminações. No sistema mais simples de instalação, como usado no atual biotério do laboratório, que constitui um biotério convencional, a circulação de pessoas, de materiais limpos, de materiais contaminados e de outros materiais, é feita por um único corredor, o que pode propiciar contaminações. No novo projeto das instalações do biotério, o acesso e a saída das salas são separados, ou seja, passam a ocorrer por dois corredores independentes, havendo, portanto, maior nível de contenção possuindo melhor padrão sanitário, porém requer maior área física (CARDOSO, 2001). Os animais, utilizados na pesquisa, devem estar alojados em instalações construídas e destinadas para esse fim, as condições de alojamentos dos animais são fundamentais ao bem estar dos animais, à qualidade das pesquisas e também, à saúde e segurança das pessoas envolvidas (NRC, 2003).

Os Procedimentos Operacionais Padronizados são parte integrante de um sistema de qualidade bem sucedido, uma vez que fornecem aos colaboradores a informação descritiva de como realizar uma atividade operacional corretamente, além de facilitar a qualidade e robustez dos resultados. Os procedimentos padronizados podem ser catalisadores para impulsionar o desempenho e melhorar os resultados organizacionais. Estes documentos, que são base do sistema de gestão da qualidade, tornam-se um importante componente para garantir que a eficácia e a eficiência das atividades realizadas no biotério promovam a qualidade dos animais que os pesquisadores necessitam. Os procedimentos operacionais visam promover a segurança e a qualidade, sejam na pesquisa ou na produção. No trabalho em biotérios objetivam também o cuidado e o uso ético dos animais de laboratório (OHIO, 1999). Segundo Majerowicz (2008), as boas razões para utilização dos Procedimentos Operacionais Padronizados são: impedir erros sistemáticos na coleta e transferência de dados; orientar a maneira correta de executar o procedimento; servir como ferramenta de treinamento para novos colaboradores e posterior certificação; atender a regulamentações nacionais e internacionais de boas práticas; auxiliar na garantia da reprodutibilidade e rastreabilidade de ensaios experimentais e de controle. O objetivo do POP é manter o processo em funcionamento, através da padronização e minimização de ocorrência de desvios na execução da atividade, assegurando a garantia da qualidade.

Na elaboração do POP devem-se descrever as tarefas que fazem parte da rotina do trabalho, tomando alguns cuidados como: não copiar procedimentos de livros ou de outras organizações, pois cada processo possui suas particularidades; o executor do processo deve ser parte integrante da elaboração dos procedimentos, pois ele é o conhecedor do processo e sabe de suas características e deficiências; monitorar constantemente a aplicabilidade dos procedimentos, para assegurar se estão sendo seguidos de forma correta. A linguagem utilizada no POP deve ser simples e objetiva para o entendimento de todos, bem como a sua aplicação. É importante que o Procedimento tenha informações suficientes para que os colaboradores possam utilizá-lo como um guia, assim como, em caso de dúvida saber onde buscar mais informações ou a quem recorrer (GOUREVITCH; MORRIS, 2008).

Além dos procedimentos, os fluxogramas e as instruções de trabalho foram estabelecidos. A definição dos processos envolvidos nas atividades do biotério foi feita a partir da criação dos fluxogramas. A elaboração de fluxograma é uma técnica de mapeamento dos processos envolvidos que permite o registro de ações de algum tipo e pontos de tomada de decisão que ocorrem no fluxo real. É uma representação gráfica, que utiliza diagramas modelos, de um conjunto de atividades que são elaboradas utilizando uma sequência predefinida (SLACK, 1997).

Após a adoção de procedimentos padronizados podemos observar alguns resultados, como a implantação do Programa de Monitoramento do Bem Estar dos Animais, que promoveu a prática dos 3 R e os monitoramentos da temperatura e umidade do macro e do microambiente dos animais. O bem estar dos animais é essencial para obter qualidade nos resultados das pesquisas e ensino que utilizam animais e também necessário para garantir a saúde e segurança das pessoas envolvidas na manutenção destes animais (NRC, 2003).

