



UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA
FACULDADE DE AGRONOMIA E MEDICINA VETERINÁRIA

**AVALIAÇÃO REGULATÓRIA, ANÁLISE DE RISCOS EM ESTABELECIMENTOS
FABRICANTES DE PRODUTOS VETERINÁRIOS BIOLÓGICOS NO BRASIL E
BIOSSEGURANÇA, A PARTIR DA ANÁLISE SISTEMÁTICA DE TERMOS DE
FISCALIZAÇÃO**

MARALICE APARECIDA BATISTA DE OLIVEIRA COTTA

TESE DE DOUTORADO EM CIÊNCIAS ANIMAIS

BRASÍLIA/DF
MAIO DE 2026



UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA
FACULDADE DE AGRONOMIA E MEDICINA VETERINÁRIA

**AVALIAÇÃO REGULATÓRIA, ANÁLISE DE RISCOS EM ESTABELECIMENTOS
FABRICANTES DE PRODUTOS VETERINÁRIOS BIOLÓGICOS NO BRASIL E
BIOSSEGURANÇA, A PARTIR DA ANÁLISE SISTEMÁTICA DE TERMOS DE
FISCALIZAÇÃO**

MARALICE APARECIDA BATISTA DE OLIVEIRA COTTA

ORIENTADOR: CRISTIANO BARROS DE MELO

TESE DE DOUTORADO EM CIÊNCIAS ANIMAIS

PUBLICAÇÃO: 304D/2026

BRASÍLIA/DF
MAIO DE 2026

UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA
FACULDADE DE AGRONOMIA E MEDICINA VETERINÁRIA

**AVALIAÇÃO REGULATÓRIA, ANÁLISE DE RISCOS EM ESTABELECIMENTOS
FABRICANTES DE PRODUTOS VETERINÁRIOS BIOLÓGICOS NO BRASIL E
BIOSSEGURANÇA, A PARTIR DA ANÁLISE SISTEMÁTICA DE TERMOS DE
FISCALIZAÇÃO**

MARALICE APARECIDA BATISTA DE OLIVEIRA COTTA

**TESE DE DOUTORADO SUBMETIDA AO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS
ANIMAIS, COMO PARTE DOS REQUISITOS
NECESSÁRIOS À OBTENÇÃO DO GRAU DE
DOUTOR EM CIÊNCIAS ANIMAIS.**

APROVADA POR:

CRISTIANO BARROS DE MELO, Doutor (UnB) (ORIENTADOR)

EDUARDO MAURÍCIO MENDES DE LIMA, Doutor (UnB) (EXAMINADOR INTERNO)

HELIO VILELA BARBOSA JUNIOR, Doutor (MAPA) (EXAMINADOR EXTERNO)

JORGE CAETANO JUNIOR, Doutor (MAPA) (EXAMINADOR EXTERNO)

DOCUMENTO ASSINADO VIA PROCESSO SEI n. 23106.068169/2026-21

BRASÍLIA/DF, 27 de MAIO de 2026

REFERÊNCIA BIBLIOGRÁFICA E CATALOGAÇÃO

COTTA, M. A. B. O. **Avaliação Regulatória, Análise de Riscos em Estabelecimentos Fabricantes de Produtos Veterinários Biológicos no Brasil e Biossegurança, a partir da Análise Sistemática de Termos de Fiscalização.** Brasília: Faculdade de Agronomia e Medicina Veterinária, Universidade de Brasília, 2026, 168p. Tese de Doutorado.

Documento formal, autorizando reprodução desta tese de doutorado para empréstimo ou comercialização, exclusivamente para fins acadêmicos, foi passado pelo autor à Universidade de Brasília e acha-se arquivado na Secretaria do Programa. O autor e o seu orientador reservam para si os outros direitos autorais, de publicação. Nenhuma parte desta tese de doutorado pode ser reproduzida sem a autorização por escrito do autor ou do seu orientador. Citações são estimuladas, desde que citada a fonte.

Ficha catalográfica elaborada automaticamente,
com os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

CC846a

COTTA, MARALICE APARECIDA BATISTA DE OLIVEIRA
Avaliação Regulatória, Análise de Riscos em
Estabelecimentos Fabricantes de Produtos Veterinários
Biológicos no Brasil e Biossegurança, a partir da Análise
Sistemática de Termos de Fiscalização / MARALICE APARECIDA
BATISTA DE OLIVEIRA COTTA; orientador Cristiano Barros de
Melo. Brasília, 2026.
168 p.

Tese (Doutorado em Ciências Animais) Universidade de
Brasília, 2026.

1. Biossegurança. 2. Bioproteção. 3. Saúde Animal. 4.
Análise Bibliométrica. 5. Produtos Veterinários. I. de Melo,
Cristiano Barros, orient. II. Título.

AGRADECIMENTOS

À Sagrada Família;

Ao meu pai Waldemar (*in memoriam*) e à minha mãe Alice, pelo amor, dedicação e apoio incondicionais;

À minha família, que sempre me apoia nos meus desafios;

Ao meu esposo Bruno, por todo amor, cuidado e por me lembrar que sou capaz de grandes realizações;

Aos gestores do Ministério da Agricultura e Pecuária, por reconhecerem a minha dedicação àquela Casa e a vontade que me move e me inquieta em inovar, fazer a diferença, traduzida na liberação de parte do tempo necessário para realizar este trabalho. Aos meus colegas, meus mestres, incluídos aí aqueles que já se foram, e os que se tornaram meus amigos, que contribuem ao longo de todo tempo para minha carreira de Auditora Fiscal Federal Agropecuária, buscando a melhoria contínua, superando adversidades, com muito orgulho de nossa missão;

Ao meu orientador, que não desistiu de me incentivar a trilhar este caminho para ampliar saberes e trazer ciência aplicada aos meus processos de trabalho, alinhado ao que a sociedade espera de nós servidores públicos;

Aos professores, demais servidores e colegas do PPGCA, por cada contribuição na minha formação nas etapas deste caminho, em especial a Profa. Connie McManus pelo auxílio em parte das análises realizadas na presente tese de doutorado;

Aos meus amigos, que me incentivaram;

Aos meus gatos, pela companhia e carinho;

À CAPES.

Agradeço!

ÍNDICE

Capítulos/Sub-capítulos

Página

LISTA DE FIGURAS E TABELAS	vii
LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS	viii
RESUMO	x
ABSTRACT	xi
CAPÍTULO 1	12
1 INTRODUÇÃO	12
2 REVISÃO DE LITERATURA	16
CAPÍTULO 2 – Biossegurança Laboratorial e Bioproteção em Saúde Animal: Análise Bibliométrica com Apoio de Ferramentas Computacionais	40
1 RESUMO	40
2 ABSTRACT	40
3 INTRODUÇÃO	41
4 MATERIAL E MÉTODOS	43
5 RESULTADOS E DISCUSSÃO	47
6 CONCLUSÕES	62
7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	65
8 ANEXOS	70
CAPÍTULO 3 – Monitoramento Regulatório em Produtos biológicos veterinários: Não Conformidades, Riscos e Propostas de Melhoria	76
1 RESUMO	76
2 ABSTRACT	77
3 INTRODUÇÃO	78
4 MATERIAL E MÉTODOS	83
5 RESULTADOS E DISCUSSÃO	95
6 CONCLUSÕES	127
7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	133
8 ANEXOS	138
CAPÍTULO 4 – Considerações Finais e Conclusões	149
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	156

LISTA DE FIGURAS E TABELAS

Tabela ou figura

Página

Capítulo 2

Tabela 1. Artigos Mais Citados na Literatura sobre Biossegurança e Bioproteção em Laboratórios de Saúde Animal (2005–2024)	49
Tabela 2. Parâmetros bibliométricos de publicações relacionadas à biossegurança ou bioproteção em laboratórios da área animal, no período de 2005 a 2024	51
Fig. 1 Fluxograma PRISMA sobre processo de busca de referências	45
Fig. 2 Principais informações do conjunto de dados publicados	48
Fig. 3 Produção anual de autores	48
Fig. 4 Mapa de intensidade de cor de acordo com a distribuição geográfica da contribuição dos países por frequência de publicações	49
Fig. 5 Rede internacional de colaboração em publicações científicas	50
Fig. 6 Co-ocorrência de palavras-chave	53
Fig. 7 Evolução de termos, baseada nas palavras-chave	54
Fig. 8 <i>Trend topics</i>	56

Capítulo 3

Tabela 3. Distribuição dos núcleos analíticos de falha regulatória (n = 4.114)	112
Fig. 9 Fluxo de tratamento e análise dos dados provenientes dos Termos de Fiscalização	89
Fig. 10 Número de estabelecimentos por classificação de risco	96
Fig. 11 Duração média das fiscalizações (dias) por tipo e desvio padrão	98
Fig. 12 Relação entre quantidade de Termos de Fiscalização (TF) e número de não conformidades (NC) por estabelecimento	102
Fig. 13 Distribuição das não conformidades por item da Instrução Normativa MAPA nº 13, de 3 de outubro de 2003 (n= 1.070)	103
Fig. 14 Mapa de densidade da coocorrência de termos normalizados extraídos dos relatos de não conformidades, gerado por meio do software VOSviewer	109

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ABNT - Associação Brasileira de Normas Técnicas
ABSL - Nível de Biossegurança Animal, *animal biosafety level*
AFFA – Auditor Fiscal Federal Agropecuário
AI – Inteligência artificial, *artificial intelligence*
BPF – Boas Práticas de Fabricação
CAPA - Ação Corretiva e Ação Preventiva, *Corrective and Preventive Action*
CDC - Centros de Controle e Prevenção de Doenças, *Centers for Disease Control and Prevention*
CGAL – Coordenação-Geral de Laboratórios Agropecuários
CGIPE - Coordenação Geral de Insumos Pecuários
CGU - Controladoria-Geral da União
CNPJ – Cadastro Nacional de pessoa Jurídica
COFPV - Coordenação de Fiscalização de Produtos Veterinários
COMBioLAB - Comissão Permanente de Gestão de Riscos Biológicos, Biossegurança e Bioproteção em Laboratórios Agropecuários
COVID-19 – Doença causada por um Coronavirus identificado pela primeira vez em 2019, *Coronavirus Disease 2019*
DDA – Divisão de Defesa Agropecuária
DHS - Departamento de Saúde e Assistência Social, *Department of Health and Social Care*
DIPOA – Departamento de Inspeção de Produtos de Origem Animal
DSA - Departamento de Saúde Animal
EMA - Agência Europeia de Medicamentos, *European Medicines Agency*
EPI – equipamento de Proteção Individual
FAO – Organização das Nações Unidas para a Alimentação e a Agricultura, *Food and Agriculture Organization of the United Nations*
FMD – Febre aftosa, *foot-and-mouth disease*
GMP – Boas Práticas de Fabricação, *Good Manufacturing Practices*
GR – Grupo de Risco
GT – Grupo de Trabalho
HVAC - Aquecimento, Ventilação e Ar Condicionado, *Heating, Ventilation, and Air Conditioning*
IAAP – Influenza Aviária de Alta Patogenicidade
IARBPF – Índice de Aderência ao Roteiro de Boas Práticas de Fabricação
IEC - Comissão Eletrotécnica Internacional, *International Electrotechnical Commission*
IRNC – Índice Relativo de Não Conformidades
ISO - Organização Internacional de Normalização, *International Organization for Standardization*
LFDA – Laboratório Federal de Defesa Agropecuária
MAPA – Ministério da Agricultura e Pecuária
MCA - análise fatorial por correspondência múltipla, *Multiple Correspondence Analysis*
MCP – Publicações com múltiplos países, *Multiple Country Publications*
MCTI – Ministério da Ciência, Tecnologia e Inovação
MERCOSUL - Mercado Comum do Sul
MS – Ministério da Saúde

NBACC - Centro Nacional de Análise e Contramedidas de Biodefesa, *National Biodefense Analysis and Countermeasures Center*

NBR - Norma Brasileira

NB, NBS – Nível de Biossegurança, *biosafety level*

NC – Não Conformidade

NIH - Institutos Nacionais de Saúde, *National Institutes of Health*

OEA - Organização dos Estados Americanos, *Organization of American States*

OECD - Organização para a Cooperação e Desenvolvimento Econômico, *Organisation for Economic Co-operation and Development*

OHHLEP – Painel de Especialistas de Alto Nível em Saúde Única, *One Health High-Level Expert Panel*

OGM – Organismos Geneticamente Modificados

OPAS - Organização Panamericana de Saúde

PIC/S – Convenção de Inspeção Farmacêutica e Sistema de Cooperação em Inspeção Farmacêutica, *Pharmaceutical Inspection Convention and Pharmaceutical Inspection Co-Operation Scheme*

P&D – Pesquisa e desenvolvimento

PRISMA - Itens Preferenciais para Relato de Revisões Sistemáticas e Meta-análises, *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*

RC-TF - Relatório Complementar ao Termo de Fiscalização

RDC - Resolução da Diretoria Colegiada

SARS - Síndrome Respiratória Aguda Grave, *Severe Acute Respiratory Syndrome*

SCP – Publicações de um único país, *Single Country Publications*

SDA – Secretaria de Defesa Agropecuária

SEI – Sistema Eletrônico de Informações

SFA - Superintendência Federal de Agricultura e Pecuária

SISA - Serviço de Fiscalização de Insumos e Saúde Animal

SISBOV – Sistema Brasileiro de Identificação e Certificação de Origem Bovina e Bubalina

TITLE-ABS-KEY – Título, resumo e palavras-chave; *title, abstract and keywords*

TF – Termo de Fiscalização

UF – Unidade Federativa

USDA - Departamento de Agricultura dos Estados Unidos, *United States Department of Agriculture*

UTRA – Unidade Técnica Regional de Agricultura e Pecuária

VICH - Cooperação Internacional na Harmonização dos Requisitos Técnicos para o Registro de Medicamentos Veterinários, *International Cooperation on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Veterinary Medicinal Products*

WHO – Organização Mundial de Saúde, *World Health Organization*

WOAH - Organização Mundial da Saúde Animal, *World Organisation for Animal Health*

RESUMO

Esta tese investigou, de forma integrada e inédita, o estado da biossegurança e da fiscalização de estabelecimentos fabricantes de produtos biológicos veterinários no Brasil, voltadas às boas práticas de fabricação, articulando: uma revisão do marco regulatório nacional e internacional, evidenciando lacunas na incorporação de princípios modernos de biossegurança e bioproteção; uma análise bibliométrica de 202 artigos publicados nos últimos 20 anos, revelando tendências globais, lacunas temáticas e a necessidade de abordagens interdisciplinares; e a análise de 101 Termos de Fiscalização emitidos pelo MAPA entre 2022 e 2025, que apontou padrões recorrentes de não conformidades, fragilidades estruturais, baixa padronização documental e integração insuficiente de requisitos de biossegurança e bioproteção. Com base nesses três pilares, foram propostos indicadores de avaliação fiscalizatória, sugestões de classificação de gravidade, recomendações para atualização normativa e caminhos para a consolidação de uma fiscalização estruturada com base em risco. Os resultados sugerem que estabelecimentos fabricantes de produtos veterinários biológicos apresentam características compatíveis com infraestruturas críticas para a Uma Só Saúde e que a modernização regulatória depende tanto de instrumentos normativos quanto de cultura organizacional, tecnologia da informação e cooperação público-privada. Assim, a tese contribui para o fortalecimento das políticas de biossegurança, oferecendo evidências e ferramentas para aprimorar a governança de risco biológico no país.

Palavras-chave: Biossegurança; Bioproteção; Saúde Animal; Análise Bibliométrica; Produtos Veterinários

ABSTRACT

This thesis provides an integrated assessment of biosafety and regulatory oversight in Brazilian establishments that manufacture veterinary biological products, focusing on Good Manufacturing Practices. Three complementary approaches were used: a review of national and international regulations, highlighting gaps in the incorporation of modern biosafety and biosecurity principles; a bibliometric analysis of 202 articles published over the last two decades, revealing global trends, thematic gaps, and the growing need for interdisciplinary approaches; and an examination of 101 inspection reports issued by MAPA between 2022 and 2025, which identified recurrent non-conformities, structural weaknesses, low documentation standardization, and limited integration of biosafety requirements. Based on these pillars, the study proposes inspection indicators, severity-classification criteria, regulatory updates, and strategies to strengthen risk-based oversight. The results suggest that establishments manufacturing biological veterinary products exhibit characteristics compatible with critical infrastructures for One Health, and that regulatory modernization depends on both normative instruments and organizational culture, information technology, and public-private cooperation. Thus, this thesis contributes to strengthening biosecurity policies, offering evidence and tools to improve biological risk governance in the country.

Keywords: Biosafety; Biosecurity; Animal Health; Bibliometric Analysis; Veterinary Products

CAPÍTULO 1

(Artigo submetido à revista científica)

1 INTRODUÇÃO

1.1 Problemática e Relevância

O Brasil detém uma das maiores cadeias produtivas agropecuárias do mundo, com rebanhos e plantéis de destaque internacional. A manutenção da condição sanitária, essencial ao abastecimento interno e à exportação de animais, produtos e subprodutos de origem animal, depende de sistemas efetivos de vigilância, diagnóstico, prevenção e resposta rápida aos surtos. Nesse contexto, os estabelecimentos que fabricam produtos biológicos veterinários constituem componentes críticos da infraestrutura nacional de saúde animal, por influenciarem diretamente a disponibilidade e a qualidade de vacinas, soros, antígenos de diagnóstico e demais imunobiológicos utilizados em programas oficiais e na prática clínica.

No plano jurídico-normativo, a Política Nacional de Biossegurança, instituída pela Lei nº 11.105, de 24 de março de 2005, organiza-se em torno das atividades com organismos geneticamente modificados - OGM, não abrangendo os riscos associados à manipulação de agentes biológicos convencionais empregados na produção de imunobiológicos veterinários, muitos deles de reconhecido impacto para a saúde animal e, em alguns casos, para a saúde pública (Brasil, 2005). Ademais, embora existam normativas relevantes para a classificação de risco de agentes biológicos, como a Portaria GM/MS nº 3.398/2021, observa-se predominância do enfoque na saúde humana, com limitada consideração das particularidades dos riscos laboratoriais sob a perspectiva da saúde animal (Brasil, 2021). Nesse contexto, evidencia-se a necessidade de instrumentos mais específicos e de abordagens analíticas que permitam avaliar, de forma estruturada, o desempenho desses estabelecimentos frente às exigências de biossegurança, bioproteção e Boas Práticas de Fabricação.

No âmbito federal, destaca-se a existência de norma técnica específica para laboratórios que manipulam o vírus da febre aftosa: Instrução Normativa SDA/MAPA nº 5, de 8 de fevereiro de 2012, que define requisitos de infraestrutura, contenção e procedimentos operacionais para instalações de alto risco (Brasil, 2012). A ausência de diretrizes igualmente detalhadas para outros agentes de elevada importância sanitária — como os vírus da influenza aviária e da peste suína africana, bem como agentes clássicos como *Brucella* spp. e o vírus da raiva — evidencia assimetrias regulatórias e lacunas na padronização de requisitos de biossegurança aplicáveis a estabelecimentos que fabriquem produtos contendo tais agentes.

Em consonância com referências técnicas internacionais, observa-se uma tendência consolidada à adoção de abordagens baseadas em análise de risco caso a caso,

considerando atributos como as características intrínsecas do agente, a condição epidemiológica da doença, o tipo de estabelecimento, as barreiras físicas e tecnológicas disponíveis e os procedimentos operacionais adotados. Essa perspectiva, preconizada no *Laboratory Biosafety Manual* da Organização Mundial da Saúde (WHO, 2020) e em diretrizes da Organização das Nações Unidas para a Alimentação e a Agricultura - FAO e da Organização Mundial de Saúde Animal – WOA (FAO, 2007; WOA, 2021), representa avanço em relação ao modelo prescritivo tradicional que vinculava, de forma rígida, a classificação dos agentes biológicos em níveis fixos de contenção – níveis de biossegurança - NBS 1 a 4, permitindo uma gestão do risco mais flexível, proporcional e aderente ao contexto de cada instalação.

Ocorre, porém, que os principais instrumentos que regem a fiscalização de produtos biológicos veterinários não acompanharam, na mesma velocidade, a evolução das abordagens contemporâneas de gestão do risco biológico. O Decreto-Lei nº 467, de 13 de fevereiro de 1969, o Decreto nº 5.053, de 22 de abril de 2004, a Instrução Normativa MAPA nº 13, de 3 de outubro de 2003 e o Ato nº 7, de 9 de janeiro de 2006 permanecem centrados em premissas técnico-sanitárias gerais — requisitos de registro, condições físicas mínimas, documentação e Boas Práticas de Fabricação — sem incorporar explicitamente os avanços em biossegurança, bioproteção e análise de risco, nem modelos padronizados de rastreabilidade e de uso analítico dos achados de fiscalização como indicadores de desempenho regulatório (Brasil, 1969; 2003; 2004; 2006a; 2006b). Esse descompasso normativo e operacional limita o potencial de uso estratégico das informações geradas nas inspeções, dificultando a priorização de estabelecimentos e processos mais críticos, a alocação racional de recursos de fiscalização e o fortalecimento da capacidade de resposta frente aos eventos adversos e emergências sanitárias relacionadas aos produtos biológicos veterinários.

