

PRIMATAS NÃO HUMANOS PARA USO CIENTÍFICO

Alcides Pissinatti, MV, PhD

Centro de Primatologia do Rio de Janeiro/CPRJ

Instituto Estadual do Ambiente/INEA

Rio de Janeiro/RJ

Klena Sarges Marruaz da Silva, MV, PhD

Instituto Evandro Chagas/IEC

Ananindeua/Pará

Márcia Cristina Ribeiro Andrade, MV, PhD

Centro de Criação de Animais de Laboratório

Fundação Oswaldo Cruz/FIOCRUZ

Rio de Janeiro/ RJ

Rio de Janeiro, agosto
2014

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	3
2. MODELOS DE PRIMATAS UTILIZADOS EM PESQUISA	11
3. INSTALAÇÕES	14
3.1. Estrutura física dos alojamentos (macro e microambientes)	14
3.1.1. Área de criação	15
3.1.2. Área de experimentação	16
3.2. Condições ambientais	18
3.3. Apoio técnico	20
3.3.1. Área de higienização	20
3.3.2. Ambulatório e centro cirúrgico	20
3.3.3. Sala de necropsia	22
3.3.4. Cozinha	22
3.3.5. Quarentena	23
3.3.6. Depósitos	25
3.4. Apoio administrativo	25
4. PROCEDIMENTOS DE MANEJO	25
4.1. Alimentação	25
4.2. Higienização	26
4.3. Contenção	27
4.4. Enriquecimento ambiental	28
4.5. Medicina preventiva	31
4.5.1. Inspeção diária	31
4.5.2. Barreiras sanitárias e biossegurança	32
4.5.3. Controle de doenças, diagnóstico e tratamento	37
4.5.4. Quarentena	38
4.5.5. Separação por espécies síbias	43
5. PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS	43
5.1. Administração de substâncias	43
5.2. Colheita de tecidos, fluidos, secreções e excreções	46
5.3. Estudos fetais e embrionários	46
5.4. Modificação de ingestão de água e alimento	47
5.5. Estudos de cognição e memória	48
5.6. Cirurgia experimental	49
5.7. Neurociência	49
6. CUIDADOS VETERINÁRIOS	51
6.1. Cuidados pré e pós- operatórios	51
6.2. Analgesia	52
6.3. Anestesia	53
6.4. Cirurgia	54
6.5. Eutanásia	55
6.6. Necropsia	55
6.7. Destino de carcaças	57
7. ÉTICA E BEM-ESTAR ANIMAL NO USO DE PRIMATAS EM LABORATÓRIO	57
8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	60
9. BIBLIOGRAFIA RELACIONADA	69
10. LISTA DE REQUISITOS MÍNIMOS	72

1. INTRODUÇÃO

Mundialmente a vida selvagem vem sendo alterada de modo direto ou indireto devido à ininterrupta destruição dos seus habitats, causada especialmente por ações humanas desregradas. Essas interferências estão modificando drasticamente a relação agente, vetor e hospedeiro, através de adaptações evolutivas, fato que nos últimos séculos vem se observando de modo mais acentuado (Lederberg et al., 1992; Schrag & Wiener, 1995; Epstein, 1995; Hahn et al., 2000). A redução da biodiversidade planetária é motivo de preocupação geral (Schmidt & Ostfeldt, 2001).

A evolução dos primatas iniciou-se há aproximadamente 70 milhões de anos. Desde então, diversas formas extinguiram-se e outras seguiram sua caminhada evolutiva, entre elas, a espécie humana. Esses vertebrados apresentam certas características anátomo-fisiológicas vitais que contribuíram para a sobrevivência de sua ordem zoológica (Primates): maior volume cerebral, visão binocular e estereoscópica.

Nos indivíduos da subordem *Anthropoidea*, os olhos são totalmente protegidos por forte ossatura, e o campo visual frontal permite avaliar de imediato a noção de distância nos seus deslocamentos nas árvores. A presença de cones especializados em seu aparelho visual capta as variadas cores, tornando seu mundo mais rico em referências cromáticas. O olfato não é tão desenvolvido, e somente na subordem *Prossimi* é mais acentuado.

São mamíferos placentários adaptados à vida arborícola, dotados de um par de glândulas localizadas no tórax.

Nos primeiros meses carregam os filhotes agarrados no ventre e à medida que se desenvolvem passam a ser carregados no dorso e agarrados, até chegam à fase de independência materna. Apresentam habilidade no uso das mãos e dos pés. Algumas espécies apresentam maior movimentação dos braços (braquiação), além da cauda preênsil, que os auxilia no deslocamento, como por exemplo, nos Atelídeos). Os primatas também apresentam organização em grupos familiares.

Conhecemos muito pouco sobre os aspectos ecológicos envolvidos com primatas em seus lugares de ocorrência. Mesmo assim novas espécies têm sido descobertas,

ANEXO I

particularmente na última década (Mittermeier et al., 1992; Alperin, 1993; Ferrari & Lopes, 1992; Kobayashi & Languth, 1999). A quase totalidade dos primatas não humanos está concentrada na faixa intertropical, mas a espécie humana ocupa praticamente todas as regiões da Terra (Mittermeier et al., 1994). Informações mais atualizadas indicam a existência de ca. 689 espécies e subespécies, mas esse número varia constantemente face às novas pesquisas e descobertas (Rylands, 2014). Mudanças significativas ocorreram na sistemática dos Platyrrhini, principalmente baseadas em revisões de gêneros *Cebus*, *Aotus*, *Saimiri*, *Chiropotes*, *Pithecia*, *Cacajao*, *Callicebus*, segundo Hershkovitz (1977, 1979, 1982, 1983, 1984, 1985, 1987 a-b, 1990; Rylands et al., 2000, Groves, 2001). Esses, e outros autores, estudaram aspectos filogenéticos e taxinômicos através da morfologia (Rosenberger, 1979, 1981; Rosenberger & Coimbra-Filho, 1984; Rosenberger & Strier, 1989), e da genética (Dutrillaux, 1979, Schneider et al., 1991, 1993), tendo em vista caracteriza-los mais precisamente.

A demanda por primatas não humanos para servirem como modelos na pesquisa científica, torna esses animais, a cada dia, mais importantes. Nesse particular, podem ser considerados até mesmo insubstituíveis. Por exemplo, *Papio cynocephalus* é utilizado em doenças virais, como a Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (AIDS). *Macaca mulatta*, *M. fascicularis* e *M. nemestrina* são modelos frequentes em pesquisas biomédicas (Hartman & Strauss, 1961; Terry, 1976). Seres humanos também podem ser usados nas pesquisas biomédicas desde que sejam cumpridos os protocolos exigidos para essas situações.

Ainda existe uma série de controvérsias envolvendo o uso de animais e de humanos em pesquisas biomédicas. A publicação de normas recentes tem contribuindo para a melhoria desse tipo de intervenção relacionada com a bioética e diferentes interesses sociais e econômicos. Em Medicina Veterinária a Resolução 879 do CFMV trata do tema uso de animais no ensino e em pesquisas experimentais e também a lei de procedimentos para o uso científico de animais (nº 11794 de 08/10/2008), buscam melhor orientar o seu uso, tendo agora órgão normatizador que é o Conselho Nacional de Experimentação Animal (Concea).

CARACTERIZAÇÃO DA ORDEM PRIMATES

SUBORDEM PROSSIMII

Muitas das espécies das 6 famílias deste táxon são de tamanho reduzido, lembrando pequenos roedores. Atingem a maturidade sexual mais rapidamente do que os antropoidea, sendo na maioria formas noturnas, com alimentação insetívora ou frugívora/carnívora. O peso varia ao redor de 50g (*Microcebus*) até 10 kg em Indriidae (*Indri*).

PROSSÍMIOS:

- 1) Lemuridae, Indriidae, Daubentoniidae – com diversas espécies encontradas em Madagascar e nas ilhas Comoro, no leste da África. O peso varia entre 0,5 a 10 kg. Os lemurídeos são representados pelos gêneros: *Lemur*, *Haplemur*, *Lepilemur*, *Cheirogaleus*, *Microcebus* e *Phaner*. Nos Indriidae temos: *Indri*, *Propithecus*, *Avahi*, e em *Daubentoniidae*, a forma monotípica *Daubentonia*.
- 2) Lorisidae (angwantibos, loris, pottos e gálagos) – composto de 6 gêneros e 11 espécies encontrados nas florestas tropicais da África e Ásia, além de savanas úmidas. Possuem hábitos noturnos e são arborícolas. Em *Loris* e *Potto*, há ausência de cauda ou rudimento dela. Em *Galago* a cauda é longa e espessa. Adultos podem pesar 0,2 a 1,5 kg, nessas espécies.
- 3) Tarsiidae – representada por 3 espécies do gênero *Tarsius* que habitam florestas pluviais na Indonésia e Filipinas. Possuem hábitos noturnos, sendo primordialmente insetívoros. Os adultos pesam entre 80-170g.

SUBORDEM ANTHROPOIDEA

PLATYRRHINI

São encontrados no neotrópico (primatas do Novo Mundo ou neotropicais), vivendo em florestas que se estendem da América Central até o norte da Argentina.

Na revisão organizada pela IUCN/SSC Primate Specialist Group (PSG), na Florida em 2000, reconhecem-se cinco famílias: Callitrichidae, Aotidae, Cebidae, Pitheciidae e Atelidae, tendo 18 gêneros: *Cebuella*, *Mico*, *Callithrix*, *Saguinus*, *Leontopithecus*, *Callimico*, *Saimiri*, *Cebus*, *Aotus*, *Callicebus*, *Pithecia*, *Chiropotes*, *Cacajao*, *Alouatta*, *Ateles*, *Lagothrix*, *Oreonax* e *Brachyteles*, 110 espécies e 205 subespécies (Rylands et al., 2000). Hoje para o Brasil,

ANEXO I

reconhecem-se 19 gêneros, 124 espécies e 145 subespécies; enquanto que para a fauna mundial de primatas considera-se 77 gêneros, 487 espécies e 689 espécies e subespécies (Rylands, 2014).

Como característica básica possuem septo nasal largo com o afastamento das fossas nasais dirigidas para o lado, além de possuírem 3 pré-molares e os polegares não oponentes (Coimbra-Filho, 1990, Mittermeier & Coimbra-Filho, 1982), garras nos calitriquídeos, unhas e a cauda preênsil em Atelidae e semi preênsil em Cebidae, são hábitos diurnos em sua maioria, ao passo que os representantes de Aotidae habitualmente são noturnos.

Alimentação variada de itens vegetais (folhas, cascas, gomas e frutos), carne, insetos e pequenos vertebrados.

Basicamente, os calitriquídeos possuem comportamento monogâmico reproduzindo uma ou duas vezes ao ano com 2 filhotes por gestação, enquanto nas formas maiores (Aotidae, Pitheciidae e Atelidae) produzem apenas um filhote, como é o caso de Callimico com características intermediárias entre calitriquídeo e os demais platirrinos apresentando 3 pré-molares, 3 molares, além de reproduzir normalmente apenas um filhote.

- 1.1. Cebuella – de pequeno porte, possui sua distribuição na Amazônia. Quando adulto seu peso pode chegar até 120g. Constituída de 2 subespécies (*Cebuella pygmaea pygmaea* e *Cebuella pygmaea niveiventris*).
- 1.2. Callithrix – com 6 espécies e a maioria delas encontradas na Mata Atlântica. Uma no Cerrado (*Callithrix penicillata*) distribuindo-se em áreas na Bahia, Minas Gerais, Goiás, Sudeste do Piauí e Maranhão e norte de São Paulo. Hoje vai além, pelo processo invasor ou devido a introduções indevidas (Coimbra-Filho, 1990).
- 1.3. Mico (ex-Callithrix) – com 14 espécies no momento, distribuídas pelo ecossistema amazônico. Tem porte, e comportamento semelhante aos Callithrix.
- 1.4. Saguinus – constituída por 9 espécies e 24 subespécies. O adulto pesa entre 450g e 500g (Rylands et al., 2000). Todas as formas deste gênero são amazônicas.
- 1.5. Leontopithecus – constituída por 4 espécies distribuídas em regiões afastadas uma das outras no ecossistema Mata Atlântica. São as maiores formas de calitriquídeo, chegando a pesar 900g em *L. chrysopygus*.

ANEXO I

- 1.6. Callimico – gênero monotípico (*Callimico goeldii*). Coloração negra e características morfofisiológicas intermediárias de Callitrichidae e de Cebidae como o parto de filho único. Ocorrência em matas do Alto Amazonas, próximo ao Rio Caquetá, Colômbia, áreas do Peru, extremo oeste do Brasil (Acre) e pela província de Pando na Bolívia.
- 1.7. Gênero Aotus (macaco da noite) – constituída por 7 espécies e 10 subespécies. O peso dos adultos varia entre 700g a 1.200g (Ma et al., 1976).
- 1.8. Gênero Saimiri (mico de cheiro) – constituída por 2 espécies e 10 subespécies, com 2 grupos (tipo romano e tipo gótico) (Rylands et al., 1995).
- 1.9. Gênero Cebus (macaco prego – capuchin) – constituída por 1 espécie e 32 subespécies (Rylands et al. 2000). Vivem em grupo de 8 a 30 indivíduos. Gênero amplamente distribuído, cujos adultos podem pesar até 4kg.
- 1.10. Gênero Callicebus (sauá, gugigó, zogue-zogue) variam muito de coloração e são encontrados em vários ecossistemas. Constituído por 18 espécies e 5 subespécies. Os adultos pesam entre 400 a 600g.
- 1.11. *Chiropotes* – encontrados na América do Sul, apresentam cobertura de pêlos cefálicos, característicos e pêlos longos no corpo esguio e em toda a extensão da cauda. Chegam a pesar até 3Kg quando adultos. Com 1 espécie e 6 subespécies.
- 1.12. Cacajao – ocorrência no Alto Rio Amazonas-Solimões e sudoeste da Bacia Amazônica. Apresentam diversidade e relações filogenéticas ainda controversas. Uma 1ª divisão do gênero distingue o grupo de calvos com pelagem longa colorida e face avermelhadas (*Cacajao calvus*) com quatro subespécies (*Cacajao calvus calvus*, *C.c. novaesi*, *C.c. rubicundus* e *C.c. ucayalii*) e outro grupo de cabeça escura (*Cacajao melanocephalus*) com 2 subespécies (*Cacajao melanocephalus melanocephalus* e *C. m. ouakary*) (Mittermeier et al., 2013).
- 1.13. *Pithecia* – Com pelame denso, cuja coloração varia do cinza escuro ao preto. Adultos podem pesar até 2Kg. Encontrado no norte da América do Sul (Brasil, Guianas, Colômbia, Peru, Equador, Venezuela). Constituído por 2 espécies e 7 subespécies.
- 1.14. *Alouatta* (guariba, bugio) – As espécies do táxon distribuem-se da América Central até ao sul na América do Sul (norte da Argentina). Os adultos podem pesar de 7 a 9kg; possuem dieta rica em folhas e frutos e apresentam como principal característica o osso

ANEXO I

hióide muito desenvolvido, que forma verdadeira caixa de ressonância, propiciando vocalização característica e forte. Constituído por 4 espécies e 17 subespécies (Rylands et al., 2000).

- 1.15. *Lagothrix* (barrigudo) – musculatura bem desenvolvida sob denso pelame lanoso que varia do cinza, marrom, ao preto, de acordo com a subespécie. Os adultos podem apresentar peso que varia entre 4 a 10Kg. Encontrados na Região Amazônica. Com 2 espécies e 3 subespécies.
- 1.16. *Oreonax* (ex *Lagothrix*) – uma espécie (*Oreonax flavicauda*), encontrada no noroeste montanhoso (altitude 1.500 a 2.700m) no Peru. Devido características cranianas e dentárias diferentes fez-se a sua separação de *Lagothrix*. Acha-se criticamente ameaçada.
- 1.17. *Ateles* (macaco aranha) – Animais de grande porte; esguios; abdômen protuberante; membros longos; cauda preênsil e ausência de polegar. Distribuem-se desde o México até a Bolívia ao sul. Adultos pesam entre 5 a 7Kg. Constituído por 2 espécies e 14 subespécies.
- 1.18. *Brachyteles* (muriqui) – maior dos símios do Novo Mundo. As duas formas existentes são exclusivamente brasileiras e habitam a região sudeste. Apresentam membros longos, especialmente os anteriores; cauda preênsil e pelame lanoso, de coloração cinza amarelado. Os machos adultos podem pesar até 15Kg e as fêmeas 11Kg (Coimbra-Filho et al., 1993).

OBS. Para conhecimento do número das diferentes espécies e subespécies de primatas do neotrópico (Platyrrhini), consultar Rylands et al. (2000). Qualquer nova espécie descrita após essa data está fora de cogitação seu uso em estudos em laboratório.

CATAHRRINI

Os Catarrhini ou primatas do Velho Mundo são constituídos pelas famílias Cercopithecidae, Hylobatidae, Pongidae e, muito próxima desta, a Hominidae.

Septo nasal estreito e abertos para baixo. Primatas maiores e mais evoluídos habitam florestas e áreas de savanas africanas, e no sudeste e ilhas asiáticas. Algumas espécies

ANEXO I

possuem calosidades isquiáticas, colón saculado como em Colobinae, com flexura sigmoide e ausência do apêndice cecal. Apenas *Macaca sylvanus* é encontrada no continente europeu.

A – Cercopithecidae. Distribuídos nos continentes africano e asiático, e uma única espécie introduzida na Espanha (*Macaca sylvanus*). A característica fundamental é possuírem calosidades isquiáticas, colón saculado, nas formas de Colobinae com flexura sigmoide e ausência do apêndice cecal.

- 1) *Macaca* - é o gênero mais conhecido devido aos numerosos experimentos científicos realizados com *Macaca mulatta* (rhesus), *M. fascicularis* e *M. nemestrina*, todas muito usadas como modelos em pesquisas biomédicas, principalmente na 2ª metade do século XX (Hartman & Strauss, 1961; Bourne, 1975; Terry, 1976).
- 2) *Cercocebus* – habitam florestas tropicais africanas. São de corpo esguio, cauda e membros longos, possuindo a região orbital e supraorbital com coloração, variando do esbranquiçado ao cinza.
- 3) *Cercopithecus* – notadamente *Chloropithecus aethiops* (= *Cercopithecus aethiops* - macaco verde). Espécie muito utilizada em pesquisas, cujos machos pesam entre 3 e 6 kg, e as fêmeas cerca de 2 a 4 kg.
- 4) *Erythrocebus* – forma monotípica, com hábitos acentuadamente terrestres. Habitam a região subsaariana africana. Machos atingem 15 kg e as fêmeas 7 kg.
- 5) *Mandrillus*, *Papio* e *Theropithecus* (Mandrill, dril, babuínos e gelada).
 - a) *Papio* – utilizado principalmente em pesquisas sobre doenças virais (Aids), principalmente a espécie *Papio cynocephalus*. Símios grandes e fortes, com acentuado dimorfismo sexual. Vivem em grupos de tamanho variável, alimentando-se de frutos, raízes, insetos, e até carne de pequenos vertebrados. Os machos adultos atingem 25 kg e as fêmeas de 13 a 15 kg. Os machos possuem caninos fortes e longos. As fêmeas em estro apresentam peculiar intumescência vulvar e perivulvar. Tanto o Mandril (*Mandrillus sphinx*) como Dril (*Mandrillus leucophaeus*), são formas florestais encontradas no oeste da África Central (de Camarões, Nigéria, Gabão e Congo). Machos apresentam acentuada coloração vermelha e azul no genital e facial. São muito ameaçadas.

ANEXO I

- b) *Theropithecus* (gelada) – Encontrada nas regiões montanhosas (\pm 2000 a 4000m de altitude) da Etiópia. Apresentam acentuado dimorfismo. Os machos demonstram marcante colorido na região esternal e genitais enquanto as fêmeas são menores e de coloração cinza parda. Vivem em grupos numerosos.
- 6) Colobinae – Diversas espécies, com ocorrência nas regiões zoogeográficas Etíopiana e Oriental. Dentre outros gêneros podemos citar: *Colobus*, da África e *Nasalis*, *Presbytis*, *Pygathrix*, *Rhinopithecus*, sendo:
 - a) *Nasalis* – proboscide, vivem em matas e mangues de Bornéu. São arborícolas, e primordialmente herbívoros e frugívoros. Os machos chegam a pesar até 24 kg e as fêmeas 12 kg.
 - b) *Pygathrix*, *Presbytis*, *Rhinopithecus* – com várias espécies e subespécies encontradas no sul e no sudeste da Ásia. Estômago amplo e saculado, apropriado à dieta rica em folhas e frutos.

B – Hylobatidae

Hylobates (gibões) e *Symphalangus* (siamang) – habitam florestas do sudeste asiático. Os gibões são as únicas formas dos grandes macacos sem cauda, que apresentam caninos longos e calosidades isquiáticas.

