



Universidade do Estado do Rio de Janeiro
Centro Biomédico
Instituto de Biologia Roberto Alcântara Gomes

Roberta Silva Amoroso

Revisão sistemática sobre medidas de biossegurança em biotérios

Rio de Janeiro

2024

Roberta Silva Amoroso

Revisão sistemática sobre medidas de biossegurança em biotérios

Dissertação apresentada, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre, ao Programa de Pós-Graduação em Saúde, Medicina Laboratorial e Tecnologia Forense, da Universidade do Estado do Rio de Janeiro.

Orientador: Prof. Dr. Alexandre Ribeiro Bello

Coorientadora: Prof.^a Dra. Danúbia da Cunha de Sá Caputo

Rio de Janeiro

2024

CATALOGAÇÃO NA FONTE
UERJ/REDE SIRIUS/BIBLIOTECA CB-A

A599 Amoroso, Roberta Silva.
Revisão sistemática sobre medidas de biossegurança em biotérios / Roberta Silva Amoroso. – 2024.
67f.

Orientador: Prof. Dr. Alexandre Ribeiro Bello
Coorientadora: Prof. Dra. Danúbia da Cunha de Sá Caputo

Dissertação (Mestrado) - Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Instituto de Biologia Roberto Alcântara Gomes. Programa de Pós-Graduação em Saúde, Medicina Laboratorial e Tecnologia Forense.

1. Anímas de laboratório – Teses. 2. Saúde ocupacional – Teses. 3. Revisões sistemáticas como assunto. 4. Contenção de riscos biológicos. I. Bello, Alexandre Ribeiro. II. Caputo, Danúbia da Cunha de Sá. III. Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Instituto de Biologia Roberto Alcântara Gomes. IV. Título.

CDU 636.02

Bibliotecária: Ana Rachel Fonseca de Oliveira
CRB7/6382

Autorizo, apenas para fins acadêmicos e científicos, a reprodução total ou parcial desta dissertação, desde que citada a fonte.

Assinatura

Data

Roberta Silva Amoroso

Revisão sistemática sobre medidas de biossegurança em biotérios

Dissertação apresentada, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre, ao Programa de Pós-Graduação em Saúde, Medicina Laboratorial e Tecnologia Forense, da Universidade do Estado do Rio de Janeiro.

Aprovada em 06 de dezembro de 2024.

Coorientadora: Prof.^a Dra. Danúbia da Cunha de Sá Caputo
Faculdade de Ciências Médicas – UERJ

Banca Examinadora: _____
Prof. Dr. Alexandre Ribeiro Bello (Orientador)
Faculdade de Ciências Médicas – UERJ

Prof.^a Dra. Ana Carolina Coelho de Oliveira
Universidade Federal dos Vales do Jequitinhonha e Mucuri

Prof.^a Dra. Ludmila Alem
Universidade Federal do Rio de Janeiro

Rio de Janeiro

2024

DEDICATÓRIA

Dedico o meu trabalho, primeiramente, à Deus. Ele me sustenta e me fortalece em todos os meus passos, me deu a vida para que pudesse trilhar os desígnios dEle. Dedico à minha família, meus pais, meus avôs e ao meu marido, pois sem eles nada seria.

AGRADECIMENTOS

Agradeço à Deus, aos meus Guias e Orixás. Por tamanha força e sabedoria que me dão ao longo da caminhada que é a vida, me sustentando, me levantando e me mostrando que sem a nossa fé, não somos nada.

Agradeço aos amigos que fiz até aqui, desde a minha trajetória escolar, até a minha trajetória dentro da universidade enquanto graduação.

Agradeço imensamente aos meus professores da fase escolar, que se tornaram amigos, e que sei, que a qualquer momento posso contar.

Agradeço aos meus orientadores pela dedicação e aprendizado durante toda a fase do mestrado.

Agradeço a minha família pelo incentivo que me dão em todas as minhas conquistas e batalhas, e que nunca largaram a minha mão, e sempre me incentivam a ser melhor a cada dia que passa.

A verdadeira edificação do ser humano reside na conquista de si mesmo, na transformação interior que o conduz à paz e à harmonia com o universo.

Divaldo Franco

RESUMO

AMOROSO, Roberta Silva. *Revisão sistemática sobre medidas de biossegurança em biotérios*. 2024. 67 f. Dissertação (Mestrado Profissional em Saúde, Medicina Laboratorial e Tecnologia Forense) – Instituto de Biologia Roberto Alcântara Gomes, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2024.

A biossegurança em biotérios é um aspecto essencial que envolve planejamento rigoroso e a implementação de estratégias para garantir a segurança dos trabalhadores, proteção ambiental e bem-estar animal. As medidas de biossegurança referem-se a um conjunto de práticas e protocolos adotados para minimizar os riscos biológicos, para proteger a saúde humana e animal, e assegurar a integridade do meio ambiente. Embora as medidas de biossegurança adotadas atendam às legislações e normas vigentes, ainda existem lacunas nas práticas operacionais dos biocentros, o que torna o tema relevante para investigação. O objetivo desta revisão sistemática foi analisar criticamente o impacto das medidas de biossegurança adotadas em biotérios, sintetizando as evidências científicas disponíveis e identificando oportunidades de melhoria nas atividades laboratoriais. A revisão foi conduzida seguindo a estratégia PICO, com a recomendação PRISMA e a avaliação da qualidade metodológica ROBINS-I. A busca foi realizada em 5 bases de dados, em 08 de setembro de 2024. Após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, foram incluídos apenas artigos completos, excluindo-se os de revisão e os incompletos. O resultado da revisão consistiu em 10 artigos incluídos, que foram analisados utilizando a ferramenta de avaliação da qualidade metodológica. A maioria dos artigos descreveu as medidas de biossegurança geralmente adotadas durante os experimentos. A conclusão revela que, embora as medidas de biossegurança em biotérios atendam a várias normas e diretrizes, existem lacunas significativas na aplicação prática dessas medidas, especialmente no que diz respeito ao monitoramento da eficácia e à adaptação das práticas às novas demandas de segurança. Melhorias são necessárias, particularmente na capacitação dos trabalhadores e no aprimoramento das instalações. Essas mudanças são essenciais para garantir a qualidade dos experimentos, o bem-estar animal e a segurança ambiental, alinhando-se ao conceito de saúde única.

Palavras-chave: biossegurança; biotérios; medidas de biossegurança; riscos biológicos; saúde única; animais de laboratórios.

ABSTRACT

AMOROSO, Roberta Silva. *Systematic review of biosafety measures in vivariums*. 2024. 67 f. Dissertação (Mestrado Profissional em Saúde, Medicina Laboratorial e Tecnologia Forense) – Instituto de Biologia Roberto Alcântara Gomes, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2024.

Biosecurity in vivariums is an essential aspect that involves rigorous planning and implementation of strategies to ensure worker safety, environmental protection and animal welfare. Biosafety measures refer to a set of practices and protocols adopted to minimize biological risks, protect human and animal health, and ensure environmental integrity. Although the biosafety measures in place comply with current legislation and standards, there are still gaps in the operational practices of biocenters, which makes the topic relevant for investigation. The objective of this systematic review was to critically analyze the impact of biosafety measures adopted in animal facilities, synthesizing the available scientific evidence and identifying opportunities for improvement in laboratory activities. The review was conducted following the PICO strategy, with the PRISMA recommendation and the ROBINS-I methodological quality assessment. The search was carried out in 5 databases on September 8, 2024. After applying the inclusion and exclusion criteria, only complete articles were included, excluding review and incomplete articles. The result of the review consisted of 10 included articles, which were analyzed using the methodological quality assessment tool. Most articles described the biosafety measures generally adopted during experiments. The conclusion reveals that, although biosafety measures in vivariums comply with several standards and guidelines, there are significant gaps in the practical application of these measures, especially with regard to monitoring effectiveness and needed, particularly in worker training and facility upgrades. These changes are essential to ensure the quality of experiments, animal welfare and environmental safety, in line with the One Health concept.

Keywords: biosafety; vivariums; biosafety measures; biological risk; one health; laboratory animals.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 –	Fluxograma PRISMA do processo de seleção dos estudos	36
Figura 2 –	Avaliação do Risco de Viés nos estudos incluídos na revisão sistemática utilizando a Ferramenta ROBINS-I – gráfico <i>plot</i> produzido pela plataforma da ferramenta	45
Figura 3 –	Distribuição do Risco de Viés nos artigos avaliados utilizando a Ferramenta ROBINS-I	46

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 –	Domínios dos Riscos de Viés da ferramenta Cochrane ROBINS-I	31
Tabela 2 –	Caracterização dos artigos incluídos de acordo com os Critérios de Extração de Dados	38
Tabela 3 –	Avaliação do risco de viés dos estudos incluídos na revisão sistemática	43

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ABNT	Associação Brasileira de Normas Técnicas
ABSL	<i>Animal Biosafety Level</i>
BMBL	<i>Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories</i>
CDC	<i>Centers for Disease Control and Prevention</i>
CEP	Comitês de Ética em Pesquisa
CEUA	Comissão de Ética no Uso de Animais
CNBS	Conselho Nacional de Biossegurança
CNS	Conselho Nacional de Segurança
CONCEA	Conselho Nacional de Controle da Experimentação Animal
CRD	<i>Critical Appraisal and Review Database</i>
CTNBio	Comissão Técnica Nacional de Biossegurança
DeCS	Descritores em Ciências da Saúde
EME	Estado Maior do Exército
EPC	Equipamento de Proteção Coletiva
EPI	Equipamento de Proteção Individual
FCM/UERJ	Faculdade de Ciências Médicas da Universidade do Estado do Rio de Janeiro
ISO	<i>International Standards Organization</i>
MD	Ministério da Defesa
MeSH	<i>Medical Subject Headings</i>
NB	Nível de Biossegurança
NBR	Normas Brasileiras Regulamentadoras
NIH	<i>National Institutes of Health</i>
NRC	<i>National Research Council</i>
OGM	Organismo Geneticamente Modificado
OMS	Organização Mundial da Saúde
OPAS	Organização Pan-Americana de Saúde
PICO	<i>Population, Intervention, Comparison and Outcomes</i>
PNB	Política Nacional de Biossegurança
POP	Procedimento Operacional Padrão
PRISMA	<i>Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses</i>

PROSPERO	<i>International Prospective Register of Systematic Reviews</i>
ROBINS	<i>Risk Of Bias In Non-randomized Studies of Interventions</i>
SPF	<i>Specific Pathogen Free</i>
WHO	<i>World Health Organization</i>

SUMÁRIO

	INTRODUÇÃO	13
1	OBJETIVOS	26
1.1	Geral	26
1.2	Específicos	26
2	MATERIAIS E MÉTODOS	27
2.1	Estratégia de busca	27
2.2	Critérios de elegibilidade	28
2.3	Seleção dos estudos e extração de dados	29
2.4	Qualidade metodológica dos estudos e risco de viés	29
2.5	Avaliação do nível de evidência	33
3	RESULTADOS	34
4	DISCUSSÃO	48
4.1	Pontos fortes do trabalho	54
4.2	Análise crítica geral do trabalho	55
	CONCLUSÃO	57
	REFERÊNCIA	59
	APÊNDICE A – Avaliação do risco de viés dos estudos incluídos	64
	APÊNDICE B – Submissão do Artigo Científico	65
	APÊNDICE C – Protocolo PROSPERO	67

INTRODUÇÃO

A ciência, na busca por avanços na área de saúde, há muito tempo tem utilizado os animais como objetos de pesquisa em laboratórios. Neste contexto, a padronização e as melhorias das condições de manutenção e de experimentação tornam-se fatores imprescindíveis para o controle dos resultados e o avanço das técnicas empregadas (1).

A obtenção das informações essenciais para o avanço de determinadas pesquisas não pode ser realizada apenas por meio da observação e registro dos fenômenos. Nesse sentido, a experimentação científica se torna fundamental para fundamentar e disseminar o conhecimento. O uso de animais em estudos científicos, portanto, estabeleceu-se como uma prática comum, contudo, para que essa prática seja considerada aceitável, é imprescindível adotar uma postura ética em todas as fases do desenvolvimento das pesquisas, garantindo o bem-estar dos animais e a integridade dos resultados obtidos (2).

As pesquisas geralmente são conduzidas por grandes indústrias, universidades e centros de pesquisa, e requerem animais de boa procedência para a condução de seus experimentos. Com isso, na intenção de suprir esses centros de pesquisa, surgiram os biotérios, definidos como áreas destinadas à criação e à manutenção de animais de laboratório em condições sanitárias, dentro de padrões rigorosamente estabelecidos, respeitando as normas éticas e as leis de manipulação e vivissecção (3).

Os biotérios são padronizados de acordo com a finalidade a que se destinam, desempenham um papel fundamental na pesquisa científica e se dividem em três categorias principais: biotérios de criação, biotérios de produção e biotérios de experimentação (4). Os biotérios de criação são aqueles onde são produzidas e mantidas as matrizes das linhagens, com controle rigoroso da saúde dos animais e esquemas especiais de cruzamentos para manutenção das características genéticas, assegurando os padrões de qualidade. Os biotérios de produção são aqueles onde se criam grandes quantidades de animais para atender às pesquisas e recebem matrizes dos biotérios de criação. Os biotérios de experimentação que se destinam a receber os animais dos biotérios de produção para utilizá-los na experimentação funcionam como infectórios (3), além de serem utilizados para realizar estudos biomédicos, genéticos, comportamentais, farmacológicos, toxicológicos e nutricionais. Enquanto os infectórios são importantes para a pesquisa de doenças infecciosas e desenvolvimento de vacinas, outras áreas de pesquisa também se beneficiam desses biotérios, como os estudos sobre doenças crônicas, saúde mental e metabolismo (3, 4).

Um ponto importante para a instalação de um biotério está relacionado a sua localização, que, por sua vez, está diretamente relacionada à sua finalidade. Neste sentido, são necessárias facilidades para estacionamento e transporte, bem como local adequado para carga e descarga de animais e insumos. Para os biotérios de experimentação, é recomendada a instalação de barreiras sanitárias de proteção, tanto para o bioterista quanto para o meio ambiente. Já com relação aos biotérios de criação, é apropriado que sejam capazes de isolar os animais de agentes biológicos que possam contaminá-los ou infectá-los, garantindo, assim, o cumprimento das normas sanitárias adequadas para criação e manutenção (1). As instalações de um biotério devem cumprir todas as legislações vigentes, garantindo tanto a preservação do meio ambiente quanto a segurança dos colaboradores que manipulam agentes infecciosos e não infecciosos. Essas exigências são essenciais para assegurar práticas éticas e seguras no manejo de animais de laboratório (4).

Além disso, os biotérios podem ser implantados de duas formas: pavilhonar ou em bloco único. O sistema pavilhonar possui separação entre a área destinada ao alojamento dos animais e as demais áreas de apoio, localizadas centralmente, favorecendo o fluxo operacional. Os animais devem ser separados por espécie e por categoria, em locais próprios, contendo anexos comuns. Nas áreas dos animais localizam-se os equipamentos mecânicos e os depósitos de ração e suprimentos. Nas áreas de controle estão a recepção, escritórios e sala com equipamentos para lavagem e desinfecção (1).

O manejo dos animais de biotérios confere aos profissionais alguns riscos, como infecções causadas pelo contato direto, contato com excretas, amônia, saliva, sangue ou tecidos coletados em necrópsias ou autópsias de espécies contaminadas; resposta alérgica, promovida de forma indireta pela inalação de aerossóis contaminados ou de poeiras originadas da maravalha das gaiolas; e traumas, gerados por arranhões ou mordidas (1).