O processo de adequação às novas legislações nacionais referentes a experimentação exigiu o cumprimento de requisitos legais, como a contratação do médico veterinário no cargo de responsável técnico pelo biotério. A formação da equipe de bioteristas com maior qualificação e especialização, e o incentivo a educação continuada e treinamento dos colaboradores, possibilitaram a melhoria no desempenho dos recursos humanos do biotério. Foi possível durante este processo identificar também a necessidade da criação de novos cargos para compor a equipe. É de suma importância que as pessoas envolvidas com animais de experimentação, sejam pesquisadores ou bioteristas, devem participar continuamente de atividades de ensino na área de ciências em animais de laboratório (AAALAC, COBEA, 2003).

Ainda como resultados foram apresentados neste trabalho a Certificação de Qualidade em Biossegurança de Farmanguinhos para trabalhar com organismos geneticamente modificados e agentes patogênicos; o Credenciamento Institucional para Atividades com Animais em Ensino e Pesquisa (CIAEP), através do CIUCA, sistema de cadastro junto CONCEA; e o cadastro de pessoa jurídica junto ao Conselho Regional de Medicina Veterinária do referente estado do estabelecimento. Para desenvolver projetos e atividades com OGM, as instituições devem constituir uma Comissão Interna de Biossegurança para que seja concedido o CQB (CTNBio, 2006). As instituições interessadas em realizar atividades e projetos que envolvam a

utilização de animais pertencentes ao filo Chordata, subfilo Vertebrata, exceto humanos, com finalidade de pesquisa científica devem requerer o CIAEP, junto ao CONCEA, por meio do CIUCA (CONCEA, 2011). Estão obrigadas a registro junto ao CRMV, correspondente ao estado do estabelecimento, as instituições que mantenham animais com finalidade de ensino e/ou pesquisa (CFMV, 1992).

Os resultados apresentados demonstram a importância no estabelecimento de padronização dos procedimentos operacionais do biotério. Com a implantação de um sistema de gestão da qualidade no biotério tem-se um melhor controle das atividades operacionais que devem ser realizadas para garantir o bem-estar aos animais e conseqüentemente maior confiabilidade e reprodutibilidade dos resultados experimentais.

6 CONCLUSÃO

Conforme apresentado neste trabalho, a implantação de um sistema de gestão da qualidade no biotério de experimentação, guiado pelo manual e procedimentos descritos, pode levar à garantia de qualidade sanitária e genética dos animais de laboratório envolvidos nos experimentos. Desta forma este manual poderá proporcionar a obtenção de resultados mais robustos com relação à reprodutibilidade e universalidade das pesquisas científicas.

Para que Farmanguinhos possa realizar suas pesquisas com animais de laboratório para a realização de estudos não clínicos de medicamentos em desenvolvimento é essencial obter animais de qualidade que garantam os resultados dos estudos *in vivo*. Portanto, se vê necessária à adequação do Núcleo de Biotério, responsável pela experimentação animal da unidade, estruturando uma instalação adequada à manutenção e controle da qualidade destas espécies envolvidas.

Com a implantação das orientações do manual podemos obter a confiabilidade nos estudos científicos, envolvendo os animais de experimentação do biotério de Farmanguinhos. A reprodutibilidade das técnicas científicas depende integralmente da padronização dos processos desenvolvidos no biotério para a manutenção e uso dos animais de laboratório.

Atualmente, as instalações do biotério estão sendo adequadas para a obtenção de um fluxo de trabalho unidirecional que evite a ocorrência de cruzamentos de fluxos e possíveis contaminações de materiais, pessoas, ambientes ou animais.

REFERÊNCIAS

AAALAC, Association for Assessment and Accreditation of Laboratory Animal Care Internacional. **Instructions for completing and submitting the Program Description**. Disponível em: <<http://www.aaalac.org/programdesc/instructions.cfm>>. Acesso em: 10 out. 2011.

AAALAC, COBEA. Association for Assessment and Accreditation of Laboratory Animal Care Internacional, Conselho Brasileiro de Experimentação Animal. **Manual sobre Cuidados e Usos de Animais de Laboratório**. National Academy Press, 2003. Disponível em: <<http://www.nap.edu/catalog/11441.html>>. Acesso em: 7 ago. 2011.