C – Pongidae

- 1) *Pongo pygmaeus* (orangotango) – encontrados em Borneo e Sumatra. São bastante vegetarianos e dependem de florestas bem preservadas. Tem pêlos longos, particularmente na parte dorsal superior. Apresentam uma coloração que varia do marrom escuro ao marrom avermelhado. Possuem bem desenvolvido o saco laríngeo. Machos adultos podem pesar de 75 a 100 kg, e as fêmeas 35-40.
- 2) *Gorilla* – próprios da região equatorial africana, tanto em trechos montanhosos como em lugares baixos. Os machos quando mais velhos apresentam cor cinza prateada no dorso. O peso dos machos selvagens varia entre 140 a 180 kg e as fêmeas de 70-110 kg.
- 3) *Pan* – chimpanzés – *Pan troglodytes*, ocorrência em florestas do Senegal e a oeste do Rio Congo, sudeste do Congo/Zaire, oeste de Ruanda, Uganda Burundi e Tanzânia. É a

ANEXO I

mais usada em pesquisas, enquanto que a espécie Bonobo (*Pan paniscus*) é a menor dentre elas, encontrada em regiões do Congo/Zaire ao sul do Rio Congo.

D – Hominidae – *Homo sapiens* – apesar destes apontamentos se referirem a primatas não humanos, faz-se referência à família a qual pertencemos, porque, atualmente, conceituados cientistas situam neste táxon, também os gêneros *Gorilla*, *Pan* e *Pongo* (vide, por exemplo, Groves, *in*: Wilson & Reeder, 1993).

2. MODELOS DE PRIMATAS UTILIZADOS EM PESQUISA

O uso de primatas não humanos como modelos na pesquisa biomédica deve-se à sua estreita relação filogenética com o homem, envolvendo semelhanças comprovadas quanto a aspectos genéticos, comportamentais e diversas atividades bioquímicas. Por essas razões, têm sido utilizados para estudos comparativos em enfermidades humanas (Quadro 01). Os estudos de Johnsen (1995) relatam ampla sinopse sobre a relação entre primatas humanos e não humanos remontando ao antigo Egito, ou mesmo anteriormente. Os primatas não humanos foram utilizados como animais de estimação e muito mais tarde nos estudos anatômicos de Galeno 130-200 AD e Vesalius 1514 – 1564 citados em Cohen & Loew (1984); Kavanaugh (1984), Morris & Moris (1966) e Loeb et al. (1989).

Recentemente, a importância dos primatas como modelos nas pesquisas biomédicas foi realçada em estudos de Pasteur et al., (1884 a-b); Landsteiner & Popper (1908, 1909); na obtenção da eficiente vacina contra a poliomielite; na compreensão da mielite ascendente causada por mordidas de macacos, e nas viroses do trato respiratório e gástrico (Reovirus) (Salk et al., 1953; Sabin & Wright, 1934; Sabin, 1959, 1985).

QUADRO 01 – PRIMATAS PLATIRRINOS MAIS UTILIZADOS EM PESQUISAS

GÊNERO	ESPÉCIES MAIS UTILIZADAS	MODELO PARA PESQUISAS
Callithrix (6 espécies)	<i>Callithrix jacchus</i>	Estresse fisiológico, reprodução, genética, morfologia, etologia, virologia, parasitologia, cancerologia, teratologia, produção de vacinas, células linfoblásticas.
	<i>Callithrix penicillata</i>	Oftalmologia, reprodução, malária e leishmaniose
Saguinus (7 espécies e 26 subespécies)	<i>Saguinus nigricollis nigricollis</i>	Fisiologia, lesões arteriais, virologia e células linfoblásticas.
	<i>Saguinus fuscicollis fuscicollis</i>	Biologia reprodutiva, etologia.
	<i>Saguinus labiatus labiatus</i>	Virologia e fisiologia
	<i>Saguinus illigeri</i> <i>Saguinus nigrifrons</i>	

ANEXO I

	<i>Saguinus oedipus</i>	Cancerologia, fisiologia, reprodução, parasitologia, células linfoblásticas.
	<i>Saguinus mistax mistax</i>	Hepatites, virologia geral e fisiologia.
Leontopithecus (4 espécies)	<i>Leontopithecus rosalia</i> <i>L. chrysomelas</i> <i>L. chrysopygus</i> <i>L. caissara</i>	Nutrição, manejo e reprodução. Patologias voltadas para a sua conservação. Não são utilizados em pesquisas biomédicas.
Callimico (1 espécie)	<i>Callimico goeldii</i>	Etologia, reprodução, patologia, malária, parasitologia.
Aotus (7 espécies e 10 subespécies)	<i>Aotus trivirgatus</i>	Malária, biologia reprodutiva, etologia, fisiologia comparada, virologia, dermatologia, glomerulonefrites, oftalmologia e parasitologia.
	<i>Aotus nigriceps</i> <i>Aotus azarai infulatus</i> <i>Aotus azarai azarai</i>	Anatomia, reprodução.
Saimiri (2 espécies e 10 subespécies)	<i>Saimiri sciureus sciureus</i> <i>Saimiri oerstedii oerstedii</i> <i>Saimiri ustus</i>	Toxicologia, farmacologia, reprodução, neuroetologia, oftalmologia, morfologia, neoplasias, virologia, microbiologia, parasitologia, teratologia, malária.
Cebus (1 espécie e 32 subespécies)	<i>Cebus apella apella</i>	Metabolismo, morfologia, etologia, odontologia, lesões arteriais, malária, toxoplasmose, schistosomose, toxicologia, virologia, oftalmologia, aterosclerose, reprodução, neurologia e cognição, cancerologia e terapia celular.
	<i>Cebus albifrons</i>	Farmacologia, lesões arteriais, parasitologia, virologia, fisiologia, encefalopatias espongiformes, cancerologia.
	<i>Cebus capucinus</i>	Psicofarmacologia.
Alouatta (4 espécies e 17 subespécies)	<i>Alouatta fusca</i>	Malária, grupos sanguíneos, virologia.
	<i>Alouatta caraya</i>	Malária, febre amarela, fisiologia e oftalmologia.
Lagothrix (2 espécies e 3 subespécies)	<i>Lagothrix lagotricha</i>	Lesões arteriais, hepatites, parasitologia, aterosclerose, cancerologia.
Ateles (4 espécies e 12 subespécies)	<i>Ateles sp.</i>	Lesões arteriais, parasitologia, herpesvirus, aterosclerose, cancerologia.

Adaptado: Whytney, Jr., 1976a; Yohn & Hammond, 1977; Melendez, 1977; Gibbs & Gajdusek, 1977; Hilleman et al., 1977; Torres et al., 2010; McClure, 1984; Ma et al., 1976; Rylands et al., 2000.

PRIMATAS PARA O USO EM PESQUISA

Desvantagens do modelo primata selvagem

- 1) Qualidade incerta (origem, idade, doenças que já teve)
- 2) Animais de origem conhecida e estado de saúde confiável.
- 3) Portadores de doenças com riscos para o animal / homem.
- 4) Suprimento variável.
- 5) Riscos com a extinção da espécie (depleção da população selvagem).

ANEXO I

Vantagens do modelo primata nascido em cativeiro

- 1) Oferecem maior segurança.
- 2) Entidade biológica controlada, tornando mais confiável os resultados da pesquisa.
- 3) Além disso, é também uma maneira racional e criteriosa de reduzir o saque contra os bancos genéticos naturais, já tão ameaçados por diferentes causas destrutivas, notadamente os irracionais desmatamentos e o exagerado crescimento demográfico humano, que muito vem alterando sem interrupção todos habitats naturais.

Devido a essa situação, muitos estudos foram realizados. O “National Primate Plan”, do Interagency Primate Steering Committee (IPSC, 1980) é um dos mais importantes documentos norte-americanos que trata do suprimento de primatas não humanos em pesquisas e cujos critérios são alinhados a seguir:

- 1) Que primatas somente sejam usados em pesquisas quando não for possível a obtenção de resultados similares, empregando outras espécies zoológicas.
- 2) Que o primata proposto seja a espécie mais apropriada ao estudo.
- 3) Que o número de indivíduos seja o menor possível e que possa garantir resultados confiáveis.
- 4) Os indivíduos não deverão ser sacrificados no decorrer do estudo, a não ser que tal procedimento integre a pesquisa.
- 5) Sendo indispensável o sacrifício de indivíduos, que seja planejada ação positiva ulterior para aproveitamento máximo da carcaça, que poderá ser utilizada em outras investigações.

Maiores detalhes sobre esse documento podem ser obtidos junto ao “Interagency Primate Steering Committee”, Building 14G – National Institute of Health, Bethesda, MD 20205 – USA.

Dentre as organizações científicas norte americanas, que orientam os vários laboratórios do país, citam-se:

- 1) The National Academy of Sciences, “Institute of Laboratory animal Resources” - o qual publica guias atualizadas sobre o manejo de diversas espécies animais. Relativamente aos primatas não humanos, destacamos o “Laboratory Animal Management:

ANEXO I

- Nonhuman Primates”, publicado em Ilar News, Vol. XXIII, nº 2-3, 1980. Essa publicação pode ser solicitada ao Institute of Laboratory Animal Resources (Ilar), National Academy of Sciences, 2101. Constitution Avenue, N.W., Washington, D.C. 20418, USA.
- 2) International Committee on Laboratory Animals (ICLA) – Cujo boletim semestral pode ser obtido no International Council for Laboratory Animal Science Secretariat, National Institute of Public Health, Postuttak Oslo 1, Norway.
 - 3) Armed Forces Institute of Pathology (AFIP) Department of Veterinary Pathology, Washington, D.C. 20306.
 - 4) Laboratory for Experimental Medicine and Surgery in Primates (LEMSIP). New York, University Medical Center, 550 First Avenue, New York 10016.
 - 5) Primate Blood Reference Laboratory at the WHO Collaborating Centre for Primate Hematology (Laboratory for Experimental Medicine and Surgery in Primates (LEMSIP), R. R. 1 – Tuxedo, New York, 10.987).
 - 6) NIH/WHO - Collaborating Center for References Research in Simian Viruses (Southwest Foundation for Research and Education, P.O. Box 28147, San Antonio, Texas 78.284).
 - 7) Center of Disease Control (CDC), 1600 – Clifton Road, Atlanta, Georgia 30.333.
 - 8) Veterinary Public Health Unit, World Health Organization, 1211 – Geneva 27 – Switzerland.

3. INSTALAÇÕES

3.1. Estrutura física dos alojamentos (macro e microambientes)

De uma forma geral, independente da finalidade da criação de primatas, o alojamento (microambiente ou ambiente físico primário) deve ser composto por um recinto complexo e estimulante, que promova a boa saúde e o bem-estar psicológico e que forneça plena oportunidade de interação social, exercício e manifestação a uma variedade de comportamentos e habilidades inerentes à espécie. O recinto satisfatório deve fornecer aos animais um espaço suficiente para que eles mantenham seus hábitos normais de locomoção e de comportamento, permitindo: **i)** a realização das necessidades fisiológicas e

ANEXO I

comportamentais normais, incluindo micção, defecção, manutenção da temperatura corporal, movimentos normais de ajustes de postura, caminhar, alongar-se, salto, etc.; **ii)** interação social com coespecíficos e desenvolvimento de comportamentos hierárquicos dentro de cada recinto; **iii)** que permaneçam secos e limpos, e **iv)** que tenha ventilação e insolação adequadas (Andrade et al., 2010).

Por serem animais sociáveis, os primatas devem ser alojados em pares ou em grupos de indivíduos de compatibilidades estáveis. Para a manutenção da interação social dentro de um recinto, os arranjos estruturais são muito importantes, necessitando disponibilizar poleiros, barreiras visuais, refúgios, além de projetar formas de disposição adequadas de provisão de alimentos, água e abrigo, de tal maneira que tais recursos não sejam monopolizados por animais dominantes (*Guide for the care and use for laboratory animals*, 2011).

Uma das características dos primatas não humanos que os diferencia dos outros mamíferos é a elevada capacidade cognitiva desses animais. Com relação a esse aspecto, existe uma percepção aguçada aos fatores externos, o que eleva sua interação com o ambiente (macroambiente ou ambiente físico secundário). Os benefícios advindos desse processo, no entanto, são intensos, assim como os efeitos adversos em uma situação desfavorável (Moura et al., 2010).

3.1.1. Área de criação

Os prédios de criação para abrigar primatas não humanos, devem ser construídos em alvenaria e concreto, preferencialmente, e em local distante do centro urbano, em área arborizada, para que sejam minimizados os impactos climáticos, temperatura e umidade e deve-se observar a orientação norte-sul.

Quando se trata de uma criação de primatas com a finalidade experimental, o planejamento e a execução de áreas utilizadas, tanto pelas pessoas como pelos animais deve levar em conta a funcionalidade, a biossegurança e o controle sanitário, de modo a minimizar as variações que podem interferir nos resultados das pesquisas procedentes de animais de qualidade e dos dados que estes podem proporcionar aos inúmeros programas de ensino e de produção de conhecimento (*Guide for the Care and Use of Laboratory Animals*, 2011).

ANEXO I

O recinto deve proporcionar um ambiente seguro, que não permita fugas dos animais e deve ser executado com materiais não tóxicos, duráveis, resistentes à corrosão, que suportem a higienização diária e que não sejam prejudiciais à saúde dos animais. Deve ser arquitetado de forma a evitar acidentes variados, livres de arestas ou saliências que possam causar ferimentos aos animais e às pessoas. As superfícies devem ser impermeáveis com bordas mínimas, de modo que o acúmulo de sujeira, detritos e umidade sejam minimizados e a limpeza e desinfecção não sejam prejudicadas. Todos os compartimentos devem ser mantidos em bom estado de conservação para evitar fugas ou lesões aos animais, promover o conforto físico e facilitar o saneamento e a assistência técnica. Equipamentos oxidados que representam ameaças à saúde ou à segurança dos animais precisam ser reparados ou substituídos. Materiais menos duráveis tais como madeira, podem ser apropriados em algumas situações, tais como cercas ao ar livre, poleiros, áreas de descanso e cercas perimetrais para compartimentos primários. Entretanto, deve-se ater que artigos de madeira precisam ser substituídos periodicamente devido às dificuldades de limpeza. A pintura de superfícies de madeira com materiais não tóxicos pode melhorar a durabilidade em muitos casos (*Guide for the care and use for laboratory animals*, 2011).

Para primatas do Novo Mundo, recomenda-se prover, no mínimo, duas caixas de abrigo, em lados opostos do recinto, de tamanho suficiente para abrigar um grupo familiar (30 x 30 x 30 cm, com abertura de 10 x 15 cm). Isso permite que os membros do grupo durmam juntos ou se afastem uns dos outros. Os abrigos devem ser construídos com uma abertura suficiente para animais poderem entrar mesmo com filhotes nas costas (Bayne, 1991).

3.1.2. Área de experimentação

A construção do prédio para abrigar animais em experimentação deverá obedecer rigorosamente o que é recomendado para os diversos níveis de biossegurança, se I, II III ou IV.

Uma vez disponibilizado para pesquisa, a manutenção dos animais sob experimentação, deve ser realizada em ambientes construídos sob orientação de técnicos especializados, respeitando os espaços mínimos previamente recomendados (Quadro 02) e

ANEXO I

considerando todos os aspectos estruturais que resguardem os animais e os profissionais que lidam diretamente com os mesmos, dentro das boas práticas em biotério de experimentação. O espaço mínimo é baseado nas necessidades dos animais alojados em grupo, em par ou individualmente.

As salas destinadas aos primatas experimentais apresentam características estruturais semelhantes às salas destinadas aos biotérios experimentais de outros animais de laboratório no que se refere aos materiais e detalhes físicos de acabamentos internos da construção. As portas das salas devem ser largas o bastante para facilitar a passagem de animais, gaiolas e equipamentos necessários, de materiais laváveis e resistentes e dotadas de visores (dimensões de 15x20 cm) que possam ser fechados sempre que houver necessidade. Os pisos devem ser de superfície lisa, não porosa, resistentes a agentes químicos comuns, sem fendas ou fissuras, realçar a sujeira, não refletir a luz, impermeável, resistente ao choque, durável, de fácil limpeza, pouco sonoro e, principalmente, bom condutor de eletricidade estática para evitar faíscas. As paredes devem ser revestidas de material liso, resistente, lavável e não refletor de luz. Pintadas de cores que evitam a fadiga visual e com tintas inodoras. Da mesma forma que as paredes, O teto deve ser de material resistente, lavável, não deve conter ranhuras e não deve ser poroso, para facilitar a limpeza e impedir a retenção de microrganismos. Devem ser utilizados cantos arredondados nas paredes e no teto. Não se recomenda o uso de janelas nas salas de animais (*Guide for the care and use for laboratory animals*, 2011).

Em função da higienização diária das instalações, os pisos devem ser levemente inclinados (05 cm de caimento para drenagem) e dotados de ralos. Para minimizar os aumentos prolongados na umidade, o sistema de drenagem deve permitir a remoção rápida de água e secagem de superfícies. As tubulações de drenagem devem ser de, pelo menos, 10,2 cm de diâmetro. Os ralos devem ser mantidos tampados quando não são utilizados e devem ser sifonados, com o intuito de evitar o refluxo de gases proveniente de esgoto, vermes e outros contaminantes (Gorton & Besch, 1974).

As gaiolas individuais de metal (aço inoxidável, alumínio ou ferro) com sistemas de contenção (ex: *squeeze back* - a parede posterior da gaiola funciona como uma prensa contra o animal) são altamente desejáveis para macacos do Velho Mundo, uma vez que facilitam o

ANEXO I

manejo do animal e aumentam a segurança do pessoal de manejo. No caso de primatas de pequeno porte (Novo Mundo) com hábitos arborícolas, recomenda-se disponibilizar caixa do tipo abrigo no interior da gaiola individual (Andrade et al., 2010).

QUADRO 02: RECOMENDAÇÕES ESPACIAIS PARA PRIMATAS DE LABORATÓRIO

ANIMAIS	PESO MÁXIMO (kg)	ÁREA MÍNIMA DO PISO (m ²) ^a	ALTURA (cm)
Grupo 1	1,5	0,20	76,2
Grupo 2	3	0,28	76,2
Grupo 3	10	0,4	76,2
Grupo 4	15	0,56	81,3
Grupo 5	20	0,74	91,4
Grupo 6	25	0,93	116,8
Grupo 7	30	1,40	116,8
Grupo 8	> 30 ^b	≥ 2,32	152,4
Chimpanzés (<i>Pan</i>) jovens	10	1,40	152,4
Chimpanzés (<i>Pan</i>) adultos^c	> 10	≥ 2,32	213,4

Animais dos grupos classificados de 1 a 8 são pertencentes às famílias Callitrichidae, Aotidae, Cebidae, Pitheciidae, Atelidae e Cercopithecidae. ^aDo piso ao topo da gaiola; ^bAnimais maiores podem precisar de mais espaço para atender aos padrões de desempenho; ^cMacacos com peso superior 50 kg são mais eficazmente alojados em recintos permanentes de alvenaria, e estrutura de metal. OBS: a altura da gaiola deve ser confortável o suficiente para que os animais possam ficar eretos, com os pés no chão. Fonte: *Guide for the care and use for laboratory animals* (2011).

3.2. Condições ambientais

A manutenção da temperatura corporal dentro de variação circadiana normal é necessária para o bem-estar animal. Os animais devem ser alojados dentro de ambiente com temperatura e umidade adequadas para a espécie, para que eles possam se adaptar com o mínimo de estresse e alteração fisiológica.

Ambientes muito quentes, muito frios ou úmidos propiciam a queda de imunidade dos animais e/ou o aumento da densidade da microbiota da qual são portadores,

ANEXO I

normalmente. Os limites de temperatura devem estar relacionados ao ambiente de origem da espécie de primata. Animais oriundos de climas tropicais exigem temperaturas mais altas (entre 25-28°C), enquanto para animais de clima temperado, estes limites devem situar-se entre 22-25°C (Andrade et al., 2010).

A umidade relativa do ar também deve ser controlada, sendo aceitável a variação entre 60% a 70%, devendo ser mantida abaixo de 80% e acima de 50% (*Guide for the care and use for laboratory animals*, 2011).

A Iluminação adequada é fundamental, pois recintos muito escuros estão diretamente relacionados com a alteração de comportamento de primatas e, por outro lado, a insolação excessiva compromete a qualidade da alimentação e eleva em demasia a temperatura do ambiente, podendo acarretar desde queimaduras de sol até a desidratação dos primatas alojados, principalmente em filhotes e animais jovens. O acesso direto ao sol também pode aumentar a probabilidade do aparecimento de vetores externos no ambiente, podendo facilitar a disseminação de agentes infecciosos de transmissão vetorial aos animais mantidos em seus ambientes primários. Neste intuito, deve-se considerar que os alojamentos sejam construídos na orientação norte-sul, para que a posição solar influencie, de forma satisfatória, no conforto térmico e consequente bem-estar animal.

Além disso, o material de construção dos alojamentos e de seus entornos podem contribuir na variação de temperatura, umidade e ventilação entre os macro e os microambientes. Assim, é muito importante definir o tipo de material a ser utilizado, de acordo com a região onde se localiza a área de criação/experimentação de primatas, considerando todas as variáveis climáticas predominantes do local (Besch, 1980).

No que se referem aos ruídos, os ambientes devem ser projetados para acomodar, inclusive, animais que apresentam elevados níveis de vocalizações, visto que a exposição a ruídos maior que 85dB pode ocasionar danos à saúde dos primatas, tais como aumento da pressão arterial e alterações comportamentais inerentes ao estresse decorrente da condição de confinamento (Peterson et al., 1981). O recurso de isolamento acústico entre as paredes, por exemplo, representa uma boa opção para esta finalidade. Na medida do possível, portanto, as atividades que geram ruídos devem ser realizadas em áreas separadas dos alojamentos dos animais (*Guide for the care and use for laboratory animals*, 2011).