Segundo o *National Research Council* (2011), no que se refere ao manejo seguro de espécies animais, cuidados devem ser tomados com relação aos procedimentos de manuseio e armazenamento de agentes de risco, dosagem e administração de medicamentos, inoculação intranasal, manuseio de tecidos e fluidos corporais, necropsias, eliminação de excretas e carcaças, além do uso correto de equipamentos de proteção individual e coletiva, capacitação e treinamento. Ao seguir essas diretrizes, os biotérios podem garantir um ambiente seguro tanto para os animais quanto para os pesquisadores, minimizando os riscos associados à pesquisa científica com animais (5). Estes cuidados estão diretamente relacionados as medidas de biossegurança (6).

A biossegurança é demonstrada mediante o planejamento estrutural das instalações, determinação dos níveis de contenção física, utilização apropriada de equipamentos de proteção individual e emprego dos procedimentos de boas práticas laboratoriais (7), e é considerada um campo do conhecimento científico “que procura discutir eticamente interfaces entre a adoção de processos laborais seguros e preocupações ambientais de caráter amplo, envolvendo diferentes aspectos relativos à segurança do ambiente e da saúde humana” (8). A biossegurança tem como conceito a segurança contra exposição a agentes infecciosos, incluindo a segurança para os trabalhadores, animais e meio ambiente. Estes agentes infecciosos causam um risco biológico que constitui uma ameaça à saúde dos seres humanos ou ao meio ambiente, especialmente aquele produzido em pesquisas ou experimentações biológicas (9).

Segundo Teixeira e Valle (2017), o conceito de biossegurança é um conjunto de ações voltadas para a prevenção, minimização ou eliminação de riscos inerentes às atividades de pesquisa, produção, ensino, desenvolvimento tecnológico e prestação de serviços, visando à saúde do homem, dos animais, a preservação do meio ambiente e a qualidade dos resultados (8). O Ministério da Saúde define o termo Biossegurança como “condição de segurança alcançada por um conjunto de ações destinadas a prevenir, controlar, reduzir ou eliminar riscos inerentes às atividades que possam comprometer a saúde humana, vegetal e o meio ambiente” (10). A implementação de medidas de biossegurança é essencial para garantir um ambiente seguro em instalações de pesquisa (10-17).

De acordo com o *National Research Council* (2011), as principais medidas de biossegurança envolvem o uso de equipamentos de proteção individual, práticas de desinfecção, e protocolos rigorosos de manuseio e descarte de agentes biológicos. O CONCEA (Conselho Nacional de Controle de Experimentação Animal) (2024) ressalta ainda a relevância de uma infraestrutura adequada e do treinamento contínuo dos profissionais envolvidos para garantir a eficácia dessas práticas. Além disso, organizações como a Organização Mundial da Saúde (OMS), o CDC (*Center Disease Control and Prevention*) e o Padrão Canadense de Biossegurança, sublinham a necessidade de uma abordagem baseada em evidências e riscos, integrando medidas específicas de contenção, capacitação permanente e conformidade regulatória, assegurando, assim, ambientes laboratoriais seguros e eficientes (4, 5, 12, 18-20).

Ter segurança significa poder confiar e a biossegurança deve ser compreendida como ações capazes de alcançar comportamentos, atitudes que minimizem o risco de o trabalhador adquirir infecções no local de trabalho. Assim, para se trabalhar com segurança e evitar acidentes, devem ser observadas e respeitadas as regras e os procedimentos de trabalho formulados para eliminar práticas perigosas e evitar riscos desnecessários (7). O objetivo

principal e fundamental de um programa de biossegurança é a contenção de agentes biológicos e toxinas potencialmente perigosos, neste sentido, existem termos associados a segurança no que tange aspectos aos agentes biológicos que são: biocontenção, bioproteção, biocustódia, bioconfiança e a própria biossegurança (7, 9, 21, 22). Segundo a portaria do Ministério da Defesa (EME/C Ex nº 1.240, de 07 de fevereiro de 2024), que aprova a Diretriz de Biossegurança, Bioproteção e Defesa Biológica do Exército, e tem como concepção geral os seguintes termos e definições:

Bioconfiança (*biosurety*) é um conjunto de sistemas e procedimentos para salvaguardar os agentes biológicos e toxinas contra furto, roubo, perda, desvio, acesso ou uso não autorizado, e garantir que todas essas ações sejam conduzidas de maneira segura e confiável, englobando nesse conceito a biossegurança, a bioproteção e os controles de pessoal e material;

Bioproteção (*biosecurity*) é um conjunto de princípios, ações, medidas e tecnologias para a proteção, controle e responsabilização para prevenir o acesso não autorizado, perda, furto e roubo, uso indevido, desvio ou liberação intencional não autorizada de agentes e materiais, de forma a minimizar riscos biológicos;

Biossegurança (*biosafety*) é um conjunto de princípios, ações, medidas e tecnologias que são implementados para prevenir, controlar e evitar a exposição não intencional ou a liberação inadvertida de agentes e materiais biológicos, os quais possam comprometer a saúde do homem, dos animais, das plantas, recursos genéticos, meio ambiente ou a qualidade dos trabalhos desenvolvidos (14).

A Portaria Normativa nº 585/MD, de 07 de março de 2013, estabelece as diretrizes e procedimentos para a implementação de medidas de biossegurança em instalações que realizam atividades com organismos geneticamente modificados (OGM) e microrganismos geneticamente modificados (MGM), com o objetivo de assegurar a proteção da saúde humana, animal e do meio ambiente. Esta portaria define os requisitos para o controle e a supervisão das atividades envolvendo os OGMs e MGMs, incluindo a elaboração de planos de segurança, a capacitação das equipes envolvidas, a gestão de riscos e a implementação de medidas preventivas e corretivas. Ela também estabelece os procedimentos para a comunicação de incidentes e a fiscalização das atividades de biossegurança, garantindo que as práticas estejam em conformidade com as normas estabelecidas pelo Ministério da Defesa (MD) e outras autoridades competentes. Além disso, a Portaria Normativa nº 585/MD, regulamenta os tipos de instalações e os níveis de biossegurança exigidos para diferentes atividades, determinando as condições mínimas que devem ser atendidas para a manipulação segura desses organismos e garantindo que as práticas adotadas sejam adequadas aos riscos envolvidos nas pesquisas e experimentos (16).

A Portaria nº 1.240/MD (2024) e a Portaria nº 585/MD (2013), são complementares no que diz respeito a termos e definições sobre: bioconfiança, bioproteção e biossegurança, além do termo que define a Saúde Única (14, 16).

A contenção desses microrganismos, que são prejudiciais ou potencialmente prejudiciais aos seres humanos ou ao meio ambiente, é chamada de biocontenção (9). O termo 'biocontenção' descreve métodos, instalações e equipamentos utilizados para gerenciar esses materiais no ambiente de laboratório onde são manipulados ou mantidos. Dentro de uma instalação de biocontenção, ainda se inclui os animais que estão expostos a organismos patogênicos ou toxinas, espécimes biológicos, tecidos animais e resíduos associados a atividade do biotério (7, 9, 21). Um programa de biocontenção resulta na redução ou eliminação da exposição de trabalhadores de laboratório, cuidados com animais, funcionários e do ambiente externo a materiais perigosos (7).

A questão legal da biossegurança no Brasil começou a ganhar forma em 1988, com a publicação da Resolução do Conselho Nacional de Saúde (CNS) nº 01, de 13 de junho de 1988. Essa resolução foi um marco importante porque estabeleceu normas para a condução de pesquisas em saúde, refletindo uma preocupação crescente com a segurança e ética nas práticas de pesquisa. Posteriormente, a resolução foi revogada pela Resolução do CNS nº 196, de 10 de outubro de 1996, que trouxe diretrizes mais abrangentes para pesquisas envolvendo seres humanos. Ela enfatizou a proteção dos participantes da pesquisa e a necessidade de seguir padrões éticos rigorosos, representando um avanço significativo ao incorporar princípios éticos internacionais. A criação dos Comitês de Ética em Pesquisa (CEPs) para avaliar e monitorar os estudos realizados foi uma das principais inovações dessa resolução, garantindo que as práticas de pesquisa fossem conduzidas de forma ética e segura. Além disso, as diretrizes envolvendo a criação das Comissões de Ética no Uso de Animais (CEUAs) são fundamentais para a condução ética de pesquisas envolvendo animais, assegurando a adequação dos procedimentos e a minimização de sofrimento animal, alinhando-se com as normas de biossegurança (4, 10, 11, 18). Essas resoluções são essenciais para a regulamentação da biossegurança no Brasil, pois garantem que as pesquisas sejam conduzidas de maneira segura e ética, protegendo tanto os pesquisadores quanto os participantes dos estudos. A evolução dessas normas reflete a preocupação contínua com a melhoria das práticas de pesquisa e a promoção da saúde pública no país (4, 10, 18).

A Lei Federal nº 11.105, de 24 de março de 2005, foi promulgada para regulamentar os incisos II, IV e V do §1º do art. 225 da Constituição Federal, estabelecer normas de segurança e mecanismos de fiscalização de atividades que envolvam organismos geneticamente modificados (OGM) e seus derivados, cria o Conselho Nacional de Biossegurança (CNBS), reestrutura a Comissão Técnica Nacional de Biossegurança (CTNBio), e, dispõe sobre a Política Nacional de Biossegurança (PNB) (15). Esta lei estabelece no Brasil principalmente o

mecanismo de proteção para o uso da biotecnologia moderna, tanto no que tange aos diversos experimentos em laboratórios quanto aos testes de campo que possam implicar risco biológico, e assim provocar impactos ambientais favoráveis ou indesejáveis ou consequências para a saúde humana no ambiente do trabalho, no meio ambiente e na comunidade (12, 23). Neste contexto, Biossegurança compreende a ações de princípios de atitudes comportamentais e que minimizem o risco ocupacional de precaução, de cautela, de prevenção quanto à segurança em prol da saúde humana (12, 23).

O Ministério da Saúde define os níveis de biossegurança como a combinação necessária para o trabalho seguro com agentes biológicos, assegurando a proteção dos seres humanos, animais e do meio ambiente. Essa definição também se aplica ao manejo de animais, conforme estabelecido nas normas relacionadas à segurança biológica (13). Os níveis de contenção física são parâmetros diretamente relacionados à avaliação de risco, determinando a classificação dos laboratórios de experimentação em quatro níveis. (a) Laboratórios de experimentação animal de nível de biossegurança 1 (NB1): são aqueles utilizados no ensino básico e que não demandam nenhum tipo de cuidado especial a não ser o cumprimento das boas práticas laboratoriais, tanto para implantação quanto para manutenção, sendo apropriado para o alojamento da maioria dos estoques de animais após a quarentena e para animais inoculados com agentes biológicos da classe de risco 1; (b) Laboratórios de experimentação animal de nível de biossegurança 2 (NB2): são aqueles que manipulam animais infectados com microrganismos da classe de risco 2 e que, além do atendimento às normas de boas práticas laboratoriais, demandam alguns requisitos físicos na sua construção; (c) Laboratórios de experimentação animal de nível de biossegurança 3 (NB3): requerem desenho e construção mais especializados que os anteriores, com sistemas de barreiras mais eficientes. Além disto, os técnicos deverão receber treinamentos específicos quanto ao manuseio seguro de microrganismos; (d) Laboratórios de experimentação animal de contenção máxima, nível de biossegurança 4 (NB4): só devem funcionar sob o controle direto das autoridades sanitárias e, devido ao alto grau de complexidade de atividades, recomenda-se elaboração de manuais operacionais padrão previamente testados e aprovados por profissionais autorizados de procedimento de trabalho testado previamente por exercícios de treinamento (12, 24-27).

Os riscos biológicos em instalações de animais podem surgir de diversas fontes que devem ser cuidadosamente consideradas. Essas fontes incluem doenças zoonóticas transmitidas pelos animais, linhagens de células contaminadas e outros materiais, além de agentes infecciosos experimentais e toxinas biológicas. Portanto, é crucial reconhecer o tipo de risco biológico envolvido e assegurar a proteção à segurança e saúde pessoal envolvido nas

operações. As práticas de biossegurança e a implementação dos níveis de contenção apropriados ajudam a minimizar esses riscos e a garantir um ambiente controlado e seguro para a manipulação de organismos perigosos. (7, 12, 26, 28-30).

Desde o início dos anos 1990, tornou-se cada vez mais evidente a necessidade de uma ampla gama de instalações de biocontenção adequadamente projetadas para abrigar animais de forma segura, permitindo a condução de pesquisas sobre doenças infecciosas com o mínimo de risco biológico. Essa demanda se intensificou devido ao aumento de doenças emergentes e reemergentes, que exigem instalações seguras tanto para os pesquisadores quanto para o meio ambiente. Na década de 1980, diversos países, incluindo Austrália, Holanda e Canadá já haviam construído laboratórios biológicos de última geração, com infraestrutura moderna de contenção. Estes laboratórios foram projetados para manipular patógenos de alto risco, proporcionando um ambiente seguro para experimentos infecciosos. Durante esse período, os Estados Unidos da América (EUA) também embarcaram em um ambicioso programa regional de construção de novos laboratórios de biocontenção, com o objetivo de aumentar a capacidade de pesquisa e resposta às ameaças biológicas. Essas instalações desempenham um papel crucial na segurança global ao prevenir a disseminação de patógenos perigosos, garantindo práticas rigorosas de biossegurança e conformidade com padrões internacionais (9, 31, 32). A deserção de cientistas soviéticos seniores, como Vladimir Pasechnik e Kanatjan Alibekov, revelou ao mundo os extensos e secretos programas de pesquisa da União Soviética sobre armas biológicas, trazendo à tona a urgência de maior atenção às pesquisas em defesa biológica (31). Essas revelações expuseram a existência de programas de desenvolvimento de agentes patogênicos para fins militares, como o antraz, varíola e peste. Consequentemente, isso impulsionou a conscientização global sobre os riscos potenciais de bioterrorismo (31, 33-39), modificando drasticamente o cenário geopolítico após os ataques de 11 de setembro de 2001 e os subsequentes ataques com os esporos da bactéria antraz, que aterrorizou os EUA. Esses eventos transformaram o foco das políticas de segurança de muitos governos, especialmente no Reino Unido e nos próprios Estados Unidos, onde a defesa biológica e a segurança interna se tornaram prioridades. O antraz, em particular, destacou a vulnerabilidade das nações a ameaças biológicas, levando a um aumento significativo nos investimentos em programas de defesa biológica e segurança pública por parte das agências governamentais de financiamento (31, 33). Estes eventos ilustraram muitas fragilidades nas políticas de defesa biológica dos governos, incluindo prevenção, diagnóstico, desinfecção, resposta a emergências e planejamento de segurança (31).

Para evitar a transmissão de qualquer tipo de agentes biológicos no biotério, é essencial que práticas e procedimentos rigorosos sejam implementados, comunicados e treinados para toda equipe, devendo estar em vigor e atualizado a rotina para prevenir a introdução de agentes oportunistas (7, 40, 41). Dentre as medidas que devem ser tomadas, uma é a compra de animais livres de patógenos específicos (SPF), que garante a ausência de agentes infecciosos conhecidos (40). Além disso, o monitoramento sentinela, que envolve o uso de animais sentinelas para detectar a presença de patógenos no ambiente, é uma prática fundamental (7, 40). Outra ação necessária é a testagem de todos os materiais biológicos, como células, fluidos e tecidos, antes de seu uso em animais experimentais, para garantir que não estejam contaminados por agentes infecciosos que possam comprometer a saúde dos animais ou a validade dos experimentos (7, 40, 41).

É fundamental que as práticas e procedimentos adotados nas instalações animais sejam continuamente atualizados, garantindo que estejam adequados à rotina de trabalho e assegurem a proteção dos colaboradores. Isso inclui, por exemplo, o uso correto dos Equipamentos de Proteção Individual (EPIs), como aventais, luvas e máscaras, que são essenciais para a proteção pessoal contra os riscos biológicos e químicos (7, 42, 43). Da mesma forma, a disponibilização e manutenção adequada dos Equipamentos de Proteção Coletiva (EPCs), como capelas de segurança biológica e sistemas de ventilação como filtros HEPA, são indispensáveis para a proteção do ambiente e dos trabalhadores como um todo (7, 42, 43). Além das práticas padronizadas para garantir um ambiente de trabalho seguro em instalações veterinárias convencionais, é crucial que existam procedimentos adicionais em locais onde agentes biológicos são introduzidos experimentalmente nos animais. Esses procedimentos devem incluir a testagem rigorosa desses agentes e o controle estrito das condições de biossegurança, minimizando os riscos de exposição ocupacional e disseminação de patógenos (7, 40-43).