Outro ponto crítico é a inexistência de um marco específico e integrado de bioproteção aplicável a estabelecimentos que fabricam produtos biológicos veterinários. Embora o debate internacional sobre riscos de uso dual e de uso indevido de agentes biológicos tenha se intensificado nas últimas décadas, resultando em documentos de referência como o *Laboratory Biosafety Manual*, da Organização Mundial da Saúde - WHO, as diretrizes da Organização Mundial de Saúde Animal - WOA, a norma ISO 35001:2019, que estabelece requisitos para sistemas de gestão de risco biológico em laboratórios e instalações correlatas, iniciativas no âmbito da Organização das Nações Unidas - United Nations, relacionadas à Convenção sobre Armas Biológicas, e ações regionais coordenadas pela Organização dos Estados Americanos - OEA, por meio do Comitê Interamericano contra o Terrorismo - CICTE, voltadas ao fortalecimento de marcos jurídicos e capacidades institucionais em biossegurança

e bioproteção (WHO, 2020; WOA, 2021; ISO, 2019; United Nations, 2021; OEA/CICTE, 2024), o ordenamento brasileiro ainda carece de diretrizes claras e operacionalizadas que articulem requisitos de controle de acesso, rastreabilidade de materiais biológicos críticos, proteção de informações sensíveis e integração formal entre biossegurança, bioproteção e fiscalização oficial no contexto específico dos produtos biológicos veterinários.

Ademais, o Ministério da Agricultura e Pecuária – MAPA - integra o Grupo de Trabalho de Biossegurança e Bioproteção, GT-BIO, instituído pela Portaria GSI/PR nº 55, de 26 de setembro de 2018, com a finalidade de propor ações estratégicas relacionadas à biossegurança, à bioproteção e à proteção de infraestruturas críticas (Brasil, 2018). A participação reforça a pertinência de analisar o tema também sob a perspectiva da segurança nacional, especialmente quando envolvidos agentes biológicos sensíveis, instalações de produção ou produtos estratégicos para programas oficiais de saúde animal.

Dessa forma, a biossegurança e a bioproteção em estabelecimentos fabricantes de produtos biológicos veterinários extrapolam o âmbito estritamente técnico-sanitário e podem assumir relevância estratégica em determinados contextos sanitários, econômicos e institucionais. A conformidade dessas instalações, a rastreabilidade de materiais biológicos críticos, a robustez dos procedimentos internos e a qualidade das ações de fiscalização pode constituir insumo relevante para ações de inteligência sanitária, gestão de risco e, em situações específicas, para interfaces com agendas de segurança biológica e proteção de infraestruturas críticas. Inclui-se neste contexto a identificação precoce de vulnerabilidades, o monitoramento de riscos de uso dual e a prevenção de eventos capazes de comprometer programas de saúde animal, o comércio internacional ou a confiança institucional. A ausência de instrumentos analíticos padronizados que permitam transformar dados de fiscalização em informação estratégica pode limitar a gestão regulatória e dificultar abordagens estruturadas do Estado voltadas ao reconhecimento dessas instalações como infraestruturas críticas sensíveis sob a perspectiva de gestão de risco biológico.

Destaca-se que a relevância de contemplar explicitamente o setor de produção de imunobiológicos veterinários deve ser explicitamente contemplada nos planos de contingência sanitária, em estreita articulação com as ações de vigilância epidemiológica, contenção laboratorial, farmacovigilância veterinária e resposta a emergências, incluindo medidas de rastreabilidade e recolhimento de produtos, continuidade do abastecimento de produtos em conformidade e comunicação de risco. A ausência de requisitos claros sobre esses aspectos nas normas vigentes pode representar fator adicional de vulnerabilidade para a saúde animal, a saúde humana e o ambiente, na perspectiva de “Uma Só Saúde”, um entrave à

modernização regulatória (WHO, 2020a, 2020b; WOA, 2021; ISO, 2019b).

Em síntese, inexistem instrumentos analíticos sistematizados capazes de integrar e comparar, de forma consistente, as informações produzidas pelas ações de fiscalização em estabelecimentos fabricantes de produtos biológicos veterinários, particularmente os registros de não conformidades constantes nos Termos de Fiscalização. Essa limitação reduz o potencial de utilização desses dados para monitoramento regulatório, identificação de padrões recorrentes e priorização de ações fiscalizatórias baseadas em risco. Embora existam normas gerais e iniciativas estratégicas voltadas à biossegurança e à bioproteção, ainda não se dispõem de ferramentas estruturadas que permitam converter tais informações em inteligência regulatória para subsidiar a tomada de decisão e o aperfeiçoamento contínuo da fiscalização (Brasil, 1969, 2004, 2006a; WHO, 2020b; ISO, 2019b).

A proposição e a aplicação de ferramentas derivadas de dados oficiais de fiscalização, construídas a partir da análise sistemática das não conformidades identificadas em fabricantes de produtos biológicos veterinários, apresentam relevância estratégica. Esses instrumentos podem fortalecer as capacidades analíticas do Serviço Veterinário Oficial, qualificar a fiscalização baseada em risco e subsidiar processos de tomada de decisão regulatória. Adicionalmente, podem contribuir para o fortalecimento da proteção integrada da saúde animal, da saúde humana e do meio ambiente, conforme preconiza a abordagem ‘Uma Só Saúde’, bem como para a prevenção de riscos associados aos agentes biológicos sensíveis de interesse para a segurança nacional. Tais avanços também podem ampliar a credibilidade internacional do sistema regulatório brasileiro, em alinhamento com princípios de transparência, rastreabilidade e conformidade com padrões internacionais de biossegurança e bioproteção (WOA, 2021; WHO, 2020a; ISO, 2019b).

1.2 Objetivos

Objetivo Geral: analisar criticamente os marcos científicos, regulatórios e fiscalizatórios relacionados à biossegurança e à bioproteção em estabelecimentos fabricantes de produtos biológicos veterinários no Brasil, com vistas a subsidiar o aprimoramento da fiscalização baseada em risco.

Objetivos específicos:

1. Avaliar criticamente o arcabouço normativo vigente no Brasil voltado à regulamentação e fiscalização de produtos biológicos veterinários, verificando sua compatibilidade com diretrizes e padrões internacionais (FAO, WOA, WHO, ISO 35001, iniciativas OEA, entre outros), especialmente no que diz respeito à categorização funcional de

agentes biológicos, planos de contingência, gestão de risco biológico, biossegurança, bioproteção e controle de ameaças emergentes e intencionais.

2. Mapear a produção científica sobre biossegurança e bioproteção em laboratórios/instalações voltadas a fabricantes de produtos biológicos veterinários, identificando autores, instituições, redes de colaboração, canais de divulgação científica e os principais termos estruturantes/emergentes da área.

3. Analisar a evolução conceitual da literatura, com foco nas interfaces entre biossegurança, bioproteção, análise de risco, ciberbiossegurança e uso dual de tecnologias em ambientes laboratoriais de contenção.

4. Realizar a análise descritiva das ações de fiscalização em estabelecimentos fabricantes de produtos biológicos veterinários, considerando tipos de fiscalização, perfil dos estabelecimentos e características dos Termos de Fiscalização disponíveis.

5. Sistematizar e classificar as não conformidades registradas nos Termos de Fiscalização, com base em categorias temáticas definidas a partir da legislação aplicável - Instrução Normativa MAPA nº 13, de 3 de outubro de 2003 - identificando padrões recorrentes, áreas críticas e limitações decorrentes do uso não padronizado de roteiros oficiais.

6. Desenvolver e aplicar o Índice Relativo de Não Conformidades (IRNC), calculado a partir da relação entre o número de não conformidades e o número de Termos de Fiscalização, como um indicador de apoio à análise do desempenho regulatório dos estabelecimentos fabricantes de produtos biológicos veterinários.

7. Desenvolver e aplicar o Índice de Aderência ao Roteiro de Boas Práticas de Fabricação (IARBPF), baseado na proporção de fiscalizações realizadas com uso do roteiro padronizado, como indicador de padronização metodológica das ações de fiscalização.

8. Identificar, com base na classificação temática das não conformidades, oportunidades de aprimoramento das estratégias de fiscalização baseada em risco e do uso sistemático das informações produzidas pelos Termos de Fiscalização, de forma a contribuir para a conformidade de produtos biológicos veterinários e para a redução do risco de falhas de biossegurança - escapes de agentes biológicos, contaminações laboratoriais/ambientais - e falhas nos testes de eficácia e segurança dos produtos para os animais, de relevância para “Uma Só Saúde” e para a segurança nacional.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Conceitos Fundamentais

A biossegurança em ambientes laboratoriais e produtivos corresponde ao conjunto de princípios, práticas, barreiras de contenção e procedimentos de gestão destinados a prevenir ou minimizar a exposição acidental a agentes biológicos e toxinas, protegendo trabalhadores, animais, comunidades e o ambiente, com uma abordagem de gestão de risco (WHO, 2020a; ISO, 2019b). Esse escopo abrange requisitos de infraestrutura e contenção, capacitação de pessoal, padronização de procedimentos operacionais, uso de equipamentos de proteção individual e coletiva e gestão de resíduos, compondo o núcleo de operação segura de laboratórios e estabelecimentos fabricantes de produtos biológicos veterinários.

A bioproteção (*biosecurity*) refere-se ao conjunto de medidas voltadas a prevenir acesso não autorizado, desvio, furto, uso indevido ou liberação deliberada de agentes biológicos, toxinas, amostras e informações sensíveis, incluindo controles de acesso físico e lógico, rastreabilidade de materiais, políticas de pessoal e segurança da informação (FAO, 2007; Sandia National Laboratories, 2019; WOA, 2021). Enquanto a biossegurança busca reduzir a probabilidade e o impacto de eventos acidentais, a bioproteção concentra-se na mitigação de ameaças intencionais ou de uso dual, sendo que ambas compartilham bases comuns de avaliação de risco, cultura de segurança e governança institucional.

Abordagens metodológicas da engenharia de segurança descrevem etapas gerais para avaliação de risco — identificação de ativos e ameaças, análise de vulnerabilidades e priorização de controles — princípios transponíveis à gestão de biorrisco em instalações laboratoriais e produtivas (Liu *et al.*, 2012).

Referências internacionais como o *Laboratory Biosafety Manual* (WHO, 2020a), os documentos de avaliação de risco associados (WHO, 2020b), o *Biosecurity Toolkit* (FAO, 2007), as diretrizes da WOA para laboratórios veterinários (WOA, 2021) e a norma ISO 35001:2019 convergem na integração conceitual, operacional entre biossegurança e bioproteção em instalações que manipulam agentes biológicos, baseada em avaliação de risco, e análise de cenários de uso dual (ISO, 2019a). A articulação entre esses componentes oferece condição para normas, políticas públicas e estratégias de fiscalização coerentes com os desafios enfrentados pelos estabelecimentos produtores de produtos biológicos veterinários.

2.2 Classificação de Risco dos Agentes Biológicos e Interfaces com a Saúde Animal

2.2.1 Classificação de risco do agente

A classificação de risco dos agentes biológicos é instrumento central para o

desenho de medidas de biossegurança em laboratórios e instalações que manipulam microrganismos, toxinas e produtos biológicos. Tradicionalmente, adota-se a organização em quatro grupos de risco (GR1 a GR4), considerando fatores como patogenicidade, dose infectante, gravidade clínica, possibilidade de transmissão, disponibilidade de medidas profiláticas e terapêuticas e risco para a comunidade. Essa estruturação embasou a definição dos níveis de biossegurança (NBS1 a NBS4) e orientação de requisitos mínimos de contenção (WHO, 2020a).

Como exemplo da literatura, cita-se o caso de *Mycobacterium tuberculosis*, onde recomendações diferenciam medidas de contenção conforme virulência da cepa e tipo de procedimento, ilustrando a lógica de decisão caso a caso (Xu *et al.*, 2020).

2.2.2 Nível de contenção da instalação

Nas revisões mais recentes, em especial na quarta edição do *Laboratory Biosafety Manual*, a relação entre grupos de risco e níveis de biossegurança deixa de ser tratada como correspondência automática, sendo inserida em uma abordagem de análise de risco caso a caso. Nessa perspectiva, as medidas de contenção passam a ser definidas considerando as características dos agentes biológicos, a situação epidemiológica, o contexto de uso, as vias potenciais de exposição, as características da instalação, os procedimentos operacionais e a robustez do sistema de gestão, deslocando o enfoque de um modelo rígido para uma aplicação proporcional e contextualizada (WHO, 2020a; WHO, 2020b; ISO, 2019b).

2.2.3 Medidas adicionais definidas por avaliação de risco

No Brasil, a Portaria GM/MS nº 3.398, de 7 de dezembro de 2021, consolida a Classificação de Risco dos Agentes Biológicos, atualizando listagens anteriores e distribuindo agentes em grupos de risco à luz de critérios alinhados às referências internacionais, com ênfase na proteção da saúde humana e incluindo agentes zoonóticos relevantes (Brasil, 2021). Embora voltada prioritariamente à saúde humana, essa referência normativa é útil para orientar requisitos de biossegurança em instalações que manipulam agentes de interesse veterinário, incluindo unidades produtoras de imunobiológicos, desde que articulada a avaliações específicas de cenário epidemiológico, vias de exposição e espécies-alvo.

No escopo desta tese, a classificação vigente é tomada como marco técnico de referência, articulada às diretrizes internacionais e aos requisitos nacionais para produtos biológicos veterinários, servindo de base para discutir a adequação das medidas de biossegurança e para interpretar, em perspectiva de análise de risco, os achados de fiscalização oficial em estabelecimentos fabricantes.

No campo da defesa agropecuária, destaca-se a criação da Comissão Permanente

de Gestão de Riscos Biológicos, Biossegurança e Bioproteção em Laboratórios Agropecuários (COMBioLAB), instituída pela Portaria SDA/MAPA nº 1.004, de 7 de fevereiro de 2024, com a finalidade de assessorar tecnicamente a Secretaria de Defesa Agropecuária na análise de instalações, procedimentos e requisitos aplicáveis a estruturas que manipulam agentes biológicos de interesse em saúde animal e vegetal (Brasil, 2024). A COMBioLAB representa um avanço na institucionalização da gestão de risco biológico no setor, com alinhamento a referências como WHO, WOAAH e ISO 35001:2019, esta última recentemente traduzida e publicada como norma brasileira (NBR) pela Associação Brasileira de Normas Técnicas - ABNT, o que reforça seu caráter de referência técnica voluntária, demandando contextualização nacional (WHO, 2020a; WOAAH, 2021; ISO, 2019b).

Em complemento, a Portaria MCTI nº 9.278, de 28 de julho de 2025, instituiu o Grupo de Trabalho da Política Nacional de Biossegurança e Bioproteção (GT PNBB MCTI), com a finalidade de elaborar proposta para implementação da Política Nacional de Biossegurança e Bioproteção, em articulação com as diretrizes estabelecidas pelo Grupo de Trabalho interministerial coordenado pelo Gabinete de Segurança Institucional da Presidência da República - GSI/PR (BRASIL, 2025). A iniciativa sinaliza retomada e atualização da agenda nacional integrada, criando um ambiente institucional favorável à harmonização de princípios e requisitos aplicáveis a diferentes instâncias que manipulam agentes biológicos, incluindo, potencialmente, os estabelecimentos fabricantes de produtos biológicos veterinários.

2.3 Evolução e lacunas na produção científica sobre biossegurança e bioproteção em saúde animal

Métodos bibliométricos e análises de redes científicas têm sido cada vez mais empregados em distintas áreas do conhecimento para descrever a organização da produção científica, identificar núcleos temáticos, mapear redes de colaboração e evidenciar lacunas de pesquisa. Essas abordagens permitem ir além da leitura narrativa tradicional, oferecendo uma visão estruturada de como determinados campos se consolidam, se fragmentam ou incorporam novos conceitos no decorrer do tempo. Nesse contexto, o software VOSviewer, desenvolvido por van Eck e Waltman (2014), destaca-se pela capacidade de construção/visualização de mapas de coocorrência de termos, coautoria e cocitação, possibilitando a identificação de comunidades temáticas e relações entre autores, instituições e conceitos. De forma complementar, o pacote Bibliometrix, proposto por Aria e Cuccurullo (2017) para uso em linguagem R, oferece um ambiente integrado para importação, depuração, padronização e análise de grandes volumes de registros bibliográficos, favorecendo a transparência

metodológica e reprodutibilidade. Zupic e Čater (2015) reforçaram o papel dessas ferramentas como suporte metodológico consistente para estudos de mapeamento científico.

No campo da biossegurança e da bioproteção, a literatura internacional reúne documentos normativos e orientadores, produzidos por organizações como FAO (2007), WHO (2020), WOAHA (2021) e grupos técnicos especializados (Sandia National Laboratories, 2019), sobre gestão de risco biológico, contenção laboratorial, bioproteção e uso dual. Ainda assim, o emprego de análises bibliométricas e de redes para examinar, de modo sistemático, como esses conceitos têm sido apropriados na produção científica permanece limitado. Os estudos existentes tendem a concentrar-se em recortes amplos — como biossegurança em saúde humana, segurança em laboratórios de alta contenção ou vigilância de agentes prioritários — sem um foco específico nas interfaces entre biossegurança e bioproteção em saúde animal, nem na realidade regulatória e institucional de países com forte setor agropecuário. Temas centrais para a defesa agropecuária, como a bioproteção em estabelecimentos veterinários, o risco de uso dual de agentes de interesse pecuário, a ciberbiosegurança aplicada a dados e sistemas laboratoriais e as particularidades de doenças transfronteiriças de alto impacto, são pouco explorados em análises quantitativas estruturadas da literatura.

O Decreto nº 9.573, de 22 de novembro de 2018, que instituiu a Política Nacional de Segurança de Infraestruturas Críticas (PNSIC) no Brasil, define “infraestruturas críticas” como “instalações, serviços, bens e sistemas cuja interrupção ou destruição, total ou parcial, provoque sério impacto social, ambiental, econômico, político, internacional ou à segurança do Estado e da sociedade” (Brasil, 2018). Embora o decreto não explicita setores ou atividades específicas, seus critérios são materiais e funcionais, o que permite análises de enquadramento a partir do impacto potencial da atividade.

Nesse sentido, há argumentos técnicos consistentes para considerar que estabelecimentos fabricantes de produtos biológicos veterinários se enquadram nesse conceito. Mafrá (2020), ao analisar unidades industriais privadas dedicadas à produção de vacinas contra a febre aftosa, identificou-as como instalações de nível de biossegurança animal 4 (NB-4A) — segundo a nomenclatura vigente à época — caracterizadas por elevada contenção biológica e por seu papel estratégico na defesa sanitária animal. Na Tabela 3 de sua obra, o autor relaciona empresas fiscalizadas pelo MAPA responsáveis por operar estruturas NB-4A voltadas à produção de vacinas, reforçando a centralidade dessas unidades na proteção zoossanitária dos rebanhos brasileiros.

Além das fábricas historicamente voltadas à produção de vacinas contra a febre

aftosa, outras plantas industriais, como unidades produtoras de vacinas contra a raiva de carnívoros e herbívoros e de imunógenos contra a brucelose bovina (cepas B19 e RB51), também apresentam características que as aproximam desse enquadramento. Tais estabelecimentos manipulam agentes biológicos de relevância epidemiológica, sustentam programas nacionais de controle de zoonoses e contribuem diretamente para a segurança zoossanitária dos rebanhos e dos produtos de origem animal.

A interrupção dessas atividades teria impactos diretos sobre a vigilância epidemiológica, a prevenção de zoonoses, a sanidade de rebanhos e plantéis e a estabilidade do comércio agropecuário. Esses efeitos, como escape de agentes infecciosos sensíveis e a disseminação de doenças, além do âmbito econômico, alcançam dimensões sanitárias e estratégicas relevantes para o Estado, bem como questões relacionadas a governança e ao atendimento pelo Brasil de demandas comerciais internacionais.

Cumprе reconhecer, contudo, que o cenário sanitário brasileiro evoluiu nos últimos anos. Em 2024, a WOAII reconheceu todas as unidades federativas do Brasil como livres de febre aftosa sem vacinação, após a última campanha nacional realizada em abril de 2024 e considerando que o último foco da doença no país ocorreu em 2006, no Paraná. Nesse novo contexto, algumas dessas fábricas privadas deixaram de produzir vacinas contra a febre aftosa, mantendo apenas amostras virais sob custódia, armazenadas em ultrafreezers, para fins de biossegurança, preservação de capacidade técnica instalada e eventual resposta emergencial.

Ainda assim, a natureza sensível dos agentes biológicos manipulados, a relevância estratégica dos imunógenos envolvidos e a possibilidade de reintrodução ou emergência de doenças sustentam a permanência dessas unidades como estruturas de alta relevância estratégica. Dessa forma, mesmo na ausência de designação normativa expressa, a literatura especializada e a análise funcional dessas instalações oferecem elementos técnicos que podem permitir seu enquadramento como infraestruturas críticas do Estado brasileiro, à luz dos critérios estabelecidos pela Política Nacional de Segurança de Infraestruturas Críticas.

Também se observa escassez de estudos que abordem biossegurança e bioproteção relacionados a exigências normativas e práticas de fiscalização em estabelecimentos fabricantes de produtos biológicos veterinários. Em geral, a discussão sobre tais estabelecimentos aparece diluída em textos mais amplos sobre laboratórios ou programas sanitários, sem tratamento específico da sua relevância como infraestruturas críticas para a saúde animal e para a prevenção de eventos acidentais ou intencionais envolvendo agentes biológicos.