ANEXO I

O controle ambiental de salas onde os animais são mantidos para experimentação deve ser efetuado constantemente, com um planejamento de manutenção preventiva periódica por profissionais técnicos especializados, como por exemplo, a coleta trimestral de material para exame microbiológico. A manutenção das temperaturas ambientais dentro de seus índices preestabelecidos deve ser realizada com aparelho de ar condicionado central. Um sistema de exaustão com 12 trocas de ar por hora é necessário para a manutenção da ventilação do ambiente. Dependendo da particularidade do agente infeccioso envolvido na pesquisa, são necessários filtros de precisão para reter partículas de poeira e microrganismos, a fim de evitar a poluição do ambiente externo. Todo o controle ambiental deve ser feito na parte externa da edificação. Para o controle do ritmo circadiano dos animais, recomenda-se um sistema de automação (*timer*) que mantenha, automaticamente, os animais 12 horas no claro e 12 horas no escuro. A umidade relativa do ar pode ser medida por meio de um aparelho termo higrômetro, que deve ser conferido periodicamente (*Guide for the care and use for laboratory animals*, 2011).

3.3. Apoio técnico

Contempla uma área de higienização, sala de procedimentos (ambulatório), centro cirúrgico, sala de necropsia, vestiários/sanitários, processamento de alimentos (cozinha), depósitos e área de quarentena.

3.3.1. Área de higienização

Em função dos ruídos produzidos, a área de higienização deve ser projetada distante da área de alojamento dos animais e é destinada à lavagem e desinfecção de materiais, insumos, gaiolas, equipamentos e suprimentos. Todo resíduo originado no prédio de experimentação deverá se autoclavado e incinerado. Devem existir, tanto nos ambientes de criação, quanto nos de experimentação, Procedimentos Operacionais Padronizados (POP's) apropriados a cada situação.

3.3.2. Ambulatório e centro cirúrgico

No biotério de primatas não humanos, o centro cirúrgico deve estar localizado em

ANEXO I

uma área que ofereça a segurança necessária às técnicas assépticas, distante de locais de grande circulação de pessoas, portanto, com maior risco de contaminação. Recomenda-se que seja contíguo ao ambulatório, facilitando a dinâmica de fluxo, de modo que o animal seja preparado e imediatamente encaminhado ao centro cirúrgico.

O ambulatório consiste em uma sala de procedimentos, destinada a atendimento clínico, eutanásia e preparo do animal a ser submetido à intervenção cirúrgica, assim como para coletas de fluidos corporais para exames laboratoriais variados, órgãos ou tecidos dos animais, para fins de biopsias. A sala deve ser dotada de pia com torneira, preferencialmente, de acionamento que dispensa o contato das mãos para acioná-la; bancada de superfície lisa, impermeável e de fácil higienização para disponibilizar materiais diversos; mesa(s) para atendimento do animal; armário(s) ou gaveteiro(s) de medicamentos, equipamentos de proteção individual (EPI's) e insumos para atendimentos clínicos.

Quanto às instalações estruturais, o ambulatório e o centro cirúrgico apresentam as mesmas características descritas nas salas de animais, no tocante aos materiais e detalhes físicos de acabamentos internos da construção, bem como o sistema de drenagem (item 3.1.2.) e observando as condições ambientais descritas no item 3.2.

Janelas são necessárias apenas para a entrada de iluminação natural, não permitindo a entrada de poeira e insetos.

A iluminação é tratada legalmente através da NBR 5413/92 da Associação Brasileira de Normas técnicas (ABNT), sendo recomendados os níveis ideais de iluminação para o ambiente de trabalho. Na sala de cirurgia, o objetivo da iluminação é oferecer condições para que a técnica operatória a ser aplicada ocorra nas condições ideais, com precisão, rapidez e segurança. Devem-se levar em consideração os seguintes aspectos: **i)** eliminação de sombras e reflexos; **ii)** eliminação do excesso de calor no campo operatório; **iii)** proteção contra ocasional interrupção devido a falta de energia elétrica. Recomenda-se o uso de sistemas interligados e automáticos, para acionarem geradores reserva de imediato na eventualidade de uma interrupção do fornecimento de força para o centro cirúrgico. Devem-se prever voltagens diferenciadas com dispositivo de aterramento. Devem ser instalados também pontos para equipamentos fixos e portáteis diversos (ex: negatoscópio, foco cirúrgico, monitores, etc.), conforme a necessidade. O sistema de abastecimento de oxigênio pode ser

ANEXO I

descentralizado (utilização de cilindros avulsos, transportados até o local de utilização) ou centralizado (conduzido por tubulação central até os pontos de utilização).

Ao lado da sala de cirurgia, deve-se contemplar no projeto de construção, uma pequena sala destinada à área de preparo da equipe cirúrgica, onde a mesma realiza a escovação/degermação das mãos e antebraço. Esta deve ser constituída de pia provida de torneira de acionamento por pé, braço, joelho, fotoelétrico ou qualquer outro meio que não as mãos, além de escovas e antissépticos para antisepsia das mãos.

3.3.3. Sala de necropsia

A sala de necropsia deve ser dotada de pia com torneira de comando que dispensa o contato das mãos; mesa própria e/ou uma cabine de segurança biológica para procedimentos de necropsia, sistema de refrigeração (ar condicionado central) e de exaustão (exaustor). Importante que haja uma antessala precedente à sala de necropsia, onde o profissional possa se paramentar de forma adequada para a realização do procedimento.

As instalações estruturais da sala de necropsia são semelhantes às do ambulatório e centro cirúrgico, incluindo o sistema de drenagem e as janelas previamente descritos (itens 3.1.2. e 3.3.2., respectivamente).

O projeto deve prever a instalação de autoclaves e incinerador para esterilização e destruição dos resíduos gerados neste prédio.

3.3.4. Cozinha

Caso o biotério de experimentação de primatas possua em seu programa descritivo o trabalho de processamento de alimentos (frutas, legumes e verduras), deve-se reservar um espaço apropriado para a cozinha, dispondo de bancadas, pias, fogão e câmara de refrigeração. Assim como o centro cirúrgico, a cozinha deve estar localizada em uma área limpa, sem riscos de contaminação.

A área deve ser projetada de modo a garantir conforto e ergonomia ao técnico que vai realizar o trabalho. Neste intuito, a altura da bancada deve situar-se a altura do cotovelo do funcionário, sendo construída com espaço suficiente para joelhos e pés. Bancadas de 110 cm atendem bem a pessoas baixas, medianas e altas.

ANEXO I

A parte externa do prédio deve ser projetada, construída e mantida para prevenir a entrada de contaminantes ou pragas, sem aberturas ou entradas não protegidas. As superfícies que entram em contato com os alimentos devem estar em condições adequadas, resistentes, de fácil higienização e manutenção. Devem ser feitas de material liso, não absorvente, não tóxico e inerte para o alimento (corian, p.ex.).

Todas as considerações supramencionadas acerca dos detalhes construtivos e condições ambientais das áreas de apoio são cabíveis ao projeto arquitetônico da cozinha do biotério de primatas.

3.3.5. Quarentena

Nos centros de criação de primatas não humanos para fins científicos, é necessário se prever um prédio destinado ao recebimento e quarentenamento dos animais. Segundo Müller et al. (2010), as instalações da quarentena devem garantir o perfeito isolamento dos animais, uma rápida e eficiente higienização e desinfecção, bem como facilidade para recolhimento e destruição de cadáveres e dejetos.

A estrutura física da área de quarentena deve ser adequada para receber animais em gaiolas individuais e obedecer aos seguintes princípios gerais:

1) a quarentena deve ficar em um nível de altitude inferior ao da criação principal, para que a drenagem gravitacional da água passe primeiro pela criação principal e depois pela quarentena, diminuindo a probabilidade de que haja carreamento de agentes infecciosos pela água;

2) as instalações de quarentena devem ficar posicionadas no lado oposto ao que sopram os ventos predominantes do local, diminuindo a probabilidade de que haja dispersão eólica de agentes infecciosos;

3) o ideal é que haja uma equipe de funcionários exclusiva para atuar na quarentena; caso não seja possível, o fluxo dos funcionários deve ser organizado de tal forma que eles primeiro cuidem da limpeza da instalação principal e depois passem para a quarentena. A distância mínima de 100 m é considerada ideal, desde que contemplando as questões anteriormente mencionadas.

A estrutura física e a organização dos recintos devem ser planejadas tendo em vista a

ANEXO I

facilidade e a qualidade dos procedimentos de limpeza. De modo geral, paredes e pisos (incluindo as áreas de cambeamentos - áreas de manejo) devem ser lisos e sem reentrâncias, com vistas à segurança de locomoção de animais e pessoal. As junções das paredes entre si, com o piso e com o teto devem ser abauladas (canto morto), facilitando a remoção de sujidades desses locais. Calçadas externas circundantes dos recintos devem ter pelo menos um metro de largura; os beirais do telhado devem ser posicionados longe das paredes.

Recomenda-se cobertura do teto com laje de concreto, tipo volterrana, que pode minimizar a temperatura interna do prédio.

- 4) Os animais devem ser mantidos em gaiolas individuais, com medidas condizentes com o espécime a ser quarentenado e dispostas de maneira a não permitir que haja agressões entre esses animais, evitando-se, desta forma, traumas ou mutilações.
- 5) As telas e grades devem ser metálicas (ferro galvanizado em pontos de solda), evitando-se as recobertas com material plástico, que pode ser roído e ingerido pelos animais. O tamanho da malha deve ser adequado para conter o espécime alojado, em geral com malha de 2 polegadas quadrada e arame variando entre 2 a 4 mm. Malhas ou grades estreitas dificultam a limpeza e a observação dos animais.

No caso da utilização de gaiolas para quarentena dos animais, estas devem seguir as orientações aqui descritas para o dimensionamento de grades e telas, bem como para o dimensionamento das distâncias entre gaiolas. O aço inoxidável é o material apropriado para a confecção de tais gaiolas. Seu tamanho deve ser adequado para alojar com conforto o animal recém-chegado.

As gaiolas individuais com dispositivo *squeeze back* são recomendadas quando houver necessidade de realizar observações individuais, coletas de amostras fecais e de urina, bem como no caso do isolamento ou tratamento de indivíduos suspeitos de contaminação por algum agente infeccioso. Entretanto, tais gaiolas tendem a aumentar o estresse dos animais recém-chegados.

Adicionalmente, a quarentena deve prover conforto de espaço (Quadro 02), temperatura/iluminação (item 3.1.3.), abrigo (refúgio) e nutrição.

3.3.6. Depósitos

Devem-se reservar espaços adequados para: **i)** depósitos de alimentos não perecíveis e armazenagem de produtos perecíveis, geralmente sob refrigeração controlada (ex: câmara fria); **ii)** depósito de equipamentos e materiais de reposição usados no biotério e **iii)** depósito para resíduos esterilizados, produzidos pelos animais e experimentos, até o seu descarte definitivo em local apropriado.

3.4. **Apoio administrativo**

Deve-se prever área para secretaria; sala de coordenação; para arquivamento de fichas individuais dos primatas e outros documentos; sala de convívio; almoxarifado de material de expediente; sala de reuniões; copa e sanitários.

4. **PROCEDIMENTOS DE MANEJO**

4.1. **Alimentação**

Uma alimentação adequada é de vital importância para que o animal expresse suas funções fisiológicas em estado de normalidade. Para balancear as dietas nos sistemas alimentares, deve-se considerar a composição nutricional dos alimentos, assim como a disponibilidade dos nutrientes (Andriguetto et al., 1988), o hábito alimentar do animal em vida livre, particularidades anátomo-fisiológicas, exigências nutricionais da espécie e o tipo de ambiente no cativeiro (Carciofi & Saad, 2001). A partir daí selecionam-se os alimentos mais adequados. O consumo de alimentos é necessário para atender às exigências nutricionais dos animais, para que estes possam desenvolver-se e desempenhar suas funções biológicas. Com os alimentos há o suprimento de energia, proteína, vitaminas e minerais, água e fibras. Essa observação é pormenorizada quando os animais são criados em cativeiro, o que aumenta a necessidade de se conhecer a sua biologia, assim como as ferramentas e os conceitos da nutrição animal. Quando destinados à pesquisa científica, o biotério de experimentação requer uma estrutura de processamento alimentar onerosa e com alto rigor sanitário.

Atender às exigências nutricionais dos animais é fundamental para garantir a saúde, o bem-estar, a fertilidade e a expressão do potencial genético, além de assegurar que os

ANEXO I

resultados experimentais não sejam mascarados por possíveis deficiências nutricionais. Uma consideração importante é que os primatas são incapazes de sintetizar o ácido ascórbico (vitamina C), decorrente da ausência da enzima hepática L-gulonolactona-oxidase, que catalisa a conversão da L-gulonolactona em ácido ascórbico. Em consequência, eles necessitam de vitamina C dietética diariamente para prevenção do escorbuto (Marcus & Coulston, 1991).

Aos primatas são ofertados alimentos duas vezes ao dia e em se tratando de experimentação animal, os animais normalmente recebem rações peletizadas ou extrusadas comerciais apropriadas para a espécie manejada, podendo receber também alimentos *in natura* previamente processados e higienizados (frutas, verduras e legumes). Alimentos vivos (ex: larvas de insetos) podem ser oferecidos periodicamente como enriquecimento ambiental, para a quebra da monotonia alimentar. Os restos alimentares devem ser retirados, obrigatoriamente, ao final de cada dia para evitar que o animal coma alimentos deteriorados.

Os comedouros utilizados devem ser confeccionados em materiais duráveis, de fácil higienização, que comportem o volume suficiente de ração para o(s) animal(is).

4.2. Higienização

Os resíduos de excreções e de alimentos devem ser removidos diariamente das gaiolas de primatas não humanos, independente do tipo de gaiola e do tipo de manutenção do animal (criação ou experimental), objetivando reduzir a quantidade de microrganismos que proliferam na sujeira produzida (Andrade et al., 2010).

Brinquedos e outros objetos utilizados no enriquecimento ambiental das gaiolas, assim como fômites, também devem ser periodicamente limpos e desinfetados, dando particular atenção às caixas-ninho, quando houver no recinto (Northern Ireland Environment Agency, 2004).

O piso das gaiolas deve ser primeiramente limpo com detergente e água para retirada das partículas maiores de sujeira e gordura. Após essa primeira limpeza, recomenda-se o uso de desinfetantes de uso veterinário, como Virkon®, e desinfetantes a base de amônio quaternário inodoro diluído para desinfecção da gaiola. Gaiolas e recintos de pequenas

ANEXO I

espécies, como calitriquídeos, podem receber forração de material de cama, como a maravalha autoclavada, e proceder a remoção da parte superior da cama, diariamente, optando pela troca de todo material de cama e lavagem semanalmente (University of South Florida, 2014).

Recomenda-se que recintos de primatas não humanos possuam um recinto adjacente ou recintos duplos com cambeamento de um para outro para deslocamento dos animais enquanto o outro lado é higienizado. Isto evita o estresse dos animais e o contato destes com os aerossóis formados pela limpeza, além de proporcionar segurança ao tratador (Andrade et al., 2010).

4.3. Contenção

Uma contenção física segura deve ser feita quando se necessita restringir temporariamente alguns ou todos os movimentos de um animal, para realização de exames, coleta de amostras, administração de drogas e terapia ou manipulação experimental. Esta contenção pode ser realizada de várias formas e varia de acordo com o tamanho do animal. Um pequeno primata pode ser contido com a utilização de luvas de raspa de couro; no caso de primatas de médio porte, torna-se necessária a utilização de puças de malha e para primatas de grande porte, faz-se o manejo com zarabatana ou dardos com anestésico. Conforme já mencionado no item 3.1.2., as gaiolas individuais com dispositivo de contenção do tipo *squeeze back* são altamente desejáveis para macacos do Velho Mundo, pois aumentam a segurança do profissional, facilitando o manejo. A recomendação é que os animais fiquem contidos fisicamente por alguns minutos, já que os primatas são considerados um risco em potencial, devendo o profissional nunca subestimar o perigo da força e a tenacidade que tem esse animal (Chaguri, 1996).

O pessoal envolvido no manejo deverá realizar planejamento minucioso antes de tocar no animal, minimizando riscos durante o manejo. Devem ser observados os seguintes aspectos: **i)** grau de exposição prévia do animal; **ii)** sexo e idade do animal a ser manejado (em algumas espécies, as fêmeas são mais agressivas do que os machos); **iii)** condições físicas e psicológicas do animal; **iv)** treinamento prévio da técnica de contenção física eleita; **v)** conhecimento da espécie simia a ser manejada, incluindo comportamento, reações ao

ANEXO I

estresse e habilidade de defesa; **vi)** horário a ser realizado o procedimento; de preferência logo cedo pela manhã; **vii)** monitoramento do animal durante a recuperação anestésica; **viii)** ter sempre à mão fármacos e equipamentos para serem utilizados em caso de acidentes ou emergências com animais ou membros da equipe; **ix)** trabalhar com uma equipe entrosada e com divisão de atribuições para que o trabalho seja organizado e permita o máximo de informações sobre o animal.

Uma vez contido fisicamente, prossegue-se com a contenção química. O atributo da droga anestésica de eleição em primatas, é que esta seja efetiva por via intramuscular, sem acarretar qualquer lesão à musculatura e que atue rapidamente. É preciso ter conhecimento sobre a relação efetiva de segurança entre a dose anestésica temporária e a dose letal. Importante também que a droga anestésica tenha um antídoto para os casos de efeitos tóxicos. O quadro 03 mostra os principais anestésicos utilizados na contenção química dos primatas não humanos.

QUADRO 03: PRINCIPAIS AGENTES ANESTÉSICOS UTILIZADOS NA CONTENÇÃO QUÍMICA DE PRIMATAS NÃO HUMANOS

DROGAS	DOSAGEM
Ketamina (C) + Diazepam (D)	15mg/kg (C) + 1mg/kg(D)
Ketamina (C) + Acepromazina (A)	4mg/kg (C) + 0,04mg/kg (A)
Ketamina (C) + Xilazina (X)	10mg/kg (C) + 0,5mg/kg (Z)
Ketamina (C) + Midazolam (M)	10mg/kg (C) + 0,1mg/kg (M)
Tiletamina + Zolazepam	1-20mg/kg*

*Dosagem varia com a espécie.

4.4. Enriquecimento ambiental

Todo o pessoal envolvido na condução de experimentos que utilizam primatas não humanos deve estar consciente que a manutenção do bem estar animal é essencial quando preparar um protocolo experimental. Primatas não humanos são seres altamente sociais que possuem hábitos gregários e estão habituados a atividades que envolvem contato físico e comunicação utilizando a visão, audição e olfato, muito importantes para manutenção de sua saúde. Quando necessário mantê-los individualmente, este período deve ser curto e ajustes devem ser feitos para que possam manter a interação social com outros animais (Kyoto

University, 2010).

No geral, os recintos utilizados para qualquer tipo de animal oferecem poucas possibilidades quando são comparados às condições que os animais encontram na natureza e isso pode contribuir para uma queda reprodutiva, uma alta nos níveis de cortisol circulante, o que favorece o stress, estereotípias, automutilações, coprofagia, agressões e doenças entre outras causas (Kyoto University, 2010). Recintos e gaiolas devem ser construídas de forma a permitir que primatas não humanos expressem toda suas características comportamentais. As dimensões vertical e horizontal podem ser exploradas utilizando prateleiras, escadas, redes, balanços e cordas. Itens estimuladores também devem ser inseridos como alimentação, ninhos, brinquedos, vídeos e atividades cognitivas (National Research Council, 2005).

Para calitriquídeos, a presença de ninhos e outros fômites de madeira são particularmente importantes para que eles possam roer, descansar e realizar demarcação de cheiro (National Research Council, 2005).

Primatas não humanos de médio porte como macacos-prego, rhesus e cynomolgus necessitam de recintos com plataforma, corredores e balanços para favorecer o comportamento arborícola e a interação social entre os animais. A implantação de barreiras visuais e caixas de abrigo melhora o senso de controle e ajuda a diminuir a agressividade e o estresse dos animais. Especial atenção deve ser dada a animais senis, pois estes tem a capacidade de visão diminuída, podem desenvolver artrite, limitando a capacidade de pular nas plataformas e movimentar-se. Para estes primatas, o enriquecimento ambiental deve conter itens que auxiliem na manutenção da sua integridade física como pisos de espuma e borracha (National Research Council, 2005).

Os primatas não humanos ocupam diferentes nichos dentro de seu habitat e dentre as muitas espécies a forma de obtenção do alimento mostra-se bem diferente. Os insetos e pequenos vertebrados são presas menores e são procurados e capturados em buracos na madeira, cascas, folhagens e mais raramente no solo, principalmente na serapilheira da floresta. Para calitriquídeos no ambiente de cativeiro o enriquecimento estimula muitas variáveis do seu comportamento psicológico, físico e psicossocial promovendo o seu bem estar. Assim, deve-se observar a alimentação deste grupo de primatas, pois a dieta destes

ANEXO I

inclui itens variados como exsudato de árvores (goma ou seiva), frutas, flores e brotos, néctar, insetos e pequenos vertebrados (National Research Council, 2005; Huber & Lewis, 2011; Coimbra-Filho & Mittermeier, 1977; Rosenberger, 1978; Rizzini & Coimbra-Filho, 1981; Ferrari & Martins, 1992). Nos saguis, com destaque para *Leontopithecus* e *Saguinus*, prevalece o comportamento de insetivoria ajudado por um olfato mais apurado, além de mãos e dedos alongados, com unhas em formas de garras que facilitam a busca de larvas ou adultos de insetos em ocos de madeira, interior de bromélias e esse comportamento e habilidades devem ser considerados quando do preparo dos recintos (Rylands, 1989).