O conceito fundamental de uma instalação de biocontenção está diretamente relacionado à prevenção da propagação de agentes biológicos, à proteção do pessoal que trabalha na instalação e à preservação do meio ambiente externo (7). Estas instalações são projetadas para minimizar qualquer risco de escape de patógenos, garantindo a contenção de agentes infecciosos de maneira eficaz (41-45). Portanto, o conceito de avaliação de risco, que inclui a implementação de práticas seguras, métodos de contenção adequados e a supervisão contínua por meio de programas de saúde e segurança ocupacional, é de extrema importância (7, 42, 45). A avaliação de risco deverá ser estabelecida de acordo com a atividade a ser desenvolvida e o agente biológico a ser trabalhado, a orientação atual é que essa avaliação de

risco seja aplicada no trabalho com riscos biológicos ou animais, dentre outros riscos eminentes (7, 41-45).

A publicação do *National Institutes of Health* (NIH), *Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories* (BMBL), contém uma discussão detalhada do processo e da importância de conduzir uma avaliação de risco biológico eficaz. Este Guia para o Cuidado e Uso de Animais de Laboratório enfatiza a importância da avaliação de risco na mitigação dos perigos associados ao uso experimental de animais e discute especificamente a necessidade de avaliar os perigos associados à experimentação animal envolvendo agentes perigosos (7, 42, 44-46). Considerando que o manejo de organismos altamente infecciosos em modelos animais continuará sendo uma necessidade para o avanço da pesquisa científica no futuro (31), a implementação de uma avaliação de risco biológico eficaz torna-se ainda mais essencial para garantir a segurança tanto dos pesquisadores quanto dos sujeitos experimentais.

O processo de avaliação de risco é um componente básico e universal, aplicável à maioria das situações que envolvem exposição potencial a perigos no ambiente de trabalho, independentemente de sua natureza (7, 47). No entanto, ao se trabalhar com riscos biológicos, a avaliação de risco deve ser especificamente adaptada ao agente biológico e à atividade envolvida. Os principais componentes desse processo incluem a identificação do perigo, a identificação das atividades que podem resultar em exposição a um perigo, a probabilidade deste perigo causar danos após a exposição, e a determinação das possíveis consequências e causas (7, 45).

A ferramenta mais comum utilizada para elaborar uma avaliação de risco é a matriz de risco que facilita a visualização e a quantificação do risco. A matriz é baseada em dois critérios principais: a probabilidade de ocorrência do evento e as consequências (gravidade) do impacto ou dano, caso o risco aconteça (7, 42). As informações fornecidas obtidas por meio da avaliação de risco são fundamentais para determinar os níveis de biossegurança (NB) apropriados para cada tipo de experimento. É importante destacar que as avaliações de riscos são um processo contínuo, já que os riscos podem mudar ao longo do tempo, especialmente durante a condução das atividades (7, 43,48).

O objetivo primordial de um programa de biossegurança é assegurar a contenção eficaz de agentes biológicos e toxinas de alto risco potencial, prevenindo sua liberação e minimizando potenciais impactos à saúde humana, animal e ambiental. O termo biocontenção é amplamente utilizado para descrever os métodos, instalações e equipamentos necessários para o gerenciamento seguro destes materiais no ambiente de laboratório, onde estão sendo manipulados ou mantidos. No contexto de uma instalação de biocontenção, esse conceito

também se estende aos animais expostos a organismos patogênicos ou toxinas, incluindo espécimes biológicos, tecidos animais e resíduos associados às atividades do biotério (7, 45).

Um programa eficaz de biocontenção visa reduzir ou eliminar a exposição dos trabalhadores de laboratório, profissionais de cuidado animal, funcionários e do meio ambiente externo a materiais perigosos (7). A implementação de um manual de biossegurança é uma boa prática que deve ser adotada em biotérios, neste documento deve conter a identificação dos perigos potenciais ou reais, especificando os equipamentos, práticas e procedimentos projetados para minimizar ou eliminar a exposição a esses perigos (7, 42, 44).

Quando as práticas laboratoriais padrão não são suficientes para controlar os riscos associados a determinados agentes biológicos ou procedimentos, medidas adicionais devem ser implementadas (7). Nesses casos, as práticas de segurança e as técnicas laboratoriais devem ser complementadas por um projeto de instalação apropriado, recursos de engenharia, equipamentos de segurança, equipamentos de proteção individual e práticas de gerenciamento rigorosas. Além disso, treinamentos constantes, adaptados às operações específicas das instalações e atividades de risco, são fundamentais. Estes incluem o manejo de animais, manipulações de animais expostos a riscos biológicos, precauções contra mordidas e arranhões, além do uso adequado de objetos cortantes durante injeção, coleta de amostras e procedimentos de necropsia (7, 43, 48).

O treinamento nas atividades específicas e em biossegurança geral é essencial para garantir que a equipe mantenha um alto nível de segurança (7) ao operar nesses ambientes de risco elevado (47). A avaliação periódica do treinamento oferecido pela instituição é crítica para medir sua eficácia e garantir que os colaboradores mantenham a segurança e o desempenho operacional adequados (7, 46).

Existem muitas abordagens para implementar um programa de treinamento eficaz em ambientes de biocontenção e biossegurança. A maioria das instituições utiliza uma combinação de métodos, como sessões didáticas, módulos de aprendizado online, orientação presencial, testes de conhecimento e demonstração prática (7, 4). Essas estratégias são complementares e ajudam a garantir que os funcionários desenvolvam não apenas o conhecimento teórico, mas também as habilidades práticas necessárias para lidar com os riscos do ambiente de trabalho (45).

Um programa de treinamento eficaz deve incluir um processo regular de atualização, garantindo que os colaboradores estejam sempre em conformidade com as melhores práticas e novas regulamentações. Isso é particularmente importante em contextos nos quais os riscos e os protocolos de segurança podem mudar rapidamente, como nas áreas de biocontenção. O

treinamento de atualização deve ser agendado periodicamente e incluir revisões de práticas, introdução de novos procedimentos e reavaliação de competências (7, 42, 48). Além disso é fundamental que o treinamento seja documentado de forma detalhada, em conformidade com as exigências das agências reguladoras e as diretrizes aplicáveis ao tipo de trabalho executado. A documentação adequada não só garante a conformidade com as normas, como também facilita auditorias e revisões internas, permitindo que a instituição mantenha um registro claro do histórico de treinamentos dos funcionários (47). Outro ponto crucial é garantir que todos os indivíduos que tenham acesso às áreas onde materiais perigosos são manipulados recebam o treinamento apropriado. Isso inclui não apenas os técnicos de laboratório e cientistas, mas também outros profissionais, como equipe de manutenção, limpeza e visitantes ocasionais. Todos devem estar cientes dos riscos e das medidas de proteção associadas ao local, de modo a minimizar possíveis exposições ou acidentes (7, 42, 45-57).

Nos biotérios, é essencial a implementação e o cumprimento rigoroso de Procedimentos Operacionais Padrão (POPs), voltados para o manejo seguro dos riscos biológicos e animais infectados. Esses procedimentos visam padronizar as práticas de biossegurança, minimizando a exposição a agentes patogênicos e promovendo a integridade dos experimentos e a saúde dos operadores (7, 58). Cada indivíduo que tenha contato com agentes biológicos ou animais infectados deve possuir um profundo entendimento dos Procedimentos Operacionais Padrão, conhecendo detalhadamente os riscos associados ao agente biológico em uso, os sinais clínicos esperados, as consequências de uma exposição acidental, e as medidas de contenção necessárias (7).

O treinamento contínuo é essencial para capacitar os profissionais a manusearem animais de forma segura e eficiente, garantindo a conformidade com os protocolos de biossegurança. Esse treinamento deve englobar habilidades práticas na manipulação de animais, a utilização adequada dos equipamentos de proteção individual (EPIs) e a aplicação correta de técnicas de contenção de agentes biológicos, promovendo a segurança ocupacional e o bem-estar animal (7, 59). Segundo a ABNT NBR ISO 35001:2020, Norma Técnica Brasileira para a Gestão de biorriscos para laboratórios e outras organizações relacionadas, menciona que a competência dos profissionais deve ser periodicamente avaliada por meio de certificações e supervisão constante por parte de técnicos e supervisores qualificados, que monitoram a execução dos procedimentos e garantem o cumprimento das normas de biossegurança (27).

Conforme estabelecido pelas regulamentações nacionais e internacionais, o uso de agentes biológicos em biotérios requer a adoção de práticas baseadas em uma análise de risco

robusta, que considera tanto as características dos agentes patogênicos quanto o ambiente e o tipo de animal em questão (45, 60). Essa análise é essencial para definir as medidas de controle e os procedimentos que serão seguidos, assegurando que todos os riscos sejam adequadamente mitigados (7).

Cada pessoa responsável pelo cuidado dos animais ou pela realização de procedimentos experimentais deve estar plenamente ciente dos perigos envolvidos e compreender como executar as tarefas de forma adequada e segura (7). Para garantir a segurança em projetos que envolvem a utilização de agentes biológicos novos, ou que ainda não foram previamente estudados na instalação ou em modelos animais, é imprescindível a realização de reuniões de segurança pré-estudo com todo o pessoal envolvido (7, 42, 45, 58, 61-63), esta etapa é essencial para a comunicação eficaz dos riscos e das medidas de mitigação associadas, promovendo um ambiente de trabalho seguro e prevenindo incidentes (7, 27, 42, 43, 45, 59, 61).

Os POPs e os requisitos de segurança devem ser desenvolvidos antes do início de cada projeto. Esses documentos envolvem a colaboração entre o investigador principal, que deve possuir treinamento adequado e conhecimento sobre as técnicas laboratoriais apropriadas, procedimentos de segurança e os riscos associados ao manuseio de agentes infecciosos, e a equipe técnica (7, 27, 42, 43, 45, 61). À medida que o estudo avança, reuniões regulares de segurança devem ser realizadas com todos os funcionários envolvidos, permitindo a identificação e a resolução de novos riscos ou problemas que possam surgir durante a execução do projeto (7).

A supervisão contínua e a reavaliação dos riscos são práticas recomendadas por normas de biossegurança e de saúde ocupacional. Elas orientam sobre a gestão dos riscos e biorriscos para laboratórios e outras organizações relacionadas, enfatizando a importância de uma gestão dinâmica e atualizada em biossegurança (27, 43).

A implementação de procedimentos e processos robustos para lidar com emergências e desastres em instalações que abrigam animais é uma medida essencial para garantir a segurança e o bem-estar de todas as partes envolvidas. Organizações profissionais, agências reguladoras e órgãos de supervisão e fiscalização recomendam fortemente a elaboração de um plano de emergência e desastre, utilizando como referência o *Guia para o Cuidado e Uso de Animais de Laboratório*, que estabelece diretrizes para avaliar a adequação dos programas de cuidado e uso de animais (7, 18). Esse guia destaca a necessidade de as instituições desenvolverem planos específicos que contemplem o bem-estar dos animais e dos profissionais durante eventos imprevistos, levando em conta os riscos particulares de cada instalação, como a localização geográfica, os tipos de agentes biológicos em uso e a infraestrutura local (7, 18, 27, 42).

Além disso, o *Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories* (BMBL) recomenda que as instalações de biocontenção antecipem a elaboração de planos de emergência e recuperação, considerando não apenas desastres naturais, como terremotos e inundações, mas também incidentes causados por falha humana, como derramamento de materiais perigosos ou acidentes laboratoriais (7, 42, 43). Tais planos devem incluir estratégias para a contenção de agentes infecciosos, evacuação de animais e protocolos de comunicação entre os membros da equipe e as autoridades (7).

Para minimizar os impactos negativos tanto para os animais quanto para o meio ambiente e a população em geral, especialmente quando há o manuseio de materiais perigosos, uma avaliação de risco detalhada e específica para cada instalação é crucial (7, 43). Essa avaliação permite a identificação de potenciais vulnerabilidades e o desenvolvimento de medidas preventivas e corretivas eficazes (45). A gestão de riscos deve ser uma prioridade contínua, com revisões regulares dos procedimentos de emergência, treinamento da equipe e atualizações dos planos, conforme surjam novos riscos ou novas tecnologias (7, 45, 62, 63).

Considerando os princípios das boas práticas, as legislações vigentes, as recomendações de biossegurança no manejo de animais de laboratório, bem como a preocupação com o bem-estar animal e a garantia da qualidade, reprodutibilidade e confiabilidade nos experimentos realizados em biotérios, torna-se imprescindível a realização de experimentos para otimizar as condições de manuseio. O objetivo é padronizar parâmetros essenciais para os ensaios biológicos, garantindo a segurança dos trabalhadores e do meio ambiente. Nesse contexto, esta revisão sistemática visa identificar as principais medidas de biossegurança adotadas em biotérios.

A biossegurança em biotérios é fundamental para proteger a saúde humana, animal e ambiental. Esses ambientes abrigam espécies animais que podem ser portadoras de agentes infecciosos, e a implementação de medidas de biossegurança previne zoonoses, infecções cruzadas e comprometimento de resultados de pesquisa. Além disso, as práticas adequadas garantem a integridade dos estudos, conformidade com regulamentações e minimizam impactos ambientais. A revisão sistemática contribui para identificar melhores práticas, promover inovação tecnológica e capacitar profissionais, oferecendo uma base sólida para futuras pesquisas e políticas institucionais alinhadas ao conceito de Saúde Única.

1 OBJETIVOS

1.1 Objetivo geral

Analisar criticamente o impacto das medidas de biossegurança adotadas em biotérios, sumarizando as evidências científicas disponíveis e identificando oportunidades para melhorias.

1.2 Objetivos específicos

- a) Realizar uma busca sistemática em bases de dados para identificar artigos científicos que avaliem ou reportem as medidas de biossegurança adotadas nos biotérios;
- b) Identificar lacunas e limitações nas medidas de biossegurança descritas nos artigos incluídos, propondo uma melhoria baseada em boas práticas e evidências científicas;
- c) Avaliar a eficácia e aplicabilidade das medidas de biossegurança reportadas nos estudos encontrados.

2 MATERIAIS E MÉTODOS

A presente revisão sistemática foi realizada de acordo com as recomendações do *Preferred Reporting Items For Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA) (64). O protocolo para esta revisão sistemática foi registrado no PROSPERO (*International Prospective Register of Systematic Reviews*), um banco de dados internacional dedicado ao registro de protocolos de revisões sistemáticas, visando garantir transparência e reduzir o risco de viés. O número de registro do protocolo CRD é 42024516811 (65).

2.1 Estratégia de busca

A formulação da pergunta sobre a utilização dessa estratégia foi motivada pela possibilidade de existirem medidas de biossegurança específicas para o uso de biotérios. Essas medidas podem incluir tanto a proteção dos pesquisadores envolvidos na manipulação dos animais quanto o controle da transmissão de doenças entre os próprios animais mantidos em jaulas de contenção, além de considerar ações voltadas à preservação do meio ambiente.

Com a finalidade de responder à pergunta: “Quais as medidas de biossegurança utilizadas em biotérios?”, com base na estratégia PICO, onde P = animais, I = experimentos laboratoriais, C = sem restrição de comparações e O = medidas de biossegurança. A formulação da questão do estudo foi orientada pela estratégia de delineamento PICO, onde: “P” refere-se à população de animais utilizada no estudo; “I” corresponde à intervenção, representada pelos experimentos laboratoriais utilizados no estudo; “C” indica o grupo controle ou comparações, no caso a ausência no estudo; e, “O” refere-se aos desfechos, ou *outcomes*, relacionados às medidas de biossegurança. A aplicação do PICO foi uma estratégia para estruturar a pergunta de pesquisa: “Quais as medidas de biossegurança utilizadas em biotérios?”, que visa investigar as medidas de biossegurança adotadas em biotérios. A tabela 1, abaixo, detalha as definições correspondentes a cada componente do PICO.