Diante desse cenário, esta tese adota uma abordagem bibliométrica dirigida, detalhada em capítulo próprio, utilizando dados extraídos da base Scopus, processamento no Bibliometrix e analisados por meio do VOSviewer, com um recorte construído para capturar a interface entre biossegurança, bioproteção, ameaças emergentes, saúde animal e produtos biológicos veterinários. Buscou-se mapear a organização temática desse campo, identificar termos e eixos emergentes relevantes para a realidade regulatória e de fiscalização, e evidenciar vazios conceituais e geográficos. Até onde foi possível identificar nas bases consultadas, não foram encontrados estudos que combinem, de forma articulada, análise bibliométrica, revisão normativa e exploração de dados oficiais de fiscalização aplicados a estabelecimentos fabricantes de produtos biológicos veterinários, o que confere caráter inédito à presente pesquisa.

Estudos em laboratórios veterinários de países de renda média-baixa descrevem desafios recorrentes à implementação de biossegurança e bioproteção — financiamento intermitente, manutenção de infraestrutura crítica, padronização de procedimentos, gestão de resíduos e capacitação —, com achados convergentes no Sudeste Asiático e na África Ocidental, indicando barreiras operacionais que se repetem em diferentes contextos (Odetokun *et al.*, 2017; Siengsan-Lamont *et al.*, 2019). Como referência comparativa simples, a legislação da Tailândia integra biossegurança e bioproteção em um arranjo normativo relativamente tradicional (grupos de risco, qualificação mínima de pessoal e níveis de instalação), útil como exemplo de organização (Soisangwan, 2021). Por sua vez, relatos sobre redes nacionais e internacionais de NBS3/NBS4 mostraram que programas estruturados de treinamento (módulos teóricos, prática padronizada, mentoria e certificação periódica) e a cooperação entre laboratórios contribuem para mitigar essas lacunas, padronizar rotinas e reconhecer competências (Huang *et al.*, 2019). Iniciativas pontuais em máxima contenção relatam padronização de rotinas e intercâmbio de experiências para manejo de animais, com foco em qualificação de pessoal e bem-estar (Pickering *et al.*, 2019).

A literatura também indicou transição de modelos prescritivos centrados em *checklists* de NB3 e rotinas operacionais (Zaki, 2010), para abordagens orientadas por análise de risco e por sistemas de gestão do risco biológico, conforme manuais e normas recentes (WHO, 2020; CDC/NIH, 2020; ISO, 2019b). Observa-se a consolidação de sistemas padronizados de gestão para laboratórios de biossegurança sob essa mesma lógica (Feng *et al.*, 2019), e a recorrência de requisitos organizacionais descritos em experiências europeias de NB3 (Pastorino *et al.*, 2017). Publicações voltadas aos laboratórios de alta contenção acrescentam a ênfase nos controles de engenharia — desenvolvimento, qualificação e

manutenção de equipamentos de contenção e proteção — como eixo na gestão do risco e da cultura de segurança (Zhang *et al.*, 2020). De modo convergente, revisões metodológicas sobre análise de risco biológico em atividades laboratoriais recomendaram combinar a análise por tarefa com estratificação em faixas de risco e, quando pertinente, etapas quantitativas, favorecendo a padronização de métricas simples e comparáveis para inspeções e auditorias (Burzoni *et al.*, 2020).

2.4 Normativas Internacionais

No plano internacional, o *Laboratory Biosafety Manual* (4^a ed.) da OMS consolidou a lógica de decisão por risco, orientando que a seleção de barreiras de contenção considere procedimento, cenário epidemiológico e capacidade instalada, e não uma correspondência automática de grau de risco do agente para nível de biossegurança. A ênfase está em sistemas de gestão do biorrisco, cultura de segurança e proporcionalidade — diretrizes diretamente aplicáveis aos fabricantes de produtos biológicos veterinários para justificar critérios técnicos de contenção e auditoria, em consonância com manuais técnicos que detalham a avaliação de risco com base em fatores como patogenicidade, vias de exposição e contexto operacional (WHO, 2020a; CFIA, 2016).

O FAO *Biosecurity Toolkit* (FAO, 2007) propõe uma abordagem estratégica e integrada da biossegurança, articulando saúde animal, saúde humana, saúde vegetal e segurança dos alimentos. O documento enfatizou a governança nacional da biossegurança, a análise e gestão de riscos, os sistemas de vigilância, a rastreabilidade, a preparação e resposta a emergências, bem como a coordenação interinstitucional necessária para enfrentar ameaças biológicas de forma integrada. Embora não se restrinja ao ambiente laboratorial, o *Toolkit* reforça a necessidade de alinhamento entre requisitos técnicos, fiscalização oficial, monitoramento contínuo e gestão de riscos ao longo das cadeias produtivas.

A *World Organisation for Animal Health* (WOAH) estabeleceu, no *Manual of Diagnostic Tests and Vaccines for Terrestrial Animals*, capítulos específicos sobre gestão de laboratórios veterinários, produção de vacinas e requisitos mínimos de qualidade e biossegurança, incluindo orientações sobre organização, infraestrutura, procedimentos e qualificação de pessoal em unidades de diagnóstico e de fabricação de imunobiológicos (WOAH, 2024). Esses textos destacaram a responsabilidade dos laboratórios e fabricantes como componentes essenciais dos serviços veterinários oficiais e da vigilância de doenças de importância transfronteiriça.

Guias técnicos produzidos por instituições como o Sandia National Laboratories,

contribuem com recomendações operacionais para avaliação de risco, desenho de barreiras de biossegurança, implantação de programas de bioproteção e sistemas de gestão integrados em laboratórios que manipulam agentes de maior risco, com foco na prevenção de desvios, perdas, furtos ou uso indevido de materiais biológicos (Sandia National Laboratories, 2019). Esses referenciais dialogam com normas como a ISO 35001:2019, que estabeleceu requisitos para sistemas de gestão de risco biológico em laboratórios e instalações correlatas, adotada amplamente como referência técnica internacional e não como norma nacional compulsória em muitos países (ISO, 2019b).

Em paralelo, a regulamentação norte-americana de *Select agents and toxins*, conduzida de forma conjunta pelo *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) e pelo *United States Department of Agriculture* (USDA), definiu listas de agentes e toxinas com potencial de alto impacto para saúde humana e animal, associadas a requisitos rigorosos de registro, controle de acesso, inventário e segurança física e da informação (CDC/USDA, 2024). Esse modelo ilustra como marcos específicos de Bioproteção podem operar em complemento às diretrizes gerais de biossegurança, especialmente no contexto de agentes de alto risco.

Revisões recentes de eventos zoonóticos evidenciaram a necessidade de modelos de biossegurança dinâmicos e proporcionais ao risco, que integrem vigilância, barreiras de contenção e gestão organizacional, em consonância com as diretrizes de WHO/WOAH/FAO (Liang *et al.*, 2022; FAO/WOAH/WHO, 2020). Esse mesmo raciocínio sustenta práticas baseadas em avaliação de risco, adaptativas e proporcionais, inclusive com a adoção de níveis de contenção mais elevados quando tecnicamente indicados (Blacksell *et al.*, 2025), sendo diretamente aplicável aos agentes de interesse veterinário e às instalações fabricantes de produtos biológicos veterinários.

Em consonância com esse arcabouço, referenciais metodológicos de avaliação de risco descreveram categorias de ameaça e cenários que historicamente incluem agentes biológicos de alta consequência — *Bacillus anthracis* (antraz), vírus da varíola, febre hemorrágica viral —, toxinas (ricina, toxina botulínica, enterotoxina B de *Staphylococcus*), micotoxinas (T-2 de *Fusarium*) e vetores sistêmicos contemporâneos, como ciberbiosegurança (proteção de sistemas e dados críticos) e agroterrorismo - uso intencional de agentes para afetar, no caso, a produção animal (USDA/FAS, 2023; USDA/FAS, 2025; ISO, 2019a; FAO, 2007; Biringer *et al.*, 2007).

Episódios ilustram a materialidade do risco. No surto de antraz em Sverdlovsk, 1979, análises posteriores indicaram escape acidental por aerossóis a partir de uma instalação militar, quando a distribuição dos casos acompanhou a direção dos ventos, evidenciando a

importância de governança de contenção, manutenção e transparência institucional (Meselson *et al.*, 1994). Análises mais recentes também descreveram o acidente de brucelose em Lanzhou, 2019, associado a emissões de aerossóis inadequadamente esterilizados de uma instalação biofarmacêutica, com milhares de expostos, o que reforça a necessidade de controles, contenção, procedimentos validados, manutenção e transparência na comunicação em operações com agentes de alto impacto (Pappas, 2022).

Tais documentos e lições demonstram a importância da identificação de perigos, a análise de vulnerabilidades e a priorização de controles com base em risco, sem prescrever procedimentos técnicos ou *layouts* rígidos (USDHS, 2011; Biringer *et al.*, 2007; ISO, 2019a).¹ Revisões que analisam pandemias sob a ótica do bioterrorismo reforçam essa leitura de ameaça deliberada e sua interseção com preparação para eventos, o que justifica a abordagem de bioproteção no contexto laboratorial e de cadeias de insumos biológicos (Tiwarý & Chakole, 2021).

De forma convergente, esses instrumentos internacionais enfatizaram: a centralidade da avaliação de risco biológico; a integração entre biossegurança e bioproteção; a necessidade de sistemas formais de gestão e auditoria e o reconhecimento de instalações que manipulam agentes de alto risco como infraestruturas críticas (WHO, 2020a; FAO, 2007; WOA, 2024; ISO, 2019a; ISO, 2019b). Em vários países, esses referenciais dialogam diretamente com políticas de segurança nacional, implementação de compromissos internacionais e mecanismos de análise de risco e inteligência estratégica, reforçando a importância de dados confiáveis e padronizados sobre conformidade, incidentes e vulnerabilidades (CDC/USDA, 2024; Sandia National Laboratories, 2019; Tiwarý & Chakole, 2021).

2.5 Marco Regulatório Brasileiro, Lacunas e Desafios

No contexto brasileiro, estudos recentes apontaram desafios estruturais e operacionais em laboratórios de alta e máxima contenção voltados à saúde animal, incluindo limitações na harmonização normativa, na infraestrutura e na integração institucional, evidenciando a necessidade de avanços para atender às demandas contemporâneas de biossegurança e bioproteção. Esses desafios tornam-se ainda mais relevantes considerando o papel estratégico desses laboratórios na vigilância sanitária e na produção de insumos biológicos, com implicações diretas para a saúde animal e a produção pecuária (Mendonça, *et al.*, 2025).

¹ A presente revisão utiliza tais referenciais apenas para fundamentar a abordagem de avaliação de risco; não abrange detalhes operacionais de resposta ou de manipulação de agentes.

A Lei nº 8.171, de 17 de janeiro de 1991, ao dispor sobre a Política Agrícola, estabeleceu a defesa sanitária animal como responsabilidade do poder público e como um dos fundamentos para a organização dos serviços oficiais de inspeção e vigilância (Brasil, 1991). Nesse marco mais amplo, se insere o Sistema Unificado de Atenção à Sanidade Agropecuária - SUASA, instituído pela Lei nº 9.712, de 20 de novembro de 1998, que alterou a lei acima e regulamentado pelo Decreto nº 5.741, de 30 de março de 2006, que organizou, em caráter sistêmico, as ações de vigilância e defesa sanitária animal e vegetal nas diferentes esferas federativas, sob a coordenação do Ministério da Agricultura e Pecuária (Brasil, 1998; 2006). Dentro desse arranjo, os estabelecimentos fabricantes de produtos biológicos veterinários constituem elos estratégicos da infraestrutura da defesa agropecuária, embora ainda pouco explorados como objeto específico de avaliação sistemática de risco e de desempenho regulatório.

No campo mais estrito da biossegurança, o principal marco legal específico é a Lei nº 11.105, de 24 de março de 2005, voltada para atividades com organismos geneticamente modificados e seus derivados, sem contemplar os riscos associados à manipulação de agentes biológicos convencionais empregados na produção de imunobiológicos veterinários (Brasil, 2005). A classificação de risco dos agentes biológicos encontra-se estabelecida pela Portaria GM/MS nº 3.398, de 7 de dezembro de 2021, que organizou microrganismos em grupos de risco alinhados as referências internacionais, com foco central na proteção da saúde humana e incluindo agentes zoonóticos, sem, no entanto, tratar de modo detalhado as especificidades da saúde animal (Brasil, 2021).

Para laboratórios que manipulam o vírus da febre aftosa, a Instrução Normativa SDA/MAPA nº 5, de 8 de fevereiro de 2012, estabeleceu requisitos de contenção mais rigorosos, reconhecendo o elevado impacto desse agente (Brasil, 2012). Complementarmente, a Portaria SDA nº 656, de 16 de setembro de 2022, autorizou, sob regime estrito, a importação, o transporte e o armazenamento de cepas do vírus da febre aftosa no país, condicionando a autorização: ao atendimento comprovado de requisitos de biossegurança e bioproteção; auditoria prévia e periódica das instalações; plano de contingência para hipótese de escape; protocolo de segurança biológica para transporte; rastreabilidade, identificação inequívoca e responsabilização de pessoal e possibilidade de cancelamento da autorização diante de falhas (Brasil, 2022a). O ato também revogou dispositivos da acima citada IN nº 5/2012 e remeteu aos manuais técnicos oficiais para detalhamento operacional. Essa lógica não se repete para outros agentes de alta consequência manipulados por fabricantes de imunobiológicos, com requisitos equivalentes de autorização, auditoria, rastreabilidade e contingência, como o vírus

da influenza avária de alta patogenicidade.

Fora essa exceção, o marco regulatório aplicável aos estabelecimentos fabricantes de produtos biológicos veterinários — em especial o Decreto-Lei nº 467, de 13 de fevereiro de 1969, o Decreto nº 5.053, de 22 de abril de 2004, a Instrução Normativa MAPA nº 13, de 3 de outubro de 2003 e o Ato nº 7, de 4 de setembro de 2006 — permanece ancorado em premissas técnico-sanitárias gerais, com ênfase em registro, boas práticas de fabricação — BPF e controles administrativos, sem incorporar de forma explícita e sistematizada elementos centrais das abordagens contemporâneas de biossegurança e bioproteção, como avaliação estruturada de risco, planos de contingência integrados, controle de acesso a áreas e materiais críticos, rastreabilidade detalhada e medidas específicas para prevenção de uso indevido (Brasil, 1969; 2003; 2004a; 2006).

Ainda assim, o próprio Decreto nº 5.053, de 22 de abril de 2004 prevê, no art. 11, a observância de BPF e de “regulamentos específicos (...) e de biossegurança” a serem definidos pelo Ministério da Agricultura e Pecuária, incluindo a exigência de meios que impeçam o escape de agentes infecciosos; e, no art. 14, estabeleceu condições adicionais para instalações, processos e controles oficiais, reforçando a possibilidade de requerer medidas de contenção, prevenção de contaminações e demais salvaguardas de biossegurança. Em outras palavras, há base normativa geral (arts. 11 e 14) para demandar biossegurança, mas falta regulamentação técnica aplicada que traduza essas previsões em requisitos operacionais passíveis de verificação. Não há legislação específica para agentes distintos do vírus da febre aftosa, tampouco os roteiros de inspeção atualmente preconizados para estabelecimentos de biológicos incorporam requisitos explícitos e verificáveis de biossegurança/bioproteção. Como consequência, aspectos relevantes de risco podem não ser capturados durante a fiscalização, dificultando checagem e priorização baseada em risco.

A ausência, nos instrumentos vigentes, de exigências claras sobre gestão de risco biológico, bioproteção, controle de acesso, rastreabilidade de materiais biológicos sensíveis e integração com planos de contingência pode impedir a padronização dos registros e reduzir a comparabilidade entre inspeções — sobre o desempenho dos estabelecimentos e entre estabelecimentos, ao longo do tempo. Como efeito, diminui-se o potencial de uso dos dados de fiscalização como estratégia para planejamento, priorização baseada em risco, prevenção de acidentes, mitigação de escapes acidentais e identificação de vulnerabilidades associadas a ameaças deliberadas. Consequentemente, a dimensão de biossegurança e bioproteção dos fabricantes de produtos biológicos veterinários não é tratada de forma plena sob a ótica de infraestruturas críticas para a saúde animal e para a governança de riscos biológicos sensíveis

— lacuna que justifica, nesta tese, a construção de ferramentas derivadas dos Termos de Fiscalização (ver Cap. 3).

No âmbito federal, a execução das ações de fiscalização em estabelecimentos fabricantes de produtos biológicos veterinários é atribuição do Ministério da Agricultura e Pecuária, exercida por ocupantes da carreira de auditor fiscal federal agropecuário, estruturada pela Lei nº 10.883, de 16 de junho de 2004 e normas posteriores (Brasil, 2004b). Esse enquadramento reforça o caráter oficial e técnico dos Termos de Fiscalização analisados nesta tese e sustenta seu uso como fonte legítima para a construção de ferramentas como indicadores de desempenho regulatório e de suporte à fiscalização baseada em risco.

Alguns avanços institucionais recentes indicaram maior atenção à gestão de riscos biológicos. A Portaria SDA/MAPA nº 1.004, de 7 de fevereiro de 2024, institui a Comissão Permanente de Gestão de Riscos Biológicos, Biossegurança e Bioproteção - COMBioLAB, com a finalidade de assessorar a Secretaria de Defesa Agropecuária na análise de instalações e na definição de requisitos técnicos aplicáveis a estruturas que manipulam agentes de interesse em saúde animal e vegetal (Brasil, 2024). No campo da ciência, tecnologia e inovação, a Portaria MCTI nº 9.278, de 28 de julho de 2025, criou o Grupo de Trabalho da Política Nacional de Biossegurança e Bioproteção (GT PNBB MCTI), encarregado de elaborar proposta para implementação de uma política nacional unificada na área (Brasil, 2025). Essas iniciativas sinalizam movimento de retomada e atualização da agenda nacional de biossegurança e bioproteção, com potencial de maior harmonização entre setores.

Ferramentas como a Joint Risk Assessment Operational Tool, desenvolvida conjuntamente por FAO, WOA e WHO (2020), oferecem referenciais operacionais para avaliações intersetoriais de risco voltadas as zoonoses prioritárias e ameaças transfronteiriças, articulando saúde animal, saúde humana e meio ambiente. A incorporação de princípios semelhantes à realidade brasileira pode fortalecer a integração entre autoridades setoriais e qualificar o uso das informações produzidas pelas ações de fiscalização em estabelecimentos fabricantes de produtos biológicos veterinários, aproximando a prática regulatória de abordagens baseadas em risco e de processos de inteligência sanitária e de segurança biológica.

Em síntese, observa-se um descompasso: enquanto o arcabouço brasileiro aplicável aos fabricantes de produtos biológicos veterinários ainda carece de requisitos explícitos e sistemáticos de biossegurança e bioproteção, experiências internacionais em laboratórios de contenção nível 3 consolidaram um núcleo de boas práticas organizacionais e

técnicas — cultura de segurança, qualificação de equipes, planos de contingência testados e governança — que orientam a gestão do risco biológico (Pastorino *et al.*, 2017). O contraste reforça a necessidade de incorporar, de forma inequívoca, tais elementos ao marco regulatório e às rotinas de fiscalização desses estabelecimentos, reconhecendo-os como infraestruturas críticas e alinhando a prática nacional a abordagens contemporâneas de gestão do biorrisco.

2.6 Implicações para a saúde animal e a pecuária

O Brasil manteve-se em 2025, entre os principais produtores mundiais de proteína animal, figura como o maior exportador global de carne bovina e um dos maiores exportadores de carnes de frango e suína, respondendo por parcela expressiva do comércio internacional desses produtos (USDA, 2025a; USDA, 2025b). A manutenção da condição sanitária e da confiança nos serviços veterinários oficiais constitui, portanto, requisito estratégico para o abastecimento interno, o acesso e a permanência em mercados externos e a credibilidade do país como fornecedor de produtos de origem animal. Nesse cenário, os estabelecimentos fabricantes de vacinas, soros, antígenos de diagnóstico e outros produtos biológicos veterinários assumem papel central, uma vez que fornecem insumos indispensáveis à prevenção, ao controle e à erradicação de doenças de impacto econômico, sanitário e zoonótico.

A atividade desses estabelecimentos envolve, frequentemente, a manipulação de agentes de alta patogenicidade, incluindo vírus e bactérias com potencial para causar doenças severas em animais e, em determinadas situações, em humanos. Falhas em biossegurança ou bioproteção nesses ambientes podem resultar em riscos ocupacionais, contaminações cruzadas — pontos amplamente discutidos na operação de laboratórios NB3, com ênfase em controles de engenharia, validação de barreiras e gestão operacional (Zaki, 2010) — além de escapes ambientais e comprometimento da eficácia/segurança de produtos (WHO, 2020a). A utilização de produtos não conformes podem ainda provocar eventos adversos - sofrimento, lesões ou mortes, falhas de proteção, impactando o bem-estar animal e a confiança em programas oficiais à luz dos padrões internacionais de qualidade e segurança para biológicos veterinários (WOAH, 2024), e da responsabilização do estabelecimento pelo sistema de autocontrole prevista na Lei nº 14.515/2022 (Brasil, 2022b).