A introdução de objetos para distração e estimulação do desenvolvimento psicomotor dos animais também é outro recurso para enriquecimento ambiental. Uma grande variedade de objetos pode ser utilizada para esta finalidade. Brinquedos infantis, bolas de golfe e correntes de plástico podem ser oferecidos a Saimiris. Bolas plásticas com furos de diâmetros que possibilitem a inclusão de alimentos e a retirada destes pelos dedos são ótimos brinquedos para primatas dos gêneros *Macaca* e *Sapajus*. Os materiais utilizados devem ser rígidos o bastante para não haver possibilidade de quebra em pequenos pedaços, evitando assim a ingestão. Outros tipos de enriquecimento são o uso de espelhos (que permitem a exploração visual indireta) e sinos de vento (National Research Council, 2005).

Algumas espécies de primatas não humanos nadam, mergulham em busca de alimento e submergem o alimento para lavá-lo como é o caso de *Macaca fuscata*. Em ambientes que mantêm esses animais deve-se providenciar uma pequena piscina para que esses hábitos possam ser mantidos (Joint Working Group on Refinement, 2004).

Não menos importante é o tipo de enriquecimento voltado para as respostas cognitivas, através de desafios com consequências recompensadoras (Meehan & Mench, 2007; Buchaman-Smith, 1994; Upmeyer et al., 2005; Honess & Marin, 2006) e enriquecimento sensorial, que utiliza vídeos ou músicas, o que tem sido utilizado por alguns pesquisadores que utilizam *Macaca fascicularis* (Waite et al., 2008). Esses são bons exemplos de melhorias que podem ser adicionadas ao manejo de animais em cativeiro, porém, não se deve desconsiderar variáveis externas como a presença ou a atitude de visitantes em instituições que os permitem, e tão pouco com os tratadores em relação aos animais que podem influenciar de modo positivo ou negativo apesar do uso de boas estratégias de

enriquecimento utilizadas.

É importante que a equipe envolvida no experimento observe diariamente o comportamento dos animais utilizados, identifique a causa e intervenha quando for encontrado comportamento de estereotipia, mutilação, coprofagia, regurgitação, dentre outros distúrbios comportamentais a fim de estabelecer o bem estar do animal (Kyoto University, 2010).

4.5. Medicina Preventiva

A medicina preventiva é uma prática determinante para proporcionar a boa saúde da criação e, por conseguinte, para realizar uma experimentação de qualidade, abrangendo todos os cuidados veterinários necessários à manutenção da higiene dos animais, bem como as inúmeras medidas de biossegurança para a prevenção de doenças que podem ser transmitidas do animal para o homem e do homem para o animal. Consiste em um programa capaz de elevar o valor de pesquisa de animais através da manutenção de animais saudáveis, minimizando o surgimento de variáveis que interferem nos protocolos experimentais, além de melhorar a qualidade de vida dos animais em termos de bem-estar. Desta forma, a medicina preventiva envolve uma combinação de procedimentos descritos a seguir.

4.5.1. Inspeção diária

A inspeção diária dos primatas cativos pode detectar sinais precoces de doenças, tornando-se um procedimento indispensável em um programa de medicina preventiva. É importante que todos os animais sejam vistoriados por uma equipe de pessoal treinada para constatar anormalidades clínicas, bem como qualquer tipo de mudança de comportamento. Ao realizar a inspeção, o profissional deve fazer anotações sobre qualquer tipo de anormalidade identificada e avaliar a gravidade daquele determinado problema. Em função do estresse natural do animal selvagem, especialmente quando o mesmo se encontra em situação de cativeiro, a captura deve ser restrita e cabe ao profissional a decisão de realizar possíveis intervenções clínicas ou cirúrgicas. Uma diversidade de casos clínicos em primatas é descrita na literatura, de acordo com cada sistema do organismo (Bennett et al., 1998).

4.5.2. Barreiras sanitárias e biossegurança

Os primatas não humanos são transmissores em potencial de diversas doenças e o seu convívio com o ser humano é extremamente arriscado, visto que albergam uma série de microrganismos e são altamente suscetíveis a infecções comuns ao homem. Por serem consideradas de alto risco biológico, as medidas de biossegurança devem ser altamente rigorosas, já que o estresse do animal pode contribuir com o surgimento de diversas doenças, comprometendo todo o plantel, as pesquisas e colocando em risco a saúde dos seres humanos (Andrade et al., 2010).

As barreiras sanitárias são extremamente necessárias nos biotérios de experimentação de primatas, visando impedir que agentes indesejáveis, presentes no meio ambiente, tenham acesso às áreas bioprotégidas. Compreendem vários elementos, desde os materiais usados na construção até os equipamentos mais sofisticados para filtração de ar ou esterilização de materiais. Essas barreiras devem ser determinadas pelo tamanho do local, tipos de materiais, fluxos (de pessoal e de material), e serão mais sofisticadas quanto maior for a exigência microbiológica do ambiente, incluindo as barreiras externas (ex: paredes externas, portas com exterior, telhado, tratamento de água, etc.), e internas (higienização corporal, pressão diferencial entre ambientes, etc.), envolvendo todo um conjunto de elementos físicos, químicos, de instalações, de procedimentos de pessoal e uso de equipamentos que tendem a impedir uma contaminação. O quadro 04 exemplifica alguns tipos de barreiras normalmente empregadas (Müller et al., 2010).

Antes de iniciar qualquer atividade em um biotério de criação ou experimentação de primatas, é obrigatório que o profissional realize uma série de exames clínicos e laboratoriais e receba vacinas anti-tetânica e anti-rábica, além do teste tuberculínico. Todos os exames devem ser repetidos periodicamente, um controle que deve ser feito por uma equipe responsável pela segurança da saúde do trabalhador da instituição, atendo-se também aos possíveis acidentes de trabalho (Müller et al., 2010).

Para desenvolver as atividades de manejo com primatas, a equipe técnica deve usar equipamentos de proteção individuais/EPI's, incluindo uniforme apropriado, botas ou sapatos de uso exclusivo no ambiente de trabalho, óculos ou visor de proteção, touca, máscara, luvas, sapatilhas e jalecos descartáveis. Equipamentos de proteção coletiva/ECP's

ANEXO I

(ex: cabine de segurança biológica, chuveiro automático, lava-olhos, dispositivos de pipetagem, exaustor, desumidificador de ar, etc.) também devem estar disponibilizados no biotério, conforme o trabalho desenvolvido no local (Müller et al., 2010).

A portaria do Ministério da Saúde nº 1.608, de 5 de julho de 2007, aprovou a Classificação de Risco dos Agentes Biológicos elaborada em 2006 pela Comissão de Biossegurança em Saúde (CBS), baseada na necessidade de preenchimento das lacunas existentes na normativa nacional referente à biossegurança.

Os agentes biológicos que afetam o homem, animais e plantas são distribuídos em classes de risco assim definidas:

- Classe de risco 1 (baixo risco individual e para a coletividade): inclui os agentes biológicos conhecidos por não causarem doenças em pessoas ou animais adultos saudáveis. Exemplo: *Lactobacillus* sp.
- Classe de risco 2 (moderado risco individual e limitado risco para a comunidade): inclui os agentes biológicos que provocam infecções no homem ou nos animais, cujo potencial de propagação na comunidade e de disseminação no meio ambiente é limitado, e para os quais existem medidas terapêuticas e profiláticas eficazes. Exemplo: *Schistosoma mansoni*.
- Classe de risco 3 (alto risco individual e moderado risco para a comunidade): inclui os agentes biológicos que têm capacidade de transmissão por via respiratória e que causam patologias humanas ou animais, potencialmente letais, para as quais existem usualmente medidas de tratamento e/ou de prevenção. Representam risco se disseminados na comunidade e no meio ambiente, podendo se propagar de pessoa a pessoa. Exemplo: *Bacillus anthracis*.
- Classe de risco 4 (alto risco individual e para a comunidade): inclui os agentes biológicos com grande poder de transmissibilidade por via respiratória ou de transmissão desconhecida. Até o momento, não há nenhuma medida profilática ou terapêutica eficaz contra infecções ocasionadas por eles. Causam doenças humanas e animais de alta gravidade, com alta capacidade de disseminação na comunidade e no meio ambiente. Esta classe inclui principalmente os vírus. Exemplo: vírus Ebola.

ANEXO I

- Classe de risco especial (alto risco de causar doença animal grave e de disseminação no meio ambiente): inclui agentes biológicos de doença animal não existentes no país e que, embora não sejam obrigatoriamente patógenos de importância para o homem, podem gerar graves perdas econômicas e/ou na produção de alimentos.

Os agentes incluídos na classe especial deverão ser manipulados em área de nível de biossegurança 4 (NB-4), ou seja, de segurança máxima, enquanto ainda não circularem no país, devendo ter sua importação restrita, sujeita à prévia autorização das autoridades competentes. Caso sejam diagnosticados no território nacional, deverão ser tratados no nível de biossegurança (NB) determinado pelos critérios que norteiam a sua avaliação de risco.

Os quadros 05-08 demonstram os principais agentes zoonóticos (bacterianos, virais, parasitários e fúngicos) envolvidos em biotérios de criação e experimentação de primatas não humanos, apontando os respectivos níveis de biossegurança (NB), vias de transmissão e medidas profiláticas.

QUADRO 04: TIPOS DE BARREIRAS UTILIZADAS EM UM BIOTÉRIO DE EXPERIMENTAÇÃO DE PRIMATAS NÃO HUMANOS

BARREIRAS (CLASSIFICAÇÃO)	EXEMPLO
FÍSICAS	Autoclave, estufa de esterilização, radiação, luz ultravioleta, raios gama, filtros para ar
QUÍMICAS	Estufa de óxido de etileno, guichê e/ou porto de passagem, tanque de imersão
OUTRAS BARREIRAS	<i>Air lock</i> , quarentena, gradiente de pressão

Fonte: Andrade et al. (2010).

ANEXO I

**QUADRO 05: PRINCIPAIS AGENTES ZONÓTICOS BACTERIANOS ENVOLVIDOS EM
BIOTÉRIOS DE CRIAÇÃO E EXPERIMENTAÇÃO DE PRIMATAS NÃO HUMANOS**

AGENTE	NB*	VIA DE TRANSMISSÃO	PROFILAXIA
<i>Salmonella</i>	2	Orofecal	Medidas higiênicas-sanitárias; monitoramento sanitário e quarentena
<i>Shigella</i>			
<i>Campylobacter</i>			
<i>Yersinia</i>			
<i>Treponema</i>	2	Contato direto via hematogênica ou subcutânea	Uso de EPI's
<i>Leptospira</i>	2	Contato direto/indireto com tecidos ou fluidos corporais	Controle de vetores, medidas higiênicas-sanitárias e uso de EPI's; monitoramento sanitário e quarentena
<i>Neisseria meningitidis</i>	2	Aerossol, ingestão ou contato direto com fluidos e exsudatos corporais	Uso de EPI's
<i>Pseudomonas pseudomallei</i>	2	Aerossol, ingestão ou contato direto com fluidos e exsudatos corporais que podem estar presentes no solo e na água de áreas endêmicas	Uso de EPI's e EPC's; monitoramento sanitário e quarentena

* NB: nível de biossegurança. Fonte: Müller et al. (2010).

**QUADRO 06: PRINCIPAIS AGENTES ZONÓTICOS VIRAIS ENVOLVIDOS EM BIOTÉRIOS DE
CRIAÇÃO E EXPERIMENTAÇÃO DE PRIMATAS NÃO HUMANOS**

AGENTE	NB*	VIA DE TRANSMISSÃO	PROFILAXIA
Filovírus	Marburg	Contato direto/indireto com tecidos, secreções e fluidos corporais	Uso de EPI's e EPC's; isolamento dos pacientes contaminados; monitoramento sanitário
	Ebola		
Flavivírus	FA ^a	Mosquitos vetores <i>Aedes</i> , <i>Haemagogus</i> e <i>Sabethes</i>	Monitorização do índice de infecção dos vetores e uso de inseticidas
	FHD ^b	Mosquitos vetores <i>Aedes aegypti</i>	Combate ao vetor e vigilância epidemiológica
<i>Cercopithecine</i>	3	Contato direto por meio de	Uso de EPI's;

ANEXO I

<i>herpesvirus 1</i>			mordida ou perfurocortantes com tecidos e fluidos corporais	treinamento em primeiros socorros; monitoramento sanitário
Citomegalovírus		2	Contato direto com fluidos corporais	Uso de EPI's
Picornaviridae	HAV	2	Orofecal	Uso de EPI's; medidas higiênico- sanitárias
Hepadnaviridae	HBV		Contato direto com fluidos corporais	Uso de EPI's; monitoramento sanitário
Flaviviridae	HCV			
Retrovírus	HIV/SIV	2	Contato direto com fluidos corporais	Uso de EPI's e EPC's; monitoramento sanitário
Poxvírus	<i>Yaba</i>	2	Aerossol e contato com tecidos e fluidos corporais	Uso de EPI's
	<i>Tanapox</i>			
<i>Influenza</i>		2	Aerossol	Uso de EPI's
Lyssavirus		2	Contato direto por meio de mordida ou perfurocortante contaminado, raramente por aerossol	Uso de EPI's

* NB: nível de biossegurança. ^aFA: febre amarela; ^bFHD: febre hemorrágica da dengue; ^cHAV: vírus da hepatite A; ^dHBV: vírus da hepatite B; ^eHCV: vírus da hepatite C. Fonte: Müller et al. (2010).

**QUADRO 07: PRINCIPAIS AGENTES ZONÓTICOS PARASITÁRIOS EM BIOTÉRIOS DE CRIAÇÃO
E EXPERIMENTAÇÃO DE PRIMATAS NÃO HUMANOS**

AGENTE	NB*	VIA DE TRANSMISSÃO	PROFILAXIA
<i>Strongyloides</i>	2	Orofecal; contato direto (larva penetra na pele)	Uso de EPI's e EPC's; medidas higiênico- sanitárias; quarentena; monitoramento sanitário
<i>Ancylostoma</i>		Orofecal	Uso de EPI's e EPC's; medidas higiênico- sanitárias; quarentena; monitoramento
<i>Oesophagostomum</i>			
<i>Ascaris</i>			
<i>Trichuris</i>			
<i>Balantidium</i>			

ANEXO I

<i>Entamoeba histolytica</i>			sanitário
<i>Giardia</i>			
<i>Plasmodium</i>		Vetor (mosquito)	Controle de vetores

* NB: nível de biossegurança. Fontes: Weber et al., 1999; Quinn et al., 1999.

**QUADRO 08: PRINCIPAIS AGENTES ZOONÓTICOS FÚNGICOS EM BIOTÉRIOS DE CRIAÇÃO E
EXPERIMENTAÇÃO DE PRIMATAS NÃO HUMANOS**

AGENTE	NB*	VIA DE TRANSMISSÃO	PROFILAXIA
<i>Trichophyton</i>	2	Contato direto ou por meio de utensílios contaminados	Uso de EPI's; medidas higiênico-sanitárias; monitoramento sanitário
<i>Microsporum</i>		Contato direto por meio de utensílios contaminados	Uso de EPI's e EPC's; medidas higiênico-sanitárias

* NB: nível de biossegurança. Fontes: Weber et al., 1999; Quinn et al., 1999.

4.5.3. Controle de doenças, diagnóstico e tratamento

Dentro do contexto operacional, o biotério de experimentação de primatas recebe os animais previamente preparados para a pesquisa para a qual se destinam, de acordo com os seus respectivos protocolos experimentais (ex: seleção de animais, triagem laboratorial, cirurgias, biopsias e teste tuberculínico). A partir daí, os animais são devidamente alojados e passarão por um processo de adaptação de três semanas (ou mais) antes do início do experimento propriamente dito.

Óbitos súbitos e sinais clínicos de doenças variadas, aparência depressiva ou qualquer outro desvio de comportamento devem ser prontamente notificados e investigados, a fim de garantir uma pronta e eficiente assistência médica veterinária. Os animais ou o grupo de animais que apresentam suspeita de doença infectocontagiosa devem ser isolados dos demais.

Os programas de monitoramento sanitário (controle de doenças, diagnósticos e tratamentos), não são unificados, podendo sofrer alterações pelo surgimento de novos possíveis patógenos e por mudanças nos protocolos de uso de primatas em pesquisas. Os

ANEXO I

diagnósticos laboratoriais oferecem suporte à equipe veterinária, direcionando a conduta médica a ser adotada em cada caso específico, incluindo: patologia macro e microscópica, hematologia e bioquímica do sangue, microbiologia, parasitologia, sorologia, biologia molecular, entre outras técnicas investigativas.

Quando uma doença ou um agente infeccioso é identificado em um animal, a escolha da terapia deve ser feita pelo veterinário em concordância com o investigador responsável pelo experimento em que o animal está sendo submetido, decidindo-se, inclusive, se o animal deve permanecer no estudo. Mediante a possibilidade de um tratamento, é preciso administrar uma terapia de modo que a mesma promova mínima interferência no processo de investigação (*Guide for the care and use for laboratory animals*, 2011).

4.5.4. Quarentena

De acordo com Müller et al. (2010), as atividades desenvolvidas no período de quarentena são fundamentais para assegurar que qualquer plantel animal se mantenha livre de doenças introduzidas por indivíduos que venham a ser acrescentados a ele, além de garantir a segurança médica do pessoal técnico envolvido no cuidado com os animais quanto ao risco de transmissão de zoonoses. As instalações devem assegurar o alojamento dos animais a serem introduzidos por um determinado período de tempo, suficiente para que se possam executar os procedimentos de quarentena, isto é, para que se possa analisar a saúde dos animais de forma a identificar, tratar ou mesmo eliminar os animais novos portadores de doenças infectocontagiosas transmissíveis para o plantel preexistente.

O Isolamento do plantel principal deve ser de fácil higienização e perfeito atendimento das necessidades fisiológicas e comportamentais dos animais alojados, sem a probabilidade de carregamento de agentes infecciosos, através das vias de saneamento; dotado de barreiras físicas ou de distâncias preestabelecidas. A quarentena deve oferecer conforto e bem-estar aos animais com espaço apropriado, provido de abrigo e controle de temperatura, de iluminação e nutricional aos animais a serem quarentenados. O controle de vetores externos (insetos e roedores) deve ser eficiente com utilização de barreiras física, higiene, processos de desinsetizações e utilização de armadilhas.

Em se tratando de manejo, na época da quarentena é importante que haja

ANEXO I

funcionários exclusivos (e que estes não tenham acesso ou passem pelo restante da instalação principal). Todo o material de trabalho deve ser exclusivo deste local e os resíduos devem receber destino apropriado.

Como base para qualquer quarentena, deve ser seguida a norma do departamento de saúde animal do Ministério da Agricultura “Requisitos Zoonosológicos para Exportação de Primatas para o Brasil”.

Durante o período em que os primatas permanecerem quarentenados, o desafio da equipe de atendimento é tentar diagnosticar a presença de agentes infecciosos que possam constituir não só uma ameaça ao plantel principal de macacos, mas também ao pessoal técnico que trabalha com os primatas. Na chegada ao local de destino, os animais devem ser desembarcados e receber água e comida o mais rapidamente possível. Procedimentos noturnos ou ao entardecer devem ser evitados, mas tais procedimentos muitas vezes não podem ser adotados, em razão de circunstâncias locais. Uma boa iluminação na quarentena soluciona essa questão facilmente. Primatas são animais sociais que vivem em grupos familiares: tentar manter a estrutura familiar no envio e na chegada é altamente recomendado para diminuir a ansiedade e o estresse nos novos recintos. Mesmo quando embarcados individualmente, os grupos familiares podem ser informados em um relatório ao pessoal das novas instalações. Animais que na chegada sejam identificados com sintomas clínicos evidentes, como lacerações, diarreias graves, secreções ou hemorragias nasais ou oculares profusas, dispneia grave ou apatia extrema, devem ser imediatamente isolados em recintos individuais, submetidos à coleta de material laboratorial apropriado e medicados. Após a recuperação, caso tal possa ocorrer, eles devem ser readaptados a seus grupos familiares de origem. Espécies de primatas diferentes não devem ser alojadas conjuntamente, devido ao risco de agressão e transmissão de agentes infecciosos interespecíficos.

No momento de chegada (ou quando possível), podem ser feitos os seguintes exames e coletas de material:

- Inspeção externa, que permite a identificação de lacerações cutâneas (que facilmente escapam à observação a distância em primatas devido à cobertura da pelagem), ácaros, carrapatos e míases, confirmação do sexo, inspeção de cavidades

ANEXO I

naturais, identificação de corpos estranhos aderidos ou enrolados ao corpo dos macacos, bem como uma avaliação odontológica completa.

- Marcação definitiva dos animais, podendo ser feita por meio de colares, tatuagens, *transponders (microchips)* ou mesmo pelas características morfológicas individuais.
- Palpação e ausculta cardiorrespiratória, principalmente quando há suspeita de processo mórbido em curso devido a sintomas aparentes.
- Coleta de fezes, que pode ser individual ou em *pool* de amostras; a individualização da amostra sempre é melhor, por permitir o tratamento.
- Coleta de sangue, para a realização de hemograma completo e separação de soro para a realização de sorologias ou rastreio de DNA/RNA de parasitas presentes nos animais via PCR, bem como para deposição de amostras de soro em um banco de soro (soroteca).
- *Swab* retal, para a realização de cultura bacteriológica e tentativa de isolamento de enterobactérias relevantes.