Ao se definir quem seria a população, a intervenção, o controle e o desfecho do estudo, a definição dos descritores foi realizada através das palavras-chave catalogadas em português e em inglês no Descritor em Ciências da Saúde (DeCS) e no *Medical Subject Headings* (MeSH), as buscas foram conduzidas nas bases de dados: PubMed, Cochrane Library, Web of Science,

Scopus e Embase, utilizando-se operadores booleanos AND e OR nas combinações dos termos, além da utilização de aspas (") e de parêntesis () para facilitar e restringir a busca pelos manuscritos.

Como estratégia de busca, um autor independente, identificado como "RSA", realizou uma busca eletrônica nas bases de dados: PubMed, Cochrane Library, Web of Science, Scopus e Embase em 29 de junho de 2023. Essa pesquisa foi conferida por mais dois autores independentes ("ACCO" e "AGVP"). As estratégias de busca utilizadas foram (biosecurity OR biosafety) AND (vivariums OR animals technicians) (PubMed, Cochrane Library e Web of Science), ('biosecurity'/exp OR biosecurity OR 'biosafety'/exp OR biosafety) AND (vivariums OR 'animals technicians' OR (('animals'/exp OR animals) AND technicians)) (Embase), e ((biosecurity OR biosafety) AND (vivarium OR animals technicians)) (Scopus).

Uma nova atualização na busca foi necessária, pois havia mais de um ano da primeira pesquisa realizada. Essa atualização foi determinada entre os pares para verificar a publicação de artigos relevantes durante o período em questão. Esta nova pesquisa foi conduzida em 08 de setembro de 2024, empregando as mesmas estratégias de buscas que haviam sido relatadas anteriormente. As bases de dados consultadas incluíram: PubMed, Cochrane Library, Web of Science, Scopus e Embase. Essa abordagem sistemática garante os dados mais recentes e pertinentes sejam considerados na análise, fortalecendo a qualidade e a relevância da revisão.

2.2 Critérios de elegibilidade

Para esta revisão sistemática os critérios de inclusão são: artigos completos que abordem medidas de biossegurança utilizadas em biotérios, sem restrição de idioma e sem restrição do ano de publicação. E os critérios de exclusão são: artigos de revisão, artigos de protocolo, resumos de conferências e congressos, e artigos indisponíveis na íntegra nas bases de dados.

Os critérios de elegibilidade são fundamentais para garantir a rigorosidade e a relevância de uma revisão sistemática, pois definem de forma objetiva quais estudos serão incluídos ou excluídos, com base nos parâmetros estabelecidos previamente. Eles permitem avaliar a qualidade, aplicabilidade e a relevância dos estudos selecionados para a questão de pesquisa. A inclusão dos artigos nesta revisão foi baseada na menção de medidas de biossegurança em biotérios. Inicialmente, a seleção dos artigos foi realizada com base na análise dos títulos, seguida da leitura dos resumos. Quando ambos não eram pertinentes ao escopo do estudo

proposto, os artigos foram excluídos da revisão. Artigos irrelevantes foram descartados, e os critérios de inclusão abarcaram apenas estudos completos sobre o tema, independentemente do idioma ou ano de publicação. Durante a triagem, foram também descartados artigos de revisão, protocolos, resumos de congressos e aqueles cujo conteúdo completo não estava disponível nas bases de dados consultadas.

2.3 Seleção dos estudos e extração de dados

Todas as referências encontradas pelas buscas nas bases de dados foram exportadas para um software de gerenciamento de dados (EndNote X9, Clarivate Analytics, Londres, Reino Unido) e os duplicados foram removidos.

Dois revisores (RSA) e (AGVP) aplicaram independentemente os critérios de elegibilidade e selecionaram os estudos de acordo os critérios de elegibilidade em todas as etapas da revisão. As discordâncias foram resolvidas por um terceiro revisor (ACCO).

Para a seleção dos estudos e extração de dados, ambos os revisores extraíram as seguintes informações: dados (autor e ano), região, objetivo, caracterização da amostra, tipos de biotério, medidas de biossegurança utilizada no estudo, nível de biossegurança mencionado no estudo, desenho do estudo, e o nível de evidência.

Todos os artigos incluídos nesta revisão foram totalmente caracterizados, e os dados essenciais foram extraídos de acordo com as informações citadas acima para garantir uma análise precisa, resultados confiáveis e uma conclusão robusta.

2.4 Qualidade metodológica dos estudos e risco de viés

Para compreender e avaliar os pontos fortes e fracos dos estudos, foi utilizada a ferramenta Cochrane ROBINS-I (*“Risk Of Bias In Non-randomised Studies of Interventions”*), desenvolvida para avaliar o risco de viés em estudos que não utilizam randomização para alocar indivíduos ou grupos em comparações de intervenção (65). Essa ferramenta permite estimar a eficácia comparativa (dano ou benefício) das intervenções nos estudos incluídos nesta revisão.

Esta ferramenta inclui sete domínios que compara os efeitos de saúde das intervenções (pré-intervenção, intervenção e pós-intervenção) para orientar o risco de viés, e cada efeito será classificado como baixo, moderado, risco grave ou crítico de viés, ou se nenhuma informação está presente (66).

Há um consenso sobre os sete domínios através dos quais o preconceito pode ser introduzido em um *non-randomised studies of the effects of interventions* (NRSI) (Tabela 1). Os dois primeiros domínios abrangem confusão e seleção de participantes no estudo, eles abordam questões antes do início das intervenções que serão comparadas, as chamadas linhas de base. O terceiro domínio aborda classificação das intervenções, e os outros quatro domínios abordam questões após o início das intervenções: preconceitos devido a desvios das intervenções pretendidas, dados em falta, medição dos resultados e seleção do resultado relatado.

Os sete domínios são utilizados para avaliar cada artigo encontrado. Cada domínio é orientado por perguntas e respostas relevantes, que devem ser respondidas com base na leitura dos artigos incluídos na revisão e na extração dos dados. Após a aplicação das perguntas em cada domínio, os artigos são classificados em diferentes níveis de risco de viés, como: baixo, moderado, grave, crítico, e sem informação (ou dados faltantes) (67).

Tabela 1 - Domínios dos Riscos de Viés da ferramenta Cochrane ROBINS-I

Domínio	Descrição	Legenda
<i>Antes da intervenção</i>		
Viés por confundimento	Viés oriundo da presença de desequilíbrio em características prognósticas do desfecho também são preditoras da intervenção recebida no início do seguimento. Também avalia o viés por confundimento tempo-dependente (quando sujeitos trocam entre intervenções comparadas ou quando fatores que ocorrem após o início do seguimento afetam a intervenção recebida)	D1
Viés na seleção dos participantes	Viés que pode surgir quando a seleção dos participantes ocorre em função de uma característica que é associada a um efeito da intervenção ou de uma causa da intervenção e ao desfecho ou uma causa do desfecho. Nesses casos, há a criação de uma associação entre intervenção e desfecho mesmo quando o efeito das intervenções é idêntico.	D2
<i>Na intervenção</i>		
Viés na classificação das intervenções	Viés introduzido pelo erro na classificação das intervenções diferencial ou não-diferencial. O erro não-diferencial não está relacionado ao desfecho e irá geralmente enviesar o efeito para nulo. O erro diferencial ocorre quando a classificação está relacionada com o desfecho ou ao risco de desfecho e provavelmente irá enviesar o resultado.	D3
<i>Após a intervenção</i>		
Viés por desvio das intervenções pretendidas	Viés que surge por diferenças sistemáticas no cuidado provido (incluindo co-intervenções) entre os grupos de intervenção e comparador, que representam um desvio da intervenção pretendida. A avaliação desse domínio tem relação com o tipo de efeito sendo avaliado (alocação ou iniciar e aderir ao tratamento).	D4
Viés por dados faltantes	Viés oriundo da diferença na extensão e motivos de dados faltantes entre os grupos, incluindo perda de dados de seguimento, falta de informação sobre o status de intervenção ou outras variáveis, como confundidores.	D5
Viés na medida dos desfechos	Viés que ocorre por erro diferencial ou não-diferencial na classificação dos desfechos ou erros na mensuração. O erro na classificação é não-diferencial quando não está associado à intervenção recebida. O erro diferencial pode ocorrer quando avaliadores tem conhecimento da intervenção recebida, se diferentes métodos (ou intensidade de observação) são usados entre os grupos ou se os erros de medida estão associados com a intervenção ou com um efeito desta.	D6

Viés na seleção dos resultados reportados	Relato seletivo de resultados, de uma forma que depende dos resultados observados e impede que a estimativa seja utilizada em meta-análises ou outras sínteses.	D7
--	---	-----------

Legenda: A tabela avalia os aspectos como a seleção de participantes, coleta de dados e outras fontes de viés, atribuindo níveis de risco (baixo, moderado, grave ou incerto), a cada domínio. Essa análise permite compreender a qualidade metodológica dos estudos e as limitações associadas ao viés, facilitando a interpretação dos resultados.

Fonte: A autora, 2024.

2.5 Avaliação do nível de evidência

A hierarquia de evidência do *National Health and Medical Research Council* (NHMRC) será utilizada para avaliar o nível de evidência de cada estudo selecionado, de acordo com: I - revisão sistemática de estudos de nível II; II- ensaio clínico randomizado (ECR); III-1- ensaio controlado pseudorandomizado; III-2- estudo comparativo com controles concorrentes (ensaio experimental não randomizado); III-3- estudo comparativo sem controle concorrente; IV- série de casos com resultados pós-teste ou pré-teste/pós-teste (68).

3 RESULTADOS

Na primeira busca realizada em 29 de junho de 2023, um total de 194 registros foram identificados nas pesquisas nas bases de dados (Pubmed = 31, Cochrane Library = 0, Web of Science = 38, Scopus = 35 e Embase = 90) e, após a remoção de 65 duplicatas, 129 estudos foram identificados. Durante o processo de triagem, foram lidos os títulos e resumos dessas 129 publicações, e 109 foram excluídas pela leitura de títulos e resumos totalizando 20 artigos para leitura completa, porém 02 destes não foram recuperados, o que resultou em um novo total de 18 artigos para analisar e revisar em detalhes. O texto completo de 18 publicações foi revisado em detalhes. Após análise criteriosa, 01 estudo foi excluído por se tratar de revisão, 01 pela leitura total do artigo não descrever medidas de biossegurança no biotério, 01 por se tratar de resumo apresentado em congresso científico e 05 por não estarem disponíveis na íntegra. Finalmente, 10 artigos foram incluídos nesta revisão sistemática.

Na segunda busca realizada em 08 de setembro de 2024, um total de 230 registros foram identificados nas bases de dados (Pubmed = 34, Cochrane Library = 0, Web of Science = 54, Scopus = 42 e Embase = 100) e, após a remoção de 71 duplicatas, 159 estudos foram identificados. Durante o processo de triagem, foram lidos os títulos e resumos dessas 159 publicações, e 135 foram excluídas pela leitura de títulos e resumos totalizando 24 artigos para leitura completa, porém 04 destes não foram recuperados, o que resultou em um novo total de 20 artigos para analisar e revisar em detalhes. O texto completo de 20 publicações foi revisado em detalhes. Após análise criteriosa, 06 estudos foram excluídos por se tratar de revisão, 01 pela leitura total do artigo não descrever medidas de biossegurança no biotério, 02 por se tratarem de resumos apresentados em congressos e conferências científicas e 01 por não estar disponível na íntegra. Ao término da segunda busca, os mesmos 10 artigos previamente selecionados na primeira busca foram identificados. Dessa forma, a revisão sistemática foi consolidada com um total de 10 artigos incluídos.

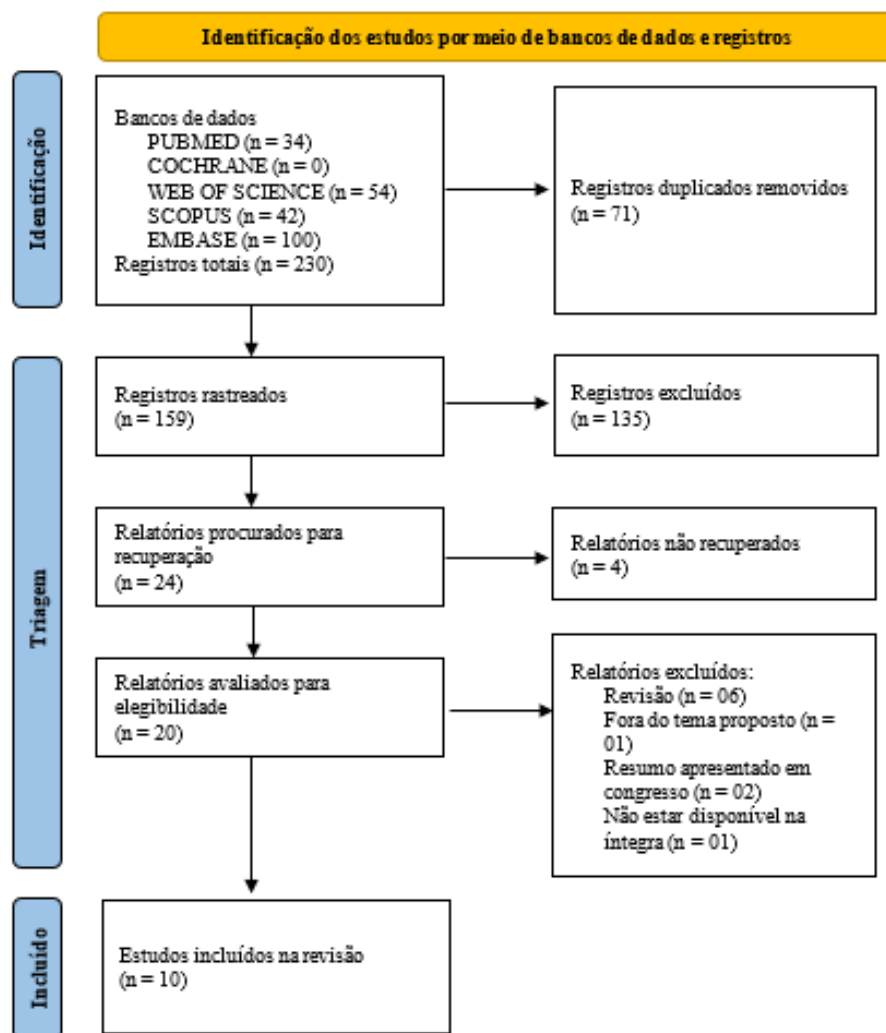
Os 10 artigos incluídos nesta revisão foram completamente analisados, com a extração de dados essenciais conforme critérios previamente estabelecidos, assegurando uma avaliação precisa e resultados confiáveis. No entanto, 3 artigos incluídos não caracterizaram a amostra ou o nível de biossegurança, e 2 artigos não mencionaram o tipo de biotério.

A figura 1 ilustra o processo abrangente de identificação dos estudos por meio de bases de dados e registros, seguido das etapas subsequentes de triagem e seleção dos estudos incluídos. Este fluxograma normalmente consiste em várias etapas principais:

- a) Identificação: O número inicial de registros identificados por meio de pesquisas em bancos de dados e outras fontes, como registros, literatura cinzenta e pesquisas manuais de referências;
- b) Triagem: Número de registros após a remoção das duplicatas, seguido do número de registros triados com base em títulos e resumos;
- c) Elegibilidade: O número de artigos de texto completo avaliados para elegibilidade, juntamente com os motivos para a exclusão de artigos nesta fase (por exemplo, não cumprimento dos critérios de inclusão, resultados irrelevantes, etc.);
- d) Estudos incluídos: O número final de estudos que atenderam aos critérios de inclusão e foram incluídos na revisão sistemática.