BAUMANS V. The Laboratory mouse. In: Poole T. **The UFAW handbook on the care and management of laboratory animals**. 7th ed. British: Blackwell Science, 2006. v.1, p.282-312.

BRASIL. CFMV. Resolução nº 592. Enquadra as entidades obrigadas a registro na Autarquia: CFMV - CRMVs, dá outras providências, e revoga as Resoluções nºs 80/72; 182/76; 248/79 e 580/91. **Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil**, Brasília, DF, 27 out. 1992. Disponível em: <http://cfmv.org.br/portal/legislacao/resolucoes/resolucao_592.htm>. Acesso em: 23 set. 2011.

BRASIL. CFMV. Resolução nº 714. Dispõe sobre procedimentos e métodos de eutanásia em animais, e dá outras providências. **Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil**, Brasília, DF, 21 jun. 2002. Disponível em: <http://cfmv.org.br/portal/legislacao/resolucoes/resolucao_714.pdf>. Acesso em: 30 set. 2012.

BRASIL. CFMV. Resolução nº 923. Dispõe sobre procedimentos e responsabilidades do Médico Veterinário e do Zootecnista em relação à biossegurança no manuseio de microorganismos e de animais domésticos, silvestres, exóticos e de laboratório, inclusive os geneticamente modificados, bem como suas partes, fluidos, secreções e excreções. **Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil**, Brasília, DF, 17 dez. 2009. Disponível em: <http://cfmv.org.br/portal/legislacao/resolucoes/resolucao_923.pdf>. Acesso em: 30 mar. 2012.

BRASIL. CFMV. Resolução nº 1000. Dispõe sobre procedimentos e métodos de eutanásia em animais. **Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil**, Brasília, DF, 17 mai. 2012. Disponível em: <http://cfmv.org.br/portal/legislacao/resolucoes/resolucao_1000.pdf>. Acesso em: 30 set. 2012.

BRASIL. CGEE. Centro de Gestão e Estudos Estratégicos. **Programa de ação para Biotérios**. São Paulo, 2003. 17 p.

BRASIL. CONCEA. Resolução nº 1. Dispõe sobre a instalação e o funcionamento das Comissões de Ética no Uso de Animais (CEUAs). **Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil**, Brasília, DF, 5 set. 2012. Disponível em: <http://www.mct.gov.br/upd_blob/0225/225405.pdf>. Acesso em: 10 jan. 2013.

BRASIL. CONCEA. Resolução nº 2. Altera dispositivos da Resolução Normativa nº 1, de 9 julho de 2010, que "Dispões sobre a instalação e o funcionamento das Comissões de Éticas no Uso de Animais (CEUAS)". **Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil**, Brasília, DF, 31 dez. 2010. Disponível em: <http://www.mct.gov.br/upd_blob/0214/214685.pdf>. Acesso em: 25 jan. 2012.

BRASIL. CONCEA. Resolução nº 3. Institui o Credenciamento Institucional para Atividades com Animais em Ensino ou Pesquisa – CIAEP; estabelece os critérios e procedimentos para requerimento, emissão, revisão, extensão, suspensão e cancelamento do credenciamento das instituições que criam, mantêm ou utilizam animais em ensino e pesquisa científica; altera ou revoga dispositivos da Resolução Normativa nº 1, de 9 de julho de 2010; e dá outras providências. **Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil**, Brasília, DF, 13 dez. 2011. Disponível em: <http://www.mct.gov.br/upd_blob/0218/218662.pdf>. Acesso em: 23 jan. 2012.

BRASIL. CONCEA. Resolução nº 4. Dispõe sobre a utilização do formulário unificado para solicitação de autorização para uso de animais em ensino e/ou pesquisa pelas Comissões de Ética no Uso de Animais - CEUAs e dá outras providências. **Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil**, Brasília, DF, 19 abr. 2012. Disponível em: <http://www.mct.gov.br/upd_blob/0220/220500.pdf>. Acesso em: 25 set. 2012.

BRASIL. CONCEA. Resolução nº 5. Baixa recomendação às agências de amparo e fomento à pesquisa científica, na forma prevista no art. 23 da Lei nº 11.794, de 8 de outubro de 2008. **Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil**, Brasília, DF, 18 jun. 2012. Disponível em: <http://www.mct.gov.br/upd_blob/0222/222017.pdf>. Acesso em: 25 set. 2012.