O acompanhamento diário dos animais é peça-chave em um bom procedimento de quarentena. Durante a primeira semana, isso deve ser feito duas vezes por dia, podendo-se passar a apenas uma vez por dia no restante do período. Nessa observação devem ser executados os seguintes procedimentos: contagem dos animais; identificação e remoção de animais que estejam mortos no recinto; assegurar-se de que os filhotes nos grupos estejam com suas respectivas mães e com aspecto saudável; identificação e isolamento de animais com diarreias graves; identificação e isolamento de animais com secreções ou hemorragias, sejam estas nasais, sejam oculares, auditivas, de aparelho excretor ou cutâneas; identificação e isolamento de animais apáticos ou apartados do grupo, seja por doença, aparente ou não, seja por agressão parental; observação, durante a alimentação, de que todos os animais consigam (e queiram) se alimentar propriamente.

Animais com sintomas brandos devem, sempre que possível, ser apenas observados ou, se necessário, tratados dentro de seus grupos familiares, o que diminui o estresse do isolamento. A presença de cambeamentos auxilia esse processo. Como dito, o transporte e a chegada ao novo local são eventos extremamente estressantes para os primatas, e vários tendem a desenvolver sintomas brandos. Porém, frequentemente, após a chegada, eles se

ANEXO I

recuperam sozinhos sem necessidade de intervenção veterinária, apenas com bom alojamento e boa alimentação. É importante que o pessoal envolvido na lida diária com os animais seja adequadamente treinado, para reconhecer as diferenças de comportamento dos animais e alimentá-los de acordo com a característica de cada espécie.

Os seguintes agentes infecciosos devem obrigatoriamente fazer parte de uma rotina diagnóstica em uma quarentena de primatas:

- Teste tuberculínico: deve ser feita a aplicação intradérmica de 0,1 mL de tuberculina de mamíferos, a partir de isolados humanos, em qualquer região de pele glabra do corpo do animal, sendo a pele da pálpebra o local mais apropriado, por facilitar a observação de reações positivas.
- Cultura para pesquisa de enterobactérias: a partir de *swab* retal devem ser pesquisadas, por meio de cultura, a presença de *Salmonella* sp., *Shigella* sp. e *Yersinia* sp. no trato gastrointestinal dos animais, as quais podem, em resultando positivo e a critério da equipe técnica, levar à indicação de eutanásia ou tratamento do animal.
- Ecto e endoparasitas: resultados positivos ao exame de fezes requerem o tratamento imediato dos animais e cuidado redobrado na higiene dos recintos. Acanthocéfalos apresentam extrema resistência aos vermífugos existentes. Certos biotérios recomendam a extirpação cirúrgica desses helmintos. Vale lembrar que tais helmintos são transmitidos por hospedeiros invertebrados, logo o controle de vetores nas instalações é peça importante no controle de acanthocéfalos. Outros endoparasitas (tanto nematóides, cestódeos como trematódeos), após diagnóstico, devem ser tratados com fármacos adequados. Uma inspeção dos animais após trinta dias de tratamento também deve ser feita para garantir que a infecção está eliminada.

A norma brasileira relativa à exportação de primatas para o Brasil também exige que o local de origem dos animais tenha um controle dos seguintes agentes infecciosos:

- Ebola: o país de origem dos animais não deve ter apresentado nenhuma ocorrência da doença nos dois anos prévios à importação.

ANEXO I

- Febre amarela, tuberculose, doença virótica de Marburg e herpesvirose: o estabelecimento de origem não deve ter apresentado nenhum caso dessas doenças nos dois anos anteriores à importação.
- Raiva, hepatite B, sarampo, síndrome da imunodeficiência símia (SIV) e febre hemorrágica dos símios: o estabelecimento de origem não deve ter apresentado nenhum caso dessas doenças nos seis meses anteriores à importação; os animais também devem ser negativos ao diagnóstico para hepatite B.
- Tuberculose: os animais devem ter um resultado negativo ao teste intradérmico nos trinta dias anteriores à importação.

Segundo a norma do NIH 3044-1 (2003), os seguintes agentes e seus hospedeiros devem ser rastreados por meio de sorologia, cultura ou PCR. Fica a critério de cada local a decisão de tentar o diagnóstico desses agentes:

- Macacos do sudeste asiático : macacos rhesus, macacos rabo-de-porco e macacos cynomolgus - SIV, retrovírus símio tipo 1 e 2 (SRV), rubéola, vírus símio da leucemia de células T tipo 1 (STLV-1).
- Espécies africanas:
 - Chimpanzés – vírus da imunodeficiência humana (HIV), vírus da hepatite A/HAV (embora tenham suscetibilidade a outros subtipos), herpesvírus simplex (HSV-1 e HSV-2), rubéola, vírus da varicela-zóster, vírus Epstein-Barr (EBV), retrovírus símio, vírus respiratório sincicial, agente símio tipo 8.
 - Babuínos – SHF, agente símio tipo 8, vírus da síndrome de imunodeficiência símia, rubéola.
 - Macacos-patas e macacos-verdes-africanos – SHF, vírus da síndrome de imunodeficiência símia, rubéola.
 - Macacos mangabeis – vírus da síndrome de imunodeficiência símia, rubéola.
 - Macacos galagos – rubéola.
- Espécies neotropicais: macacos-de-cheiro, macacos-da-noite, saguis e micos – *Herpesvirus tamarinus*, *H. saimiri* e rubéola.

ANEXO I

Devido à grande ocorrência de malária, febre amarela e *Trypanosoma cruzi* em qualquer país ao sul da América do Norte, torna-se importante também tentar diagnosticar essas infecções em primatas oriundos de importação a partir de países desse espectro de nações. Rastreios soroepidemiológicos e PCR de tecidos corporais para busca de material genético desses agentes infecciosos seriam apropriados a esse fim.

4.5.5. Separação por espécies símias

Em função da transmissão de doenças interespecies, não é recomendável alojar espécies símias diferentes juntas em um mesmo ambiente. Exemplificando, o *Hesperivirus tamarinus*, que normalmente se apresenta de forma latente em *Saimiri* sp., é fatal para *Aotus* sp. e *Saguinus* sp. (Melendez et al., 1966; Hunt & Melendez, 1969). O *Herpesvirus saimiri*, latente em *Saimiri sciureus* (Hunt et al., 1973) pode causar linfoma em *Aotus* sp. e *Saguinus* sp. No caso da espécie humana, *Herpesvirus hominis*, latente no homem é, porém fatal em *Aotus* e *Hylobates*.

5. PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS

5.1. Administração de substâncias

A escolha da via de administração de substâncias a primatas não humanos em experimentos deve ser realizada levando-se em consideração a segurança do animal e eficácia dos efeitos da substância a ser administrada.

Para tal, os efeitos colaterais das drogas administradas; o volume, natureza da formulação e efeitos esperados; as propriedades químicas das drogas administradas são informações importantes e que devem ser avaliadas antes e durante a administração de substâncias durante experimentos, e devem, ainda, considerar a facilidade do manejo e o bem-estar psicológico dos animais, em casos de repetição de doses.

Abaixo seguem as principais recomendações, segundo as principais vias utilizadas:

- Via oral:

Uma substância pode ser administrada por via oral através de gavagem ou diretamente na boca.

ANEXO I

Os volumes máximos a serem ingeridos devem obedecer à recomendação geral para mamíferos que cita o volume máximo de 5 mL/kg PV para pequenos primatas e 15 mL/kg (Diehl et al, 2001).

Sempre que possível deve-se adicionar à substância um veículo ou alimento palatável na tentativa de condicionar o animal à ingestão e evitar o estresse causado pela ingestão forçada.

Em caso de uso de tubos nasogástricos, o procedimento deve ser feito com o animal sob sedação e devem ser utilizadas sondas nasoesofágicas pediátricas, em tamanho entre 3 a 8, dependendo da espécie de primata não humano, assim como deve ser realizada a aplicação prévia de gel de xilocaína no tubo e solução oftálmica de hidrocloridrato de proparacaína nas narinas, antes de ser introduzido no animal (Joint Working Group on Refinement, 2004).

- Via entérica:

A via entérica é uma das vias utilizadas para administração de vacinas e medicamentos (utilizando tabletes) experimentalmente. Para tal, recomenda-se sedação do animal a fim de diminuir o estresse causado pela administração e promoção do relaxamento do esfíncter anal, diminuindo a possibilidade de injúrias (Turner et al., 2011).

- Via intravenosa e intra-arterial:

A administração de substâncias por via intravenosa deve ser realizada preferencialmente pelas veias femoral e veia safena menor por apresentarem maior calibre em relação às demais veias dos membros. É desejável o condicionamento dos primatas não humanos à colheita sanguínea e administração de substâncias através de técnicas de reforço positivo, objetivando a apresentação voluntária do membro a ser puncionado. Nesta via, deve-se utilizar agulhas e cateteres em menor tamanho possível objetivando minimizar o trauma causado pela injeção da substância (Joint Working Group on Refinement, 2004; Turner et al., 2011).

ANEXO I

Deve-se evitar ao máximo a via arterial por haver o risco de cegueira, acidente vascular cerebral, deficiências motores permanentes e gangrena de membro causados por uma indesejável embolia.

- Vias subcutânea, intradérmica e intramuscular:

Assim como nas demais espécies animais, a escolha da via de administração de injetáveis deve levar em consideração o volume, solubilidade, concentração e tempo de absorção da substância a ser injetada. Em primatas não humanos, o grupo muscular de escolha para administração via intramuscular é o grupo de músculo dos membros, preferencialmente utilizando os músculos deltóide (braço), vasto externo/lateral, adutor longo (pernas). Se houver a administração repetida da substância por esta via, deve haver alternância de musculatura para evitar inflamação e necrose muscular (Turner et al., 2011).

- Via epidural:

Para efeitos rápidos de substâncias como anestésicos, contrastes para diagnóstico, em tecidos cerebrospinais ou meninge pode-se utilizar a via epidural ou subaracnóide. A técnica requer anestesia e bloqueio anestésico local observando a localização do conus medularis, que varia de localização de espécie a espécie, para introdução da agulha no local correto para a técnica (L2-L4 em saguis, L7-L8 para Saimiri) (Lima et al., 2011; Turner et al., 2011).

- Via intraperitoneal:

A administração de fármacos via intraperitoneal é uma técnica comum em roedores, mas raramente utilizada em primatas não humanos. Caso seja essencial o uso desta via, deve ser utilizada em espécies de pequeno porte onde o acesso venoso se torna mais difícil para administrar grandes volumes de fluidos repositores. A administração por esta via é mais lenta que a via intravenosa e deve-se excluir a administração de substâncias. Para aplicação de substâncias pela via intraperitoneal, o sítio de administração a ser escolhido é o quadrante abdominal inferior direito e o volume máximo a ser administrado é de 10mL/kg (Turner et al., 2011).

▪ Via intranasal:

Quando se faz necessária a via intranasal o animal deve ser sedado a fim de minimizar o aparecimento de espirros. O volume a ser administrado por esta rota são menores que os administrados pelas demais vias e deve estar entre 200 a 500µL (Turner et al., 2011).

5.2. Colheita de tecidos, fluidos, secreções e excreções

A colheita de fluidos, secreções e excreções provenientes de primatas não humanos podem ser realizada com métodos invasivos e não invasivos conforme o líquido que se objetiva coletar.

A colheita de excreções como fezes, urina e saliva pode ser realizada sem a necessidade de métodos invasivos utilizando bandejas de coleta instaladas em gaiolas individuais (fezes e urina) ou gaiolas metabólicas e swabs e pipetas descartáveis (saliva) (Turner et al., 2011).

Deve-se atentar para o período máximo de manutenção do animal em gaiolas individuais e gaiolas metabólicas, o qual deve ser o mínimo necessário para realização das colheitas atendendo os objetivos do estudo, não podendo exceder em 24 horas para gaiolas metabólicas e máximo 7 dias para gaiolas individuais, tomando-se o cuidado de realizar enriquecimento ambiental desta no período que o animal estiver confinado (Jennings & Prescott, 2009).

Colheita de tecido cutâneo e fragmentos de órgãos devem seguir as mesmas recomendações citadas em Procedimentos Cirúrgicos, pois se trata de colheita invasiva, necessitando de preparação anestésica e cuidados pós-cirúrgicos. Para colheita de fragmento de pele, deve-se utilizar prioritariamente um *punch* de biópsia. Biópsias de fragmentos maiores que o tamanho de tecido retirado por punch necessitam de sutura da pele do animal e cuidados curativos após o procedimento.

5.3. Estudos fetais e embrionários

Primatas humanos e não humanos compartilham características reprodutivas similares que não estão presentes em outros grupos de mamíferos, incluindo a menstruação, menopausa, gametogênese, fertilização, implantação embrionária uterina,

ANEXO I

desenvolvimento embrionário e fetal e manutenção da gestação. Portanto, o uso de primatas não humanos em estudos de desenvolvimento fetal e embrionário é necessário, porém devem priorizar a investigação da toxicidade de fármacos, imunobiológicos e procedimentos que possam causar teratogênese (Fuchs et al., 2013).

Assim, em estudos relacionados a este tema recomenda-se o uso ético dos animais em procedimentos que causem aborto ou tenham que realizar procedimentos invasivos, como, por exemplo, cirurgias exploratórias e cesarianas, levando-se em consideração todos os cuidados recomendados neste Guia em relação à utilização de insumos adequados (sondas, instrumentais, etc.), procedimentos cirúrgicos e pós-cirúrgicos, procurando minimizar a dor e o estresse nos animais utilizados.

5.4. Modificação de ingestão de água e alimento

A Associação de Veterinário de Primatas não humanos (APV, 2010) recomenda que, antes de iniciar-se um experimento que necessite a restrição e/ou modificação na ingestão de água e alimentos, seja questionado a essencialidade e a justificativa para incluí-los como metodologia do estudo.

É comum em estudos de cognição e comportamento a prática de utilizar a restrição alimentar na fase inicial do treinamento de animais para causar reforço positivo nos animais. Esta prática deve ser aplicada pelo menor tempo possível e deve obedecer também às recomendações aqui propostas.

Quando se faz necessário modificar ou restringir alimentos e água de primatas não humanos deve-se consultar o guia para requerimento nutricional referente a este grupo de animais para conhecer a quantidade de alimentos e nutrientes necessários para manutenção da saúde do animal. A dieta de cada exemplar deve ser baseada na sua necessidade diária de consumo, condição corporal, ganho de peso e idade. Não se pode oferecer menos que 85% das necessidades alimentares diárias para o animal e deve-se introduzir gradualmente a restrição alimentar (5% ao mês).

A periodicidade normal de oferecimento do alimento a primatas não humanos deve ser de duas vezes ao dia e de, pelo menos, 25% do consumo mínimo pela manhã.

ANEXO I

O oferecimento de água normal a primatas não humanos deve ser *ad libitum* e taxa de fluidos de oferecimento mínimo aceitável é 80 mL/kg/dia e o limite mínimo aceitável em um experimento que requeira restrição de oferecimento de água é de 40 mL/kg/dia, devendo também ser gradual a introdução da restrição de água, observando que a ingestão de menos que 20 mL/kg/dia causa estresse fisiológico causado por uma desidratação aguda.

Deve-se também avaliar e registrar diariamente o consumo alimentar, peso e condição corporal dos animais, característica das fezes e volume urinário dos animais envolvidos no experimento e caso algum animal apresente inapetência ou algum indício clínico ou comportamental de adoecimento causado pela restrição alimentar ou de água, deve ser imediatamente retirado do experimento e tratado. Animais que perdem mais que 15% do seu peso corporal também devem ser retirados do experimento.

Para acompanhamento do peso do animal, é importante realizar a pesagem do animal logo pela manhã, sempre no mesmo horário, antes da primeira alimentação, a fim de obter o peso real do exemplar sem a influência do peso da alimentação.

Em animais que serão anestesiados para uso em procedimentos de outros tipos de pesquisas a ingestão de água pode ser removida até 24 horas antes do início do procedimento.

5.5. Estudos de cognição e memória

Primatas comumente são utilizados em estudos de cognição para auxiliar a compreensão dos mecanismos de entendimento e memória em humanos. Os objetivos de pesquisas nessa área são estabelecer uma relação entre causa e efeito entre drogas, doenças psiquiátricas, neurológicas e desordens psicológicas e o cérebro funcional, avaliando os mecanismos que influenciam na *performance* destas funções (Passingham, 2006).

Alguns destes estudos são realizados concomitantemente com estudos toxicológicos e neurocientíficos. Nestes casos, deve-se atentar da mesma forma para a manutenção da saúde e bem-estar animal observando os indicativos específicos para a espécie, idade e condição de cativeiro do animal experimentado.

5.6. Cirurgia experimental

Cirurgias experimentais, assim como a anestesia e os cuidados pós-operatórios, devem ser conduzidas por uma equipe experiente e com a participação de médico(s) veterinário(s) (Lei 5.517 de 1968 do CFMV), em um ambiente asséptico apropriado que possua sala de preparação do animal, sala de cirurgia com equipamentos de suporte e ambiente de recuperação pós-operatória a fim de garantir a segurança do procedimento e da vida do primata não humano.

Toda cirurgia experimental deve ter protocolo bem definido, tendo o cuidado de mencionar os procedimentos em caso de acidentes cirúrgicos ou anestésicos.

O primata não humano utilizado em cirurgia experimental deve passar por exames pré-operatórios que garantam que este possui bom estado de saúde e está apto a ser utilizado.

Após a cirurgia, a preocupação deve ser com os cuidados pós-operatórios, que incluem a supervisão clínica de um profissional médico veterinário, a prática do alojamento individual para prevenir infecções e acidentes, o controle e registro da alimentação e ingestão de fluidos.

A manutenção de primatas não humanos em gaiolas individuais após a cirurgia deve se realizar em tempo suficiente para total recuperação do animal. Após esse período, é recomendável manter os animais em pares assim que possível, não o impondo a privação. A recuperação pós-cirúrgica em condições de isolamento é certamente uma situação estressante para qualquer animal social (Van Loo et al., 2006).

Os cuidados pré e pós-operatórios mais específicos estão descritos no capítulo 6, item 6.1.

5.7. Neurociência

Primatas não humanos possuem o sistema nervoso e seu circuito neural mais aproximado ao sistema nervoso de humanos dentre todos os animais. Além disso, em relação à pesquisa clínica, possuem similaridades fisiológicas e comportamentais que os fazem os melhores modelos para estudo de doenças neurodegenerativas e psiquiátricas.

ANEXO I

Cuidados redobrados devem ser tomados quando se faz necessário o acesso invasivo ao cérebro de primatas de não humanos em procedimentos experimentais em neurociência.

A fixação de eletrodos externos para gravação de dados deve ser realizada no dia do experimento, que não deve durar mais que o tempo necessário para registro dos dados, e retirados imediatamente após o fim da sessão de registros. Os animais devem estar conscientes durante o teste e, se houver restrição de movimentos da cabeça, os braços devem estar livres para movimentar-se (Bell et al., 2006).

A implantação de eletrodos e microeletrodos cerebrais (± 10 microns, eixo de 0.1-0.5mm) fixos deve ser precedida de anestesia geral profunda e o local de implantação deve ser determinado após observação em radiografia ou ressonância magnética.

Após a implantação de eletrodos fixos, os cuidados pós-operatórios deve-se incluir obrigatoriamente o uso de analgésicos e a manutenção do animal em gaiola individual, a fim de evitar que outro animal cause danos ao capacete de proteção (Bell et al., 2006; DiVicenti Jr, 2013).

A infecção na área do implante é um dos problemas mais comuns após o implante. Para evitá-la deve ser realizada: assepsia diária com antissépticos e bacteriostáticos como clorexidina, betadina, rifampicina e peróxido de hidrogênio; prevenção de manuseio do animal com analgésicos, sedativos, bandagens ou jaquetas; administração de antibióticos sistêmicos, remoção de tecido de granulação infectado; excisão posterior do implante e reparo local.

Lesões causadas experimentalmente em cérebros e crânios de primatas não humanos devem utilizar equipamento estereotáxico e o animal deve estar anestesiado.

Pesquisas clínicas em neurociência que utilizam primatas não humanos como modelos para doenças neurodegenerativas quimicamente ou cirurgicamente induzidos, como a Doença de Parkinson, AVC, Alzheimer, etc., devem ser acompanhados por médico veterinário que possa avaliar o grau de bem-estar e saúde dos animais utilizados objetivando manter nos experimentos somente aqueles que não estão sofrendo dor ou qualquer outro indicativo de ausência de bem-estar físico no animal experimentado.

6. CUIDADOS VETERINÁRIOS

6.1. Cuidados pré e pós-operatórios

Alguns cuidados devem ser providenciados antes da realização de cirurgias em primatas não humanos. O jejum hídrico e jejum alimentar devem ser observados em um período que varia de acordo com a espécie e porte do primata não humano. Espécies de pequeno porte possuem um metabolismo mais acelerado e por isso necessitam de tempo menor de jejum. Recomenda-se um período de 3 horas de jejum líquido e até 8 horas de jejum sólido para espécies menores e um jejum sólido de 3 horas líquido e 12 horas de sólidos para espécies de médio porte (Fasano, 2010; Fish et al., 2008).