Ao detalhar cada etapa, a figura 1 fornece uma visão clara e transparente de como os estudos foram selecionados, garantindo a reprodutibilidade do processo de revisão e ajudando os leitores a compreender o rigor da metodologia utilizada na compilação do conjunto final de estudos.

Figura 1 – Fluxograma PRISMA do processo de seleção dos estudos



Legenda: Através deste processo, são apresentados os critérios utilizados para selecionar os artigos relevantes, incluindo os números de artigos inicialmente identificados, aqueles excluídos após triagem, e os artigos incluídos para análise.

Fonte: A autora, 2024.

A tabela 2 apresenta a caracterização dos artigos incluídos com base nos critérios de extração de dados especificados. Esta tabela fornece uma visão geral abrangente de cada estudo, incluindo detalhes importantes como nomes dos autores, ano de publicação, desenho do estudo, tamanho da amostra, dados demográficos da população, intervenções ou exposições, resultados medidos e quaisquer descobertas relevantes. Ao resumir esses atributos, a tabela 3 permite uma rápida comparação das metodologias e contextos dos estudos, ajudando a identificar padrões, diferenças e lacunas nas pesquisas existentes.

Estes critérios foram importantes para assegurar e garantir a qualidade e precisão da revisão sistemática, quando somente artigos que fossem realmente relevantes e completos sobre

o tema proposto para o estudo fossem incluídos, enquanto os demais artigos como de revisão, protocolos, resumos de conferências e indisponíveis em sua íntegra foram excluídos.

Tabela 2 - Caracterização dos artigos incluídos de acordo com os Critérios de Extração de Dados

<i>Autor/Ano</i>	<i>Região</i>	<i>Objetivo</i>	<i>Caracterização da amostra</i>	<i>Tipos de biotério</i>	<i>Medidas de biossegurança</i>	<i>Nível de biossegurança</i>	<i>Desenho do estudo</i>	<i>Nível de evidência</i>
Jirkof et al. (2019)	Suíça	Abordagem de vários métodos para identificação de conformidades e não conformidades com as regras em instalações de animais de laboratório	Não menciona no estudo	Gaiolas	Cumprimento das regras de segurança para as instalações de animais de experimentos; Utilização de EPI	NB2, NB3 e NB4	Estudo de coorte	III-3
Carpenter (2018)	EUA	Gerenciamento de um programa de biocontenção e uso do biotério e viveiros	Não menciona no estudo	Gaiolas, viveiros;	Cabine de Biossegurança e utilização de EPIs	NB1 a NB4	Estudo observacional	III-3
Devan et al. (2018)	Índia	Melhoria da biodescontaminação por meio de dados e automação	Roedores (camundongos transgênicos, imunocomprometidos) e não roedores	Estantes, gaiolas, racks, carrinhos, trocadores de gaiolas	Descontaminação	NB3	Estudo de coorte	III-2
Fahey et al. (2015)	Não mencionada no estudo	Monitoramento de saúde animal em colônias de camundongos de	Ratos	Gaiolas	Gerenciamento de risco e sistemas de barreira	Não menciona no estudo	Estudo de coorte	III-2

		pesquisa				(introdução = bioexclusão e disseminação = biocontenção) e utilização de EPIs				
Olsen (2013)	EUA	Revisar status atual de alguns patógenos dentro dos EUA e discutirá experiencias do laboratório em trabalhar com segurança animal de grande porte	Animais de grande porte (gado, búfalos); animais selvagens	Currais; salas para grandes animais	Cumprimento das regras de segurança para as instalações de animais de experimentos	NB3	Estudo de coorte	de	III-3	
Porter et al. (2013)	América do Norte e Europa	Programa de auditoria para avaliação periódica dos procedimentos utilizados em biotérios	Roedores; gerbilos e hamsters	Não menciona no estudo	Aplicação de uma planilha para checagem dos itens de biossegurança em biotérios	Não menciona no estudo	Estudo observacion al		III-3	
Burr et al. (2012)	Nova Iorque	Avaliação de fonte potencial e rotas de disseminação de Corynebacterium bovis em colônia de camundongos.	Camundongos pelados (Masculinos= 39 e Femininos = 38); Idade: 4 a 6 semanas	Gaiolas e Racks	Cabine de Biossegurança classe II A2 e utilização de EPIs	NB2	Estudo de coorte	de	IV	
Pritt et al. (2007)	EUA	Tópicos para treinamento em biossegurança	Não menciona no estudo	Não menciona no estudo	Treinamento em BMBL para os 4 níveis de	NB1 a NB4	Estudo observacion al		III-3	

						biossegurança				
Thurlow et al. (2007)	Não mencion a no estudo	Processamento de ração	Roedores camundongos	e	Viveiros (5); gaiolas (35.000);	Descontaminação por autoclavagem	Não menciona no estudo	Estudo de coorte	de	IV
Copps (2005)	Canadá	Projeto de edificio para alojamento de animais	Hamsters, animais de pequeno porte; primatas humanos; porcos	Cabras, grande e não ovelhas;	Gaiolas e Racks	Utilização de EPIs	NB3 e NB4	Estudo observacion al		III-1

Legenda: A tabela apresenta uma análise detalhada de cada artigo selecionado, levando em consideração parâmetros que são essenciais para a avaliação da qualidade metodológica e na interpretação dos resultados, visando garantir a consistência e a relevância das conclusões obtidas na revisão.

Fonte: A autora, 2024.

Como medidas de biossegurança, foram identificadas diversas estratégias adotadas para contenção de agentes biológicos: dois artigos mencionaram o cumprimento das normas de segurança para instalações de animais experimentais (9, 29); dois artigos o uso de cabine de segurança de acordo com a classe de nível de biossegurança mencionada na pesquisa (7, 30); dois artigos mencionaram a descontaminação (28) e o uso da descontaminação por autoclavagem (69); um artigo mencionou a aplicação de planilhas para verificação de itens de biossegurança em biotérios (70); um artigo utilizou sistemas de gerenciamento de risco e barreira para bioexclusão e bioproteção de agentes biológicos (71); um dos artigos foi o treinamento em boas práticas de laboratório para os quatro níveis de biossegurança (21). Os artigos que revelaram o uso de medidas de biossegurança em conformidade com as normas de segurança para instalações de animais experimentais foram baseados em leis, decretos, portarias ministeriais, normas regulatórias, normas técnicas de órgãos certificadores e classificadores, entre outras legislações relevantes para atividades em biotérios e manejo animal.

As espécies animais identificadas na leitura dos artigos foram: roedores (camundongos, ratos, hamsters e gerbilos) e não roedores (gado bovino, búfalos, animais selvagens, cabras, primatas não humanos, ovelhas, porcos e animais de grande e pequeno porte). A maioria dos artigos incluídos caracterizou o tipo de amostra como roedores em sua totalidade, no entanto três desses artigos não mencionaram o tipo de amostra utilizada durante o estudo (7, 9, 21). Portanto, a falta de dados nesses artigos tornou-se um risco de viés devido à falta de informações.

Os tipos de biotérios mencionados nos artigos foram: gaiolas, estantes, viveiros, prateleiras, carrinhos, baias e salas para animais de grande porte. A maioria dos achados utilizou gaiolas e baias como tipos de instalações para animais utilizadas nos estudos, exceto os artigos Porter et al. (2013), e Pritt et al. (2007) que não os mencionaram. Isso tende a ser um risco de viés, devido à falta de dados.

Devan et al. (2013) e Thurlow et al. (2007) usaram espécies de roedores, porém Devan et al. (2013) usaram camundongos transgênicos e imunocomprometidos, e também usaram espécies não roedoras. Porter et al. (2013) além de roedores, usaram espécies de gerbilos e hamsters. Thurlow et al. (2007) além de roedores, usaram espécies de camundongos. Fahey et al. (2015), usaram ratos. Olsen (2013) usou animais de grande porte, como gado e búfalos, além de animais selvagens. Burr et al. (2012), usaram camundongos nus entre as idades de 4 e 6 semanas de nascimento. Copps (2005), usou hamsters, cabras, animais grandes e pequenos, primatas não humanos, ovelhas e porcos. As idades dos animais não geram dados relevantes para esta análise.

Jirkof et al. (2019) e Fahey et al. (2015), utilizaram apenas gaiolas. Carpenter (2018) e Thurlow et al. (2007), utilizaram gaiolas e viveiros. Devan et al. (2018), utilizaram prateleiras, gaiolas, estantes e carrinhos de transporte como tipos de instalações para animais. Olsen (2013) utilizou baias e salas para animais de grande porte. Burr et al. (2012) e Copps (2005) utilizaram gaiolas e baias. O número de biotérios utilizados, tanto por tipo quanto em quantidade total, não é relevante para esta análise.

Jirkof et al. (2019) e Carpenter (2018) não forneceram informações sobre o tipo de amostra utilizada, dificultando a caracterização adequada da amostra, apesar de terem descrito os tipos de biotério estudados e as medidas de biossegurança adotadas. Pritt et al. (2007) não especificaram o tipo de amostra ou o tipo de biotério, o que pode influenciar na avaliação crítica da metodologia utilizada.

O resultado do risco de viés indicou uma predominância de artigos classificados com baixa criticidade, representando cerca de 55% do total. Aproximadamente 25% representaram risco moderado, enquanto cerca de 20% foram classificados com risco crítico na escala de viés. Essa distribuição pode ser atribuída ao fato de três artigos avaliados não apresentarem dados essenciais durante o processo de revisão e extração, o que comprometeu a análise da qualidade metodológica. No entanto, os resultados desses artigos mostraram-se relevantes para fins de comparação com os demais incluídos na presente pesquisa.

Um outro ponto a ser mencionado é com relação às medidas de biossegurança adotadas na maior parte relacionadas a utilização de Equipamentos de Proteção Individual (EPIs) e Equipamentos de Proteção Coletivo (EPCs) como método de prevenção e proteção animal, humano e meio ambiente, visando o conceito de saúde única. Os EPIs que foram utilizados e mencionados em cada estudo foram: luvas, óculos, jalecos e aventais. Os EPCs utilizados e mencionados, na maioria dos estudos, tiveram um papel apenas como medida para cumprimento de requisito legal, das cabines de segurança contemplando os seus níveis de biossegurança (NB) adequados com o tipo de patógeno a ser manipulado.

Estes estudos não randomizados sobre o efeito das intervenções são essenciais para muitas áreas da avaliação dos cuidados de saúde, porém os seus resultados podem ser tendenciosos.

A tabela 3 apresenta os resultados detalhados da aplicação dos domínios da ferramenta de avaliação da qualidade metodológica, essa análise é qualitativa para todos os artigos selecionados e incluídos nesta revisão sistemática.

Tabela 3 - Avaliação do risco de viés dos estudos incluídos na revisão sistemática

[illegible]

Porter et al. (2013)	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo
Burr et al. (2012)	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo
Pritt et al. (2007)	Baixo	Moderado	Baixo	Baixo	Sem informação	Baixo	Baixo	Crítico
Thurlow et al. (2007)	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo
Copps (2005)	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo

Legenda: A tabela apresenta a classificação de risco de viés para cada estudo com base nos domínios avaliados pela ferramenta Cochrane ROBINS-I, esta análise de risco de viés permite identificar as limitações e a robustez dos estudos, para a compreensão da qualidade dos dados e da confiabilidade dos resultados extraídos para a revisão.
Fonte: A autora, 2024.

A figura 2 apresenta um gráfico do tipo *risk of bias plot*, gerado automaticamente pelo sistema da ferramenta Cochrane ROBINS-I após o envio da tabela 4 no formato em Excel. Esse gráfico visualiza os níveis de risco de viés atribuídos a cada domínio analisado nos estudos incluídos, facilitando a identificação de padrões e limitações metodológicas. O site da ferramenta processa os dados enviados através do arquivo, consolidando a avaliação e apresentando o gráfico como um recurso visual para interpretação dos resultados da revisão sistemática.

Figura 2 - Avaliação do Risco de Viés nos estudos incluídos na revisão sistemática utilizando a Ferramenta ROBINS-I – gráfico *plot* produzido pela plataforma da ferramenta

	Domínios de risco de viés							Overall
	D1	D2	D3	D4	D5	D6	D7	
Jirko, P. and J. B. Schmutz (2019)	+	-	+	+	?	+	+	!
Carpenter, C. B. (2018)	+	-	+	+	?	-	-	!
Devan, S. R., et al. (2018)	+	+	+	+	+	+	+	+
Fahey, J. R. and H. Olekszak (2015)	+	+	-	+	+	-	-	-
Olsen, S. C. (2013)	+	+	+	+	+	+	+	+
Porter, W. P., et al. (2013)	+	+	+	+	+	+	+	+
Burr, H. N., et al. (2012)	+	+	+	+	+	+	+	+
Pritt, S., et al. (2007)	+	-	+	+	?	+	+	!
Thurlow, R. W., et al. (2007)	+	+	+	+	+	+	+	+
Copps, J. (2005)	+	+	+	+	+	+	+	+

Estudo

Domínios:
D1: Viés de confundimento
D2: Viés na seleção dos participantes
D3: Viés na classificação das intervenções
D4: Viés por desvio das intervenções pretendidas
D5: Viés por dados faltantes
D6: Viés na medida dos desfechos
D7: Viés na seleção dos resultados reportados

Julgamento
! Crítico
- Moderado
+ Baixo
? Sem informação

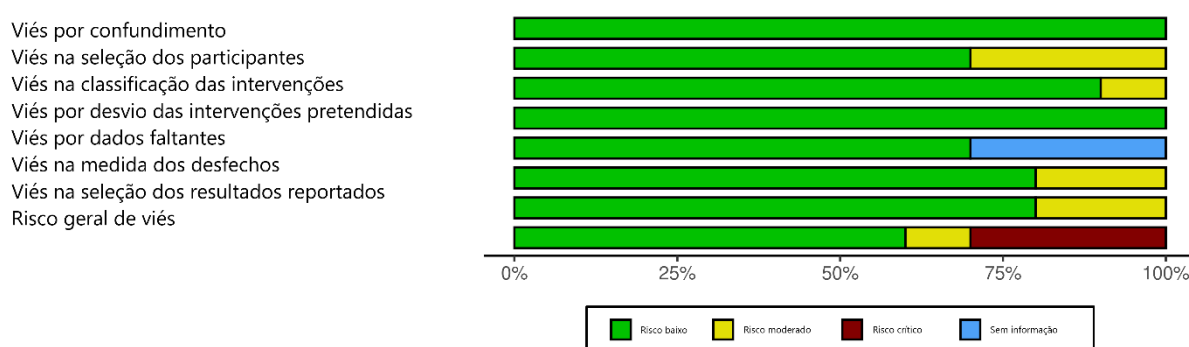
Legenda: O gráfico foi obtido automaticamente a partir da tabela em excel e apresenta a classificação de risco de viés para cada estudo com base nos domínios avaliados pela ferramenta Cochrane ROBINS-I, esta análise de risco de viés permite identificar as limitações e a robustez dos estudos, para a compreensão da qualidade dos dados e da confiabilidade dos resultados extraídos para a revisão.

Fonte: <https://mcguinlu.shinyapps.io/robvis/>, 2024.

A partir da tabela 3 e da figura 2, foi gerado um gráfico adicional que ilustra os pesos atribuídos aos diferentes domínios da qualidade metodológica com a ferramenta Cochrane ROBINS-I (*Risk Of Bias In Non-randomized Studies - of Interventions*). A metodologia de atribuição de pesos foi baseada em uma análise detalhada de cada domínio relevante dos artigos

incluídos na pesquisa, levando em consideração os fatores que mais impactaram o risco de viés do estudo. A figura 3 fornece uma apresentação visual clara desses pesos, destacando como cada domínio contribui para a análise global do risco de viés no presente trabalho, o que permite uma interpretação mais precisa e aprofundada dos resultados encontrados.