Planos de contingência, sistemas de vigilância epidemiológica e estratégias de gestão de risco devem, portanto, contemplar explicitamente os fabricantes de produtos biológicos veterinários, integrando requisitos robustos de classificação de risco, rastreabilidade de materiais biológicos, auditorias internas e externas, controle de acesso, qualificação de pessoal e comunicação oportuna de incidentes. A Lei nº 14.515, de 29 de

dezembro de 2022, ao instituir o Programa de Autocontrole no âmbito da fiscalização agropecuária federal, ampliou a responsabilização dos estabelecimentos sujeitos à vigilância do MAPA, incluindo aqueles abrangidos pelo Decreto-Lei nº 467, de 13 de fevereiro de 1969, que regulou os produtos veterinários e seus estabelecimentos fabricantes (Brasil, 1969; 2022). A lei possui alcance transversal e reforça a obrigação de implementação de sistemas próprios de gestão da conformidade em todos os segmentos por ela regulados. Nesse sentido, sua lógica é convergente com a necessidade, no setor de produtos biológicos veterinários, de incorporar mecanismos estruturados de autocontrole que contemplem medidas de biossegurança, bioproteção e gestão de risco biológico alinhadas às melhores práticas internacionais.

No campo da pesquisa e desenvolvimento de imunógenos para agentes de alta consequência, evidências recentes em peste suína africana indicaram que o avanço de estratégias vacinais requer ambientes de P&D com requisitos elevados de biossegurança, condição essencial para assegurar a qualidade dos insumos, reduzir riscos operacionais e sustentar respostas efetivas de saúde animal (Guo *et al.*, 2025).

A literatura internacional demonstrou que falhas em biossegurança e bioproteção seguem ocorrendo em diferentes tipos de instalações, inclusive de elevada complexidade, o que justifica abordagens sistemáticas de gestão do biorrisco e monitoramento de não conformidades (Siengsan-Lamont & Blacksell, 2018; Blacksell *et al.*, 2024; Ayoub *et al.*, 2025). Casos como o surto de febre aftosa no Reino Unido, 2007 — associado a vulnerabilidades em instalações que manipulavam o vírus para pesquisa e produção de vacinas — ilustram a importância de alinhamento rigoroso entre requisitos técnicos, manutenção da infraestrutura, gestão de riscos, fiscalização efetiva e transparência institucional (Spratt, 2007; Cottam *et al.*, 2008).

Revisões focadas no uso de instalações de alta e máxima biocontenção no desenvolvimento e licenciamento de vacinas veterinárias para agentes de grupos de risco 3 e 4 destacaram desafios e oportunidades regulatórias, operacionais e econômicas, reforçando a interdependência entre governança de contenção, capacidade instalada e respostas de “Uma Só Saúde” para doenças animais transfronteiriças e zoonoses (Brake *et al.*, 2021).

Entre os exemplos mais emblemáticos de doenças transfronteiriças que evidenciam a interdependência entre vigilância epidemiológica, infraestrutura laboratorial e segurança na manipulação de agentes de alto risco, destaca-se a influenza aviária de alta patogenicidade - IAAP. Nas últimas décadas, ondas sucessivas de IAAP em diferentes regiões do mundo têm resultado em abates massivos de aves, perdas econômicas significativas e restrições comerciais, com detecções recorrentes em aves silvestres, domésticas, comerciais

e, mais recentemente, em mamíferos, o que reforça seu caráter de ameaça zoonótica e de segurança alimentar. Em consonância com diretrizes internacionais, recomenda-se que vírus de IAAP, sejam manipulados exclusivamente em instalações com requisitos elevados de contenção e biossegurança, equivalentes, no mínimo, a laboratórios de nível 3 com medidas reforçadas (Gangadharan *et al.*, 2013; CDC/NIH, 2020). Nesse contexto, laboratórios de diagnóstico, pesquisa e desenvolvimento que venham a manipular esses agentes, bem como eventuais estruturas responsáveis por ensaios ou preparação de materiais de referência, devem ser reconhecidos como infraestruturas críticas.

A conformidade regulatória em estabelecimentos fabricantes de produtos biológicos veterinários não se restringe à observância formal de requisitos administrativos ou de Boas Práticas de Fabricação. Envolve, também, a capacidade de prevenção, detecção e mitigação de riscos biológicos relevantes, em perspectiva de “Uma Só Saúde” e de segurança estratégica, o que justifica a adoção de instrumentos objetivos — como as ferramentas propostas nesta tese — para avaliar o desempenho regulatório desses estabelecimentos e qualificar a fiscalização baseada em risco.

No âmbito internacional, o Quadro Global para o Controle de Doenças Transfronteiriças dos Animais, voltado à Influenza Aviária de Alta Patogenicidade, período de 2024 a 2033, define como prioridades a avaliação de risco, a governança, o monitoramento e aprendizado, oferecendo referência para políticas e programas que envolvem insumos críticos, como produtos biológicos veterinários (FAO & WOA, 2025).

Importa destacar que esta tese não tem como foco principal a análise de aspectos ocupacionais individuais, a vigilância a campo e nem a avaliação detalhada de rotinas de laboratórios de diagnóstico clínico, embora reconheça sua relevância para a saúde animal. O recorte analítico concentra-se nos estabelecimentos fabricantes de produtos biológicos veterinários, considerados aqui como infraestruturas críticas, e na forma como o marco regulatório, as práticas de fiscalização oficial e as não conformidades registradas nos Termos de Fiscalização refletem — ou deixam de refletir — requisitos contemporâneos de biossegurança, bioproteção e gestão de risco biológico.

Conclui-se que a análise do arcabouço normativo relacionado à biossegurança e bioproteção em laboratórios de saúde animal evidencia avanços importante a stanto no âmbito internacional quanto no nacional. Entretanto, persistem lacunas associadas à atualização normativa, à integração entre instituições e ao alinhamento com diretrizes internacionais. Tais limitações podem comprometer a efetividade da gestão de risco biológico e gerar implicações relevantes para a saúde animal e a produção pecuária, reforçando a necessidade de

aprimoramento contínuo das estruturas regulatórias.

O presente estudo foi autorizado oficialmente pelo Ministério da Agricultura e Pecuária – MAPA.

REFERENCIAS

- ARIA, M.; CUCCURULLO, C. **Bibliometrix: An R-tool for comprehensive science mapping analysis**. *Journal of Informetrics*, v. 11, n. 4, p. 959–975, 2017. DOI: 10.1016/j.joi.2017.08.007.
- AYOUB, M. M.; RETNOWATI F. D; MALIHA, A.; ANJUM, R.; ABU-MADI, M.; ABDALLAH, A. M. **Laboratory-acquired infections in the Middle East and North Africa region: a systematic review of reported cases and biosafety gaps**. *Journal of Hospital Infection*, v. 166, p. 54–62, 2025. DOI: 10.1016/j.jhin.2025.09.010.
- BIRINGER, B. E.; MATALUCCI, R. V.; O’CONNOR, S. L. **Security Risk Assessment and Management: A Professional Practice Guide for Protecting Buildings and Infrastructures**. Hoboken: John Wiley & Sons, 2007. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1002/9780470168110.fmatter>
- BLACKSELL, S. D.; DHAWAN, S.; KUSUMOTO, M.; LE, K. K.; SUMMERMATTER, K.; O’KEEFE, J.; KOZLOVAC, J. P.; ALMUHAIRI, S. S.; SENDOW, I.; SCHEEL, C. M.; AHUMIBE, A.; MASUKU, Z. M.; BENNETT, A. M.; KOJIMA, K.; HARPER, D. R.; HAMILTON, K. **Laboratory-acquired infections and pathogen escapes worldwide between 2000 and 2021: a scoping review**. *The Lancet Microbe*, v. 5, n. 2, p. e194–e202, 2024. DOI: 10.1016/S2666-5247(23)00319-1.
- BLACKSELL, S. D.; LE, K. K.; GLEESON, L. J.; STENOS, J.; GRAVES, S. R.; DAY, N. P. J. **Assessing the evidence for effective biosafety risk management in Coxiella burnetii research**. *One Health*, Amsterdam, v. 21, p. 101159, 2025. DOI: 10.1016/j.onehlt.2025.101159.
- BRAKE, D. A.; KUHN, J. H.; MARSH, G. A.; BEER, M.; FINE, J. B. **Challenges and opportunities in the use of high and maximum biocontainment facilities in developing and licensing risk group 3 and risk group 4 agent veterinary vaccines**. *ILAR Journal*, v. 61, n. 1, p. 46–61, 2021. DOI: 10.1093/ilar/ilab004.
- BRASIL. Presidência da República. **Decreto-Lei nº 467, de 13 de fevereiro de 1969**. Dispõe sobre a fiscalização de produtos de uso veterinário e dos estabelecimentos que os fabriquem ou comercializem. *Diário Oficial da União*, Brasília, DF, 14 fev. 1969.
- BRASIL. Presidência da República. **Lei nº 8.171, de 17 de janeiro de 1991**. Dispõe sobre a Política Agrícola. *Diário Oficial da União*, Brasília, DF, 18 jan. 1991.
- BRASIL. Presidência da República. **Lei nº 9.712, de 20 de novembro de 1998**. Altera a Lei nº 8.171, de 17 de janeiro de 1991, acrescentando dispositivos referentes à defesa agropecuária. *Diário Oficial da União*, Brasília, DF, 21 nov. 1998.
- BRASIL. Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento. **Instrução Normativa nº 13, de 3 de outubro de 2003**. Aprova o Regulamento de Boas Práticas de Fabricação de Produtos de Uso Veterinário e Glossário. *Diário Oficial da União*, Brasília, DF, 6 out. 2003.

- BRASIL. Presidência da República. **Decreto nº 5.053, de 22 de abril de 2004**. Aprova o Regulamento da Fiscalização de Produtos de Uso Veterinário. *Diário Oficial da União*, Brasília, DF, 23 abr. 2004.
- BRASIL. Presidência da República. **Lei nº 10.883, de 16 de junho de 2004**. Reestrutura a remuneração e define as competências dos ocupantes dos cargos da Carreira de Fiscal Federal Agropecuário e dá outras providências. *Diário Oficial da União*, Brasília, DF, 17 jun. 2004.
- BRASIL. Presidência da República. **Lei nº 11.105, de 24 de março de 2005**. Regulamenta os incisos II, IV e V do § 1º do art. 225 da Constituição Federal, estabelece normas de segurança e fiscalização de atividades que envolvem organismos geneticamente modificados e dá outras providências. *Diário Oficial da União*, Brasília, DF, 25 mar. 2005.
- BRASIL. Presidência da República. **Decreto nº 5.741, de 30 de março de 2006**. Regulamenta os arts. 27-A, 28-A e 29-A da Lei nº 8.171, de 17 de janeiro de 1991, e organiza o Sistema Unificado de Atenção à Sanidade Agropecuária – Suasa. *Diário Oficial da União*, Brasília, DF, 31 mar. 2006.
- BRASIL. Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento. **Ato nº 7, de 4 de setembro de 2006**. Aprova o roteiro para inspeção de Boas Práticas de Fabricação em estabelecimentos de produtos veterinários biológicos. *Diário Oficial da União*, Brasília, DF, 5 set. 2006.
- BRASIL. Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento. **Instrução Normativa SDA/MAPA nº 5, de 28 de março de 2012**. Estabelece o Regulamento Técnico de biossegurança para manipulação do Vírus da Febre Aftosa – VFA. *Diário Oficial da União*, Brasília, DF, 29 mar. 2012.
- BRASIL. Presidência da República. Gabinete de Segurança Institucional. **Portaria GSI/PR nº 55, de 16 de julho de 2018**. Institui o Grupo de Trabalho de Biossegurança e Bioproteção – GT- BIO. *Diário Oficial da União*, Brasília, DF, 17 jul. 2018.
- BRASIL. Presidência da República. **Decreto nº 9.573, de 22 de novembro de 2018**. Institui a Política Nacional de Segurança de Infraestruturas Críticas – PNSIC. *Diário Oficial da União*, Brasília, DF, 23 nov. 2018.
- BRASIL. Ministério da Saúde. **Portaria GM/MS nº 3.398, de 30 de julho de 2021**. Aprova a Lista Nacional de Agentes Biológicos de Risco à Saúde Humana. *Diário Oficial da União*, Brasília, DF, 2 ago. 2021.
- BRASIL. Presidência da República. **Lei nº 14.515, de 29 de dezembro de 2022**. Institui o Programa de Autocontrole na cadeia produtiva de alimentos. *Diário Oficial da União*, Brasília, DF, 30 dez. 2022.
- BRASIL. Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento. Secretaria de Defesa Agropecuária. **Portaria SDA nº 656, de 16 de setembro de 2022**. Autoriza a importação, o transporte e o armazenamento de cepas de vírus da febre aftosa no país para produção, controle de qualidade, comercialização e exportação de produto de uso veterinário, antígenos ativos e inativados, bem como para realização de diagnóstico e pesquisa de interesse da

defesa sanitária animal. *Diário Oficial da União*, Brasília, DF, 20 set. 2022. Seção 1.

BRASIL. Ministério da Agricultura e Pecuária. Secretaria de Defesa Agropecuária. **Portaria SDA/MAPA nº 1.004, de 7 de fevereiro de 2024**. Institui a Comissão Permanente de Gestão de Riscos Biológicos, Biossegurança e Bioproteção (COMBioLAB), de caráter propositivo, para análise e avaliação de instalações que manipulem agentes biológicos e suas partes, vírus e príons de interesse em saúde animal e vegetal. *Diário Oficial da União*, Brasília, DF, 8 fev. 2024.

BRASIL. Ministério da Ciência, Tecnologia e Inovação. **Portaria MCTI nº 9.278, de 28 de julho de 2025**. Institui o Grupo de Trabalho da Política Nacional de Biossegurança e Bioproteção (GT PNBB MCTI), com a finalidade de propor texto para implementação da Política Nacional de Biossegurança e Bioproteção. *Diário Oficial da União*, Brasília, DF, 31 out. 2025.

BURZONI, S.; DUQUENNE, P.; MATER, G.; FERRARI, L. **Workplace biological risk assessment: review of existing and description of a comprehensive approach**. *Atmosphere*, Basel, v. 11, n. 7, p. 741, 2020. DOI: 10.3390/atmos11070741.

CANADIAN FOOD INSPECTION AGENCY - CFIA. **Canadian Biosafety Handbook**, 2nd ed. Ottawa: Canadian Food Inspection Agency, 2016. 366 p.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION; NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH - CDC/NIH. **Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories**, 6th ed. Washington, DC: U.S. Department of Health and Human Services, 2020. Disponível em: https://www.cdc.gov/labs/pdf/SF__19_308133-A_BMBL6_00-BOOK-WEB-final-3.pdf

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION; U.S. DEPARTMENT OF AGRICULTURE - CDC/USDA. **Select Agents and Toxins List**. Centers for Disease Control and Prevention / United States Department of Agriculture. 2024. Disponível em: <https://www.selectagents.gov>. Acesso em: 21 out. 2025.

COTTAM, E. M.; WADSWORTH, J.; SHAW, A. E.; ROWLANDS, R. J.; GOATLEY, L.; MAAN, S.; MAAN, N. S.; MERTENS, P. P. C.; EBERT, K.; LI, Y.; RYAN, E. D.; JULEFF, N.; FERRIS, N. P.; WILESMITH, J. W.; HAYDON, D. T.; KING, D. P.; PATON, D. J.; KNOWLES, N. J. **Transmission pathways of foot-and-mouth disease virus in the United Kingdom in 2007**. *PLoS Pathogens*, San Francisco, v. 4, n. 4, e1000050, 2008. DOI: 10.1371/journal.ppat.1000050

FENG, W.; MA, H.; DENG, A.; ZHANG, C.; ZHANG, Y. **Studies on developing a safe-management standard system for Chinese biosafety laboratories**. *Journal of Biosafety and Biosecurity*, v. 1, p. 39–45, 2019. DOI: 10.1016/j.jobb.2018.12.007.

FOOD AND AGRICULTURE ORGANIZATION OF THE UNITED NATIONS - FAO. **Biosecurity Toolkit**. Rome: FAO, 2007.

FOOD AND AGRICULTURE ORGANIZATION OF THE UNITED NATIONS; WORLD ORGANISATION FOR ANIMAL HEALTH; WORLD HEALTH ORGANIZATION - FAO; WOA; WHO – **Joint Risk Assessment Operational Tool: An aid for joint risk assessment and prioritization of zoonotic diseases**. Rome: FAO, 2020.

FOOD AND AGRICULTURE ORGANIZATION OF THE UNITED NATIONS; WORLD ORGANISATION FOR ANIMAL HEALTH. **Global Strategy for the Prevention and Control of High Pathogenicity Avian Influenza (2024–2033) – Achieving sustainable, resilient poultry production systems.** Rome: FAO, 2025. DOI: 10.4060/cd3840en

GANGADHARAN, D.; SMITH, J.; WEYANT, R. **Biosafety recommendations for work with influenza viruses containing a hemagglutinin from the A/goose/Guangdong/1/96 lineage.** *MMWR. Recommendations and Reports*, v. 62, n. RR-06, p. 1–7, 28 jun. 2013. Disponível em: <<https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr6206a1.htm>>

GUO, S.; RU, Y.; ZHANG, H.; XUE, J.; LIU, H.; MEN, D.; CUI, Z.; SHEN, C.; TIAN, H.; MA, C.; GONG, J.; XU, J.; WANG, D.; GONG, R.; ZHANG, X.; RONG, H.; WANG, Y.-Y.; LIU, .C.; DAI, Z.; TAO, S.; DENG, J.; ZHENG, H.; LI, F.; ZHANG, X.-E. **An African swine fever virus-specific antibody reactome reveals antigens as potential candidates for vaccine development.** *Journal of Virology*, 2025. DOI: 10.1128/jvi.00478-25.

HUANG, Y.; HUANG, J.; XIA, H.; SHI, Y.; MA, H.; YUAN, Z. **Networking for training Level 3/4 biosafety laboratory staff.** *Journal of Biosafety and Biosecurity*, v. 1, p. 46–49, 2019. DOI: 10.1016/j.jobbb.2018.12.004.

INTERNATIONAL ORGANIZATION FOR STANDARDIZATION. **ISO 31010:2019 — Risk management — Risk assessment techniques.** Geneva: ISO, 2019.

INTERNATIONAL ORGANIZATION FOR STANDARDIZATION. **ISO 35001:2019 – Biorisk management for laboratories and other related organisations.** Geneva: ISO, 2019.

LIANG, C.; QIAN, J.; LIU, L. **Biological characteristics, biosafety prevention and control strategies for the 2022 multi-country outbreak of monkeypox.** *Biosafety and Health*, 2022. DOI: 10.1016/j.bshealth.2022.11.001.

LIU, C.; TAN, C.-K.; FANG, Y.-S.; LOK, T.-S. **The security risk assessment methodology.** *Procedia Engineering*, v. 43, p. 600–609, 2012. *International Symposium on Safety Science and Engineering in China (ISSSE-2012)*. DOI: 10.1016/j.proeng.2012.08.106.

MAFRA, C.L. **Pensando uma infraestrutura estratégica nacional: o laboratório NB-4 brasileiro.** Rio de Janeiro: INCT-EM, 2020. 72 p. ISBN 978-65-990359-8-2. Disponível em: https://bvsmis.saude.gov.br/bvs/publicacoes/construindo_politica_nacional_biosseguranca_bioprotecao.pdf

MENDONÇA, A.R., SANTOS, J.L., ANDRADE, A.F., SILVA, A.R. **Comparison of Brazilian High- and Maximum-Containment Veterinary Laboratories: Challenges for the 21st Century.** *Health Security*, v. 23, n. 2, p. 85–98, 2025. DOI: 10.1089/apb.2023.0005.

MESELSON, M.; GUILLEMIN, J.; HUGH-JONES, M.; LANGMUIR, A.; POPOVA, I.; SHELOKOV, A.; YAMPOLSKAYA, O. **The Sverdlovsk anthrax outbreak of 1979.** *Science*, v. 266, n. 5188, p. 1202–1208, 1994. DOI: 10.1126/science.7973702.