A realização de exames pré-operatórios é altamente recomendável e deve incluir hemograma completo, bioquímica sérica para funções hepática e renal, urinálise e outros exames necessários para avaliar o estado sanitário do animal e excluir aqueles que não possuem condições de serem utilizados em experimentos que necessitem cirurgia. A avaliação do peso e do estado de hidratação do animal, assim como dos parâmetros fisiológicos é obrigatória antes do animal ser anestesiado e realizar a cirurgia, a fim de evitar complicações (Abee et al., 2012).

É essencial que a equipe envolvida estabeleça um protocolo de assepsia na sala de preparo da equipe cirúrgica (capítulo 3, item 3.3.3.), incluindo o uso de roupas e paramentos cirúrgicos estéreis, a lavagem de braços e mãos com detergentes e antissépticos a base de iodopovidona, álcool isopropílico 7% ou clorexidina 4%. A preparação do campo cirúrgico no animal também deve observar a manutenção da assepsia com a realização de tricotomia e rígida limpeza com substâncias antissépticas (Abee et al., 2012).

A escolha de um protocolo anestésico adequado ao tipo de cirurgia e espécie também é essencial (ver item 6.3). Todos os procedimentos devem ser realizados por um profissional médico veterinário para assegurar que somente animais em boas condições clínicas sejam utilizados e que a escolha correta das substâncias utilizadas na assepsia e anestesia tenha sido a mais adequada para o caso em questão.

Os cuidados pós-operatórios incluem, além de analgesia e curativos, o cuidado em manter os animais pareados em gaiolas próximas ou na mesma gaiola (caso não prejudique a convalescença do animal) sempre que possível para evitar o isolamento social que

ANEXO I

certamente acarretará em estresse e posterior interferência na resposta imunológica. A presença de outro animal próximo promove o bem-estar psicológico e evita o desconforto físico. Porém, se o procedimento cirúrgico for a implantação de eletrodos intracranianos ou próteses aparentes, recomenda-se a manutenção dos animais um próximos aos outros, mas em distância suficiente para evitar que mexam nos curativos e artefatos do outro.

Outros cuidados específicos devem ser tomados no período pós-operatório de primatas. O refinamento na sutura nestes animais é altamente recomendável, como, por exemplo, a utilização de suturas com pontos subcuticulares interrompidos e o uso adicional de tecidos e colas biológicas adesivas objetivando reforçar a sutura e manter a integridade da cicatriz operatória. Outra recomendação é a manutenção dos animais em gaiolas pequenas e forradas com material que impeça injúrias e hipotermia durante o retorno anestésico do animal, como colchões térmicos, nunca esquecendo que período pós-cirúrgico é um período em que o animal apresenta incoordenação motora e instabilidade de parâmetros fisiológicos temporários (Joint Working Group on Refinement, 2009).

6.2. Analgesia

Analgésicos devem ser utilizados sempre que a dor estiver presente ou na antecipação desta. Assim, após procedimentos cirúrgicos é obrigatória a administração de analgésicos para supressão da dor e manutenção do bem estar do animal. A escolha do analgésico deve levar em consideração o tipo de cirurgia ou procedimento e o objetivo do experimento em questão, mas jamais se pode renunciar ao uso de analgésicos priorizando os resultados do experimento. Também deve ser levada em consideração a via de administração do fármaco quando administrado a primatas não humanos. O uso de analgésicos orais deve priorizar medicamentos com sabor palatável e que possam ser administrados uma vez ao dia, pois os primatas distinguem facilmente a introdução de drogas em líquidos e alimentos (Murphy, 2008).

Agentes anestésicos locais como lidocaina e bupivacaína podem ser utilizados para minimizar a dor pós-operatória quando aplicados no local da incisão cirúrgica no período pré-operatório (DiVicenti Jr, 2013). Opióides são amplamente utilizados em neurocirurgias (DiVicenti Jr, 2013). Antiinflamatórios esteroides podem causar interferência na resposta

ANEXO I

imunológica de animais transplantados (Möstl & Palme, 2002). Logo, a escolha do analgésico deve tentar contemplar os objetivos da pesquisa e as necessidades do primata não humano. O quadro 09 mostra os principais analgésicos utilizados para primatas não humanos e suas respectivas doses, vias e duração do efeito.

QUADRO 09: PRINCIPAIS ANALGÉSICOS UTILIZADOS EM PRIMATAS NÃO HUMANOS

TERAPÊUTICA	AGENTE ANALGÉSICO	DOSE E VIA	DURAÇÃO DA AÇÃO	REFERÊNCIA
Opióides	Buprenorfina	0.01 mg/kg IM, IV 0.005-0.03 mg/kg IM, IV	8-12h 6-12H	Paul-Morphy, 2001 Murphy, 2008
	Butorfanol	0.1-0.2 mg/kg IM	3-4h	Paul-Morphy, 2001 Murphy, 2008
	Morfina	1-2 mg/kg IM, IV, SC	4h	Paul-Morphy, 2001 Murphy, 2008
Antiinflamatórios esteróides	Dexametasona	2-4 mg/kg IV (choque) 1-25 mg/kg IM	24h	Lee, Doane, 2011
Antiinflamatórios não-esteróides	Flunixin meglumine	2 mg/kg IM 0.3mg/kg IV, SC	12h 12-24h	Lee, Doane, 2011 Murphy, 2008
	Cetoprofeno	2-5 mg/kg IV	24h	Lee, Doane, 2011 DiVicenti Jr, 2013
	Prednisolona	2-5 mg/kg PO	-	Lee, Doane, 2011
	Acetaminofeno	6-15 mg/kg PO	6h	Paul-Morphy, 2001
	Ácido acetilsalicílico	10-20 mg/kg PO	6h	Paul-Morphy, 2001
	Carprofeno	2-4 mg/kg PO, SC, IM	12-24h	Paul-Morphy, 2001 Gourdon, 2012

6.3. Anestesia

A escolha do anestésico apropriado deve levar em consideração a ampla variação no tamanho, peso e idade do animal utilizado. Em geral, espécies menores e animais jovens requerem doses mais altas em relação a primatas maiores e adultos (Murphy, 2008). Outros fatores que devem ser levados em consideração são o estado do paciente, duração da intervenção, localização e extensão da intervenção, tipo de cirurgia e possíveis drogas e procedimentos reversores de overdoses e complicações anestésicas; conhecimentos que tornam obrigatória a participação de médico veterinário quando é necessária a anestesia do primata não humano (Fasano, 2010).

Agentes pré-anestésicos podem facilitar a indução anestésica do animal e auxiliar na diminuição da dose do anestésico a ser utilizado. A acepromazina (0.2 -1mg/kg SC, IM), o

ANEXO I

diazepam (0.1-1 mg/kg PO, IM, IV) e o midazolam (0.05-0.5 mg/kg IM, IV) são agentes pré-anestésicos que podem ser utilizados seguramente em primatas não humanos (Murphy, 2008).

Os anestésicos voláteis são os mais seguros e conferem um plano anestésico profundo e estável, possuindo a vantagem de podermos controlar a dose a ser administrada durante o procedimento. Sempre que possível, deve-se optar pela anestesia inalatória em procedimentos cirúrgicos. Primatas não humanos tendem a ter um comprimento traqueal curto antes da ocorrência da bifurcação bronqueal. Isto deve ser observado quando é utilizada sonda endotraqueal para intubação e administração do anestésico e oxigenação (Murphy, 2008).

Para facilidade de consulta, segue o quadro 10 com principais agentes anestésicos utilizados em primatas humanos segundo sua classificação.

QUADRO 10: PRINCIPAIS AGENTES ANESTÉSICOS UTILIZADOS EM PRIMATAS HUMANOS

CLASSE TERAPÊUTICA	AGENTE ANALGÉSICO	DOSE E VIA	DURAÇÃO DA AÇÃO	REFERÊNCIA
Anti-colinérgicos	atropina	10-15 mg/kg PO	6h	Paul-Morphy, 2001
Anestésicos dissociativos	ketamina	5-10 mg/kg IM (rhesus e cynomolgus) 15-20 mg/kg IM (calitriquídeos) 10-30 mg/kg IM (Saimiri)	15-30 min	Paul-Morphy, 2001 Fish et al., 2008
Associações	ketamina+medetomidina	2.5 mg/kg K + 0.1 mg/kg M IM (rhesus e cynomolgus)	15 min	Paul-Morphy, 2001
	ketamina+xilazina	10 mg/kg K + 0.5 mg/kg X IM 7 mg/kg K + 0.6 mg/kg X IM		Murphy, 2008 Paul-Morphy, 2001
	tiletamina+zolazepam	10 mg/kg IM (Saimiri) 5 mg/kg IM (Callithrix)		Fish et al., 2008
Anestésicos inalatórios	isoflurano	1.5-2% (rhesus e cynomolgus) 1-3% (calitriquídeos)	15 min	Paul-Morphy, 2001
	sevoflurano	2-4% (rhesus e cynomolgus)		Paul-Morphy, 2001
Barbitúricos	pentobarbital	20-30 mg/kg IV 15 mg/kg IV (primatas neotropicais)	30-60 min 6h	Fish et al., 2008 Paul-Morphy, 2001
Anestésicos locais	Bupivacaína 0.5%	1 mg/kg local 2 mg/kg perineural	3-4h	Murphy, 2008 DiVicenti Jr, 2013 Gourdon, 2012

6.4. Cirurgia

Mediante as noções fundamentais acerca de todos os tópicos anteriormente abordados referentes aos cuidados pré e pós-operatórios, analgesia e anestesia, o cirurgião

ANEXO I

veterinário (Lei 5.517 de 1968 do CFMV) assegura o bom desempenho nos diferentes procedimentos cirúrgicos, embasado em conhecimentos sólidos de anatomia, técnica cirúrgica e de etiopatogenia das doenças prevalentes da espécie animal envolvida.

6.5. Eutanásia

Nos biotérios de experimentação, a eutanásia em primatas não humanos é indicada nos casos em que doenças ou injúrias sejam irreversíveis; ao fim de experimentos ou quando existe a possibilidade de efeitos adversos permanentes; para fornecer sangue e outras amostras para um propósito científico e quando os níveis de dor, estresse e sofrimento excedem os níveis tolerados.

A técnica de eutanásia ideal deve induzir uma rápida perda da consciência no animal, seguida por parada cardíaca e respiratória e de perda de função cerebral (AVMA, 2001). Também se deve evitar a excitação do animal e levar em consideração o método apropriado à idade, à espécie envolvida e ao seu estado de saúde. O medo e o estresse psicológico têm de ser minimizados ao máximo. Além disso, o método escolhido deve ser confiável, reproduzível, irreversível, simples de administrar e seguro para o operador.

Para os primatas não humanos, a eutanásia deve ser antecedida por uma sedação (ex.: ketamina de preferência associada a um fenotiazínico ou benzodiazepínico), evitando ansiedade e estresse do animal. O único método de eutanásia recomendado para primatas é a *overdose* de anestésico. Pentobarbital sódico injetado intravenoso é o agente mais aceitável. Bloqueadores neuromusculares nunca devem ser usados isoladamente, pois impossibilitam o animal de respirar sem que ele tenha perdido a consciência, causando óbito por asfixia. Podem ser utilizados desde que aplicados após o animal já ter recebido anestésico e apresentar perda da consciência.

É importante levar em consideração as legislações pertinentes a este procedimento – Resolução 1000/12/CFMV, Resolução normativa 013/12 do CONCEA e Guia Brasileiro de Boas Práticas para Eutanásia em Animais, CFMV (2013).

6.6. Necropsia

A necropsia, juntamente com o histórico, sinais clínicos e testes laboratoriais,

ANEXO I

frequentemente determinam a *causa mortis*. Todos os primatas que vierem a óbito ou ao término das pesquisas às quais os animais são submetidos devem ser necropsiados. Além do diagnóstico, a necropsia possui um papel vital no entendimento das doenças e de suas patogêneses. Nos procedimentos experimentais, a necropsia é um exame primordial para a conclusão da pesquisa aliada à busca de novos achados que podem contribuir com a ciência, impulsionando potenciais descobertas para o desenvolvimento e aplicação de novas terapias e de medidas de controle racionais (Strafuss, 1988; Barros, 1988; Andrade et al., 2010).

A necropsia deve ser realizada imediatamente após a morte do animal (natural ou por eutanásia), minimizando os efeitos da autólise, que podem atrapalhar ou até impedir o diagnóstico pelos exames anatomopatológicos. No caso da impossibilidade imediata da realização da necropsia, o cadáver deve ser refrigerado por até 48 horas após a morte, pois o resfriamento retarda a atividade bacteriana e, conseqüentemente, a autólise. O congelamento da carcaça não é recomendado quando se pretende realizar exame microscópico, porque os cristais de gelo causam destruição da arquitetura celular, sendo utilizado como última opção (Feldman & Seely, 1988).

Todas as informações obtidas e as amostras coletadas através da necropsia devem ser descritas numa ficha apropriada, que deve acompanhar os materiais enviados para os exames laboratoriais. Uma ficha de necropsia completa de primatas deve conter os seguintes dados: espécie, idade, peso, sexo, número de identificação, procedência do animal; data e hora da necropsia; histórico da doença; laudo, que consiste na descrição do exame externo, interno e conclusão; material coletado para exames laboratoriais, carimbo e assinatura do médico veterinário responsável pela necropsia (Andrade et al., 2010).

Os fragmentos de tecidos são coletados, devendo conter a lesão e tecidos aparentemente normais adjacentes. Dependendo da técnica laboratorial a ser realizada conforme o protocolo experimental (ex: histopatologia, citologia, microscopia eletrônica, bacteriologia, toxicologia, etc.), o material coletado é depositado em recipiente contendo meios ou reagentes diversos ou sem nenhuma solução, para congelamento. As amostras devem ser transportadas em recipientes que não permitam vazamentos, à temperatura ambiente ou sob refrigeração, dentro de uma caixa de transporte para produtos biológicos (caixa térmica) (Andrade et al., 2010).

6.7. Destino de carcaças

O descarte de carcaças é um ato que requer grande senso de responsabilidade por parte do profissional que o está executando, porque toda e qualquer carcaça, esteja ela contaminada por agentes patogênicos ou não, é considerada resíduo sólido (Resolução n. 358, de 29 de abril de 2005, CONAMA e a Lei nº 12.305 de 02/08/2010, DOU). Resíduos sólidos, por definição, são aqueles que apresentam risco potencial à saúde pública e ao meio ambiente devido à presença de agentes biológicos. Mais especificamente, as carcaças de animais, mortos por morte natural ou sacrificados, devem ser destruídas o mais rápido possível, após a devida necropsia e colheita de material indicada, evitando-se assim o risco de contaminação do ambiente, por meio dos fluidos e secreções excretados pelos cadáveres, que se transformam em excelentes meios de cultura (Cardoso, 2006).

Para proceder com o descarte da carcaça, primeiramente a mesma precisa ser acondicionada em sacos e/ou recipientes impermeáveis, resistentes à punctura, ruptura e vazamentos. Os resíduos devem estar adequadamente acondicionados para suportar os riscos normais de carga, descarga e transporte, conforme a regulamentação em vigor. Além disso, os acondicionamentos (embalagens) devem ser descaracterizados e não contaminados externamente, contendo somente a etiqueta de identificação. Uma vez embalados, os resíduos devem ser removidos da unidade geradora até o local de tratamento ou destinação final, utilizando-se técnicas que garantam a preservação da integridade física do pessoal, da população e do meio ambiente. Os traslado dos resíduos dos pontos de geração até o local de destinação final deve ser acompanhado de um envelope contendo uma ficha de emergência, na qual constarão todos os dados da unidade geradora e as medidas a serem tomadas, caso ocorra algum acidente nessa etapa (Andrade et al. 2010).

As carcaças devem ser tratadas pelo método de incineração, processo que modifica as características originais, com redução ou eliminação do risco de causar doenças e/ou impacto ambiental (Andrade et al., 2010).

7. ÉTICA E BEM-ESTAR ANIMAL NO USO DE PRIMATAS EM LABORATÓRIO

Anteriormente à década de 80, os primatas representavam pouco interesse aos movimentos de direito dos animais. Todavia, Alex Pacheco, fundador do "People for the

ANEXO I

ethical treatment of animal (PETA)” passou a denunciar as condições e práticas utilizadas em estudos em pesquisas realizadas no Institute for Behavioral Research Laboratory of Edward Taub, Washington, DC, reforçado por farta documentação (Johnsen, 1995).

Novas denúncias, agora, contra a University of Pennsylvania's Head Injury Laboratory, em 1984, situou o PETA na vanguarda da defesa dos direitos animais, forçando a criação de normas e a liberação de recursos para melhorar as condições de manutenção e do bem-estar dos animais nos Centros de Pesquisas, nos Estados Unidos.

Entretanto, em outros países, principalmente na Inglaterra, os biólogos que empregavam animais na experimentação científica tinham conhecimento de ato de 1876 sobre a crueldade com animais. Seguiu-se em 1911-64, novo Ato de Proteção Animal, que trata da crueldade com animais fora do contexto de experimentação, tornando assim qualquer sofrimento aos animais como ato ilegal (Cooper, 1981). Inegável também é o esforço que o World Society for the Protection of Animals (WPSA), vem promovendo nesse aspecto junto às instituições públicas e privadas de ensino.

Muitas escolas de Medicina Veterinária organizaram suas comissões de ética no trato com animais. Grande incentivo para que isso ocorra, vem da Associação Mundial de Veterinária (WVA) desde 1988, em seu documento sobre o assunto, na parte de ensino veterinário.

Autores e diversas organizações (incluindo o Colégio Brasileiro de Experimentação animal – COBEA) passaram a discutir e organizar legislação, visando melhorar e aperfeiçoar os estudos sobre a proteção aos animais, como os trabalhos de Johnson et al. (1995), UFAW (1987, 1989), IPS (1988), APA (1979), Agriculture Guide (1988), Ilar (1980), Regan (1983), Rowsell (1980), Mench & Kreger (1996), Optow (1993), Rollin (1981), Pakes (1985), Cooper (1981), PHS (1986).

Considerando todas as preocupações concernentes ao bem-estar animal, inúmeras normatizações foram elaboradas para nortear as condutas adequadas no que diz respeito ao uso racional e cuidados deste modelo em estudos relevantes em prol da saúde humana e animal. A seguir são elencadas normativas e leis que devem ser ponderadas quando se utiliza primatas não humanos em pesquisas.

ANEXO I

- Ibama - Exerce o controle e a supervisão do plantel de espécimes das espécies da fauna silvestre mantidas em cativeiro (lei n. 7.735).
- Comissões de ética no uso de animais (CEUAs) - têm a responsabilidade de garantir que nenhum projeto de pesquisa, ensaio ou ensino seja implementado sem a aprovação prévia da Comissão, independentemente da fonte de recurso (interna ou externa à instituição do proponente). Necessitam ter autoridade para interromper qualquer procedimento que não esteja em conformidade com o protocolo apresentado para análise e licenciado por elas.
- Resolução Conama nº 358 de 29/04/2005 - Dispõe sobre o tratamento e a disposição final dos resíduos dos serviços de saúde e dá outras providências.
- Lei nº 12.305 de 02/08/2010, da Presidência da República - Institui a Política Nacional de Resíduos Sólidos e altera a Lei nº 9.605 de 12/02/1998 e dá outras providências.
- Instrução Normativa nº022 de 27/03/2012 do ICMBio - Para se trabalhar com a fauna selvagem e em cativeiro.
- Lei nº 11.105 de 24/03/2005 - Dispõe sobre a Política Nacional de Biossegurança e a fiscalização sobre o trabalho e uso de Organismos Geneticamente Modificados (OGM).
- Lei nº 11.794 de 08/10/2008 - Regulamenta os procedimentos para o uso científico de animais e revoga a Lei nº 6.638 de 08 de maio de 1979, dando outras providências.
- Resolução Normativa nº 012 de 20/09/2013 (CONCEA) – Diretriz para o cuidado e a utilização de animais para fins científicos e didáticos – DBCA.
- Resolução Normativa nº 13 de 20 de setembro de 2013 (CONCEA) – Baixa as diretrizes da prática da eutanásia.
- Resolução Normativa nº 01 de 09/07/2012 (CONCEA) e a Resolução Normativa nº06 de 10/07/2012 (CONCEA) - Tratam da instalação e funcionamento das Comissões de Ética no Uso de Animais (CEUAs).
- Resolução Normativa nº016 de 30/04/2014 (CONCEA) - Altera os critérios e procedimentos para o requerimento, emissão, revisão, extensão, suspensão e

ANEXO I

cancelamento do Credenciamento Institucional para Atividades com Animais em Ensino e Pesquisa (CIAEP).