Figura 3 – Distribuição do Risco de Viés nos artigos avaliados utilizando a Ferramenta ROBINS-I



Legenda: O gráfico apresenta os pesos atribuídos a cada domínio de avaliação, evidenciando o impacto de cada um no risco global de viés no estudo, permitindo uma análise detalhada e uma melhor interpretação dos resultados.

Fonte: <https://mcguinlu.shinyapps.io/robvis/>, 2024.

O gráfico apresentado na figura 3, e o *plot* apresentado na figura 2, foram extraídos diretamente do site da ferramenta Cochrane. Ele ilustra o peso de criticidade total atribuído a cada um dos artigos incluídos nesta revisão sistemática, fundamentado nos critérios estabelecidos para a avaliação da qualidade metodológica. Esse peso é uma medida que reflete a significância e a gravidade das limitações metodológicas identificadas em cada estudo, proporcionando assim uma comparação detalhada entre os artigos analisados.

O processo de atribuição dos pesos de criticidade envolve a avaliação criteriosa de diversos fatores, como o desenho do estudo, a validade dos métodos utilizados, a clareza nos dados reportados e a relevância dos resultados apresentados. Ao quantificar o impacto dessas limitações, a figura 3 oferece uma visão abrangente que permite identificar quais estudos apresentam uma base robusta e quais podem exigir uma interpretação mais cautelosa devido à presença de pesos de criticidade mais altos. Essa análise não apenas facilita a compreensão da qualidade geral dos estudos, mas também ajuda os leitores a discernir a confiança que podem ter nas conclusões apresentadas.

A análise realizada com base na tabela 3, figura 2 e figura 3, revelou a tendência ao risco de viés nos artigos incluídos. Aproximadamente 55% dos artigos apresentaram baixa criticidade, enquanto 25% demonstraram risco moderado e cerca de 20% foram classificados

com risco crítico. Essa distribuição de criticidade foi atribuída à falta de dados essenciais, representando lacunas significativas de informações. A ausência da caracterização detalhada do tipo de amostra em três estudos, juntamente com a omissão de dados completos em outros, ressalta a necessidade de um maior rigor metodológico em revisões futuras para garantir a validade e a precisão das conclusões.

4 DISCUSSÃO

A análise abrangente das medidas de biossegurança adotadas em biotérios, enfatizando práticas essenciais, como uso de equipamentos de proteção individual e coletiva, o treinamento e a capacitação das equipes nas diretrizes, procedimentos e protocolos das atividades que são desempenhadas, e o planejamento das edificações destinadas à contenção biológica. Ao serem comparados à literatura existente, os dados corroboram, em grande parte, as evidências já estabelecidas em estudos anteriores, reforçando a eficácia dessas práticas amplamente reconhecidas. Esses achados não apenas validam as estratégias adotadas, mas também fornecem uma base sólida para a continuidade e o aprimoramento das ações atuais, evitando alterações que possam comprometer os avanços já alcançados.

Os resultados do presente trabalho evidenciaram uma lacuna importante no planejamento e na concepção dos projetos arquitetônicos, possivelmente decorrente das limitações estruturais do local onde os biotérios são construídos. Um aspecto crítico é a escolha do tipo de sistema construtivo, seja pavilhonar ou de bloco único. O sistema pavilhonar se apresenta como a alternativa mais eficiente, pois proporciona um melhor fluxo operacional, com as áreas claramente segregadas, organizadas e identificadas de acordo com as especificidades de cada tipo de biotério (1, 3).

Adicionalmente, a caracterização ambiental para a construção de biotérios deve considerar fatores sanitários determinantes, como a origem dos animais e o meio ambiente em que estão inseridos, os quais influenciam diretamente as respostas biológicas, fisiológicas e comportamentais (3). Assim disso, aspectos relacionados ao controle de ventilação, iluminação e temperatura são indispensáveis para prevenir contaminações cruzadas, garantir a estabilidade ambiental e promover o bem-estar animal (1, 3, 72). É necessário que o projeto de construção contemple também o posicionamento estratégico de saídas de emergência, a instalação de equipamentos de segurança, como extintores, e a adoção de materiais de fácil higienização, como pisos e paredes impermeáveis, resistentes a agentes químicos e abrasivos (1, 3, 72-76).

Assim, desde a elaboração até a aprovação do projeto inicial, é imprescindível que os biotérios atendam rigorosamente às recomendações técnicas e legislações vigentes, garantido não apenas a minimização de impactos adversos ao meio ambiente, mas também a segurança dos profissionais envolvidos na atividade e o cumprimento de padrões éticos no manejo e bem-estar animal (1, 3, 74).

Todos os dez artigos (100%) incluídos nesta revisão sistemática mencionam medidas de biossegurança como: cumprimento das regras de segurança para as instalações de animais de experimentos, utilização de EPIs e EPCs, descontaminação e autoclavagem, gerenciamento de risco e sistemas de barreira, aplicação de planilha para checagem dos itens de biossegurança em biotérios e treinamento em boas práticas laboratórias (BPLs e BMBLs) para todos os níveis de biossegurança (NB1 a NB4). Destes dez, três estudos não mencionaram o nível de biossegurança (30%) e dois trabalharam com todos os níveis de biossegurança (20%). Dos dez artigos, 20% não mencionaram os tipos de biotério e os outros 80% correlacionam o tipo de biotério com o estudo proposto. Dois, dos dez artigos, não mencionaram os tipos de biotério, um também não mencionou o tipo de amostra, o outro artigo que não mencionou o tipo de biotério também não mencionou o nível de biossegurança. Dos dez artigos, três não caracterizaram o tipo de amostra (30%), os outros 70% o fizeram.

Cinco estudos (Jirkof et al. (2019) (9), Carpenter (2018) (7), Fahey et al. (2015) (71), Burr et al. (2012) (30), Copps (2005) (31)) propuseram o uso de equipamentos de proteção individual (EPI) como medida de biossegurança. Isso indica que metade dos artigos incluídos mencionou essa estratégia como uma forma eficaz de proteger tanto os funcionários quanto o meio ambiente. O uso de EPI é destacado como medida crucial de proteção e prevenção, garantindo a segurança e saúde dos trabalhadores e preservação ambiental, promovendo assim o conceito de saúde única, além do uso de equipamentos de proteção individual (EPI), o uso de equipamentos de proteção coletiva (EPCs), no caso, cabines de segurança, também gera conhecimento e fortalece a cultura única de saúde. Técnicas de descontaminação também são utilizadas, assim como gerenciamento de riscos e aplicação de planilhas como checklists de itens de biossegurança, e treinamentos para obtenção de um nível seguro de biossegurança.

A extração de dados e a caracterização dos artigos incluídos nesta revisão sistemática foram realizadas sem tendências detectáveis que comprometessem os resultados, visto que os critérios de extração apresentaram 100% de concordância em relação às informações obtidas durante a leitura. Dentre os estudos avaliados, destacam-se os trabalhos de Jirkof et al. (2019) (9), Carpenter (2018) (7) e Pritt et al. (2007) (21), que foram submetidos a uma análise crítica utilizando domínios específicos para o diagnóstico do risco de viés. Observou-se que Jirkof et al. (2019) (9) e Carpenter (2018) (7) não descreveram claramente o tipo de amostra utilizada, o que dificultou a caracterização dos sujeitos experimentais e limitou a interpretação dos dados apresentados. De forma semelhante, o estudo de Pritt et al. (2007) (21) não especificou o tipo de amostra nem o biotério empregado na pesquisa, comprometendo a avaliação da metodologia aplicada, dos desfechos reportados e das conclusões derivadas do experimento.

Outros dois artigos (Porter et al. (2013) (70) e Thurlow et al. (2007) (69)) incluídos nesta revisão sistemática não apresentaram informações sobre o tipo de amostra e o nível de biossegurança utilizados no estudo, mas esses dados não caracterizaram tendência ao risco de viés, pois não eram critérios importantes. Porter et al. (2013) (70) não caracterizaram o tipo de amostra utilizada no estudo e nem determinaram o nível de biossegurança para a pesquisa que estava sendo desenvolvida. Thurlow et al. (2007) (69) não caracterizaram o nível de biossegurança aplicado durante a descontaminação de sacos de ração utilizados em biotérios.

Jirkof et al. (2019) avaliaram a abordagem multimétodo para identificar conformidade e não conformidade com regras em instalações de animais de laboratório, reunindo informações sobre os fatores que dificultam e facilitam a conformidade com os padrões de biossegurança em instalações de laboratórios experimentais estaduais e acadêmicos suíços de nível de biossegurança NB2 e NB3. A não conformidade com as regras de biossegurança em instalações de animais potencialmente leva a um alto risco de danos para aqueles envolvidos ou não na atividade a ser realizada, tanto para humanos, animais e meio ambiente. O conhecimento prévio de possíveis razões para a não conformidade é importante para aqueles que desenvolvem e gerenciam regras de segurança, pois o não cumprimento delas leva a acidentes significativos. Nas instalações analisadas, o nível de conformidade e segurança foi avaliado como bom, alguns problemas foram identificados como regras ou design de sistema que podem ter o potencial de reduzir a segurança do pessoal e dos animais envolvidos na atividade, no entanto, houve identificação para melhorar o processo de desenvolvimento de regras e procedimentos de comunicação. Como resultado, foi descrita a melhoria na comunicação entre grupos de trabalho e treinamento, o que pode aumentar o entendimento mútuo das necessidades de segurança. Eles não caracterizaram o tipo de amostra usada no artigo (9).

Carpenter (2018) avaliou, por meio do gerenciamento de biossegurança, os riscos biológicos à saúde de agentes infecciosos experimentais e toxinas biológicas que são perigosas para animais e humanos quando inadvertidamente liberadas no ambiente. Considerações primárias devem ser dadas ao tipo de risco biológico e à proteção do pessoal, pois os riscos biológicos na instalação animal vêm de diversas fontes, como doenças zoonóticas transmitidas por animais, linhagens celulares contaminadas ou outros materiais e agentes infecciosos experimentais e suas toxinas biológicas. Portanto, boas práticas e procedimentos devem estar em vigor para evitar a introdução de agentes adventistas em instalações animais, por exemplo, a compra de animais livres de patógenos específicos, monitoramento sentinela e teste de materiais biológicos para detectar agentes infecciosos antes do uso em animais de instalações. A avaliação de risco é de grande importância, conforme demonstrado em publicações de

orientação atuais quando aplicadas ao trabalho com riscos biológicos e animais, como a publicação do *National Institutes of Health (NIH) Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories (BMBL)*, que contém uma discussão detalhada do processo de condução de uma avaliação de risco biológico eficaz. Portanto, trabalhar ou gerenciar um programa de biocontenção animal requer uma compreensão completa dos princípios básicos de contenção, incluindo tanto os conceitos de engenharia quanto os conceitos de desenvolvimento de procedimentos de controle que são necessários para a proteção pessoal, animal e ambiental. Não caracterizou o tipo de amostra usada no artigo (7).

Devan et al. (2018) avaliaram a melhoria da biodescontaminação por meio de dados e automação por meio de um método padrão de biodescontaminação em instalações substituindo o nebulizador tradicional, sendo usado efetivamente após a criação de dutos de *bypass* em unidades de HVAC. O processo de biodescontaminação é essencial para eliminar patógenos em instalações de animais de pesquisa, evitando a contaminação dentro de sistemas de barreira e sua disseminação, e todo o sistema é controlado por software de controle de aquisição e supervisão de dados desenvolvido internamente, suportando múltiplos ciclos de descontaminação usando equipamentos com diferentes capacidades de descontaminação, operados em paralelo, usando diferentes agentes. Este processo foi validado de acordo com o mapeamento das instalações e sua avaliação de eficácia foi realizada usando tiras indicadoras biológicas e químicas, posicionadas antes da descontaminação e por amostragem de placas de contato após a conclusão de cada ciclo. Os resultados dos indicadores biológicos mostraram uma redução nas contagens microbianas após ciclos completos de descontaminação, considerando-os compatíveis com painéis de sala limpa. Concluindo, o processo automatizado permitiu que os usuários realizassem uma descontaminação eficaz por meio de vários ciclos com documentação em tempo real e forneceu recursos adicionais para lidar com surtos potenciais, permitindo a integração de software de sistemas de controle de qualidade aprimorados por automação em nosso biotério (28).

Fahey et al. (2015) avaliaram o monitoramento da saúde animal em colônias de camundongos de pesquisa. As duas razões mais importantes para manter os camundongos de pesquisa saudáveis e livres de infecções são proteger a saúde e o bem-estar dos animais de pesquisa e evitar que infecções afetem negativamente a pesquisa que está sendo realizada. Assim como a integridade genética de uma linhagem de camundongo pode influenciar a reprodutibilidade e a validade dos dados de pesquisa, o mesmo acontecerá com a integridade microbiológica dos animais. Portanto, é de grande importância que os cientistas prestem atenção ao estado de saúde de suas colônias de animais de pesquisa e mantenham uma boa

comunicação com os colaboradores do biotério em sua instituição de trabalho sobre problemas de saúde dos camundongos. Esta visão geral fornece informações sobre o monitoramento da saúde animal (HM) em colônias de camundongos de pesquisa, incluindo agentes comumente monitorados, métodos de diagnóstico, programa de HM, avaliação de risco e biossegurança de instalações para animais. Finalmente, questões de comunicação com profissionais de animais de laboratório em instituições de pesquisa também são abordadas. É importante observar que testar todos os produtos biológicos usados em camundongos (por exemplo, células, anticorpos, proteínas e outras moléculas biológicas) para a presença de patógenos é essencial para prevenir a transmissão inadvertida de agentes infecciosos. Além disso, colocar camundongos recém-importados em quarentena e testá-los para infecções antes de liberá-los para a população em geral evitará a transmissão de infecções potencialmente transportadas por esses camundongos. É aconselhável que os colaboradores responsáveis pela pesquisa entrem em contato com sua equipe de cuidados com os animais para obter informações sobre os procedimentos de biossegurança em sua instituição (71).

Olsen (2013) avaliou o status atual de alguns patógenos nos EUA e discutiu as experiências do laboratório trabalhando com segurança de animais de grande porte no desenvolvimento de vacinas e diagnósticos básicos de doenças zoonóticas. Nos EUA, há uma exigência regulatória de que o nível de contenção para biossegurança animal ou agricultura seja NB3 para proteger a saúde pública, nesse sentido, bilhões de dólares foram investidos em programas regulatórios ao longo dos anos para reduzir a prevalência de patógenos zoonóticos como *Brucella* e *Mycobacterium bovis* em gado doméstico. Os dados coletados nos estudos são vitais para o pessoal regulador estadual e nacional que projeta estratégias para controlar ou erradicar doenças como brucelose e tuberculose em seu hospedeiro natural, sejam eles gado doméstico ou animais selvagens, mas o benefício da pesquisa realizada a esse respeito é proteger a saúde pública, fornecer benefícios econômicos aos produtores e proteger o investimento econômico feito em programas regulatórios (29).

Porter et al. (2013) auditaram programas de biossegurança de roedores de laboratório que incluíam avaliação periódica de procedimentos usados no biotério de uma instituição para garantir que as melhores práticas fossem implementadas para prevenir o surto de patógenos microbianos. Como resultado deste trabalho, uma revisão abrangente da biossegurança em instalações de produção na América do Norte e Europa, os autores desenvolveram um processo de auditoria de biossegurança e a criação de uma planilha com base nas revisões realizadas, as considerações de cenários de eventos variáveis que podem acontecer juntos para causar uma grande ameaça. Esta planilha reúne informações e padrões básicos, bem como perguntas

simples com respostas como "sim" ou "não", mas a maioria são perguntas abertas propositalmente. Assim, o auditor pode ficar satisfeito com a resposta ou não, abrindo a porta para novas investigações internas. O processo de auditoria deve ser considerado rotineiro e uma parte forte de um programa de prevenção para animais de laboratório, levando assim a um processo de ampla conscientização sobre formas práticas de biossegurança (70).