- ODETOKUN, I. A.; JAGUN-JUBRIL, A. T.; ONOJA, B. A.; WUNGAK, Y. S.; RAUFU, I. A.; CHEN, J. C. **Status of laboratory biosafety and biosecurity in veterinary research facilities in Nigeria.** *Safety and Health at Work*, Seoul, v. 8, n. 1, p. 49–58, 2017. DOI: 10.1016/j.shaw.2016.08.002.
- ORGANIZAÇÃO DOS ESTADOS AMERICANOS – OEA. Organization of American States (OAS) / Inter-American Committee against Terrorism (CICTE). **Strengthening Biosafety and Biosecurity in Latin America: A Summary of the Main Results.** Washington, DC: OAS, 2024.
- PAPPAS, G. **The Lanzhou *Brucella* Leak: The Largest Laboratory Accident in the History of Infectious Diseases?** *Clinical Infectious Diseases*, Oxford, v. 75, n. 10, p. 1845–1847, 2022. DOI: 10.1093/cid/ciac463.
- PASTORINO, B.; DE LAMBALLERIE, X.; CHARREL, R. **Biosafety and biosecurity in European containment level 3 laboratories: focus on French recent progress and essential requirements.** *Frontiers in Public Health*, v. 5, p. 121, 2017. DOI: 10.3389/fpubh.2017.00121.
- PICKERING, B. S.; SPENGLER, J. R.; SHADABI, E.; DALZIEL, A. E.; LAUTNER, E. A.; SILVA, P. **The Biosafety Level 4 Zoonotic Laboratory Network (BSL4ZNet): report of a workshop on live animal handling.** *Antiviral Research*, v. 172, p. 104640, 2019. DOI: 10.1016/j.antiviral.2019.104640.
- SANDIA NATIONAL LABORATORIES. **Laboratory biosafety and biosecurity risk assessment technical guidance document.** Albuquerque, NM: Sandia National Laboratories, 2019. Disponível em: <https://sgp.fas.org/othergov/dtra/biosafety.pdf>. Acesso em: 21 out. 2025.
- SIENGSAANAN-LAMONT, J.; BLACKSELL, S. D. **A review of laboratory-acquired infections in the Asia-Pacific: understanding risk and the need for improved biosafety for veterinary and zoonotic diseases.** *Tropical Medicine and Infectious Disease*, v. 3, n. 2, p. 36, 2018. DOI: 10.3390/tropicalmed3020036
- SIENGSAANAN-LAMONT, J.; KAMOLSIRIPICHAIPORN, S.; RUANCHAIMUN, S.; PATCHIMASIRI, T.; JONGRAKWATTANA, B.; BLACKSELL, S. D. **Biosafety and biosecurity challenges facing veterinary diagnostic laboratories in lower-middle income countries in Southeast Asia: a case study of Thailand.** *Applied Biosafety: Journal of ABSA International*, v. 24, n. 4, p. 220–230, 2019. DOI: 10.1177/1535676019869771.
- SOISANGWAN, P. **Biosafety and biosecurity law in Thailand: From legislation to practice.** *Journal of Biosafety and Biosecurity*, v. 3, p. 91–98, 2021. DOI: 10.1016/j.jobbs.2021.08.006.
- SPRATT, B. **Independent review of the safety of UK facilities handling foot and mouth disease virus.** London: [s.n.], 2007. Relatório independente encomendado pelo Governo do Reino Unido após o surto de febre aftosa de 2007. Disponível em: < https://www.b-safe.ch/downloads/spratt_final.pdf >.
- TIWARY, S.; CHAKOLE, S. **A review of pandemics from the viewpoint of bioterrorism.**

Bioscience Biotechnology Research Communications, v. 14, n. 6 (Special Issue), p. 237–241, 2021. DOI: 10.21786/bbrc/14.6.49.

UNITED NATIONS. **Report of the 2020 Meeting of States Parties to the Convention on the Prohibition of the Development, Production and Stockpiling of Bacteriological (Biological) and Toxin Weapons and on Their Destruction**. New York: United Nations, 2021. Disponível em: <https://docs.un.org/en/BWC/msp/2020/7>

UNITED STATES DEPARTMENT OF AGRICULTURE - FOREIGN AGRICULTURAL SERVICE. FAS – USDA. **Livestock and products annual: Brazil**. Washington, D.C., 2023.

UNITED STATES DEPARTMENT OF AGRICULTURE - FOREIGN AGRICULTURAL SERVICE. FAS – USDA. **Livestock and products annual: Brazil**. Washington, D.C., 2024.

UNITED STATES DEPARTMENT OF AGRICULTURE. FOREIGN AGRICULTURAL SERVICE - FAS - USDA. **Brazil: Livestock and Products Semi-annual**. Brasília, 2025. (Relatório BR2025-0004).

UNITED STATES DEPARTMENT OF AGRICULTURE. FOREIGN AGRICULTURAL SERVICE - FAS – USDA. **Brazil: Livestock and Products Annual. Brasília, 2025**. (Relatório BR2025-0024).

UNITED STATES DEPARTMENT OF AGRICULTURE. FOREIGN AGRICULTURAL SERVICE - FAS – USDA. **Brazil: Poultry and Products Annual**. Brasília, 2025. (Relatório BR2025-0038).

UNITED STATES DEPARTMENT OF HOMELAND SECURITY – DHS. **Reference Manual to Mitigate Potential Terrorist Attacks Against Buildings**. FEMA-426 / BIPS-06, 2nd ed. Washington, DC: Department of Homeland Security, 2011. Disponível em: <https://www.fema.gov/sites/default/files/2020-08/fema426_0.pdf>

VAN ECK, N. J.; WALTMAN, L. **Visualizing bibliometric networks**. In: MOED, H. F. *et al.* Measuring scholarly impact: methods and practice. Cham: Springer, 2014. p. 285–320. Disponível em: https://doi.org/10.1007/978-3-319-10377-8_13. Acesso em: 21 out. 2025.

WORLD HEALTH ORGANIZATION - WHO. **Laboratory Biosafety Manual**, 4th ed. Geneva: WHO, 2020.

WORLD HEALTH ORGANIZATION - WHO. **Risk assessment**. Geneva: World Health Organization; 2020. (Laboratory biosafety manual, fourth edition and associated monographs).

WORLD ORGANISATION FOR ANIMAL HEALTH - WOAH. **Terrestrial Manual: Biosafety and Biosecurity**. Paris: WOAH, 2021. Disponível em: <https://www.woah.org/en/what-we-do/standards/codes-and-manuals>. Acesso em: 20 out. 2025.

XU, Y.; WANG, G.; XU, M. **Biohazard levels and biosafety protection for *Mycobacterium***

tuberculosis strains with different virulence. *Biosafety and Health*, v. 2, n. 3, p. 135–141, 2020. DOI: 10.1016/j.bsheal.2020.04.001.

ZAKI, A. H. **Dual-use technologies and biosafety in BSL-3 laboratories: an ethical approach.** *Journal of Biosafety Research*, v. 4, n. 2, p. 75–82, 2010. DOI: doi:10.1016/j.ijantimicag.2010.06.026

ZAKI, A. N. **Biosafety and biosecurity measures: management of biosafety level 3 facilities.** *International Journal of Antimicrobial Agents*, v. 36, suppl., p. S70–S74, 2010. DOI: 10.1016/S0924-8579(10)70017-6.

ZHANG, Z.; WU, J.; HAO, L.; YI, Y.; QI, J. **Development of biosafety equipment for high containment laboratory and for personal protection in China.** *Biosafety and Health*, v. 2, n. 1, p. 12–17, 2020. DOI: 10.1016/j.bsheal.2019.12.008.

ZUPIC, I.; ČATER, T. **Bibliometric methods in management and organization.** *Organizational Research Methods*, v. 18, n. 3, p. 429–472, 2015. DOI: 10.1177/1094428114562629.

CAPÍTULO 2

(Artigo submetido à revista científica)

TÍTULO

Biossegurança Laboratorial e Bioproteção em Saúde Animal: Análise Bibliométrica com Apoio de Ferramentas Computacionais

1 RESUMO

Esta análise bibliométrica teve como objetivo mapear a literatura científica sobre biossegurança e bioproteção em laboratórios de saúde animal, com foco específico em animais de produção e contextos de relevância econômica. Foram analisados 202 artigos publicados entre 2005 e 2024, recuperados da base de dados Scopus com os termos "biosafety", "biosecurity" e "biocontainment", combinados com descritores laboratoriais. Os dados foram processados com as ferramentas Biblioshiny e VOSviewer, identificando tendências conceituais, redes de coautoria, padrões de citação e acoplamento bibliográfico. Os resultados indicaram crescimento contínuo da produção científica, tendo biossegurança, bioproteção e gestão de bioriscos como eixos centrais. Temas emergentes como biologia sintética, ciberbiossegurança e abordagens funcionais de avaliação de risco revelam desafios regulatórios diante de riscos em constante mudança. Estados Unidos, China e Reino Unido se destacaram como os países mais produtivos. Autores e instituições-chave foram identificados, bem como redes internacionais de colaboração científica. Apesar do aumento no número de publicações, observam-se lacunas no tratamento de patógenos e doenças de alto risco específicos da produção animal. O estudo sinaliza a necessidade de atualizações regulatórias, incentivo à colaboração interdisciplinar e adoção de abordagens funcionais para a governança da biossegurança diante de inovações biotecnológicas disruptivas.

Palavras-chave: Biossegurança; Bioproteção; Análise bibliométrica; Laboratório de saúde animal; Scopus; VOSviewer.

2 ABSTRACT

This bibliometric analysis aimed to map the scientific literature on biosafety and biosecurity in animal health laboratories, with a specific focus on production animals and contexts of economic relevance. A total of 202 articles published between 2005 and 2024 were analyzed, retrieved from the Scopus database with the terms "biosafety", "biosecurity" and "biocontainment", combined with laboratory descriptors. The data were processed with the Biblioshiny and VOSviewer tools, identifying conceptual trends, co-authorship networks,

citation patterns and bibliographic coupling. The results indicated continuous growth in scientific production, with biosafety, biosecurity and biorisk management as central axes. Emerging themes such as synthetic biology, cyberbiosecurity and functional frameworks reveal regulatory challenges in the face of changing risks. The United States, China and the United Kingdom stood out as the most productive countries. Key authors and institutions were identified, as well as international networks of scientific collaboration. Despite the increase in the number of publications, gaps are observed in the treatment of high-risk pathogens and diseases specific to animal production. The study indicates the need for regulatory updates, encouragement of interdisciplinary collaboration and adoption of functional approaches to biosafety governance in the face of disruptive biotechnological innovations.

Keywords: Biosafety; Biosecurity; Bibliometric analysis; Animal health laboratories; Scopus; VOSviewer.

3 INTRODUÇÃO

O escape de agentes biológicos infecciosos manipulados em laboratórios pode ter consequências severas, como ilustram episódios históricos de liberação acidental, como de anthrax, vírus da febre aftosa e de *Brucella*, com amplo impacto sanitário e geopolítico (Meselson *et al.*, 1994; Schley *et al.*, 2008; Pappas, 2022; Thompson *et al.*, 2022; Gaviria & Martin, 2023; Pavone *et al.*, 2024).

Na área da saúde animal, a manipulação de grandes volumes de patógenos para produção de vacinas, antígenos e kits diagnósticos exige atenção especial, dado o potencial zoonótico de muitos desses agentes, e seus impactos econômicos, sanitários e comerciais — especialmente para países com forte inserção no agronegócio. As projeções, segundo o USDA (2025) dão conta de que as exportações de carne bovina devem aumentar, com Brasil e Austrália liderando o crescimento e atingindo recordes históricos, impulsionados pela forte demanda global. Na carne de frango, projeta-se o maior crescimento entre as proteínas, devido a seu menor custo, beneficiando principalmente o Brasil, maior exportador mundial. Para a carne suína, o Brasil deve ampliar suas exportações, mas sem compensar a redução dos embarques pela União Europeia e Estados Unidos. A demanda estagnada da China forçará os exportadores a buscarem novos mercados na Ásia e América Latina.

A biossegurança e a bioproteção vêm assumindo papel estratégico nos regulamentos para contenção de riscos biológicos (Rydlova *et al.*, 2025). A Organização Mundial de Saúde Animal (WOAH, 2023a; 2023b) definiu biossegurança como o conjunto de práticas voltadas à prevenção de exposições acidentais, enquanto a bioproteção busca evitar

perdas, roubos e acessos não autorizados a materiais biológicos. Recentes surtos de febre aftosa com reintrodução da doença na Europa (WOAH, 2025a; 2005b) e de influenza aviária de alta patogenicidade nas Américas, reforçam a necessidade de vigilância contínua, ainda que tais eventos não estejam relacionados aos laboratórios. Esses episódios ilustram a persistência de riscos sanitários e a necessidade de ampliar o controle e a proteção sobre agentes de alta consequência.

Além dos patógenos clássicos, cresce a atenção internacional sobre vírus emergentes com potencial pandêmico, como o Nipah vírus, citado por McQuiston e colaboradores (2024) como um exemplo de agente altamente mutagênico, com capacidade de infectar múltiplas espécies e causar surtos de alta letalidade. Em 2024, o Nipah foi incluído pela WOAH em seu código de doenças, o que sinaliza o reconhecimento global do seu risco sanitário. Esse cenário demonstra a urgência de reforçar práticas de contenção e estratégias regulatórias adaptadas à crescente interface entre saúde animal, humana e ambiental.

A segurança biológica em ambientes laboratoriais é estruturada em níveis progressivos de contenção, denominados Níveis de Biossegurança (NBS), que variam de 1 a 4, conforme o grau de risco associado aos agentes manipulados. Essa classificação é estabelecida por órgãos como os Centros de Controle e Prevenção de Doenças dos Estados Unidos (CDC/NIH, 2020), e adotada internacionalmente pela Organização Mundial da Saúde (WHO, 2020). Cada nível define critérios específicos de infraestrutura, práticas operacionais, equipamentos de proteção individual (EPI) e sistemas de contenção, com o objetivo de proteger profissionais, o meio ambiente e a comunidade. No âmbito da saúde animal, os níveis de biossegurança também se aplicam aos laboratórios que lidam com o diagnóstico, pesquisa e produção de insumos visando o controle de doenças em animais. A contenção adequada de agentes zoonóticos é essencial para prevenir focos, proteger a saúde pública e manter a segurança das cadeias produtivas. Laboratórios veterinários devem seguir níveis de biossegurança compatíveis com os riscos envolvidos, conforme normas nacionais e orientações da Organização Mundial de Saúde Animal (WOAH, 2023a).

A avaliação de risco tem ganhado protagonismo em substituição às abordagens fixas de classificação por grupo de risco e nível de contenção. Publicações, incluindo organizações como a Organização Mundial de Saúde - OMS e a Organização Panamericana de Saúde - OPAS (WHO, 2020; OPAS, 2021; Blacksell *et al.*, 2023) recomendaram uma análise contextualizada, que leve em conta a situação epidemiológica regional, os procedimentos laboratoriais, a capacitação das equipes, entre outros parâmetros. Essa abordagem, mais flexível e baseada em evidências, permite melhor adequação de requisitos

técnicos sem comprometer a segurança — o que é fundamental para países com grande volume de produção agropecuária e desafios logísticos diversos.

A atuação dos serviços veterinários oficiais é essencial para articular regulação, fiscalização e resposta as emergências sanitárias. O histórico brasileiro, como no controle da peste suína africana (Moura *et al.*, 2010), demonstrou que o preparo técnico, o conhecimento tácito e a articulação entre as esferas pública e privada são cruciais para o sucesso de ações sanitárias. Ainda assim, persistem lacunas relacionadas à biossegurança laboratorial aplicada à produção de produtos biológicos veterinários, especialmente no contexto da prevenção, monitoramento e mitigação de riscos biológicos (de Melo *et al.*, 2014).

A análise bibliométrica é um método quantitativo da ciência da informação que utiliza dados bibliográficos, como citações, coautoria e coocorrência de termos, para descrever, avaliar e mapear a produção científica, permitindo identificar a estrutura intelectual, as relações entre pesquisas e a evolução de um determinado campo de conhecimento (Zupic & Čater, 2015). Nesse contexto, a bibliometria surge como ferramenta para mapear lacunas, identificar tendências e subsidiar políticas públicas. Por meio do software VOSviewer (van Eck & Waltman, 2010), é possível analisar redes de coautoria, cocitação e coocorrência de palavras-chave.

O presente estudo aplicou essa abordagem para examinar a produção científica sobre biossegurança e bioproteção em laboratórios voltados à saúde de animais de produção, no período de 2005 a 2024. Buscou-se identificar padrões temáticos, colaboração internacional e potenciais direções para fortalecer a regulamentação em diferentes contextos laboratoriais.

4 MATERIAL E MÉTODOS

4.1 Coleta de dados e critérios de busca

As publicações analisadas foram extraídas da base de dados Scopus (Elsevier), reconhecida por sua ampla cobertura multidisciplinar e padronização de metadados (Baas *et al.*, 2020), Web of Science e Pubmed, selecionadas pela relevância para estudos em biossegurança, saúde pública e produção animal. Visando captar a dinâmica da produção científica sobre biossegurança e bioproteção laboratorial na saúde animal ao longo das últimas duas décadas, adotou-se uma estratégia de busca voltada à interface entre animais de produção, saúde pública e agropecuária.

A busca foi conduzida em 8 de abril de 2025, utilizando os campos TITLE-ABS-

KEY com os seguintes critérios: documentos publicados entre 2005 e 2024, em inglês, do tipo artigo ou revisão finalizados, nas áreas de Medicina Veterinária, Medicina, Imunologia e Agricultura.

Os termos iniciais utilizados incluíram: Scopus: (TITLE-ABS-KEY ((biosafety OR biosecurity OR biocontainment) AND (laborator* OR "diagnostic center*" OR "research center*" OR "vaccine production*")) AND PUBYEAR > 2003 AND PUBYEAR < 2025 AND (LIMIT-TO (SUBJAREA,"VETE") OR LIMIT-TO (SUBJAREA,"MEDI") OR LIMIT-TO (SUBJAREA,"IMMU") OR LIMIT-TO (SUBJAREA,"AGRI")) AND (LIMIT-TO (DOCTYPE,"ar") OR LIMIT-TO (DOCTYPE,"re")) AND (LIMIT-TO (LANGUAGE,"English")) AND (LIMIT-TO (PUBSTAGE,"final"))).

PubMed: ("Biosafety"[Mesh] OR biosafety[tiab] OR "Biosecurity"[Mesh] OR biosecurity[tiab]) AND ("Laboratories"[Mesh] OR laboratory[tiab] OR "Diagnostic Techniques and Procedures"[Mesh] OR "Biological Products"[Mesh]) AND ("Animals"[Mesh] OR livestock[tiab] OR cattle[tiab] OR swine[tiab] OR poultry[tiab] OR "Animal Husbandry"[Mesh] OR "Food Animals"[tiab]) AND ("Zoonoses"[Mesh] OR zoonoses[tiab] OR "Animal Diseases"[Mesh] OR "Veterinary Medicine"[Mesh]) AND ("2005/01/01"[PDAT] : "2024/12/31"[PDAT]).

Web of Science: TS=((biosafety OR biosecurity OR biocontainment) AND (laborator* OR "diagnostic center*" OR "research center*" OR "vaccine production*") AND (livestock OR cattle OR poultry OR swine OR goat* OR sheep OR "farm animal*" OR "production animal*") AND (zoonose* OR zoonosi* OR (animal* AND diseas*) OR (zoonotic* AND pathogen*))). Refined by: Document Types: Article OR Review. Languages: English. Timespan: 2005–2024.

O total de documentos identificados nas três bases foi de 2.738 registros.

A triagem manual seguiu uma abordagem regulatória, priorizando estudos relevantes para a gestão de riscos biológicos em laboratórios voltados à saúde de animais de produção. Foram excluídos documentos com base no título e resumo, com texto completo não disponível, centrados exclusivamente em saúde humana, vegetal, ambiental, animais de companhia, silvestres ou de laboratório, bem como estudos sobre tratamento de doenças ou desenvolvimento de vacinas sem vínculo com práticas laboratoriais de contenção. O processo de seleção seguiu uma adaptação do protocolo PRISMA (Page *et al.*, 2021), com fluxograma ilustrativo do processo (Fig. 1), assegurando transparência e reprodutibilidade.

Após a consolidação dos resultados das três bases, foram removidos 52 registros duplicados ou inconsistentes, resultando em 2.686 registros para triagem.

A seleção dos artigos e a conferência dos critérios de elegibilidade foram revisadas por um segundo observador independente, sendo eventuais divergências discutidas até consenso.

Para avaliar a evolução do tema ao longo do tempo, foi aplicada a métrica de crescimento relativo proposta por McManus *et al.* (2023a; 2023b), que compara a proporção de artigos da área em relação ao total de artigos indexados nos anos extremos do período, conforme indicado abaixo:

Ratio = (número de artigos da área Veterinária em determinado ano / número total de artigos recuperados da base nesse mesmo ano). Crescimento relativo = Ratio_2024 / Ratio_2005.