BRASIL. CONCEA. Resolução nº 6. Altera a Resolução Normativa nº 1, de 9 de julho de 2010, que "Dispõe sobre a instalação e o funcionamento das Comissões de Éticas no Uso de Animais (CEUA's)". **Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil**, Brasília, DF, 11 jul. 2012. Disponível em: <http://www.mct.gov.br/upd_blob/0222/222532.pdf>. Acesso em: 26 set. 2012.

BRASIL. CONCEA. Resolução nº7. Dispõe sobre as informações relativas aos projetos submetidos às Comissões de Ética no Uso de Animais – CEUAs a serem remetidas por intermédio do Cadastro das Instituições de Uso Científico de Animais – CIUCA. **Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil**, Brasília, DF, 17 set. 2012. Disponível em: <http://www.mct.gov.br/upd_blob/0223/223822.pdf>. Acesso em: 26 set. 2012.

BRASIL. CONCEA. Resolução nº 8. Dispõe sobre a prorrogação do prazo para envio do Relatório Anual de Atividades pelas Comissões de Ética no Uso de Animais – CEUAs. **Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil**, Brasília, DF, 28 set. 2012. Disponível em: <http://www.mct.gov.br/upd_blob/0222/222532.pdf>. Acesso em: 30 set. 2012.

BRASIL. INMETRO. Instituto Nacional de Metrologia, Normalização e Qualidade Industrial. **Norma NIT-DICLA-035**. Requisitos Gerais Para Laboratórios segundo os Princípios das Boas Práticas de Laboratório - BPL. Rio de Janeiro, set 2011.

BRASIL. INMETRO. Instituto Nacional de Metrologia, Normalização e Qualidade Industrial. CGCRE – Coordenação geral de Acreditação. **DOQ-CGCRE-023**. Orientações para a Atividade de Reconhecimento da Conformidade aos Princípios das Boas Práticas de Laboratório – BPL. Rio de Janeiro, out 2011.

BRASIL. Lei nº 11.105, de 24 de março de 2005. Estabelece normas de segurança e mecanismos de fiscalização de organismos geneticamente modificados – OGM e seus derivados. **Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil**, Brasília, DF, 28 mar. 2005.

BRASIL. Ministério da Ciência e Tecnologia. Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (Org.). **Jonas e seus amigos em VIVENDO E APRENDENDO - Ciência, Saúde e Animais de Laboratório**. Disponível em: <<http://www.eticanapesquisa.org.br/cartilha/>>. Acesso em: 10 set. 2011.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento do Complexo Industrial e Inovação em Saúde. **Classificação de Risco dos Agentes Biológicos**. Serie A. Normas e Manuais Técnicos. 2ª Ed. Editora do Ministério da Saúde, Brasília, 2010. Disponível em: <<http://www.saude.gov.br/editora>>. Acesso em: 5 set. 2011.

BRASIL. Presidência da República. Lei nº 11.794/08. 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 out. 2008b. Disponível em: <http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_Ato2007-2010/2008/Lei/L11794.htm#art27>. Acesso em: 1º out. 2010.

CARDOSO, C. V. P. **Classificação de Biotérios quanto à finalidade**. In: Animais de Laboratório: criação e experimentação. Rio de Janeiro: Editora Fiocruz, 2002. p. 29-31.

CARDOSO, T. A. O. **Biossegurança no manejo de animais em experimentação**. In: Oda L. M., Ávila S. Biossegurança em laboratórios de saúde pública. Brasília, 1998. p.11-4.

CEUA-FIOCRUZ. **Manual de Utilização de Animais**. 1ª Ed. Ministério da Saúde, Rio de Janeiro: FIOCRUZ, 2008.

CHORILLI, M.; MICHELIN, D. C.; SALGADO, H. R. N. **Animais de laboratório: o camundongo**. Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada, São Paulo, v. 28, n. 1, p.11-23, jul. 2007.

COBEA. **Princípios Éticos**. Disponível em : <http://www.cobea.org.br/index.php?option=com_content&view=article&id=102&Itemid=119> Acesso em: 10 fev. 2013.