Burr et al. (2012) avaliaram fontes potenciais e rotas de disseminação do patógeno *Corynebacterium bovis* em uma colônia de camundongos infectados enzooticamente. O controle e a erradicação do organismo são desafiadores, pois o despovoamento e o acesso restrito às colônias geralmente não são opções em berçários. Camundongos imunocompetentes e de pesquisa foram avaliados quanto ao seu potencial de transportar *C. bovis*, e métodos de criação e saneamento foram avaliados quanto à eficácia na prevenção de contaminação cruzada. As gaiolas de microisolamento não foram eficazes em conter a disseminação de *C. bovis* para camundongos nus atímicos quando esses animais foram alojados em uma sala conhecida por conter camundongos imunodeficientes infectados pelo patógeno. Algumas técnicas para erradicar *C. bovis* foram usadas, como o uso de uma lavadora de túnel com enxágue final, que proporcionou eliminação eficaz do patógeno na gaiola. Apesar do uso de sistemas de ventilação em gaiolas individuais, técnicas de amostragem de ar passiva e ativa demonstraram dispersão aérea de *C. bovis*. Não houve crescimento bacteriano nas placas de sedimentação expostas no interior das gaiolas de microisolamento autoclavadas e ventiladas individualmente dispostas nos racks por um período de 24 horas. Durante o procedimento de troca de gaiola dentro da cabine de segurança classe II tipo A2, a aerossolização de *C. bovis* demonstrou ser um meio de disseminação da bactéria. Através do estudo realizado, a indicação de que *Corynebacterium bovis* pode ser um contaminante ambiental disseminado nos quartos de roedores infectados e a estratégia de erradicação do patógeno deve incluir a descontaminação do ambiente e o monitoramento da qualidade do ar (30).

Pritt et al. (2007) estabeleceram tópicos de treinamento em biossegurança, fornecendo conselhos práticos sobre como incorporar princípios básicos de biossegurança em instalações, bem como preocupações e procedimentos que os funcionários devem estar cientes em caso de acidente ou emergência. Estratégia tomada por meio da ameaça de biocontaminação em uma instalação animal, eles também discutiram as diretrizes atuais sobre biossegurança e sua relação com o treinamento. Houve necessidade de estabelecer treinamento em biossegurança devido ao aumento significativo nas atividades de pesquisa envolvendo agentes de risco biológico nos últimos anos. À medida que a comunidade global de saúde lida com ameaças de doenças emergentes e resistência a medicamentos e vacinas, a pesquisa se tornou crítica. O treinamento

específico em *biosafety in microbiological and biomedical laboratories* (BMBL) deve fazer parte de um programa de treinamento para funcionários de animais de laboratório em instalações de biocontenção, e este programa deve definir os quatro níveis de biossegurança animal e padrões de práticas para a operação de instalações de *animal biosafety level* (ABSL). Esse treinamento visa proteger a saúde humana, animal e ambiental (4). Eles não caracterizaram o tipo de amostra usada no artigo, nem mencionaram os tipos de instalações para animais que foram usadas durante o estudo (21).

Thurlow et al. (2007) avaliaram o processo de desinfecção instantânea para descontaminação de superfícies de embalagens de alimentos. Para garantir a biossegurança de roedores livres de patógenos, geralmente é necessário que todos os materiais que entram em contato com animais experimentais sejam processados, reduzindo e eliminando agentes indesejados de entrar no ambiente. A irradiação é um método de processamento comum e foi realizada fora do local, tornando necessário transportar a ração do irradiador até o ponto de uso, levando assim à contaminação potencial da superfície da embalagem. A autoclave também foi testada, fornecendo um ciclo de desinfecção rápido, descontaminando a embalagem externa da ração, resultando em um efeito limitado na qualidade nutricional da ração. Em conclusão, foi descoberto que a desinfecção rápida de alimentos para roedores é um método altamente eficaz e eficiente (69).

Copps (2005) avaliou instalações de biocontenção, pois o trabalho com organismos que causam doenças altamente infecciosas em sistemas de modelos animais continuará a ser necessário no futuro. Ele argumenta que todos os trabalhadores, do cientista à equipe de cuidados com os animais, devem ser motivados e conhecer os princípios básicos de segurança e usar a comunicação de forma eficaz. Os trabalhadores que manuseiam animais dentro das cabines de segurança NB 3 e NB4 devem planejar com antecedência, conhecer a planta física e entender o uso ético do animal no experimento a ser realizado, utilizando o protocolo de uso de animais e o projeto de construção das instalações de biocontenção (31).

4.1 Pontos fortes do trabalho

Essa abordagem permite uma avaliação mais robusta e consistente dos estudos incluídos, aumentando a confiabilidade das conclusões e proporcionando uma análise mais sólida das evidências. A pesquisa desenvolvida aborda lacunas significativas na literatura, especialmente quanto à inadequação da implementação e gestão de biotérios, à falta de

treinamento estruturado para qualificar adequadamente as equipes, entre outros aspectos. Ao explorar essas deficiências, o estudo oferece novas perspectivas sobre o tema, contribuindo tanto para futuras revisões quanto para o aprimoramento de práticas relacionadas à construção de biotérios, abrangendo desde etapas iniciais (planejamento) até as finais (avaliação de risco), e à formação de equipes multidisciplinares capacitadas para atuar nesses ambientes de trabalho. Dessa forma, a pesquisa não apenas propõe soluções para problemas atuais, mas também incentiva o desenvolvimento de melhores práticas no setor.

A seleção de fontes de dados precisas e altamente relevantes para a escolha e registro dos artigos analisados fortalece substancialmente a validade das conclusões desta revisão. Esse processo rigoroso de curadoria das referências assegura uma base robusta de evidências, permitindo que as interpretações e recomendações derivadas sejam fundamentadas em dados confiáveis e atualizados, o que, por sua vez, aumenta a credibilidade do estudo. Ao reconhecer os pontos fortes da pesquisa, como a aplicação de métodos robustos e o uso de fontes de dados confiáveis, juntamente com as limitações identificadas, é possível realizar uma análise crítica abrangente. Essa reflexão não só reforça a solidez das conclusões, mas também abre novas perspectivas para futuras investigações que possam abordar lacunas ainda não exploradas, contribuindo para o avanço contínuo do conhecimento na área. Ao valorizar tanto as contribuições significativas quanto os desafios enfrentados, este estudo estimula o desenvolvimento de novas pesquisas que possam aprofundar a compreensão e otimizar as práticas relacionadas ao tema.

4.2 Análise crítica geral do trabalho

O tamanho da amostra pode limitar a generalização dos resultados obtidos, uma vez que uma amostra reduzida pode não representar adequadamente a população em geral, deixando de cobrir todos os aspectos relacionados ao tema proposto. Embora a utilização de um número maior de descritores, como “biocentros” ou “*animal facilities*”, pudesse ampliar o escopo da pesquisa, essa abordagem ultrapassaria os limites do foco originalmente definido para este estudo. A opção por uma amostra mais restrita, por sua vez, possibilitou uma análise mais aprofundada e alinhada aos objetivos propostos, assegurando a relevância e a precisão dos resultados dentro do contexto estabelecido. Dessa forma, o estudo realizado manteve um equilíbrio entre a profundidade e clareza, respeitando o escopo dos resultados.

A dificuldade de acesso a certas fontes e informações pode ter limitado ainda mais a profundidade da análise proposta, restringindo o acesso a dados essenciais que poderiam enriquecer a discussão e fornecer uma compreensão mais abrangente do tópico. Essas barreiras de acesso podem ter impedido uma exploração mais detalhada de aspectos cruciais, comprometendo, em certa medida, o escopo e a profundidade das conclusões.

O reconhecimento dessas limitações permite uma análise crítica do trabalho apresentado, refletindo uma postura científica responsável e transparente. Além disso, esse reconhecimento abre caminho para que pesquisas futuras investiguem essas questões de forma mais abrangente, contribuindo assim para o avanço contínuo do conhecimento na área abordada. Ao identificar as lacunas e os desafios enfrentados, evidencia-se a relevância do presente estudo, além de se promover o incentivo ao desenvolvimento de novas pesquisas que ampliem o entendimento e aperfeiçoem as práticas associadas ao tema.

CONCLUSÕES

A revisão sistemática analisou dez artigos que destacaram aspectos fundamentais das medidas de biossegurança em biotérios. Dentre eles, três não especificaram o nível de biossegurança adotado, enquanto dois abordaram todos os níveis, oferecendo uma visão abrangente das práticas de segurança. No que diz respeito aos biotérios, oito artigos correlacionaram o tipo de instalação com os objetivos dos estudos, enquanto dois não mencionaram os tipos de biotérios utilizados; desses, um também não detalhou o tipo de amostra, e o outro omitiu o nível de biossegurança. Já o que diz respeito sobre as medidas de biossegurança, 8 artigos descreveram a utilização de: cumprimento de regras de segurança nas instalações animais, utilização de EPIs e de EPCs, gerenciamento de risco e sistemas de barreiras como bioexclusão e biocontenção, descontaminação (autoclavagem), treinamento em biossegurança (BMBL) e aplicação de checklists para monitorar práticas de biossegurança. Estas medidas associadas garantem a proteção dos pesquisadores, animais e do meio ambiente, reforçando a integridade dos estudos realizados. A análise indicou uma tendência ao risco de viés baixo, com aproximadamente 55% dos artigos classificados como de baixa criticidade, cerca de 25% com risco moderado de viés e 20% aproximadamente com risco crítico, destacando a necessidade de maior rigor metodológico em futuras revisões para assegurar a validade e precisão das conclusões, especialmente devido às lacunas de dados em três estudos.

A instalação e manutenção de biotérios seguros exigem uma abordagem estratégia e colaborativa, envolvendo profissionais multidisciplinares, com colaboradores de áreas de arquitetura e engenharia, biologia, biomedicina e biossegurança, dentre outros, desde que estejam capacitados e treinados. A escolha do melhor sistema de construção de um biotério, seja pavilhonar ou de bloco único, é um fator determinante para o processo.

O sistema pavilhonar organiza as instalações em módulos independentes oferecendo um fluxo operacional mais flexível e melhor, contando com um controle de contaminação e otimização dos espaços específicos para cada setor do biotério. Há uma segregação de áreas específicas que vai desde a recepção de animais e materiais, laboratórios e áreas de descarte de resíduos. Essa configuração de pavilhão permite uma adaptação destas instalações que vai de acordo com a necessidade operacional das atividades rotineiras de dentro de um biotério. Já no sistema de bloco único, a área de construção é mais compacta, podendo dificultar o controle de pessoas e materiais, além de comprometer o gerenciamento de áreas críticas e o controle de contaminações, e a área projetada deverá contar com a implementação de sistemas de ventilação

para evitar a propagação de agentes biológicos nas diferentes zonas do biotério e a contaminação cruzada.

A avaliação inicial detalhada do local, considerando não apenas o tipo de biotério, mas também as características ambientais, as espécies animais e os materiais manipulados, é fundamental para o projeto ter sucesso na sua planta. A comunicação eficaz entre os membros da equipe e o treinamento, além de avaliação de risco, são indispensáveis para a implementação de práticas seguras e o cumprimento das normas de biossegurança. Essas estratégias promovem a segurança de colaboradores, a proteção dos animais e a integridade do meio ambiente, garantindo a eficiência das atividades de pesquisa e o conceito integrado de saúde (saúde única).

Embora as limitações metodológicas tenham comprometido parcialmente a robustez das conclusões, os dados coletados foram relevantes para comparações entre os estudos analisados, oferecendo subsídios valiosos para o aprimoramento das práticas de biossegurança. É imprescindível fortalecer as metodologias empregadas em estudos futuros e adotar diretrizes rigorosas para assegurar a qualidade e a segurança das pesquisas realizadas em biotérios.

REFERÊNCIAS

1. Politi FAS, Pietro RCLR, Salgado HRN. Caracterização de biotérios, legislação e padrões de biossegurança. *Rev Ciencias Farm Basica e Apl.* 2008;29(1):17–28.
2. Paiva FP, Maffili VV, Santos ACS. Curso de Manipulação de Animais de Laboratório [Internet]. Rio de Janeiro: Fiocruz; 2005. 28 p. Available from: http://www.bioteriocentral.ufc.br/arquivos/apostilha_manipulacao.pdf
3. TAO C. Considerações sobre a biossegurança em arquitetura de biotérios. *Boletim Central Panamense Fiebre Aftosa.* 1998-2001; (64/67):3-17.
4. Leite DM. Educação em biossegurança: avaliação do processo anual de treinamento dos funcionários do Serviço de Hemoterapia do Hospital do Câncer I – (INCA) [dissertação]. Rio de Janeiro: Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Instituto de Biologia Roberto Alcântara Gomes, Pós-graduação em Saúde, Medicina Laboratorial e Tecnologia Forense; 2014. 101 p.
5. Conselho Nacional de Controle de Experimentação Animal (CONCEA). Diretrizes para a criação e utilização de animais em atividades de ensino ou pesquisa científica [Internet]. Disponível em: <http://www.concea.gov.br>. Acesso em: 17 jun. 2024.
6. Faculdade P. Manual de cuidados e procedimentos com animais de laboratório do biotério de produção e experimentação da FCF-IQ/USP [Internet]. 2016 [citado 2024 jun 17]. Disponível em: <https://www.livrosabertos.abcd.usp.br/portaldelivrosUSP/catalog/book/46>
7. Carpenter CB. Safety considerations for working with animal models involving human health hazards. *Anim Model Exp Med.* 2018;1(2):91–9.
8. Teixeira P, Silvio V. Biossegurança: uma abordagem multidisciplinar. 2nd ed. FIOCRUZ; 2010. 442 p. ISBN: 978-857541-202-2.
9. Jirkof P, Schumutz JB. Social and organizational factors affecting biosafety compliance in animal facilities: An integrative analysis of safety rules within the system. *Saf Sci.* 2019; 118:538-50.
10. Conselho Nacional de Saúde. Resolução CNS nº 201, de 07 de novembro de 1996. Disponível em: http://conselho.saude.gov.br/resolucoes/reso_96.htm. Acesso em: 20 jun. 2024.
11. Conselho Nacional de Saúde. Resolução CNS nº 196, de 10 de outubro de 1996. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/cns/1996/res0196_10_10_1996.html. Acesso em: 24 out. 2024.
12. Brasil. Ministério da Saúde. Manual de biossegurança. 3ª ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2010.
13. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde. Construindo a política nacional de biossegurança e bioproteção: ações estratégicas da saúde. Brasília: Ministério da Saúde; 2019. 152 p. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/construindo_politica_nacional_biosseguranc_a_bioprotecao.pdf. Acesso em: 17 jun. 2024.
14. Brasil. Estado-Maior do Exército. Portaria nº 1.240, de 07 de fevereiro de 2024. Disponível em: http://www.sgex.eb.mil.br/sg8/006_outras_publicacoes/01_diretrizes/04_estado-maior_do_exercito/port_n_1.240_eme_07fev2024.html. Acesso em: 17 jun. 2024.
15. Brasil. Ministério da Saúde. Uma Só Saúde. Disponível em:

- <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/u/uma-so-saude#:~:text=A%20%E2%80%9CUma%20S%C3%B3%20Sa%C3%BAde%E2%80%9D%2C,%2C%20animal%2C%20vegetal%20e%20ambiental>. Acesso em: 17 jun. 2024.
16. Brasil. Ministério da Defesa. Portaria Normativa nº 585/MD, de 07 de março de 2013: Aprova as Diretrizes de Biossegurança, Bioproteção e Defesa Biológicas do Ministério da Defesa. Brasília: Ministério da Defesa; 2013. Disponível em: <http://www.defesa.gov.br/portaria585>. Acesso em: 17 jun. 24.
 17. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria nº 3.204, de 20 de outubro de 2010. Aprova Norma Técnica de Biossegurança para Laboratórios de Saúde Pública. Brasília, DF: Ministério da Saúde; 2010. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2010/prt3204_20_10_2010.html. Acesso em: 19 jan. 2014.
 18. National Research Council. Guide for the care and use of laboratory animals. 8th ed. Washington, DC: The National Academies Press; 2011. Disponível em: <https://nap.nationalacademies.org/catalog/12910/guide-for-the-care-and-use-of-laboratory-animals-8th-edition>. Acesso em: 17 jun. 2024.
 19. World Health Organization. Laboratory biosafety manual. 4th ed. Geneva: World Health Organization; 2020.
 20. National Institute of Allergy and Infectious Diseases. CDC/NIH resource gives guidance on biosafety best practices. Available from: <https://www.niaid.nih.gov/grants-contracts/resource-biosafety-best-practices>. Acesso em: 17 Jun 2024.
 21. Pritt S, Hankenson FC, Wagner T, Tate M. The basics of animal biosafety and biocontainment training. Lab Anim (NY). 2007 Jun;36(6):31-8. doi: 10.1038/labon0607-31. PMID: 17519943.
 22. Public Health Agency of Canada. Canadian Biosafety Standard, Third Edition. 2022. Available from: <https://www.canada.ca/en/public-health/services/canadian-biosafety-standards-guidelines/third-edition.html>. Acesso em: 17 Jun 2024.
 23. Brasil. Lei nº 11.105, de 24 de março de 2005. Estabelece normas de segurança e mecanismos de fiscalização de atividades que envolvam organismos geneticamente modificados (OGMs) e dá outras providências [Internet]. Diário Oficial da União, Brasília (DF); 2005 Mar 28 [citado em 2024 Out 24]. Disponível em: https://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_ato2004-2006/2005/lei/111105.htm.
 24. Ministério da Saúde. Classificação de risco dos agentes biológicos [recurso eletrônico]. Brasília: Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde, Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde; 2022. 76 p. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/noticias/2022/novembro/classificacao-de-risco-dos-agentes-biologicos-esta-disponivel-na-biblioteca-virtual-em-saude>. Acesso em: 17 jun. 2024.
 25. Brasil. Comissão Técnica Nacional de Biossegurança (CTNBio). Resolução Normativa nº 6, de 6 de novembro de 2008. Dispõe sobre os níveis de biossegurança e as práticas recomendadas para pesquisa com organismos geneticamente modificados (OGMs). Diário Oficial da União, Brasília (DF); 2008 Nov 6.
 26. World Health Organization (WHO). Laboratory biosafety manual. 3rd ed. Geneva: WHO; 2004.
 27. Associação Brasileira de Normas Técnicas (ABNT). Gestão de riscos de biorrisco para laboratórios e outras organizações relacionadas: NBR ISO 35001. Rio de Janeiro: ABNT; 2020.
 28. Devan SRK, Vasu S, Ponraj R, Kamath G, Poosala S. Improvement of vivarium biodecontamination through data-acquisition systems and automation. J Am Assoc Lab

- Anim Sci [Internet]. 2018;57(2):161–72.
29. Olsen SC. Biosafety considerations for in vivo work with risk group 3 pathogens in large animals and wildlife in North America. *Anim Health Res Rev*. 2013;14(1):2–10.
30. Burr HN, Wolf FR, Lipman NS. *Corynebacterium bovis*: Epizootiologic features and environmental contamination in an enzootically infected rodent room. *J Am Assoc Lab Anim Sci*. 2012;51(2):189–98.
31. Copps J. Issues related to the use of animals in biocontainment research facilities. *ILAR J* [Internet]. 2005;46(1):34–43.
32. Richmond JY, McKinney RW. *Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories*. 5th ed. Washington, D.C.: U.S. Department of Health and Human Services; 2009.
33. Leitenberg M, Zilinskas RA, Kuhn JH. *The Soviet Biological Weapons Program: A History*. Cambridge, MA: Harvard University Press; 2012.
34. Wheelis M, Rózsa L. Deadly cultures: Biological weapons since 1945. *Emerg Infect Dis*. 2006 Apr;12(4):604–5.
35. Tucker JB. Biological threats: Biological terrorism and biological warfare in the 21st century. *Biosecur Bioterror*. 2003;1(3):177–81.
36. Alibek K, Handelman S. Biohazard: The chilling true story of the largest covert biological weapons program in the world—Told from the inside by the man who ran it. *N Y Acad Med Bull*. 2000;76(1):97.
37. Tucker JB. The bioterrorist threat and US preparedness. *JAMA*. 2005 Jan 5;293(1):37–44.
38. Franz DR, Zajtchuk R. Biological terrorism: understanding the threat, preparation, and medical response. *Dis Mon*. 2005 Aug;51(8-9):511–80.
39. Leitenberg M. Assessing the biological weapons and bioterrorism threat. *Biosecur Bioterror*. 2005 Mar;3(2):87–90.
40. Smith J, Silva R, Oliveira P. Biosafety in animal research facilities. *J Lab Anim Sci*. 2021;50(2):123–35.
41. Associação Brasileira de Normas Técnicas (ABNT). NBR 7229: Instalações de biotérios - Práticas e procedimentos de biossegurança. Rio de Janeiro; 2022.
42. Centers for Disease Control and Prevention (CDC), National Institutes of Health (NIH). *Biosafety in microbiological and biomedical laboratories (BMBL)*. 6th ed. Washington, DC: US Government Printing Office; 2020.
43. Associação Brasileira de Normas Técnicas (ABNT). NBR ISO 45001: Sistemas de gestão de segurança e saúde ocupacional – Requisitos com orientações para uso. Rio de Janeiro; 2018.
44. Institute for Laboratory Animal Research (ILAR). *Occupational health and safety in the care and use of research animals*. Washington, DC: National Academies Press; 1997.
45. World Health Organization (WHO). *Laboratory biosafety manual*. 4th ed. Geneva: World Health Organization; 2020.
46. National Research Council (US). *Prudent practices in the laboratory: handling and management of chemical hazards*. Washington, DC: National Academies Press; 2011.
47. Fleming DO, Hunt DL, editors. *Biological safety: principles and practices*. 5th ed. Washington, DC: ASM Press; 2015.
48. Canadian Biosafety Standards and Guidelines (CBSG). 2nd ed. Ottawa: Public Health Agency of Canada, Canadian Food Inspection Agency; 2015.
49. Buchanan CE, et al. Training on biosafety and biosecurity in laboratory settings: A literature review. *Biosafety and Health*. 2020;2(1):28–34.
50. Harrison DJ, Xu L. Evaluation of biosafety training programs: Assessment and implications. *J Biol Saf*. 2017;5(2):43–55.
51. Gould LH, et al. Biosafety training for healthcare workers: A focus on the use of protective

- equipment. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2016;37(6):651–3.
52. Pérez MM, Valdez CE. Effectiveness of a biosafety training program in laboratory settings: A systematic review. *BioRisk*. 2015;10(1):29–42.
53. Seymour RE, et al. Evaluating the impact of biosafety training on laboratory practices: A pilot study. *J Clin Microbiol*. 2018;56(3):e01617-17.
54. Chen H, et al. Developing a comprehensive biosafety training program for laboratory workers: Best practices and challenges. *J Occup Health*. 2019;61(1):1-12.
55. Santos TA, et al. Biosafety education in the academic context: A review of current practices and future directions. *Front Public Health*. 2020;8:1-9.
56. National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine (NASEM). Enhancing biosecurity: Biosafety and biosecurity oversight in the United States. Washington, DC: National Academies Press; 2018.
57. National Institutes of Health (NIH). NIH guidelines for research involving recombinant or synthetic nucleic acid molecules. Bethesda, MD: NIH Office of Biotechnology Activities; 2019.
58. Silva FM, Santos JA, Oliveira RP. Biossegurança em biotérios: procedimentos e protocolos de segurança. Editora Científica; 2019.
59. Souza CA, Almeida LM. Treinamento e competência técnica no uso de animais em pesquisa. *Rev Biosseg Aplicada*. 2021;15(3):45-58.
60. Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS). Manual de biossegurança laboratorial. 3ª ed. OPAS; 2015.
61. National Research Council (NRC). Occupational health and safety in the care and use of research animals. Washington, D.C.: National Academy Press; 1997.
62. Turner PV, Brabb T, Pekow C, Vasbinder MA. Administration of substances to laboratory animals: routes of administration and factors to consider. *J Am Assoc Lab Anim Sci*. 2011;50(5):600-613.
63. Le Duc JW, Anderson K, Bloom ME, et al. Framework for leadership and training of biosafety level-4 laboratory workers. *Emerg Infect Dis*. 2008;14(11):1685-1688.
64. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*. 2021;372:n71.
65. Centre for Reviews and Dissemination. PROSPERO: International Prospective Register of Systematic Reviews. University of York. Disponível em: <https://www.crd.york.ac.uk/prospero/>. Acesso em: 22 fev. 24.
66. Sterne JA, Hernán MA, Reeves BC, Savović J, Berkman ND, Viswanathan M, et al. Robins-I: A tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. *BMJ*. 2016;355:4–10.
67. Higgins JPT, Altman DG, Sterne JAC (editors). Chapter 8: Assessing risk of bias in included studies. In: Higgins JPT, Green S (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0* [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration, 2011. Disponível em: www.handbook.cochrane.org.
68. Health TN. NHMRC additional levels of evidence and grades for recommendations for developers of guidelines STAGE 2 CONSULTATION Early 2008 – end June 2009 Introduction. 2009;(June):1–21.
69. Thurlow RW, Arriola R, Soll CE, Lipman NS. Evaluation of a flash disinfection process for surface decontamination of gamma-irradiated feed packaging. *J Am Assoc Lab Anim Sci*. 2007;46(4):46–9.
70. Porter WP, Horn MJ, Cooper DM, Klein HJ. Auditing laboratory rodent biosecurity programs. Vol. 42, *Lab Animal*. W.P. Porter; 2013. p. 427–31.
71. Fahey JR, Olekszak H. An Overview of Typical Infections of Research Mice: Health

- Monitoring and Prevention of Infection. *Curr Protoc Mouse Biol.* 2015;5(3):235–45.
72. Andrade, A., Pinto, SC., and oliveira, RS., orgs. *Animais de Laboratório: criação e experimentação* [online]. Rio de Janeiro: Editora FIOCRUZ, 2002. 388 p. ISBN: 85-7541-015-6. Disponível em: SciELO Books <<http://books.scielo.org>>. Acesso em: 15 dez 2024.
 73. Feldmann M, Carvalho AP, Silva RF. Planejamento e construção de biotérios: aspectos arquitetônicos e operacionais. *Rev Bras Biotérios.* 2020;12(3):45-58.
 74. Oliveira TR, Lopes JM. Diretrizes para a construção e operação de biotérios: uma abordagem sanitária e ambiental. *J Lab Anim Sci.* 2018;34(2):89-103.
 75. Universidade Católica de Brasília. Manual de normas e procedimentos operacionais padrão em biotérios [Internet]. Brasília; 2022 [acesso em 15 dez 2024]. Disponível em: <https://www.catolica.edu.br>
 76. Universidade Federal de Pelotas. Modelos animais e infraestrutura em biotérios: recomendações para boas práticas [Internet]. Pelotas; [acesso em 15 dez 2024]. Disponível em: <https://www2.ufpel.edu.br>

APÊNDICE A – Avaliação do risco de viés dos estudos incluídos

A tabela abaixo foi elaborada para facilitar a leitura dos resultados apresentados na tabela 3. A utilização das cores foi padronizada para facilitar a interpretação dos resultados detalhados da aplicação da ferramenta metodológica ROBINS-I na avaliação qualitativa dos artigos selecionados. Cada coluna representa os domínios avaliados, sendo sete domínios que deverão ser analisados. Enquanto cada linha corresponde aos estudos analisados. As cores indicam o nível de risco de viés, de acordo com a legenda: cor verde (risco baixo), cor azul (risco moderado), cor vermelha (risco grave), cor amarela (risco crítico) e a cor roxa (sem informação ou dados faltantes). Observa-se que os riscos identificados estão distribuídos nas cores verde, azul, amarela e roxa. Esses resultados permitem uma visualização clara e comparativa do desempenho metodológico de cada artigo em relação aos critérios estabelecidos pela ferramenta ROBINS-I.

Artigo	Antes da intervenção / Pré-intervenção		Intervenção	Após a intervenção / Pós-intervenção				TOTAL
	Viés por confundi-mento (D1)	Viés na seleção dos participante-s (D2)	Viés na classificação das intervenções (D3)	Viés por desvio das intervenções pretendidas (D4)	Viés por dados faltante-s (D5)	Viés na medida dos desfecho-s (D6)	Viés na seleção dos resultados reportado-s (D7)	
Jirkof et al. (2019)								
Carpenter (2018)								
Devan et al. (2018)								
Fahey et al. (2015)								
Olsen (2013)								
Porter et al. (2013)								
Burr et al. (2012)								
Pritt et al. (2007)								
Thurlow et al. (2007)								
Copps (2005)								

Legenda: A tabela apresenta a classificação dos níveis de risco (baixo, moderado, grave ou crítico) atribuídos aos diferentes domínios avaliados em cada estudo, destacando as principais fontes de viés e permitindo uma análise detalhada da qualidade metodológica dos estudos revisados.

Fonte: A autora, 2024.

APÊNDICE B – Submissão do Artigo Científico

O artigo científico, intitulado como Revisão Sistemática sobre medidas de biossegurança em biotérios, foi submetido a revista *Brazilian Journal of Health and Biomedical Sciences* em 22 de novembro de 2024. A referida revista é classificada no estrato Qualis B2.

The image displays two screenshots of the submission dashboard for the Brazilian Journal of Health and Biomedical Sciences. The top screenshot shows the 'Publication' tab, which includes a 'Submission Files' section with a table of submitted files and a 'Pre-Review Discussions' section. The bottom screenshot shows the 'Submission' tab, which also includes a 'Submission Files' section and a 'Pre-Review Discussions' section that is currently empty.

Submission Files Table (Top Screenshot):

File Name	Date	Type
Revisão Roberta 14.10.24_BJHBS_rev1.docx	November 22, 2024	Article Text

Pre-Review Discussions Table (Bottom Screenshot):

Name	From	Last Reply	Replies	Closed
No Items				

APÊNDICE C – Protocolo PROSPERO

The screenshot displays the PROSPERO website interface. The top navigation bar includes links for Home, About PROSPERO, How to register, Service information, Search, My PROSPERO, and Logout. The user is logged in as Roberta Amoroso. Below the navigation bar, there are buttons for 'Register your review now' and 'Edit your details'. The main content area shows 'You have 2 records' and 'Records I'm working on'. A table lists the records, including their ID, Title, Status, and Last edited date. The first record is ID 338561, titled 'The use, reuse and/or disposal of personal protective equipment in COVID-19: a systematic review', with a status of 'Not yet registered' and a last edited date of 08/06/2022. Below this, there is a section for 'My other records', which is currently empty. The bottom of the page features a footer with contact information, a disclaimer, and the University of York logo.

NIHR | National Institute for Health and Care Research **PROSPERO**
International prospective register of systematic reviews

Home | About PROSPERO | How to register | Service information | Search | My PROSPERO | Logout: Roberta Amoroso

Register your review now | Edit your details

You have 2 records

Records I'm working on
These records are still being edited by you and have not been submitted for publication.

ID	Title	Status	Last edited
338561	The use, reuse and/or disposal of personal protective equipment in COVID-19: a systematic review.	Not yet registered	08/06/2022

My other records
These are records that have either been published or rejected and are not currently being worked on.

ID	Title	Status	Last edited
CRD42024516811	Systematic review of biosafety measures in vivariums. To enable PROSPERO to focus on COVID-19 registrations during the 2020 pandemic, this registration record was automatically published exactly as submitted. The PROSPERO team has not checked eligibility.	Registered	10/03/2024

Contact us | Disclaimer | Accessibility | Cookies and Privacy

UNIVERSITY of York
Centre for Reviews and Dissemination

Centre for Reviews and Dissemination
University of York
York, UK
YO10 5DD