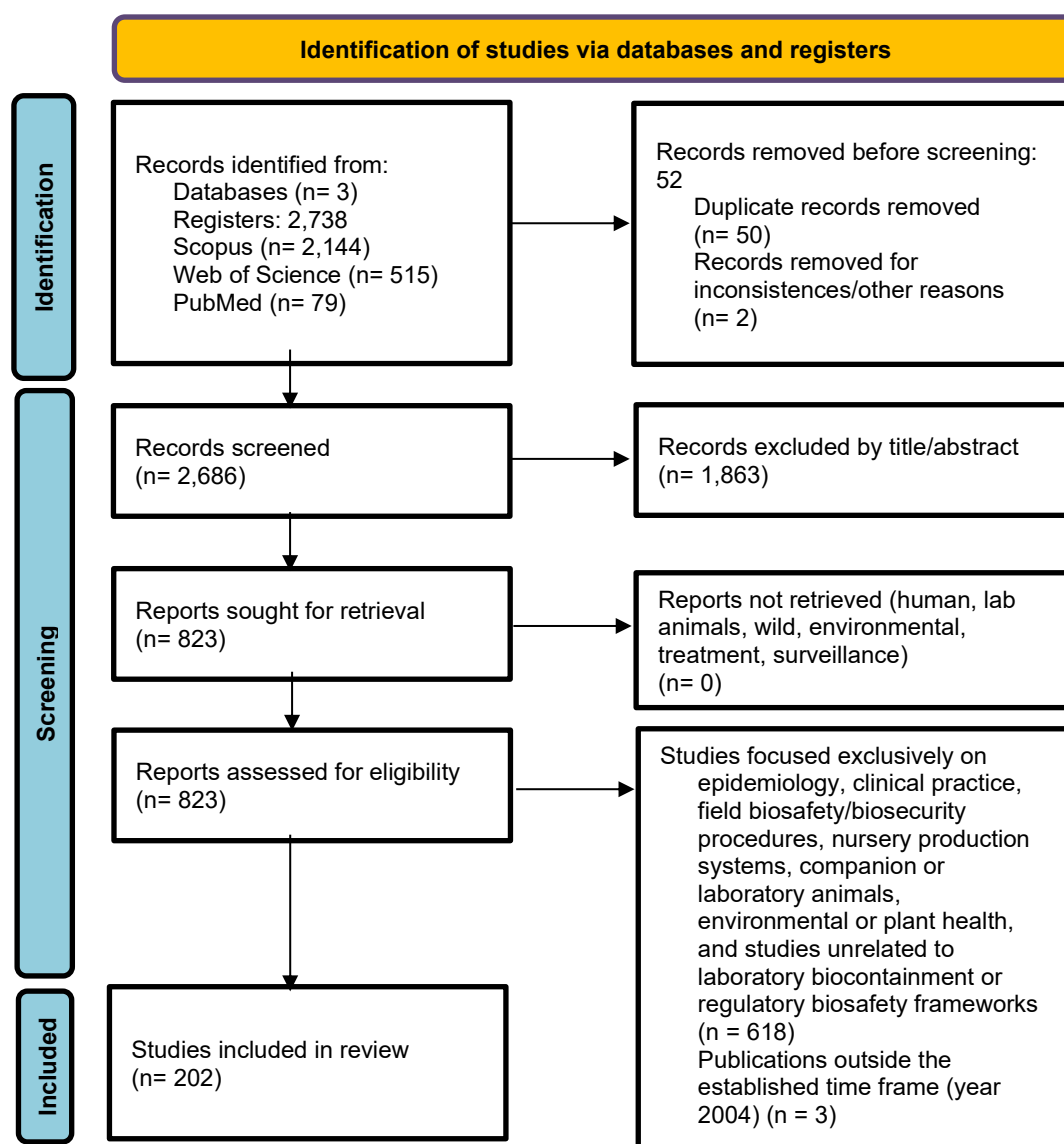


Fig. 1 Fluxograma PRISMA sobre processo de busca de referências

4.2 Ferramentas de análise bibliométrica para processamento e análise dos dados

Foram consultadas as bases de dados Scopus, Web of Science e PubMed para a identificação de publicações relevantes. Verificou-se elevada sobreposição de registros entre as plataformas, o que levou à adoção da base Scopus como fonte principal para a análise bibliométrica, em função de sua abrangência e da padronização dos metadados disponíveis para exportação e processamento.

Os dados bibliográficos foram exportados da Scopus em formato CSV e processados inicialmente no Microsoft Excel® (Versão 2406 Build 16.0.17726.20078). Em seguida, foram analisados com os softwares bibliométricos VOSviewer (versão 1.6.20) e Bibliometrix/Biblioshiny (versão 4.1), com base no ambiente R (versão 4.4.1) e RStudio (2024.12.1) (Microsoft, 2024).

O VOSviewer (van Eck & Waltman, 2023) foi utilizado para visualização de redes de coocorrência, coautoria, cocitação e acoplamento bibliográfico. O Biblioshiny (Aria & Cuccurullo, 2017) permitiu a análise de produção científica por palavras-chave, países, periódicos, autores e mapeamento temático. Foram empregadas tanto palavras-chave dos autores (*Author Keywords*), para captar termos emergentes, quanto descritores indexados (*Index Keywords*), para assegurar padronização semântica nos mapas conceituais.

Um círculo maior indica maior ocorrência de uma palavra-chave, países, autor, etc, de acordo com o Scopus. Se a cor da conexão entre as palavras for mais vibrante, a palavra/pesquisador/país é encontrada com mais frequência em diferentes documentos. Com conexões pequenas, a cor é mais transparente. No acoplamento bibliográfico, duas obras referenciam uma terceira obra em comum, enquanto a co-citação ocorre quando dois documentos recebem uma citação do mesmo terceiro documento. A análise de co-citação de autores fornece informações sobre como os autores, como especialistas em seus domínios, conectam ideias entre trabalhos publicados. Enquanto a co-citação de autores é relevante para os autores, o acoplamento bibliográfico é relevante para autores, instituições e países. (Chen *et al.*, 2001; Mas-Tur *et al.*, 2021; citados por McManus *et al.*, 2023).

As etapas de limpeza e normalização dos dados incluíram desambiguação de nomes e termos. A construção dos mapas seguiu os critérios de associação por força de ligação (*association strength*), com aplicação de limiares mínimos para inclusão de termos e nós nas redes bibliométricas, conforme metodologia de van Eck & Waltman (2010).

4.3 Uso de ferramentas de Inteligência Artificial

Ferramenta de Inteligência Artificial ChatGPT foi utilizada exclusivamente como apoio à organização textual e aprimoramento da linguagem, sempre sob supervisão humana. O autor manteve total responsabilidade pela análise, interpretação, conteúdo final e originalidade do trabalho (OPENAI, 2026).

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1 Resultados

5.1.1 Seleção dos documentos – Base de dados e Fluxograma PRISMA

A busca realizada na base Scopus resultou em 2.144 documentos publicados entre 2004 e 2024. Após a triagem por títulos e resumos, 321 registros foram excluídos por não atenderem aos critérios da pesquisa. Dos registros remanescentes, 632 não tiveram seus textos completos recuperados, estando disponíveis apenas na forma de resumo. Na avaliação de elegibilidade, 986 artigos foram excluídos, principalmente por tratarem exclusivamente de saúde humana, vegetal ou silvestre, ou por abordarem aspectos clínicos ou de campo desvinculados das práticas laboratoriais em saúde animal. Além disso, três registros referentes ao ano de 2004 foram removidos para garantir a análise de um período contínuo de 20 anos completos (2005–2024).

Ao final do processo, 202 artigos atenderam aos critérios de inclusão. A triagem foi conduzida manualmente com base em uma adaptação do protocolo PRISMA (Page *et al.*, 2021), priorizando estudos com potencial contribuição normativa para a gestão de riscos biológicos em laboratórios veterinários. O processo de seleção está ilustrado na Fig. 1.

5.1.2 Resultados Quantitativos da Produção Científica (*Biblioshiny*)

5.1.2.1 Principais informações e produção científica anual

Entre 2005 e 2024, observou-se um crescimento médio de 12,58% ao ano no volume de publicações relacionadas à biossegurança e bioproteção em laboratórios da saúde animal (Fig. 2 e Fig. 3). Esse aumento reflete a crescente atenção ao tema, especialmente após eventos de impacto global envolvendo agentes zoonóticos.

Para avaliar a evolução relativa da área de veterinária na base Scopus, foi aplicada a métrica proposta por McManus e colaboradores (2023), com base na fórmula: $\text{Ratio}_{\text{year}} = \Sigma \text{Number of papers in specific Area} / \Sigma \text{Number of papers in all Area} \rightarrow \text{Ratio}_{2024} / \text{Ratio}_{2005}$. Em 2005, o ratio foi de 0,10 (4 artigos em 38 totais); em 2024, subiu para 0,15 (20 em 136), resultando em valor relativo de crescimento de 1,5 — indicando avanço no interesse

pela área.

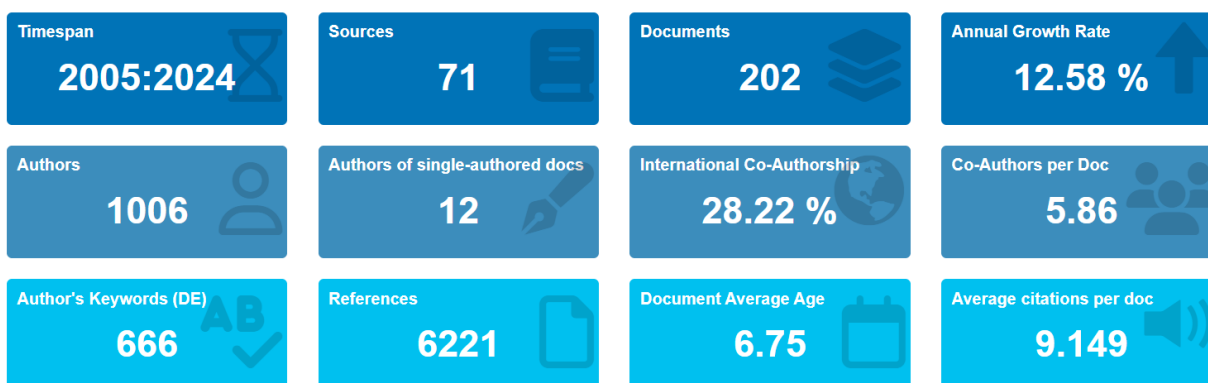


Fig. 2 Principais informações do conjunto de dados publicados

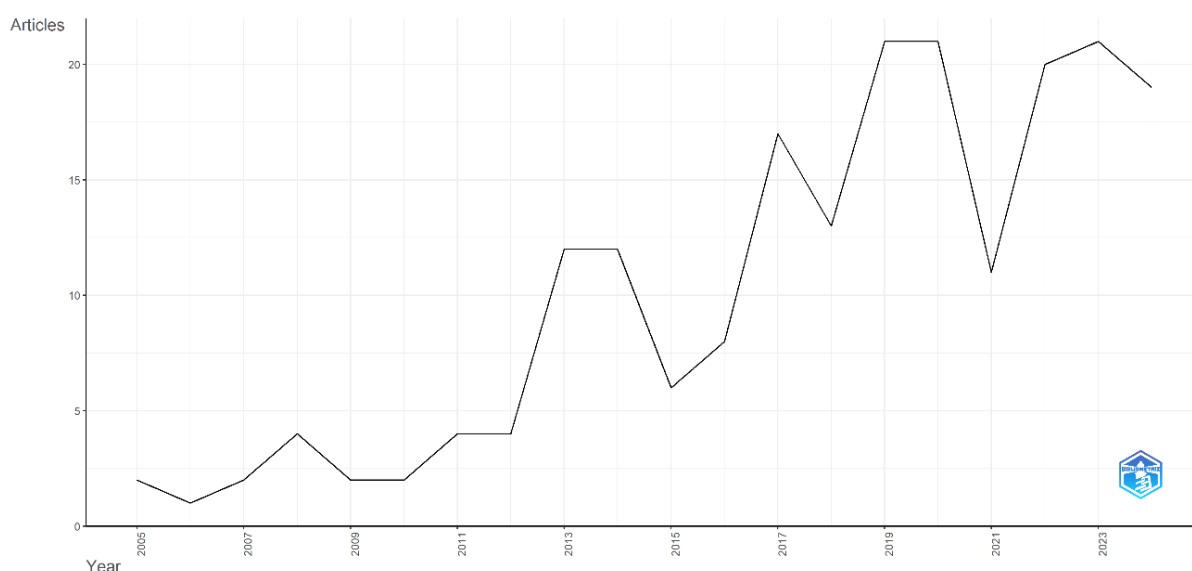


Fig. 3 Produção anual de autores

5.1.2.2 Fontes, Autoria, Instituições e Distribuição Geográfica

A produção analisada abrange 71 periódicos distintos. As fontes com maior número de publicações incluem *Applied Biosafety*, *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology* e *ILAR Journal of Biosafety and Biosecurity* (Fig. S1).

Dentre os 1.006 autores identificados, destacaram-se Blacksell (12 artigos), seguido por Kozlovac e Le com 8 cada (Fig. S2). A média de coautoria foi de 5,86 autores por artigo, refletindo o caráter colaborativo da produção (Fig. 2). A Tabela 1 apresenta os artigos mais citados, com destaque para o trabalho de De Graaf e colaboradores (2013) sobre métodos para diagnóstico de loque americana ou *American fowlbrood*, que lidera com 128 citações. Outros artigos abordaram biologia sintética, descontaminação, vigilância zoonótica e biossegurança em laboratórios NB3, evidenciando a diversidade metodológica e temática da

área.

Tabela 1. Artigos Mais Citados na Literatura sobre Biossegurança e Bioproteção em Laboratórios de Saúde Animal (2005–2024)

Authors	DOI	Year	Global Citations	Journal	Article Title
De Graaf D.C et al.	10.3896/IBRA.1.52.1.11	2013	128	Journal of Apicultural Research	Standard methods for American foulbrood research
Moe-Behrens G.H.G. et al.	10.3389/fmicb.2013.00005	2013	108	Frontiers in Microbiology	Preparing synthetic biology for the world
Burnett L.A.C. et al.	10.1002/9780471729259.mc01a01s13	2009	86	Current Protocols in Microbiology	Biosafety: Guidelines for working with pathogenic and infectious microorganisms
Dufour-Zavala L.	10.1637/8018-051007-Review	2008	74	Avian Diseases	Epizootiology of infectious laryngotracheitis and presentation of an industry control program
Rose L.J. et al.	10.1128/AEM.05377-11	2011	61	Applied and Environmental Microbiology	National validation study of a cellulose sponge wipe-processing method for use after sampling bacillus anthracis spores from surfaces
Rastogi V.K. et al.	10.1128/AEM.02592-08	2009	48	Applied and Environmental Microbiology	Quantitative method to determine sporicidal decontamination of building surfaces by gaseous fumigants, and issues related to laboratory-scale studies
Jefferson C. et al.	10.3389/fpubh.2014.00115	2014	47	Frontiers in Public Health	Synthetic biology and biosecurity: Challenging the "myths"
Djennad A. et al.	10.1186/s12879-019-3840-7	2019	45	BMC Infectious Diseases	Seasonality and the effects of weather on Campylobacter infections
Mori M. et al.	10.1089/vbz.2016.1958	2017	33	Vector-Borne and Zoonotic Diseases	Critical Aspects for Detection of Coxiella burnetii
Zaki A.N.	10.1016/j.jjantimicag.2010.06.026	2010	32	International Journal of Antimicrobial Agents	Biosafety and biosecurity measures: Management of biosafety level 3 facilities

As instituições mais produtivas incluem a *Mahidol University* (Tailândia), o *Centers for Disease Control and Prevention* - CDC e o *National Biodefense Analysis and Countermeasures Center* - NBACC, os dois últimos dos EUA, com forte presença de centros voltados à biodefesa, saúde pública e Medicina Veterinária (Fig. S3).

Em termos geográficos, os Estados Unidos apresentaram maior frequência de publicações (388), seguidos por China, Reino Unido, França e Alemanha. A Fig. 4 mostra o mapa de intensidade de cor, refletindo a concentração da produção científica.

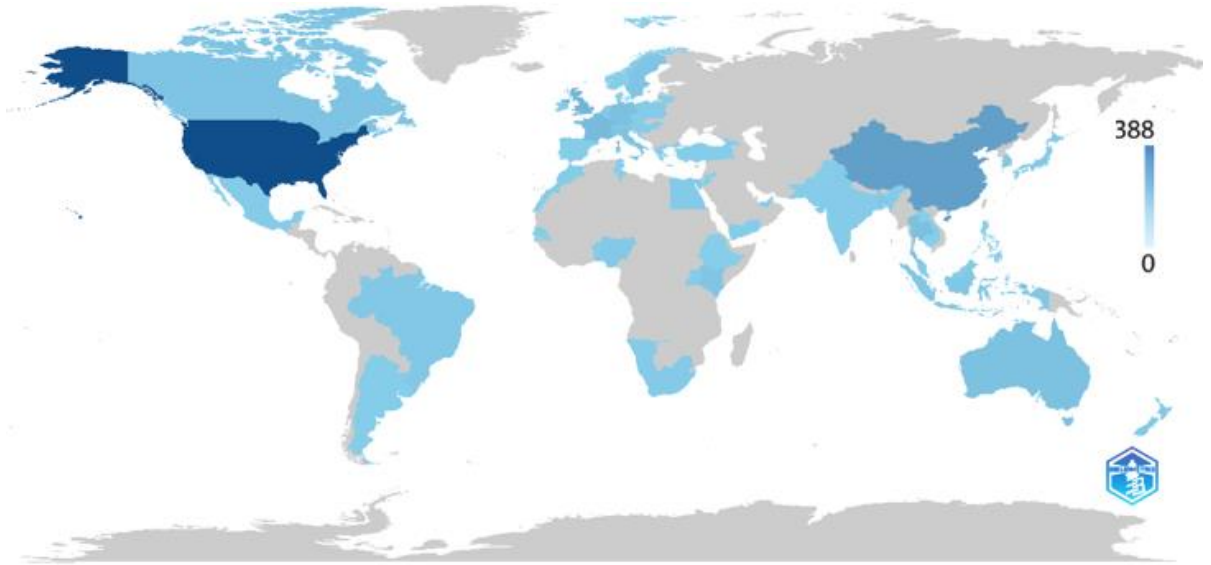


Fig. 4 Mapa de intensidade em função da distribuição geográfica da contribuição dos países por frequência de publicações

A rede internacional de colaboração (Fig. 5) indica que Brasil e França se destacaram por publicações em coautoria internacional (MCP), enquanto EUA, China e Canadá apresentaram predominância de publicações com autores de um único país (SCP).

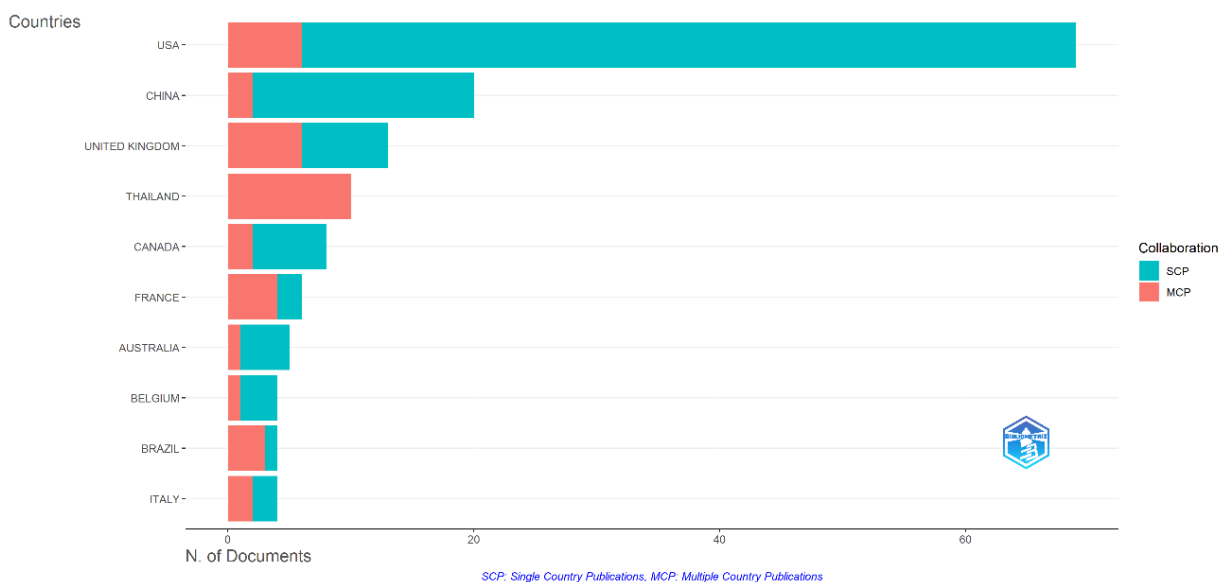


Fig. 5 Rede internacional de colaboração em publicações científicas

5.1.3 Análises de redes conceituais e de citação

As análises de rede foram conduzidas com base nos 202 documentos selecionados, utilizando o VOSviewer para examinar conexões em cinco dimensões: coautoria, coocorrência de palavras-chave, citação direta, acoplamento bibliográfico e cocitação. Os resultados estão sintetizados na Tabela 2, que apresenta os parâmetros quantitativos e qualitativos obtidos a partir da aplicação de critérios de corte para cada técnica.

Tabela 2. Parâmetros bibliométricos de publicações relacionadas à biossegurança ou bioproteção em laboratórios da área animal, no período de 2005 a 2024.

	Total	Minimum Documents	Number met threshold	With links	Clusters
Co-Authors	1005	2	76	24	3
Countries	62	5	17	17	4
Keywords	1493	5	91	91	4
Citation – Documents	202	5	104	104	103
Sources	71	5	8	8	7
Authors	1005	5	16	16	16
Countries	62	5	17	17	17
Bibliometric Coupling	202	5	104	58	10
Sources	71	5	8	8	3
Authors	1005	5	16	16	2
Countries	62	5	17	17	4
Co-citation – References*	6107	3	17	16	5
Sources*	2339	20	26	26	4
Authors	14710	10	39	37	6

VOSviewer highlights that *Scopus data may not have been harmonized*.

A análise de coautoria demonstrou que, embora 1.005 autores tenham contribuído com ao menos um artigo, apenas 76 atenderam ao critério de dois ou mais documentos. Dentre estes, 24 estavam interconectados, formando três clusters de colaboração. No nível institucional e geográfico, a coautoria entre países apresentou ampla conectividade: os 17 países com pelo menos cinco documentos estavam todos conectados entre si, organizados em quatro agrupamentos colaborativos. Essa configuração evidencia o caráter multinacional da produção científica no tema. O conjunto inicial compreendeu 1.006 autores identificados por meio do pacote Biblioshiny. Após a exportação dos dados e processamento no VOSviewer, foram considerados 1.005 autores na análise de rede, em função de procedimentos automáticos de normalização e consolidação de nomes realizados pelo software.