CRUZ JÚNIOR, C. A. **Modelo de gestão em biotério convencional de produção de *rattus norvegicus* de instituição de ensino superior privada brasileira**. Universitas: Ciências da Saúde, Brasília, v. 1, n. 2, p.343-362, dez. 2003.

DAMY, S.B. et al. **Aspectos fundamentais da experimentação animal – Aplicações em cirurgia experimental**. Rev. Assoc. Med. Bras., São Paulo, v 56, n 1, p 103-111, 2010.

DANIELSKI, J. et al. **O uso de animais pelo ensino e pela pesquisa: prós e contras**. R. Eletr. de Com. Inf. Inov. Saúde. Rio de Janeiro, v5, n.1, p.72-84, mar. 2011.

GOLDENBERG, S. **Aspectos Éticos da Pesquisa com Animais**: Editorial. Acta Cirúrgica Brasileira, São Paulo, v. 15, n. 4, p.2, out. 2000.

GOUREVITCH, P.; MORRIS, E. **Procedimento operacional padrão: uma história de guerra.** São Paulo: Companhia das Letras, 2008.

JOHNS HOPKINS UNIVERSITY. **Use of experimental animals at Johns Hopkins University,** EUA, 2002. Disponível em: <<http://web.jhu.edu/animalcare/images/bluebook-jan2009revised.pdf>> Acesso em: 10 dez. 2013.

KIMURA, L. M. S. **Principais Zoonoses.** In: Animais de Laboratório: criação e experimentação. Rio de Janeiro: Editora Fiocruz, 2002. Cap. 24, p. 201-209.

LAINETTI, E. B. de F. **Análise Crítica para adequação física e implantação de novos procedimentos na Divisão de Animais de Laboratório do IPEN.** 2009. 148 f. Dissertação (Mestrado) - Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares, São Paulo, 2009.

MAGALHÃES, L. E. **A ciência e os animais de laboratório.** RESBCAL, São Paulo, v.1, n. 1, p. 7-13, jan./fev./mar. 2012.

MAJEROWICZ, J. et al. **Biossegurança em Biotérios.** Rio de Janeiro: Interciência, 2008.

Manual Merck de veterinária. **Animais Laboratoriais.** tradução: Paulo Marcos Agria de Oliveira. 8ª Ed. São Paulo: Roca, 2001.

MARONA, H. R. N.; LUCCHESI, M. B. B. **Protocol to refine intestinal motility test in mice.** Laboratory Animals, São Paulo, p. 257-60, jul. 2004.

MOREL, P. **Boas Práticas de Laboratório.** ANVISA, Brasília, 2008. Disponível em: <http://www.portaleducacao.com.br/arquivos/artigos/1226938618_boas_praticas_laboratorios_pierre.pdf>. Acesso em: 10 set. 2011.

MULLER, C. A. **Animais transgênicos e a saúde humana.** In: Biossegurança de OGM: uma visão integrada / Marco Antonio F. da Costa e Maria de Fátima Barrozo da Costa. Rio de Janeiro: Publit, 2009.

NACONECY, C. M. **Ética e animais: um guia de argumentação filosófica.** Porto Alegre: Edipucrs, 2006.

NRC - NATIONAL RESEARCH COUNCIL (EUA). **Guide for the Care and Use of Laboratory Animals**. 8. Ed. Washington, DC: National Academies Press, 2010.

OLIVEIRA, H. P.; ALVES, G. E. S.; REZENDE, C. M. F. **Eutanásia em Medicina Veterinária**. Comitê de Ética em Experimentação Animal. UFMG, Minas Gerais, 2002.

OECD - Organization for Economic Co-operation and Development. **Principles of Good Laboratory Practice**. Environment Monograph nº 45. Paris, p.29, 1992.

ORIBE, Claudemir Yoschiro. **Os 70 Anos do Ciclo PDCA**. Banas Qualidade, São Paulo, n. 209, p.20-25, out. 2009.

RAYMUNDO, M.M.; GOLDIM, J.R. **O uso de animais em pesquisa científica**. Disponível em: <<http://www.sorbi.org.br/revista4/animais-2007.pdf>>. Acesso em: 3 mar. 2009.