- Resolução nº 1000 de 11/05/2012 do CFMV - Dispõe sobre procedimentos e métodos de eutanásia em animais e dá outras providências.
- Resolução nº 877 de 15/02/2008 do CFMF - Dispõe sobre procedimentos cirúrgicos em animais de produção, silvestres e cirurgias mutilantes em pequenos animais e dá outras providências.
- Resolução nº 923 de 13/11/2009 do CFMF - Dispõe sobre procedimento e responsabilidades do Médico Veterinário e do Zootecnista em relação a biossegurança no manuseio de animais domésticos, silvestres, exóticos e de laboratório, inclusive os geneticamente modificados, bem como as suas partes, fluidos, secreções e excreções.
- IN 0169 de 20 de fevereiro de 2008 – IBAMA - <https://servicos.ibama.gov.br/index.php/difusao-de-conhecimento/legislacao>
- IN 022 de 27 de março de 2012 – ICMBio - <http://www.icmbio.gov.br/portal/quem-somos/legislacao/instrucoes-normativas.html>

8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ABEE, C.R.; MAINSFIELD, K.; TARDIF, S.; MORRIS, T. Nonhuman Primates in Biomedical Research: Biology and Management. Academic Press, 2012. 536P.
- AGRICULTURAL GUIDE (1988). Guide for the Care and Use of Agricultural Animals in Agricultural Research and Teaching. "1st ed. Consortium for Developing a Guide for the Care and Use of Agricultural Animals in Agricultural Research and Teaching, Washington, DC.
- ALPERIN, R. *Callithrix argentata* (Linnaeus, 1771): considerações taxonômicas e descrição de subespécie nova. Bol. Mus. Pará, Emílio Goeldii – Ser. Zool. v.9, n.2, p.317-328, 1993.
- AMERICAN VETERINARY MEDICAL ASSOCIATION (AVMA). 2000 Report of the AVMA panel on Euthanasia. Javma, 218: 669-696, 2001.
- AMERICAN PSYCHOLOGICAL ASSOCIATION (APA). "Principles for the Care and Use of Animals." Committee on Animal Research and Experimentation, APA, Washington, DC, 1979.
- ANDRADE, A.; ANDRADE, M.C.R.; MARINHO, A.M.; FERREIRA FILHO, J. Biologia, Manejo e Medicina de Primatas não humanos na pesquisa biomédica. Rio de Janeiro: FIOCRUZ, 2010. 472 p.
- ANDRIGUETTO, J.M. et al. Nutrição Animal: as bases e os fundamentos da nutrição animal –

ANEXO I

- os alimentos. 4ª ed. São Paulo, Nobel, 1988, v. 1.
- APHIS, 1989. Animal and Plant Health Infection Service – Department of Agriculture – Federal Register, Part III, 54(49): ‘0913-10954.
- ASSOCIATION OF PRIMATE VETERINARIANS (APV). Humane Endpoint Guidelines for Nonhuman Primates in Biomedical Research. 2010. Disponível em: <http://www.primatevets.org>. Acesso: 5 mai 2014.
- BARROS, C.S.L. Guia da técnica de necropsia dos mamíferos domésticos. Santa Maria: UFSM, 1988.
- BAYNE, K., 1991. Providing environmental enrichment to captive primates. Compendium on Cont. Educ. for the Practicing Vet, 13(11): 1689-1695.
- BELL, J.; BLACKEMORE, C.; LUDLOW, R.; WALPORT, M. The use of non-human primates in research. London: The Academical of Medical Sciences, 2006.
- BENNETT, B.T.; ABEE, C.R.; HENRICKSON, R. Nonhuman Primates in Biomedical research: diseases. San Diego: Academic Press, 1998.
- BESCH, E.L. 1980. Environmental quality within animal facilities. Lab Anim Sci 30: 385-406.
- BOURNE, G. ed.. The rhesus monkey. Vol. I. Anatomy and physiology Vol. 2. Management, reproduction and pathology. Academic Press. New York, 1975, 436p.
- BUCHAMANN-SMITH, H. 1994. Environmental Enrichment in Captive Marmosets and Tamarins. Humane Innovations and Alternatives, 8: 559-564.
- CARCIOFI, A.C. & SAAD, C.E.P. Nutrition and nutritional problems in wild animals. In: Fowler, M.E. & Cubas, Z.A. (Orgs.). Biology, Medicine, and Surgery of South American Wild Animals. 1a ed. Ames, Iowa State University Press, 2001, v. 1.
- CARDOSO, C. V. P. Controle da qualidade de animais de laboratório. In: A. Andrade, S.C. Pinto, R.S. Oliveira. (Orgs.) Animais de Laboratório: criação e experimentação. 2. ed. Rio de Janeiro: Editora Fiocruz, 2006.
- CENTERS FOR DISEASE CONTROL NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH (CDC/NIH) 1988. In: Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories (J.H. Richardson and W.E. Barkley (eds). HHS Publ. n° (CDC) 88-8395. U.S. Government Printing Office Washington, DC.
- CENTERS FOR DISEASE CONTROL (CDC), B. virus infections in humans. Michigan. Morbid. Mortal., Wkly. Rep., v.38, p.453-454, 1989.
- CENTERS FOR DISEASE CONTROL (CDC). Management of persons exposed to multidrug resistant tuberculosis. Morbid. Mortal. Wkly rep. v.41(RR-11), p.61-71, 1992.
- CHAGURI, L.C.G. Primatas. In: DE LUCA, R.R. et al. Manual para Técnicos em Bioterismo. 2ª Ed. São Paulo: Comissão de Ensino COBEA, 1996.
- COHEN, B.J. AND LOEW, F.M.. Laboratory animal medicine historical perspectives. In: Laboratory Animal Medicine, J.G. Fox, B.J. Cohen and F.M. Loew eds), Academic Press, New York, 1984, p.1-17

ANEXO I

- COIMBRA-FILHO, A.F.. Sistemática, Distribuição geográfica e situação atual dos símios brasileiros (Platyrrhini – Primates). Rev. Brasil. Biol., v.50, n.4, p.1063-1079, 1990.
- COIMBRA-FILHO, A.F. & MITTERMEIER, R.A. 1977. Tree-gouging exsudate-eating and the “short tusked” condition in *Callithrix* and *Cebuella*. In: The biology and conservation of the Callitrichidae, edit. D.G. Kleiman, p. 105-115.
- COIMBRA-FILHO, A.F.; PISSINATTI, A. & RYLANDS, A.B.,. Breeding Muriquis *Brachyteles arachnoides* in captivity: The experience of the Rio de Janeiro Primate Centre (CPRJ-FEEMA). DODO. J. Wild. Pres. Trust, v.29, p.66-77, 1993.
- COOPER, M.E. The law for biologists Kent Paper Company Ltd – London, 1981, p. 24.
- DALGARD, D.W. Herpesvirus simiae claims the life of a primate veterinarian. J. Med. Primatol., v.20, p.273, 1991.
- DIEHL, K.H. et al. A Good Practice Guide to the Administration of Substances and Removal of Blood, Including Routes and Volumes. J. Appl. Toxicol, v. 21, p. 15–23, 2001.
- DIVICENTI Jr, L. Analgesic Use in Nonhuman Primates Undergoing Neurosurgical Procedures. Journal of American Association for Laboratory Animal Science, v. 52, n. 1, p. 10-16, 2013.
- DUTRILLAUX, B. Chromosomal evolution in primates: Tentative phylogeny from *Microcebus murinus* (Prosimiae) to man. Hum. Genet., v.48, p.251-314, 1979.
- EPSTEIN, P. R. 1995. Emerging Diseases and ecosystem instabilities: new threats to public health. Am. J. Publ. Health. 85: 168-172.
- FASANO, D.M. Anestesia e controle da dor. In: ANDRADE, A.; ANDRADE, M.C.R.; MARINHO, A.M.; FERREIRA FILHO, J. Biologia, Manejo e Medicina de Primatas não humanos na pesquisa biomédica. Rio de Janeiro: FIOCRUZ, 2010. 472 p.
- FELDMAN, D. B. & SEELY, J. C. Necropsy Guide: rodents and the rabbit. Boca Raton: CRC Press, 1988.
- FERRARI, S.F.; LOPES, M.A. A new species of marmoset, genus *Callithrix* Erxleben, 1777 (Callitrichidae – Primates) from western Brazilian Amazonia. Goeldiana Zoologia, v.12, p.1-3, 1992.
- FERRARI, S.F. & MARTINS, E.S. 1992. Gummivory and Gut Morphology in two Sympatric Callitrichids (*Callithrix emiliae* and *Saguinus fuscicollis weddelli*) from Western Brazilian Amazonia. Amer. J. of Phys. Anthropol. 88: 97-1103.
- FISH, R.E.; BROWN, M.J.; DANNEMAN, P.J.; KARAS, A.Z. Anesthesia and Analgesia in Laboratory Animals. Academic Press, 2008.
- FUCHS, A.; BUSE, E.; WEINBAUER, G.F. Embryo fetal development studies in nonhuman primates. Methods Mol Biol, v. 947, p. 169-183, 2013.
- GIBBS, C.J. & GAJDUSEK, C., 1977. Estudios sobre virus de encefalopatias subagudas espongiformes utilizando primates como el unico indicador disponible. In: Primera conferencia interamericana sobre la conservacion y utilizacion de primates americanos no humanos en las investigaciones Biomédicas. Lima-Peru – OMS – Publ. Cientifica nº 317, Washington DC, p. 87-116.

ANEXO I

- GORTON, R.L. & BESCH, E.L. 1974. Air temperature and humidity response to cleaning water loads in laboratory animal storage facilities. *ASHRAE Trans.* 80: 37-52.
- GROVES, C. Primate taxonomy. Washington Smithsonian Institution Press. 2001, 350p.
- GUIDE for the Care and Use of Laboratory Animals. Washington: National Research Council, National. 8th Ed. The National Academic Press, 2011, 220p.
- HAHN, B.H.; SHAW, G. M.; de COCK, K.M. & SHARP, P.M. 2000. AIDS as a zoonosis: scientific and public health implications. *Science*, 287: 607-614.
- HARTMAN, C.G. & STRAUSS, W.L. ed. The anatomy of the rhesus monkey. Hafner Publishing Co. New York, 1961, 383p.
- HERSHKOVITZ, P. Living New World Monkey (Platyrrhini) with and Introduction to Primates,. Chicago University Press, Chicago, v.I, 1977.
- HERSHKOVITZ, P. Races of the emperor tamarin, *Saguinus imperator* Goeldi (Callitrichidae, Primates). *Primates*, v.20, n.2, p.277-287, 1979.
- HERSHKOVITZ, P. Subspecies and geographic distribution of black-mantle tamarins *Saguinus nigricollis* Spix (Primates: Callitrichidae). *Proc. Biol. Soc. Wash.*, v.95, n.4, p.647-656, 1982.
- HERSHKOVITZ, P. Two new species of night monkeys, genus *Aotus* (Cebidae, Platyrrhini): a preliminary report on *Aotus* taxonomy. *Am. J. Primatol.*, v.4, n.3, p.209-243, 1983.
- HERSHKOVITZ, P. Taxonomy of squirrel monkeys, genus *Saimiri* (Cebidae, Platyrrhini): a preliminary report with description of a hitherto unnamed form. *Am. J. Primatol.*, v.4, p.209-243, 1984.
- HERSHKOVITZ, P. A preliminary taxonomic review of the South American bearded saki monkeys genus *Chiropotes* (Cebidae, Platyrrhini), with the description of a new subspecies. *Fieldiana, Zoology. New Series*, n.27 p.iii + 46, 1985.
- HERSHKOVITZ, P. The taxonomy of South American sakis, genus *Pithecia* (Cebidae, Platyrrhini): a preliminary report and critical review with the description of a new species and new subspecies. *Am. J. Primatol.*, v.12, p.387-468, 1987a.
- HERSHKOVITZ, P. Uacaries, New World monkeys of the genus *Cacajao* (Cebidae, Platyrrhini): a preliminary taxonomic review with the description of a new subspecies. *Am. J. Primatol.*, v.12, p.1-53, 1987b.
- HERSHKOVITZ, P. Titis, New World monkeys of the genus *Callicebus* (Cebidae, Platyrrhini): a preliminary taxonomic review. *Fieldiana, Zoology, New Series*, v.55, p.1-109, 1990.
- HILLEMANN, M.R.; PROVOST, P.J.; VILLAREJOS, V.M.; BUYNAK, E.B.; MILLER, W.J.; ITTENSCHN, O.L.; WOLANSKI, B.S.; MC ALEER, W.J., 1977. La investigación de la hepatitis infecciosa (Hepatitis A) en primates no humanos. In: Primera conferencia interamericana sobre la conservación y utilización de primates americanos no humanos en las investigaciones Biomédicas. Lima-Peru – OMS – Publ. Científica n° 317, Washington DC, pp. 117-131.
- HONESS, P.E. & MARIN, C.M. 2006. Enrichment and aggression in primates. *Neuroscience and Behavioral Reviews* 30(3): 413-436.
- HUBER, H.F. & LEWIS, K.P. 2011. An assessment of gun-based environmental enrichment for

ANEXO I

- captive gummivorous primates. *Zoo Biology*, 30: 71-78.
- HUNT, R.D.; MELENDEZ, L.V. 1969. Herpesvirus infections of nonhuman primates, a review. *Lab. Anim. Care*, 19, 221-234.
- HUNT, R.D.; BARAHONA, A.H.; KING, N.W.; FRASER, C.E.O.; GARCIA, F.G.; MELENDEZ, L.V. 1973. Spontaneous Herpesvirus saimiri lymphoma in owl monkey. *Proceedings, VI International Symposium on Comparative Leukemia Research*. Nagoya/Ise-Shima, Japan.
- INSTITUTE OF LABORATORY ANIMAL RESOURCES (ILAR). Committee on care and use of Laboratory Animals. National Academic Press, Washington, DC, v.XXIII, p.2-3, 1980.
- INTERAGENCY PRIMATE STEERING COMMITTEE (IPSC). National Primate Plan. DHEW Pub. n° (NIH) 80-1520. U.S. Department of Health, Education, and Welfare, Washington, D.C., p.81, 1980.
- INTERNATIONAL PRIMATOLOGICAL SOCIETY (IPS). "International Guidelines for the Acquisition, Care and Breeding of Nonhuman Primates." Prepared by the Captive Care Committee of the International Primatological Society. International Primatological Society, Nairobi. Available from UFAW (Universities Federation for Animal Welfare), 1988.
- JENNINGS, M.; PRESCOTT, M.J. Refinements in husbandry, care and common procedures for non-human primates. *Laboratory Animals*, v. 43, pS1-1 a S1-47, 2009.
- JOHNSEN, D.O. History In: *Nonhuman Primates in Biomedical Research. Biology and Management*. Eds. Bennett, B.T.; Abee, C.R.; Henrickson, R. Academic Press, San Diego, p.1-12, 1995.
- JOHNSON, D.K.; MORIN, M.L.; BAYNE, K.A.L.; WOLFLE, T.L. Laws, Regulations and Policies. In: *Nonhuman Primates in Biomedical Research. Biology and Management*. Eds. Bennett, B.T.; Abee, C.R.; Henrickson, R. Academic Press, San Diego, p.15-31, 1995.
- JOHNSEN, D.O. History In: *Nonhuman Primates in Biomedical Research (Biology and Management* edited Taylor Bennett, Christian R. Abee, Roy Henrickson) Academic Press, San Diego, p.1-12, 1995.
- JOINT WORKING GROUP ON REFINEMENT. Husbandry refinements for rats, mice, dogs and nonhuman primates used in telemetry procedures. *Laboratory animals*, v. 38, p. 1-10, 2004.
- JOINT WORKING GROUP ON REFINEMENT. Refinements in husbandry, care and common procedures for non-human primates: Ninth report of the BVAAWF/FRAME/RSPCA/UFAW Joint Working Group on Refinement (M Jennings & MJ Prescott, eds). *Lab Anim* 2009;43(Suppl 1):S1:1– S1:47
- KALTER, S.S. National and International Services for Primate Animal Research. *J. Med. Primatol.*, v.12, p.146-154, 1983.
- KAVANNAUGH, M. A review of the international primate trade. In: "The International Primate Trade" (D. Mack and R.A. Mittermeier eds.). Traffic (USA), The World Wildlife Fund – US Primate Program, and the IUCN/SSC Primate Specialist Group, Washington, DC., v.1, p. 49-89, 1984.
- KEELING, M.E.; FROELICH, R.E.; EDIGER, R.D. An epizootic of tuberculosis in a rhesus

ANEXO I

- monkey conditioning colony. Lab. Anim. Care, v.19, p.629-634, 1969.
- KOBAYASHI, S.; LANGUTH, A.L. A new species of titi monkey, *Callicebus* Thomas, from north-eastern Brazil (Primates, Cebidae). Rev. Bras. Zool., v.16, n.2, p.531-551, 1999.
- KYOTO UNIVERSITY. Guidelines for Care and Use of Nonhuman Primates. Version 3. Kyoto: Primate Research Institute, Kyoto University, 2010.
- LANDSTEINER, K. & POPPER, E.. Mikroskopische preparate von einer menschlichen und zwei affenruche-marken wien klin. Wocheenschr, v.21, p.1830, 1908.
- LANDSTEINER, K. & POPPER, E. Ubertragung der poliomyelitis acuta auf affen. Z. Immunitaetsforsch. Exp. Ther., v.2, p.377-390, 1909.
- LEDERBERG, J.; SHOPE, R. E. & OAKES-Jr, S. C. 1992. Emerging infections, microbial threats to health in the United States. Institute of Medicine National Academy Press. Washington, D.C.
- LOEB, J.M.; HENDEE, W.R.; SMITH, S.J. AND SCHWARZ, M.R. Human vs. animal rights. J.A.M.A., J.Am. Med. Assoc., v.262, p.2716-2720, 1989.
- LIMA, A.R. et al. Caring about medullary anesthesia in *Saimiri sciureus*: the conus medullaris topography. Anais da Academia Brasileira de Ciências, n. 83, v. 4, p. 1339-1343, 2011.
- MA, N.S.F.; JONES, T.C.; MILLER, A.C.; MORGAN, L.M. & ADAMS, E.A. Chromosome polymorphism and banding patterns in the owl monkey (*Aotus*). Lab. Anim. Sci., v.26, n.6 Part II, p.1022-1036, 1976.
- MARCUS, R. & COULSTON, A.M. Vitaminas hidrossolúveis. In: Gilman, A.G., Roel, T.W. & Nies, A.S. As Bases Farmacológicas da Terapêutica. 8. Ed. Rio de Janeiro, Guanabara, 1991.
- McCLURE, H.M. Nonhuman Primate models for Human Disease Advances in Veterinary Science and Comparative Medicine, v.28, p.267-304, 1984.
- MEEHAN, C.L. & MENCH, J.A. 2007. The challenge of challenge: can problem solving opportunities enhance animal welfare? Applied Animal Behaviour Science 102: 246-261.
- MELENDEZ, L.V.; HUNT, R.D.; GARCIA, F.G.; TRUM, B.F. A latent Herpes-T infection in *Saimiri sciureus* (squirrel monkey): In: Fiennes some recent developments in comparative medicine, p. 393-397. Academic Press, London, 1966.
- MELENDEZ, L.V., 1977. Historia natural de Herpesvirus T, Y Herpesvirus saimiri en monos sudamericanos, In: Primera conferencia interamericana sobre la conservacion y utilizacion de primates americanos no humanos en las investigaciones Biomédicas. Lima-Peru – OMS – Publ. Cientifica nº 317, Washington DC, p. 79-86.
- MENCH, J.A. & KREGER, M.D. Ethical and welfare issues associated with keeping wild mammals in captivity. In: Wild Mammals in Captivity. Ed. D.G. Kleiman, M.E. Allen, Thompson, K.V.; Lumpkin, S. University of Chicago Press – Chicago, 1996, p. 5-15.
- MILHAUD, C.L. & KLEIN, M.J. Maladies des primates transmissibles à l'homme. Sci. Tech. Anim. Lab., v.4, n.1, p.27-41, 1979.
- MITTERMEIER, R.A.; KONSTANT, W.R.; MAST, R.B. Use of neotropical and Malgasy Primates Species in biomedical research. Am. J. Primatol., v.34, p.73-80, 1994.

ANEXO I

- MITTERMEIER, R.A.; SCHWARZ, M.; AYRES, J.M. A new species of marmoset, genus *Callithrix*. *Erxleben 1777* (Callitrichidae – Primates) from the Rio Maues region, state of Amazonas, Central Brazilian Amazonia. *Goeldiana Zoologia*, v.14, p.1-17, 1992.
- MORRIS, R. AND MORRIS, D. "Men and Apes". Hutchinson, London. 1966, 51p.
- MÖSTL, E.; PALME, R. Hormones as indicators of stress. *Domestic Animal Endocrinology*, v. 23, p. 67-64, 2002.
- MOURA, A.M.A.; VIANA, C.F.; FASANO, D.M.; BRAVIN, J.S.; NASCIMENTO, L.W.F. 2010. Manutenção em cativeiro. In: *Biologia, Manejo e Medicina de Primatas não humanos na pesquisa biomédica*. A. Andrade, M.C.R. Andrade, A.M. Marinho, Filho, J.F. (Orgs). Rio de Janeiro: FIOCRUZ, p. 161-206.
- MÜLLER, C.A.; ANDRADE, M.C.R.; GONÇALVES, M.A.B.; CALZAVARA, N.T.; SANTOS, P.R.; MONTEIRO, R.V. 2010. Biossegurança. In: *Biologia, Manejo e Medicina de Primatas não humanos na pesquisa biomédica*. A. Andrade, M.C.R. Andrade, A.M. Marinho, Filho, J.F. (Orgs). Rio de Janeiro: FIOCRUZ, p. 385-433.
- MURPHY, H.W. Get a hand on your patient: primate restraint and analgesia. In: *NAVC Clinician's Brief: The Official Publication of the North American Veterinary Conference*, Volume 5. Orlando: North American Veterinary Conference, 2008.
- NATIONAL RESEARCH COUNCIL. Best practice in the accommodation and care of primates used in scientific procedures. London: Medical Research Council, 2005. 16p.
- NORTHERN IRELAND ENVIRONMENT AGENCY. Guidance on the keeping of Small Primates: Tamarins, Capuchins, Squirrel Monkeys. Northern Ireland: Northern Ireland Environment Agency, 2004.
- OPTOW, S. Animal and the scope of justice. *J. Soc. Issues*, v. 49, p. 71-85, 1993.
- PAKES, S.P. Guide for the Care and Use of Laboratory Animals. Committee on Care and Use of Laboratory Animals of the Institute of Laboratory Animal Resources, NIH Publ. N° 85-23 (revised 1985). Dept. of Health and Human Services, Public Health Service. National Institutes of Health, Bethesda, MD.
- PALMER, A.E. B.virus, *Herpesvirus simiae*. Historical perspective. *J. Med. Primatol.*, v.16, p.99-130, 1987.
- PASSINGHAM, R.E. The need for research on non-human primates in cognitive neuroscience. *AnimalResearch.Info*. 2006. Disponível em: <http://www.animalresearch.info>. Acesso: 5 mai 2014.
- PASTEUR, L.; CHAMBERLAND, M.M.; ROUX, M.E. Physiologie experimentale – nouvelle communication sur la rage. *C.R. Hebd Seances. Acad. Sci.*, v.98, p.457-463, 1884a.
- PASTEUR, L.; CHAMBERLAND, M.M.; ROUX, M.E. Pathologie experimentale sur la rage. *C.R. Hebd Seances. Acad. Sci.*, v.98, p.1229-1235, 1884b.
- PETERSON, E.A.; AUGENSTEIN, J.S.; TANIS, D.C. & AUGENSTEIN, D.G. 1981. Noise raises blood pressure without impairing auditory sensitivity. *Science* 211: 1450-1452.
- PUBLIC HEALTH SERVICE (PHS). "Policy on Humane Care and Use of Laboratory Animals." U.S.