A coocorrência de palavras-chave, com 91 termos interligados por no mínimo cinco ocorrências, revelou uma estrutura semântica densa e coesa, com quatro agrupamentos temáticos bem definidos — detalhados na próxima seção (5.3.1). Isso indica o desenvolvimento de um vocabulário técnico compartilhado, essencial para a consolidação conceitual do campo.

As redes de citação mostraram que 104 artigos foram citados ao menos cinco vezes, e praticamente todos (103) mantêm ligações entre si. Essa densidade destaca a existência de um corpo bibliográfico influente e amplamente reconhecido. Resultados semelhantes foram observados na análise por periódicos, autores e países, evidenciando a presença de núcleos editoriais e acadêmicos consolidados.

O acoplamento bibliográfico — baseado na sobreposição de referências — identificou 104 documentos com conexões, dos quais 58 formaram uma rede coesa de 10

agrupamentos, indicando subáreas temáticas específicas. Periódicos e autores também apresentaram estruturação clara, reforçando a existência de escolas de pensamento ou abordagens metodológicas recorrentes.

A análise de co-citação de referências identificou 17 documentos citados conjuntamente ao menos três vezes, dos quais 16 apresentam conexões entre si, distribuídas em cinco clusters. O resultado indica a existência de um conjunto recorrente de referências que estrutura a produção científica na área.

Essas análises, combinadas, demonstram que a produção científica em biossegurança e bioproteção aplicada a laboratórios da saúde animal está estruturada em torno de núcleos colaborativos, conceituais e referenciais bem definidos.

5.1.3.1 Coocorrência de palavras-chave e evolução dos termos

A análise de coocorrência de palavras-chave (Fig. 6), conduzida no VOSviewer, revelou uma rede semântica densa e conceitualmente estruturada, representando os principais eixos temáticos da literatura científica sobre biossegurança e bioproteção laboratorial na saúde animal.

Antes da geração do mapa, foi aplicado um vocabulário controlado (*thesaurus*) para consolidar variações terminológicas e normalizar sinônimos, conforme descrito na Tabela Suplementar S11. Termos como *animals*, *animalia* e *nonhuman* foram unificados sob a forma “animal”. Por outro lado, termos como *chickens*, *pig* e *bovine* foram mantidos separadamente, por se referirem a espécies de produção relevantes para o contexto da biossegurança veterinária e apresentarem papéis distintos na literatura científica, especialmente em estudos de doenças infecciosas e estratégias de contenção de agentes.

Além disso, foram excluídos termos genéricos, como *article*, *biomedical research*, *blood*, *controlled study*, *cytopathogenic effect*, *drug efficacy*, *enzyme linked immunosorbent assay*, *female*, *genetics*, *hamster*, *human*, *immunology*, *mouse*, *polymerase chain reaction*, *review*, *sensitivity and specificity* e *unclassified drug*. A exclusão visou favorecer a identificação de relações temáticas específicas dentro do escopo da pesquisa.

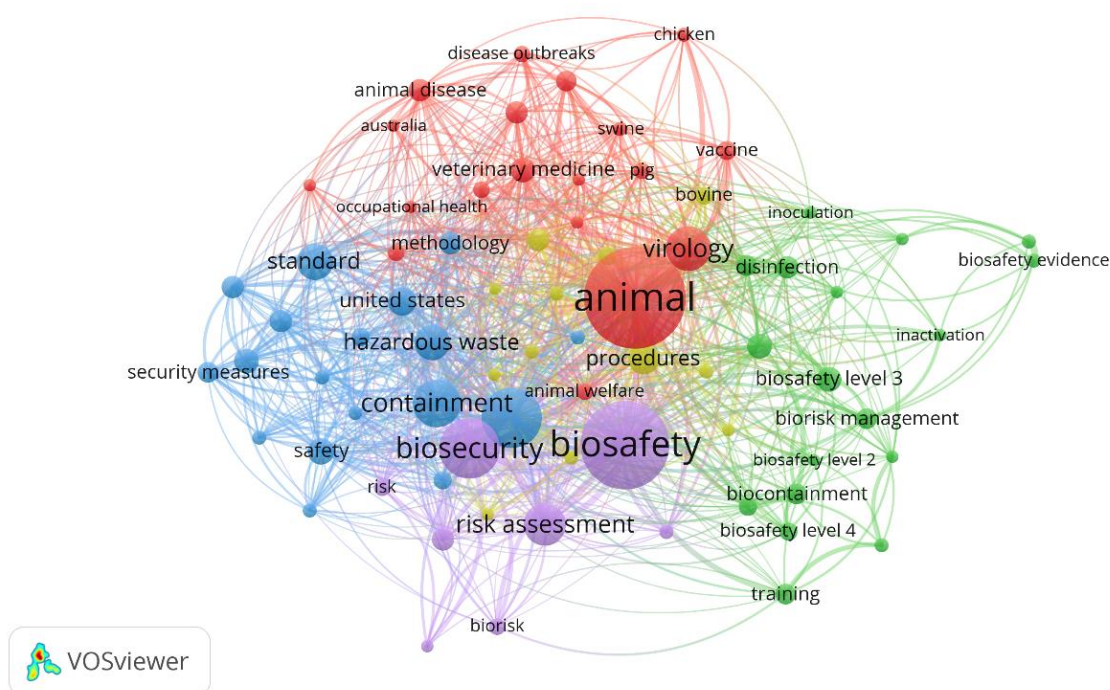


Fig. 6 Coocorrência de palavras-chave

Cinco agrupamentos temáticos principais emergiram da análise. Em destaque, o *cluster* roxo (núcleo regulatório-estratégico): *biosafety*, *biosecurity*, *risk assessment*, *biorisk*, *cyberbiosecurity*; *cluster* azul (infraestrutura e gestão institucional): *containment*, *hazardous waste*, *security measures*, *standard*, *safety*, *united states*; *cluster* verde (práticas laboratoriais e contenção biológica): *biosafety level 3*, *biosafety level 4*, *biocontainment*, *disinfection*, *inactivation*, *training*; *cluster* vermelho (sanidade animal e epidemiologia): *animal*, *virology*, *animal disease*, *bovine*, *chicken*, *pig*, *vaccine*; *cluster* amarelo (ciência veterinária e abordagem metodológica): *veterinary medicine*, *animal welfare*, *methodology*, *occupational health*, *procedures*.

Em vermelho, o termo *animal*, unificado semanticamente, assumiu posição central na rede, conectado a subtemas como *virology*, *animal welfare* e *procedures*. *Biosafety* e *biosecurity* se apresentaram como nós altamente conectados, articulando-se com múltiplos clusters.

Complementarmente, a Fig. 7 apresenta o *overlay visualization*, com codificação de cores baseada no ano médio de ocorrência dos termos. Os nós em azul escuro indicam termos mais antigos, enquanto os em amarelo representam termos mais recentes na literatura analisada.

Os termos com menor média temporal de publicação incluem *standard*, *methodology*, *hazardous waste*, *security measures* e *safety*, que aparecem com tonalidades azuladas. Esses termos estão associados a temas clássicos e consolidados da literatura em

biossegurança laboratorial.

Por outro lado, os termos mais recentes, com coloração amarela, incluem *biosafety evidence*, *inactivation*, *training* e *biorisk management*, indicando temas emergentes e maior diversificação das abordagens, especialmente a partir de 2020.

O termo *biosafety* apresenta coloração intermediária e posição central na rede, indicando uso contínuo ao longo do período analisado. Termos como *animal*, *biosecurity*, *laboratory* e *risk assessment* também se mantêm com média temporal intermediária, reforçando seu papel estável e transversal nas publicações analisadas.

Esta análise foi conduzida com base no conjunto ampliado de *all keywords*, incluindo tanto as palavras-chave atribuídas pelos autores quanto os termos indexados automaticamente pelas bases de dados, com aplicação de *thesaurus* para normalização terminológica. Ainda assim, alguns termos de relevância técnico-sanitária, como *equine influenza*, *emergency animal disease*, *avian influenza*, *African swine fever* e *foot-and-mouth disease*, embora presentes no conjunto inicial de dados e contemplados no processo de normalização, não atingiram os limiares mínimos de ocorrência ou conectividade definidos para a construção da rede, não sendo, portanto, representados como nós na visualização final do VOSviewer.

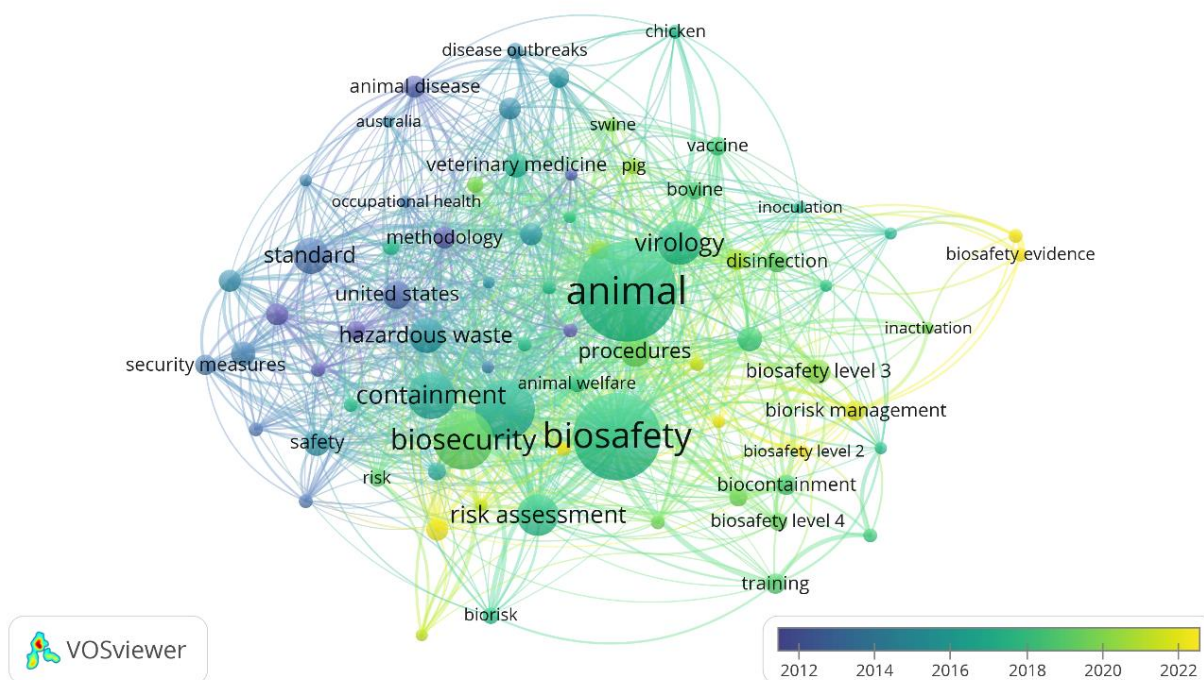


Fig. 7 Evolução de termos, baseada nas palavras-chave

Para reforçar essa leitura evolutiva, uma análise fatorial por correspondência múltipla (MCA) no Biblioshiny confirmou a organização em grandes eixos, destacando os blocos conceituais ligados à biossegurança e biocontenção, aos marcos regulatórios e agentes seletos, e aos temas emergentes como *cyberbiosecurity* e *risk management*. O mapa completo encontra-se na Fig. S4.

5.1.3.2 Mapa temático – centralidade e densidade

O mapa temático gerado no Biblioshiny posicionou os tópicos em quatro quadrantes com base em centralidade (relevância para o campo) e densidade (grau de desenvolvimento interno). No quadrante superior direito, temas motores como *biosafety* e *biosecurity* mostraram-se altamente centrais e consolidados. Já o quadrante inferior direito agrupou temas básicos com alto potencial de desenvolvimento, como *biorisk management*, *biocontainment* e *decontamination* (mapa disponível na Fig. S5).

No quadrante superior esquerdo, temas de nicho como *avian influenza virus*, *equine influenza* e *emergency animal disease* apresentaram especialização técnica, mas baixa conexão com o núcleo conceitual. No quadrante inferior esquerdo, *laboratory-acquired infections* e *Crimea-Congo hemorrhagic fever virus* surgem como tópicos emergentes ou em declínio, com baixa centralidade e densidade.

5.1.3.3 Evolução dos tópicos ao longo do tempo

A análise da evolução temática, conduzida com base nos *clusters* conceituais extraídos pelo Biblioshiny, comparou dois períodos: 2005–2019 e 2020–2024 (Fig. S6).

No primeiro intervalo, os tópicos centrais foram *biosafety*, *biosecurity*, *biorisk assessment*, *BSL-3*, *animal biosafety* e *bioterrorism*, organizados em núcleos conceituais relativamente independentes, indicando uma fase de construção conceitual e segmentação temática.

Já no segundo período, observou-se maior integração e maturidade conceitual. *Biosafety* tornou-se um eixo articulador de múltiplos temas — incluindo *biocontainment*, *biorisk management*, *containment* e *zoonoses* — refletindo o fortalecimento de abordagens normativas e multidisciplinares, especialmente após o contexto pandêmico.

5.1.3.4 Tendências emergentes recentes (*Trend Topics*)

A análise temporal dos termos mais frequentes nas palavras-chave dos autores, representada na Fig. 8, identificou o predomínio recente de termos como *biosafety*, *biosecurity*,

risk assessment, *training* e *biorisk*. Termos operacionais como *containment*, *disinfection*, *inactivation* e *decontamination* também permaneceram com alta frequência.

Além disso, surgiram tópicos com menor frequência, mas concentrados nos anos finais da série temporal, como *biosafety evidence*, *pathogen characteristics*, *nipah virus* e *animal biosafety*.

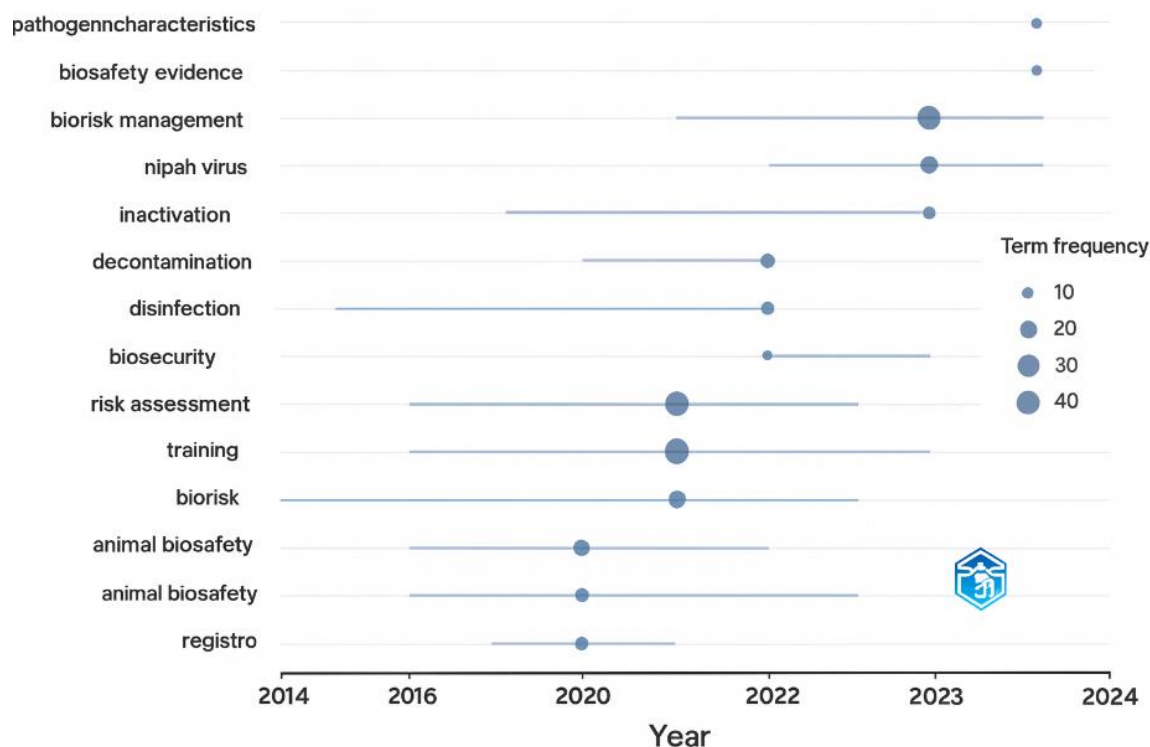


Fig. 8 Trend topics

5.1.3.5 Clusters de documentos por acoplamento bibliográfico

A análise de acoplamento bibliográfico identificou seis *clusters* principais entre os 202 documentos analisados. Os dois maiores agrupamentos concentram publicações relacionadas aos termos *biosafety*, *biosecurity* e *biorisk management*, indicando uma base referencial compartilhada sobre os fundamentos normativos e operacionais da área.

Outros *clusters* evidenciaram subtemas técnicos específicos, como *synthetic biology*, *ABSL-3*, *biodefense* e *biological select agents and toxins*. Também foi identificado um agrupamento periférico associado a tópicos como *aerosol* e *animal biosafety*.

A análise dos termos representativos de cada *cluster* revelou diferentes níveis de coesão temática. Tópicos como *synthetic biology*, *biosecurity* e *ABSL-3* apresentaram valores de confiança de 100%, indicando forte representatividade dentro de seus respectivos agrupamentos. Em contrapartida, termos como *biosafety* e *animal biosafety* apresentaram valores inferiores a 12%, sugerindo maior transversalidade e menor especificidade temática. O

gráfico de agrupamento com os valores de confidence foi incluído como material suplementar, conforme se observa na Fig. S7.

5.2 Discussão

5.2.1 Dinâmica da produção científica e contexto internacional

O crescimento da produção científica sobre biossegurança e bioproteção em laboratórios voltados à saúde animal entre 2005 e 2024 reflete o aumento global do interesse por estratégias de mitigação de riscos biológicos (Fig. 2 e Fig. 3). Observou-se um avanço significativo, com publicações anuais saltando de menos de cinco para mais de 20 a partir de 2019, especialmente após a pandemia de COVID-19, que reposicionou a biossegurança e a bioproteção como temas estratégicos nas agendas sanitária, científica e regulatória, reforçando os relatos de Rydlova *et al.* (2025) e de Winkler *et al.* (2025).

Os documentos concentram-se em periódicos especializados em contenção, estrutura laboratorial e gestão de riscos, com destaque para autores inseridos em redes colaborativas ou projetos institucionais vinculados a centros de controle de doenças e universidades de excelência. Tais autores e instituições são potenciais parceiros para iniciativas futuras de pesquisa, capacitação e revisão normativa.

A distribuição geográfica revelou predominância de países com forte tradição em saúde pública e segurança biológica (EUA, China, Reino Unido), sugerindo assimetrias globais. A presença de universidades com programas consolidados em medicina veterinária, microbiologia e epidemiologia reforça o caráter interdisciplinar do tema e sua interface com a saúde humana e ambiental.

Tecnologias digitais aplicadas à biossegurança e bioproteção, como automação laboratorial, *big data* e sensores remotos, ainda são pouco representadas na literatura. No entanto, tais inovações são cada vez mais cruciais para a rastreabilidade, o controle ambiental e a segurança física em laboratórios de alta contenção. Este achado vai ao encontro da análise de De Haro (2025), que defendeu o uso de agentes de inteligência artificial incorporada (*embodied AI*) para automatizar tarefas críticas de gestão de biorrisco — incluindo monitoramento, descontaminação e resposta a incidentes. Essa proposta possibilita a redução da exposição humana a patógenos de alto risco e amplia a eficiência operacional em ambientes NB3 e NB4, apontando para a consolidação de uma agenda emergente no campo da *cyberbiosecurity*.

Outra lacuna potencial refere-se ao manejo laboratorial de patógenos zoonóticos, como os vírus Ebola, SARS, influenza aviária e COVID-19. A ausência de discussões específicas pode estar relacionada aos critérios de exclusão adotados, mas evidencia a

importância de integrar a abordagem de “Uma Só Saúde” às práticas de biossegurança, conectando o ambiente laboratorial às estratégias globais de vigilância e resposta a emergências sanitárias. Nesse sentido, Winkler *et al.* (2025), corroboraram quanto à relevância de estruturas laboratoriais integradas para diagnóstico multiespécies, especialmente no contexto de doenças zoonóticas raras que exigem contenção em níveis elevados de biossegurança. Os autores ilustraram como a capacidade diagnóstica compartilhada pode ser estratégica em situações de emergência sanitária e ampliando o papel dos laboratórios veterinários na resposta a surtos e na vigilância intersetorial, reforçando a necessidade de normativas que contemplem modelos laboratoriais mais flexíveis e integrados.

Por fim, o uso de softwares e plataformas de análise foi identificado como ferramenta estratégica para subsidiar decisões regulatórias e ações de contingência, oferecendo suporte técnico para resposta rápida a surtos, mitigação de riscos e proteção da agropecuária e da segurança alimentar, assim como as utilizadas por Carvalho *et al.* (2011) e de Sá *et al.* (2018).

5.2.2 Colaboração e abordagem multidisciplinar

A média de 5,86 autores por publicação evidencia o caráter colaborativo da produção científica em biossegurança e bioproteção na saúde animal. As redes de coautoria revelaram forte participação de países do hemisfério norte — especialmente Estados Unidos, Europa Ocidental e Ásia —, com destaque para instituições acadêmicas, centros de controle de doenças, laboratórios de alta contenção e agências reguladoras. O padrão de colaboração entre autores apresentou forte concentração nos primeiros nós da rede, com os cinco autores mais produtivos respondendo por mais de 50% da conectividade total (Fig. S8), o que evidencia núcleos de alta produtividade em torno de centros consolidados de pesquisa.