REIS, K. T. **Biossegurança em Biotérios de Criação e Experimentação Animal**. Instituto Rene Rachou – FIOCRUZ. Minas Gerais, 2000.

REZENDE, A. H.; PELUZIO, M. C. G.; SABARENSE, C. M. **Experimentação animal: ética e legislação brasileira**. Revista de Nutrição, Campinas, v. 21, n. 2, p. 237-242, mar./abr. 2008.

RIGONI, J. R. E-Book PDCA e MASP. **Ferramentas para melhoria de desempenho**. Total Qualidade – Qualidade e Gestão, jun. 2010. Disponível em: <http://www.ambienteiso.com/download/detalhes.php?id_totalqualidade=100>. Acesso em: 5 mar. 2013.

SANTOS, B. F. **Camundongos mutantes mais utilizados**. In: Andrade A, Pinto SC, Oliveira RS. Animais de laboratório: criação e experimentação. Rio de Janeiro: Fiocruz, 2002.a.p.139-42.

SANTOS, B. F. **Criação e manejo de camundongos**. In: Andrade A, Pinto SC, Oliveira RS. Animais de laboratório: criação e experimentação. Rio de Janeiro: Fiocruz, 2002.b p.115-8.

SANTOS, B. F. **Classificação dos Animais de Laboratório quanto ao Status Genético**. Em: Animais de Laboratório: criação e experimentação. Rio de Janeiro: Editora Fiocruz, 2002.c Cap. 9, p. 65-70.

SARMENTO, E. O. **Biossegurança e Experimentação Animal**. Revista CFMV: Conselho Federal de Medicina Veterinária, Brasília, p.9-15, set. 2005. Disponível em: <http://www.cfmv.gov.br/portal/_doc/artigos%20cobio/artrev36.pdf>. Acesso em: 04 nov. 2011.

SCHNAIDER, T. B.; SOUZA, C. de. **Aspectos Éticos da Experimentação Animal**. Revista Brasileira de Anestesiologia, Rio de Janeiro, v. 53, n. 2, p.278-285, mar. 2003.

SINGER, P. **Libertação animal**. Porto Alegre: Lugano, 2008.

TEIXEIRA, P.; VALLE, S. (Org.). **Biossegurança: uma abordagem multidisciplinar**. Rio de Janeiro: Editora Fiocruz, 2010. p. 442.

TORRES, L. B. **Sem Animais, Não há Pesquisa**. Campanha promovida por cientistas esclarece população sobre uso ético de animais no ensino e na pesquisa científica. Disponível em: <http://www.portaldosfarmacos.ccs.ufrj.br/atualidades_animais.html>. Acesso em: 06 out. 2011.

VALLE, B.; BICHO, G. G. **ISO/IEC 17025: A Nova Norma para Laboratórios de Ensaio e Calibração**. Revista Metrologia Instrumentação: Laboratórios & Controle de Processos, São Paulo, nº 5, p.15-19, maio 2001.

VIANA, F. A. B. **Guia Terapêutico Veterinário**. Belo Horizonte: Gráfica e Editora CEM Ltda., 2003.

VIEIRA, V. M. da M.; OHAYON, P. **Inovação em fármacos e medicamentos: estado-da-arte no Brasil e políticas de P&D**. Revista Economia & Gestão da PUC Minas, Belo Horizonte, v. 6, n. 13, p.23-26, maio 2006. Disponível em: <<http://periodicos.pucminas.br/index.php/economiaegestao/article/view/26/23>>. Acesso em: 05 nov. 2011.

VRANJAC, A. **Meningites Virais**. Revista Saúde Pública. Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo, São Paulo, vol. 40, n. 4, p. 748-750, ago,2006. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1590/S0034-89102006000500030>> Acesso em: 15 nov. 2012.