ANEXO I

- Department of Health and Human Services. Washington, DC. (Available from Office for Protection from Research Risks. Building 31, Room 4B09, National Institutes of Health, Bethesda, MD 20892). 1986.
- QUINN, P.J. et al. (Eds). Clinical Veterinary Microbiology, New York, Mosby, 1999.
- REGAN, T. The case for animals rights. Berkeley University of California Press. 1983.
- RICHARDSON, J.H. & HUMPHREY, G.L. Rabies in imported nonhuman primates. Lab. Anim. Sci., v.21, p.1083, 1971.
- RIZZINI, C.T. & COIMBRA-FILHO, A.F. 1981. Lesões produzidas pelo sagui *Callithrix p. penicillata* (E. Geoffroy, 1812), em árvores do cerrado (Callitrichidae – primates). Ver. Bras. Biol., 41(3): 579-583.
- ROLLIN, B.E. Animals right and human mortality. New York Prometheus Books, 1981.
- ROSENBERGER, A.L. 1978. Loss of incisor enamel in marmosets. J. Mammalogy, 59(1): 207-208.
- ROSENBERGER, A.L. Phylogeny evolution and classification of New World Monkeys (Platyrrhini, primates). University Microfilms, Ann Arbor, 1979.
- ROSENBERGER, A.L. Systematics: the higher taxa. In Coimbra-Filho, Mittermeier (eds) – Ecology and behavior of neotropical primates, Academia Brasileira de Ciências, Rio de Janeiro. v.1, p.9-27, 1981
- ROSENBERGER, A.L.; COIMBRA-FILHO, A.F. Morphology, taxonomic status and affinities of the Lion Tamarins, *Leontopithecus* (Callitrichidae – Cebidae). Folia Primatol., v.42, p.149-179, 1984.
- ROSENBERGER, A.L.; STRIER, K.B. Adaptive radiation of the atelinae primates. J. Hum. Evol., v.18, p.717-750, 1989.
- ROWSELL, H. The voluntary control program of the Canadian Council on Animal Care. J. Med. Primatol., v.9, p.5-8, 1980.
- RYLANDS, A.B. 1989. Sympatric Brazilian Callitrichids: the Black-tufted-ear marmosets, *Callithrix kuhli*, and the Golden headed lion tamarin, *Leontopithecus chrysomelas*. J. Hum. Evol., 18(7): 679-695.
- RYLANDS, A.B. 2014. Database on the taxonomy and threatened status of primates. IUCN SSC Primate Specialist Group, Arlington VA.
- RYLANDS, A.B.; MITTERMEIER, R.A.; RODRIGUEZ LUNA, E., 1995. A species list for the New World Primates (Platyrrhini): Distribution by Country, Endemism, and Conservation Status according to the Mace-Land System. Neotropical Primates v.3 (Suppl), p.113-160.
- RYLANDS, A.B.; SCHNEIDER, H.; LANGUTH, A.; MITTERMEIER, R.A.; GROVES, C.P.; RODRIGUEZ-LIMA, E. An assesment of the diversity of New World Primates. Neotropical Primates, v.8, n.2, p.61-93, 2000.
- SABIN, A.B. Reoviruses – a new group of respiratory and enteric viruses formerly classified as ECHO type 10 is described. Science, v.130, p.1387-1389, 1959.

ANEXO I

- SABIN, A.B. Oral poliovirus vaccine. History of its development and use and current challenge to eliminate poliovirus from the world. *J. Infect. Dis.*, v.151, p.420-436, 1985.
- SABIN, A.B. and WRIGHT, A.M. Acute ascending myelitis following a monkey bite with the (isolation of a virus capable of reproducing the disease. *J. exp. Med.*, v.59, p.115-136, 1934.
- SALK, J.R.; BENNETT, B.L.; LEWIS, L.J.; WARD, E.N.; YOUNGER, J.S. Studies in human subjects on active immunization against poliomyelitis. 1 – A preliminary report of experiments in progress. *JAMA, J.Am.Med.Assoc.*, v.151, p.1081-1098, 1953.
- SCHNEIDER, M.P.C.; SAMPAIO, M.I.C.; SCHNEIDER, H.; PISSINATTI, A.; COIMBRA-FILHO, A.F. Variabilidade genética em três espécies da família Callitrichidae. *Revista Brasileira de Genética* 14(3, suppl.), p.129, 1991.
- SCHNEIDER, H.; SCHNEIDER, M.P.C.; SAMPAIO, I.; HARADA, M.L.; STANHOPE, M.; CZELUNIAK, J. and GOODMAN, M. Molecular phylogeny of the new world monkeys. *Platyrrhini, Primates. Mol. Phylog. Evol.*, v.2, p.225-242, 1993.
- SCHRAG, S. J. & WIENER, P. 1995. Emerging infectious diseases: what are the relative roles of ecology and evolution?. *TREE*, 10: 319-324.
- SCHMIDT, K. A. & OSTFELD, R.S. 2001. Biodiversity and the dilution effect in disease ecology. *Ecology*, 82: 609-619.
- STRAFUSS, A.C. *Procedures and Basic Diagnostic Methods for Practicing Veterinarians*. Illinois: Charles C. Thomas, 1988.
- TERRY, M.W. *Macaca fascicularis: A bibliography of research*. Part I, 1970-1974. Primate Information Center, University of Washington Seattle, 1976, 138p.
- TORRES, L.B.; ARAUJO, B.H.S.; CASTRO, P.H.G.; CABRAL, F.R.; MARRUAZ, K.S.; SILVA ARAUJO, M.; SILVA, S.G.; MUNIZ, J.A.P.; CAVALHEIRO, E.A., 2010. The use of New World Primates for Biomedical Research: A Overview of the last four decades. *Am. J. of Primatology* 72: 1055-1061.
- TURNER, P.V.; BRABB, T.; PEKOW, C.; VASBINDER, M.A. Administration of Substances to Laboratory Animals: routes of administration and factors to consider. *Journal of American Association for Laboratory Animal Science*, v. 50, n. 5, p.600-613, 2011.
- UNIVERSITIES FEDERATION FOR ANIMAL WELFARE (UFAW). "Handbook on the Care and Management of Laboratory Animals." Universities Federation for Animal Welfare, London, 1987.
- UNIVERSITIES FEDERATION FOR ANIMAL WELFARE (UFAW). "Guidelines for the Recognition and Assessment of Pain in Animals." Prepared by a Working Party of the Association of Veterinary Teachers and Research Workers. Universities Federation for Animal Welfare, London, 1989.
- UPMEYER, D. et al. 2005. Complex foraging enrichment encourages natural foraging behavior in squirrel monkeys (*Saimiri sciureus*). In: International Congress of Environmental Enrichment, New York, 2005.
- UNIVERSITY OF SOUTH FLORIDA. Standard Operating Procedures. Nonhuman Primate Cage

ANEXO I

- Changing and Pan Cleaning. USF Research and Innovation. 2014. Disponível em: <http://www.research.usf.edu/cm/docs/sops/S605_NHP_Cage_Cleaning.pdf> Acesso em: 8 mai. 2014.
- VAN LOO, P.; SKOUMBOURDIS, E.; REINHARDT, V. Postsurgical pairing: a discussion by the Refinement & Enrichment Forum. *Animal Technology Welfare*, p. 17-19, 2006.
- WAITT, C.; HONESS, P.; BUSHMITZ, M. Creating housing to meet the behavioral needs of long-tailed macaques. *Laboratory Primate Newsletter*, v. 45, p. 1-5, 2008.
- WEBER, H. et al. Health monitoring of non-human colonies. Recommendations of the Federation of European Laboratory Animal Science (Felasa). Working Group on Non-Human Primate Health Accepted by the Felasa Board of Management, 21 November 1998. *Laboratory Animal Science*, 33, sup. 1: S1-18, 1999.
- WILSON, D.E. & REEDER, D.M. *Mammals Species of the World*, 2ª ed. Smithsonian Inst. Press – USA, 1993.
- WHITNEY, R.A., Jr., 1976a. Important primate diseases (biohazards and zoonoses). *Cancer Res. Saf. Monogr.*, v.2, p.23-52.
- WHITNEY, R.A., Jr., 1976b. International requirements for nonhuman primates in medical research. In: First inter-american conference on conservation and utilization of American nonhuman primates in biomedical research. Scientific Publication nº317, p. 243-246, Washington DC.
- YOHN, D.S. & HAMMOND, J. 1977. Los primates sudamericanos y la investigacion del câncer. In: Primera conferencia interamericana sobre la conservacion y utilizacion de primates americanos no humanos en las investigaciones Biomédicas. Lima-Peru – OMS – Publ. Científica nº 317, Washington DC. pp. 132-144.

9. BIBLIOGRAFIA RELACIONADA

LIVROS

- ABEE, C.R.; MAINSFIELD, K.; TARDIF, S.; MORRIS, T. *Nonhuman Primates in Biomedical Research: Biology and Management*. San Diego: Academic Press, 2012. 536P.
- ANDRADE, A.; ANDRADE, M.C.R.; MARINHO, A.M.; FERREIRA FILHO, J. *Biologia, Manejo e Medicina de Primatas não humanos na pesquisa biomédica*. Rio de Janeiro: FIOCRUZ, 2010. 472 p.
- BELL, J.; BLACKEMORE, C.; LUDLOW, R.; WALPORT, M. *The use of non-human primates in research*. Org. Sir David Weatherall. London: The Academical of Medical Sciences, 2006.
- COMMITTEE ON ANIMAL NUTRITION, AD HOC COMMITTEE ON NONHUMAN PRIMATE NUTRITION. *Nutrient Requirements of Nonhuman Primates: Second Revised Edition*. Washington: National Research Council, 2003. 308p.
- FISH, R.E.; BROWN, M.J.; DANNEMAN, P.J.; KARAS, A.Z. *Anesthesia and Analgesia in Laboratory Animals*. Academic Press, 2008.
- KYOTO UNIVERSITY. *Guidelines for Care and Use of Nonhuman Primates*. Version 3. Kyoto:

ANEXO I

Primate Research Institute, Kyoto University, 2010.

MARILYN, J.B.; DANNEMAN, P.J.; KARAS, A.Z. Anesthesia and Analgesia in Laboratory Animals. 2 ed. Waltham: Academic Press, 2008. 672p.

NATIONAL RESEARCH COUNCIL. Best practice in the accommodation and care of primates used in scientific procedures. London: Medical Research Council, 2005. 16p.

NORTHERN IRELAND ENVIRONMENT AGENCY. Guidance on the keeping of Small Primates: Tamarins, Capuchins, Squirrel Monkeys. Northern Ireland: Northern Ireland Environment Agency, 2004.

INTERNET

ASSOCIATION OF PRIMATE VETERINARIANS. Disponível em: <http://www.primatevets.org>.

McGILL UNIVERSITY. Standard Operating Procedures (SOPs). NHP Analgesia. Disponível em: http://www.mcgill.ca/research/sites/mcgill.ca.research/files/103-nhp_analgesia.pdf

McGILL UNIVERSITY. Standard Operating Procedures (SOPs). NHP Anesthesia. Disponível em: <http://www.mcgill.ca/education/Nonhuman%20Primate%20Formulary.xls>

PASSINGHAM, R.E. The need for research on non-human primates in cognitive neuroscience. AnimalResearch.Info. 2006. Disponível em: <http://www.animalresearch.info>.

REINHARDT, V.; REINHARDT, A. Annotated bibliography on refinement and environmental enrichment for primates kept in laboratories. Disponível em: http://www.awionline.org/lab_animals/biblio/index.html

NATIONAL PRIMATE RESEARCH CENTER. UNIVERSITY OF WISCONSIN. Primate Infonet. Library and information center. Disponível em: <http://pin.primate.wisc.edu/>

PRIMATE PORTAL. An introductory guide to resources in nonhuman primate research. Disponível em: <http://www.primateportal.org/>

UNIVERSITY OF SOUTH FLORIDA. Standard Operating Procedures. Nonhuman Primate Cage Changing and Pan Cleaning. USF Research and Innovation. 2014. Disponível em: http://www.research.usf.edu/cm/docs/sops/S605_NHP_Cage_Cleaning.pdf

ARTIGOS

COIMBRA-FILHO, A.F.. Sistemática, Distribuição geográfica e situação atual dos símios brasileiros (Platyrrhini – Primates). Rev. Brasil. Biol., v.50, n.4, p.1063-1079, 1990.

DIVICENTI Jr, L. Analgesic Use in Nonhuman Primates Undergoing Neurosurgical Procedures. Journal of American Association for Laboratory Animal Science, v. 52, n. 1, p. 10-16, 2013.

JENNINGS, M.; PRESCOTT, M.J. Refinements in husbandry, care and common procedures for non-human primates. Laboratory Animals, v. 43, pS1-1 a S1-47, 2009.

JOINT WORKING GROUP ON REFINEMENT. Husbandry refinements for rats, mice, dogs and nonhuman primates used in telemetry procedures. Laboratory animals, v. 38, p. 1-10, 2004.

McCLURE, H.M. Nonhuman Primate models for Human Disease Advances in Veterinary Science and Comparative Medicine, v.28, p.267-304, 1984.

ANEXO I

- RENNIE, A.E.; BUCHANAN-SMITH, H.M. Refinement of the use of non-human primates in scientific research. Part I: the influence of humans. *Animal Welfare*, v. 15, p. 203-213, 2006.
- RYLANDS, A.B.; MITTERMEIER, R.A.; RODRIGUEZ LUNA, E. A species list for the New World Primates (Platyrrhini): Distribution by Country, Endemism, and Conservation Status according to the Mace-Land System. *Neotropical Primates v.3 (Suppl)*, p.113-160, 1995.
- RYLANDS, A.B.; MITTERMEIER, R.A.; SILVA Jr, J.S. Neotropical primates: taxonomy and recently described species and subspecies. *International Zoo Yearbook*, v. 46, n. 1, p. 11-24, 2012.
- SCHNEIDER, H.; SCHNEIDER, M.P.C.; SAMPAIO, I.; HARADA, M.L.; STANHOPE, M.; CZELUNIAK, J. and GOODMAN, M. Molecular phylogeny of the new world monkeys. Platyrrhini, Primates. *Mol. Phylog. Evol.*, v.2, p.225-242, 1993.
- TORRES, L.B.; ARAUJO, B.H.S.; CASTRO, P.H.G.; CABRAL, F.R.; MARRUAZ, K.S.; SILVA ARAUJO, M.; SILVA, S.G.; MUNIZ, J.A.P.; CAVALHEIRO, E.A., 2010. The use of New World Primates for Biomedical Research: A Overview of the last four decades. *Am. J. of Primatology* 72: 1055-1061.

ANEXO I

REQUISITOS MÍNIMOS PARA PRODUÇÃO, MANUTENÇÃO OU UTILIZAÇÃO DE PRIMATAS NÃO HUMANOS EM ATIVIDADES DE ENSINO OU PESQUISA CIENTÍFICA

Necessidades essenciais em cativeiro	Primatas neotropicais			Primatas do velho mundo	
	<i>Callithrix jacchus</i>	<i>Saimiri sciureus</i>	<i>Sapajus apella</i> (<i>Cebus apella</i>)	<i>Macaca mulatta</i>	<i>Macaca fascicularis</i>
<i>Gaiolas</i>	Gaiolas de materiais laváveis e resistentes (inox, policarbonato) com área mínima de 0,15 m ² de piso e 0,51 m de altura (por animal), dotadas de visores (dimensões de 15x20 cm) que possam ser fechados sempre que houver necessidade. Caixas de abrigo, em lados opostos do recinto, de tamanho suficiente para abrigar um grupo familiar (30 x 30 x 30 cm, com abertura de 10 x 15 cm).	Gaiolas de materiais laváveis e resistentes (inox, policarbonato) e dotadas de visores (dimensões de 15x20 cm) que possam ser fechados sempre que houver necessidade. Tamanho mínimo recomendado de 1 x 2,5 x 2,5 m/animal.	Gaiolas de materiais laváveis e resistentes (inox, policarbonato) com área mínima de 0,3 m ² de piso e 0,76 m de altura (por animal) e dotadas de visores (dimensões de 15x20 cm) que possam ser fechados sempre que houver necessidade.	Gaiolas individuais de metal (aço inoxidável, alumínio ou ferro) com sistemas de contenção (tipo <i>squeeze back</i>) e área de piso mínimo de 0,4m ² e 0,9m de altura mínima (por animal).	
<i>Dieta</i>	Água <i>ad libitum</i> Ração peletizada para primatas de pequeno porte, frutas, verduras, legumes, ovos, leite, insetos, goma. Suplementação de vitamina D3	Água <i>ad libitum</i> Ração peletizada para primatas de pequeno porte, frutas, verduras, legumes, ovos, leite, insetos. Suplementação de vitamina D3	Água <i>ad libitum</i> Ração peletizada para primatas de médio porte, frutas, verduras, legumes, ovos, leite. Suplementação de vitamina D3	Água <i>ad libitum</i> Ração peletizada para primatas de médio porte, frutas, verduras, legumes, ovos, raízes, sementes, cogumelos, insetos, peixe. Suplementação de vitamina C	Água <i>ad libitum</i> Ração peletizada para primatas de médio porte, frutas, verduras, legumes, ovos, raízes, cogumelos, insetos, crustáceos. Suplementação de vitamina C
<i>Macroambiente</i>	Temperatura: 25-28°C Umidade relativa: entre 60% a 70% Ciclo de luz: 12h luz-12h escuro Nível de ruído: até 85dB Sistema de exaustão: 12 trocas de ar por hora			Temperatura: 22-25°C Umidade relativa: entre 45% a 60% Ciclo de luz: 12h luz-12h escuro Nível de ruído: até 85dB Sistema de exaustão: 12 a 15 trocas de ar por hora (baixa densidade populacional) 18 a 20 trocas de ar por hora (alta densidade populacional)	
				continua	

ANEXO I

continuação

	Primatas neotropicais			Primatas do velho mundo	
Necessidades essenciais em cativeiro	<i>Callithrix jacchus</i>	<i>Saimiri sciures</i>	<i>Sapajus apella</i> (<i>Cebus apella</i>)	<i>Macaca mulatta</i>	<i>Macaca fascicularis</i>
<i>Enriquecimento ambiental</i>	Ninhos e outros fômites de madeira são particularmente importantes para que eles possam roer, descansar e realizar demarcação de cheiro.	Barreiras visuais e caixas de abrigo. Brinquedos infantis, bolas de golfe e correntes de plástico.	Barreiras visuais e caixas de abrigo. Bolas plásticas com furos de diâmetros que possibilitem a inclusão de alimentos e a retirada destes pelos dedos dos animais. Balanços e brinquedos de plástico resistente.	Bolas plásticas com furos de diâmetros que possibilitem a inclusão de alimentos e a retirada destes pelos dedos dos animais. Enriquecimento sensorial utilizando vídeos ou músicas. Barreiras visuais para conforto visual do animal.	
<i>Contenção química</i>	Ketamina (K) + Diazepam (D) 15mg/kg (K) + 1mg/kg(D) IM Ketamina (K) + Xilazina (X) 15 a 22mg/kg (K) + 1 a 1,5mg/kg(X) IM	Ketamina (K) + Xilazina (X) 10 a 30 mg/kg (K) + 3 mg/kg (X) IM Ketamina (K) + Diazepam (D) 15mg/kg (K) + 1mg/kg(D) IM Tiletamina + Zolazepam 10 mg/kg IM	Ketamina (K) + Xilazina (X) 10 a 20 mg/kg (K) + 3 mg/kg (X) IM Tiletamina + Zolazepam 10 mg/kg IM	Ketamina (K) + Xilazina (X) 10mg/kg (K) + 0,25mg/kg (X) IM Ketamina (K) + Midazolam (M) 10mg/kg (K) + 0,1mg/kg (M) IM Tiletamina + Zolazepam 4 a 6 mg/kg IM	