ANEXOS

MANUAL DA QUALIDADE DO BIOTÉRIO DE EXPERIMENTAÇÃO DO LABORATORIO DE FARMACOLOGIA APLICADA DE FARMANGUINHOS

Este manual deve conter no mínimo:

- POLITICA DA QUALIDADE
- MISSÃO; VISÃO e VALORES
- FLUXOGRAMAS DE TRABALHO
- PROCEDIMENTOS OPERACIONIAS PADRONIZADOS

Como instrumento de orientação, sugere-se um Manual da Qualidade e Biossegurança que contenha:

- uma apresentação do Biotério de Experimentação, a sua Missão e Valores a serem respeitados;
- a Política de Qualidade do biotério;
- a organização dos colaboradores na forma de Organograma, delegando as hierarquias;
- definições de Cargos, Funções e Responsabilidades de cada membro da equipe de trabalho;
- um Fluxograma dos processos e atividades a serem realizadas no biotério de experimentação;
- as Especificações das Instalações e Equipamentos necessários;
- a Lista Mestra dos Procedimentos Operacionais Padronizados (POPs) a serem adotados;
- as formas de Auditorias e Inspeções que serão realizadas para verificar o cumprimento das especificações requisitadas;
- e as Ações Corretivas, Preventivas e Preditivas a serem tomadas para melhoria dos processos.

Além dos pontos citados acima, este manual também irá prever a adoção de avaliações, auditorias e inspeções dos procedimentos adotados através de um Programa de Melhoria Contínua. Nunca um processo deve ser engessado. Sua atualização ou modernização devem ser buscadas continuamente.

CAPA DO MANUAL



Manual da Qualidade

Núcleo de Biotério

Laboratório de Farmacologia Aplicada



Ministério da Saúde

FIOCRUZ

Fundação Oswaldo Cruz

SUMÁRIO DO MANUAL DA QUALIDADE

INTRODUÇÃO

PRINCÍPIOS GERAIS
HISTÓRICO
RESPONSABILIDADES
JUSTIFICATIVAS

PRINCÍPIO DOS 3 RS
DEFINIÇÕES

OBJETIVOS

MISSÃO, VISÃO E VALORES
POLÍTICA DA QUALIDADE

IDENTIFICAÇÃO DA EMPRESA

ORGANOGRAMA
RECURSOS HUMANOS
TREINAMENTO

CEUA

SUBMISSÃO DE PROJETOS
PROTOCOLOS EXPERIMENTAIS
LICENCIAMENTO

CECAL

PREVISÃO
SOLICITAÇÃO DE ANIMAIS
SOLICITAÇÃO DE INSUMOS

BEM-ESTAR ANIMAL

INSTALAÇÕES/CONDIÇÕES
AMBIENTAIS
MANUTENÇÃO
IDENTIFICAÇÃO
ANESTESIA
EUTANÁSIA

BIOSSEGURANÇA

NÍVEIS DE BIOSSEGURANÇA
RISCOS BIOLÓGICOS
OGM

DESCARTES DE RESÍDUOS

POPs (PROCEDIMENTOS

OPERACIONAIS PADRONIZADOS)

RELAÇÃO DOS PROCEDIMENTOS
NORMAS
LIMPEZA DO BIOTÉRIO
PREVISÃO DE ANIMAIS
PEDIDO SEMANAL DE ANIMAIS
CHEGADA DE ANIMAIS
MANUTENÇÃO DOS ANIMAIS NO
BIOTÉRIO
ANIMAIS EM EXPERIMENTAÇÃO
EUTANÁSIA
DESCARTE DE CARÇAÇAS
DESCARTE DE INSUMOS

APROVAÇÃO DO LABORATÓRIO
DE FARMACOLOGIA
APLICADA

APROVAÇÃO DA GARANTIA DA
QUALIDADE

APROVAÇÃO DA COMISSÃO DE
ÉTICA NO USO DE ANIMAIS -
FIOCRUZ

DISPOSIÇÃO FÍSICA DO BIOTÉRIO DE EXPERIMENTAÇÃO ANIMAL

PLANTA BAIXA
LOCALIZAÇÃO DOS EQUIPAMENTOS
FLUXOS

CADERNO DE LEGISLAÇÕES

LEI AROUCA – LEI N° 11.974 DE 8 DE
OUTUBRO DE 2008....

LICENÇA CEUA – VIGÊNCIAS

REFERÊNCIAS

FONTES DE INFORMAÇÕES