A análise por tipo de colaboração mostrou que, enquanto países como EUA e China apresentam predominância de publicações com autores da mesma nacionalidade (SCP), outros como França, Bélgica, Brasil e Tailândia destacaram-se pelas colaborações multinacionais (MCP), refletindo inserção em consórcios e projetos multicêntricos. O caso da Tailândia é emblemático, com 100% das publicações oriundas de cooperação internacional. A rede de colaboração internacional, representada na Fig. S9, destaca Estados Unidos e Reino Unido como nós centrais, com conexões robustas com países da Europa Ocidental, Ásia e África, além da formação de sub-redes colaborativas regionais e participações periféricas de outros países como Brasil, China e Itália.

A Fig. S10 apresenta o gráfico de grau cumulativo da rede de colaboração internacional, evidenciando uma concentração significativa de colaborações em poucos países,

com queda acentuada na conectividade após os 15 primeiros nós. Esse padrão caracteriza uma estrutura de cauda longa, típica de redes científicas em áreas especializadas, como a biossegurança e bioproteção laboratorial. Nessa configuração, um pequeno número de países, incluindo os Centros de Controle e Prevenção de Doenças - CDC, universidades norte-americanas e centros asiáticos de alta especialização — atuam como núcleo central da colaboração global. A maior parte dos demais países apresenta grau de colaboração reduzido, compondo a cauda longa da rede, com contribuições mais pontuais ou isoladas. Esse cenário reflete a concentração de expertise e infraestrutura em poucos polos e reforça a necessidade de estratégias para promover colaborações mais distribuídas e inclusivas no campo da biossegurança laboratorial em saúde animal. Pelo ineditismo do presente estudo, não foram encontradas publicações anteriores que permitissem comparação mais detalhada sobre a evolução nesta esfera.

As equipes de pesquisa analisadas neste estudo refletiram a natureza interdisciplinar da área, integrando profissionais de medicina veterinária, microbiologia, virologia, engenharia, saúde pública e biossegurança militar. Essa diversidade é essencial para o desenvolvimento de tecnologias de contenção, protocolos de mitigação e, sobretudo, para a consolidação de marcos regulatórios que incorporem a complexidade dos riscos biológicos em laboratórios NB3 e NB4.

5.2.3 Temas centrais, lacunas e tendências emergentes

A análise das palavras-chave com base em *all keywords* revelou um núcleo conceitual bem definido na literatura sobre biossegurança e bioproteção laboratorial, centrado nos termos *biosafety*, *biosecurity*, *containment* e *biorisk management*. Esses conceitos estruturam a produção científica voltada à gestão de riscos biológicos em ambientes laboratoriais, especialmente na interface com a saúde animal. Observou-se também a presença consistente de termos como *risk assessment*, *standard*, *hazardous waste* e *laboratory*, compondo um eixo técnico-normativo consolidado.

A visualização por sobreposição temporal indicou uma transição progressiva do foco tradicional, centrado em aspectos de contenção e práticas consolidadas (como *standard*, *methodology*, *hazardous waste* e *security measures*), para temas mais recentes e abrangentes. Termos como *biosafety evidence*, *inactivation*, *training* e *biorisk management* apresentaram coloração amarela, refletindo maior frequência em publicações a partir de 2020. Esse movimento sugere uma ampliação temática, com ênfase em gestão integrada de riscos, capacitação técnica e adoção de práticas baseadas em evidências.

A presença de espécies de produção animal na rede, como *chicken*, *swine* e *bovine*, reforça o reconhecimento, na literatura, da importância de práticas de biossegurança diferenciadas por espécie, sobretudo no contexto da produção e da saúde animal. O termo *animal*, unificado no vocabulário controlado (Tabela Suplementar S11), figura como nó central da rede, conectado a subtemas como *vaccine*, *virology* e *animal welfare*.

A análise também evidenciou lacunas na representação de doenças transfronteiriças de alto impacto. Termos relevantes como *foot-and-mouth disease* (FMD), *avian influenza*, *African swine fever*, *equine influenza* e *emergency animal disease*, embora presentes no conjunto inicial de dados e contemplados no processo de normalização terminológica, não foram representados como nós na visualização final do VOSviewer, por não atingirem os limiares mínimos de ocorrência ou conectividade. Essa ausência pode refletir tanto o foco predominante da literatura em vigilância epidemiológica de campo excluída pela triagem adotada, quanto uma defasagem temporal entre a ocorrência dos surtos e a indexação dos estudos relacionados.

Essa interpretação é coerente com o contexto recente: eventos de alto impacto, como a reintrodução da febre aftosa na Europa em 2024 (WOAH, 2025a; 2025b), surgimento de dermatose nodular contagiosa e os surtos contínuos de influenza aviária H5N1 nos Estados Unidos desde 2022 (CDC, 2024), ainda não haviam sido plenamente refletidos na base Scopus no momento da coleta dos dados (abril de 2025). A ausência desses termos, portanto, não indica irrelevância, mas sim uma limitação temporária do processo de indexação científica.

Destaca-se a baixa presença do termo *bioprotection* como palavra-chave explícita na rede, em contraste com a centralidade de *biosafety* e *biosecurity*. Esse resultado sugere sua incorporação ao escopo de *biosecurity*, que, na literatura internacional, abrange aspectos relacionados à prevenção de uso indevido de agentes biológicos, controle de acesso, rastreabilidade e gestão de riscos intencionais. Essa interpretação é consistente com diretrizes internacionais, como o *Biosecurity Toolkit* da FAO (2007), o *Terrestrial Manual* da WOAH (2012) e o *Laboratory Biosafety Manual* (WHO, 2020), que enfatizam a integração entre *biosafety* e *biosecurity* na gestão de riscos biológicos, especialmente em instalações de alta contenção, onde riscos acidentais e intencionais são tratados de forma conjunta.

5.2.4 Ferramentas e bases de dados: transparência e reprodutibilidade

A análise foi baseada em dados extraídos da base Scopus, com foco em publicações relacionadas à biossegurança e bioproteção em laboratórios voltados à saúde de animais de produção. Os campos de busca TITLE-ABS-KEY foram combinados a filtros por

área temática e tipo de documento, garantindo alinhamento com os objetivos do estudo.

Foram utilizadas duas ferramentas complementares: o Bibliometrix/Biblioshiny (v4.1), para análise descritiva, temporal e temática com base em *Author Keywords*, e o VOSviewer (v1.6.20), para construção de redes conceituais baseadas em *Index Keywords*. As etapas de desambiguação de autores, normalização de termos e aplicação de critérios de força de associação (*association strength*) asseguraram consistência nas análises. Estudos anteriores, embora com escopos distintos, ilustram o potencial dessas abordagens. Carvalho *et al.* (2011) compararam métodos de georreferenciamento em propriedades rurais para fins sanitários, enquanto de Sá *et al.* (2018) aplicaram ferramentas digitais para mapear rotas de exportação de animais vivos no Brasil. Essas experiências reforçam o papel de ferramentas computacionais no apoio à vigilância em saúde animal e à gestão de riscos na saúde animal.

5.2.5 Limitações e implicações para a regulamentação

A análise evidenciou a utilização abrangente do termo *biosafety* na literatura, aplicado tanto ao contexto laboratorial quanto às atividades a campo, como vigilância epidemiológica e controle sanitário. Essa amplitude não configura inconsistência conceitual, mas reflete a diversidade de aplicações do termo na área da saúde animal. No entanto, essa sobreposição de contextos exigiu triagem manual criteriosa para delimitar o escopo específico da biossegurança laboratorial adotado neste estudo. Observou-se que muitos artigos classificados na área *Veterinary* concentram-se em vigilância epidemiológica ou controle sanitário em animais de produção, companhia, silvestres ou de laboratório, com limitada ênfase nas rotinas laboratoriais e nos procedimentos de contenção. Esse padrão indica uma predominância de abordagens voltadas à biossegurança a campo, em detrimento daquelas centradas em ambientes laboratoriais, evidenciando a menor consolidação de um corpo científico específico sobre biossegurança e bioproteção em laboratórios veterinários.

Nesse contexto, recomenda-se o uso de qualificadores que explicitem o escopo de aplicação, como biossegurança laboratorial e biossegurança a campo como forma de aprimorar a clareza terminológica e a delimitação conceitual na literatura.

A ausência de marcadores específicos na base Scopus para laboratórios de alta contenção ou para práticas de *biorisk management* limita análises automatizadas e evidencia a necessidade de aprimoramento das ferramentas de indexação científica. Embora tenham sido identificadas tendências relevantes, como o uso crescente de termos relacionados à biologia sintética, ciberbiossegurança e avaliação de risco, conceitos críticos como uso dual ainda aparecem de forma marginal na literatura indexada, mesmo sendo centrais em documentos

normativos internacionais e em marcos regulatórios contemporâneos. Zaki (2010), por exemplo, já destacava a importância da gestão integrada de biossegurança e bioproteção em laboratórios de nível 3, enfatizando a adoção de medidas específicas para mitigar riscos tanto intencionais quanto acidentais.

Nesse sentido, destaca-se o alerta de Mendonça e colaboradores (2025), que chamaram atenção para a falta de normas brasileiras específicas para bioproteção, riscos emergentes e uso dual de tecnologias. Apesar do tom contundente, o estudo evidenciou lacunas importantes em sistemas regulatórios nacionais e internacionais, especialmente frente ao avanço da engenharia genética e à necessidade de controlar o uso deliberado ou acidental de agentes patogênicos. Embora não constitua o foco deste estudo abordar casos específicos do Brasil, tais contribuições devem ser consideradas como parte do debate mais amplo sobre harmonização de requisitos mínimos para laboratórios de contenção.

Diante do exposto, evidencia-se a importância da adoção de práticas robustas de biossegurança e bioproteção em laboratórios voltados à saúde animal é essencial para garantir a proteção integrada da saúde humana, animal e ambiental. Essas medidas não apenas mitigam riscos e reduzem a probabilidade de surtos infecciosos, como também asseguram a integridade das atividades laboratoriais em contextos de produção de insumos, diagnóstico e pesquisa. Essa abordagem sistêmica e preventiva se apresenta como um pilar estratégico para a antecipação e a resposta a emergências sanitárias, sendo especialmente relevante em um cenário global de crescente preocupação com agentes biológicos de alto risco.

6 CONCLUSÕES

Os objetivos centrais deste estudo, considerando o mapeamento da produção científica relacionada à biossegurança e bioproteção em laboratórios voltados à saúde animal; a identificação dos principais autores, países, redes de colaboração, temas emergentes e a avaliação das implicações para a normatização técnico-regulatória, foram demonstrados. As análises permitiram compreender a evolução conceitual da área ao longo de duas décadas, bem como identificar os canais prioritários de divulgação científica, as lacunas existentes na literatura e os principais atores institucionais e geográficos envolvidos na construção do conhecimento.

Observou-se a ampliação dos enfoques e a crescente integração interdisciplinar, acompanhadas pelo surgimento de novos desafios regulatórios. Ao mesmo tempo, foram evidenciadas limitações relacionadas à indexação científica, à delimitação conceitual de termos-chave e à menor consolidação de estudos voltados especificamente à biossegurança e

bioproteção em ambientes laboratoriais veterinários. O uso combinado de Bibliometrix/Biblioshiny e VOSviewer permitiu detectar redes de colaboração, publicações de maior impacto e termos estruturantes, como *biosafety*, *biosecurity*, *biorisk management* e *cyberbiosecurity*. Apesar do crescimento do volume de publicações, observou-se sub-representação de agentes sanitários críticos como febre aftosa, influenza aviária e peste suína africana, o que sugere lacunas relevantes nas rotinas laboratoriais específicas para esses riscos.

Os achados reforçam a necessidade de atualização das normativas técnicas, especialmente frente ao avanço da biotecnologia. Recomenda-se a adoção de critérios funcionais na categorização de agentes biológicos, baseados em características que influenciam o risco, como transmissibilidade, estabilidade ambiental, virulência, facilidade de produção e disseminação, bem como o potencial de uso indevido. Essa abordagem, alinhada a proposições recentes de organismos como a RAND Corporation (Williams et al., 2025), busca superar limitações de modelos tradicionais baseados em listas fixas de agentes, ao priorizar a avaliação dinâmica de risco conforme o contexto de uso e as propriedades biológicas relevantes, especialmente em um cenário de rápidas transformações tecnológicas.

O desequilíbrio geográfico na produção científica — com predomínio de países da América do Norte, Europa Ocidental e Ásia evidencia desigualdades estruturais e reforça a importância da cooperação internacional. Autores como Blacksell, Kozlovac e Bennett despontam como lideranças ativas, e periódicos especializados, como *Applied Biosafety* e *Health Security*, configuram-se como canais estratégicos de divulgação.

Considerando os resultados obtidos, recomenda-se o uso mais preciso de qualificadores associados ao termo *biosafety*, de modo a explicitar o contexto de aplicação como *biossegurança laboratorial* e *biossegurança a campo*, evitando ambiguidades. Adicionalmente, o termo *biosecurity* deve ser empregado para abarcar medidas relacionadas à prevenção de uso indevido de agentes biológicos, incluindo aspectos de bioproteção e controle de riscos intencionais. A baixa presença explícita do conceito de *dual-use* nos trabalhos analisados indica a necessidade de maior atenção a essa dimensão, especialmente frente aos avanços em síntese genética, edição genômica e aos riscos associados à biologia sintética.

Este estudo contribui ao oferecer uma análise sistematizada da produção científica sobre biossegurança e bioproteção em laboratórios veterinários, evidenciando lacunas temáticas, tendências emergentes e oportunidades de aprimoramento regulatório. Nesse contexto, recomenda-se que instituições públicas e regulatórias adotem abordagens baseadas em evidências, como as propostas neste estudo, para fortalecer marcos normativos, qualificar ações de fiscalização e ampliar a capacidade de prevenção e resposta a emergências sanitárias.

A consolidação de modelos integrados de biossegurança e bioproteção pode ampliar a resiliência dos sistemas de produção animal e alinhar práticas laboratoriais às exigências da ciência contemporânea. Aspectos como controle de acesso, rastreabilidade de amostras críticas, prevenção de uso malicioso e mitigação de riscos intencionais permanecem pouco explorados na produção analisada. A adoção de modelos de *biosecurity* que integrem medidas técnicas, organizacionais e comportamentais tem sido recomendada por organismos internacionais como a FAO (2007), WOA (2012) e WHO (2020), devendo ser considerada como elemento estruturante em futuras revisões normativas voltadas a laboratórios de alta contenção e instalações fabricantes de produtos biológicos veterinários.

Como limitações, destacam-se aspectos inerentes à indexação das bases de dados e aos procedimentos de análise bibliométrica, que podem influenciar a representação de termos e temas.

Diante do avanço das biotecnologias e da crescente complexidade dos riscos biológicos, o fortalecimento de abordagens integradas de biossegurança e bioproteção torna-se elemento central para a segurança sanitária e a sustentabilidade dos sistemas de produção animal.

Os resultados da análise bibliométrica evidenciam que, embora a literatura internacional tenha registrado avanços significativos em temas relacionados à biossegurança, bioproteção, gestão do biorrisco, uso dual e ciberbiossegurança, ainda permanecem limitados os estudos voltados à incorporação prática desses referenciais na fiscalização de estabelecimentos fabricantes de produtos veterinários biológicos. Observa-se, especialmente, escassez de abordagens que articulem produção científica, instrumentos regulatórios e dados provenientes das ações oficiais de fiscalização.

Nesse contexto, a análise documental dos Termos de Fiscalização apresentada no capítulo seguinte busca preencher parcialmente essa lacuna, utilizando registros oficiais produzidos pelo Serviço Veterinário Oficial como fonte empírica para avaliar padrões de não conformidade, limitações operacionais, oportunidades de padronização e possibilidades de fortalecimento da fiscalização baseada em risco. O Capítulo 3 constitui um desdobramento aplicado das lacunas conceituais e regulatórias identificadas na literatura científica analisada.

5 REFERÊNCIAS

- ARIA, M.; CUCCURULLO, C. **Bibliometrix: An R-tool for comprehensive science mapping analysis**. *Journal of Informetrics*, v. 11, n. 4, p. 959-975, 2017. DOI: 10.1016/j.joi.2017.08.007.
- BAAS, J.; SCHOTTEN, M.; PLUME, A.; CÔTÉ, G.; KARIMI, R. **Scopus as a curated, high-quality bibliometric data source for academic research in quantitative science studies**. *Quantitative Science Studies*, v. 1, n. 1, p. 377-386, 2020. DOI: 10.1162/qss_a_00019.
- BLACKSELL, S. D.; SUMMERMATTER, K.; MASUKU, Z. M.; KOJIMA, K.; ROSS, E.; HARPER, D. R.; HAMILTON, K. **Investment in biosafety and biosecurity: the need for a risk-based approach and systematic reporting of laboratory accidents to mitigate laboratory-acquired infections and pathogen escapes**. *The Lancet Microbe*, v. 4, n. 11, p. E854-E855, 2023. DOI: 10.1016/S2666-5247(23)00288-4.
- BURNETT, L. A. C.; BARNEWALL, R. E.; BEBAK, J.; HAUER, J. M.; HENCHAL, E. A.; ZAKI, S. R. **Biosafety: Guidelines for working with pathogenic and infectious microorganisms**. *Current Protocols in Microbiology*, v. 14, suppl. 14, Appendix 1A, 2009. DOI: 10.1002/9780471729259.mc01a01s13.
- CARVALHO, L. F. R.; DE MELO, C. B.; MCMANUS, C.; HADDAD, J. P. A. **Use of satellite images for geographical localization of livestock holdings in Brazil**. *Preventive Veterinary Medicine*. V. 103; P. 74-77, 2011. DOI: 10.1016/j.prevetmed.2011.08.006.
- CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION, NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH. CDC-NIH. **Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories (BMBL)**, 6. ed. Washington, DC: U.S. Department of Health and Human Services, 2020. Disponível em: <https://www.cdc.gov/labs/BMBL.html>.
- DE GRAAF, D. C.; ALIPPI, A. M.; ANTÚNEZ, K.; ARONSTEIN, K. A.; BUDGE, G.; DE KOKER, D. **Standard methods for American foulbrood research**. *Journal of Apicultural Research*, v. 52, n. 1, p. 1-28, 2013. DOI: 10.3896/IBRA.1.52.1.11.
- DE HARO, L.P. **Using embodied artificial intelligence agents to automate biorisk management tasks in high-containment laboratories**. *Vaccine*, v. 62, p. 127580, 2025. DOI: 10.1089/apb.2024.0068.

- DE MELO, C. B.; DE SÁ, M. E. P.; ALVES, F. F.; MCMANUS, C. C.; ARAGÃO, L. F.; BELO, B. B.; CAMPANI, P. R.; DAMATTA-RIBEIRO, A. C.; SEABRA, C. I.; SEIXAS, L. **Profile of international air passengers intercepted with illegal animal products in baggage at Guarulhos and Galeão airports in Brazil.** *SpringerPlus*, v. 3, p. 69-77, 2014. DOI: 10.1186/2193-1801-3-69.
- DE SÁ, M. E. P.; DE SÁ, C. V. G. C.; NICOLINO, R. R.; HADDAD, J. P. A.; MCMANUS, C.; SEIXAS, L.; DE MELO, C. B. **Data on network of live cattle exports from Brazil.** *Data in Brief*, v. 19, p. 1963-1969, 2018. DOI: 10.1016/j.dib.2018.06.059.
- DJENNAD, A.; BROUGHTON, K.; CHARLETT, A.; MIAH, S.; ELSON, R.; VIVANCOS, R. **Seasonality and the effects of weather on *Campylobacter* infections.** *BMC Infectious Diseases*, v. 19, p. 1–9, 2019. DOI: 10.1186/s12879-019-3840-7.
- DUFOUR-ZAVALA, L. **Epizootiology of infectious laryngotracheitis and presentation of an industry control program.** *Avian Diseases*, v. 52, n. 1, p. 1–7, 2008. DOI: 10.1637/8018-051007-Review.
- FOOD AND AGRICULTURE ORGANIZATION OF THE UNITED NATIONS - FAO **Biosecurity Toolkit.** Rome: Food and Agriculture Organization of the United Nations, 2007. Available from: <https://www.fao.org/3/a1140e/a1140e00.htm>
- GAVIRIA, A.Z.; MARTIN, R.B. **¿Qué sabemos del origen del COVID-19 tres años después? What do we know about the origin of COVID-19 three years later?** *Revista Clínica Española*, v. 223, n. 4, p. 240–243, 2023. DOI: 10.1016/j.rce.2023.02.002.
- GILLUM, D. **The Making of a Biosafety Officer.** *Issues in Science and Technology*, v. 39, n. 3, p. 67–71, 2023. DOI: 10.58875/DUXO9603.
- JEFFERSON, C.; LENTZOS, F.; MARRIS, C. **Synthetic biology and biosecurity: Challenging the "myths".** *Frontiers in Public Health*, v. 2, p. 115, 2014. DOI: 10.3389/fpubh.2014.00115.
- KIRBY, A. **Exploratory Bibliometrics: Using VOSviewer as a Preliminary Research Tool.** *Publications*, 2023, 11, 10. DOI: 10.3390/publications11010010.
- MCMANUS, C.; PIMENTEL, F.; PIMENTEL, D.; SEJIAN, V.; BLACKBURN, H. **Bibliografic mapping of heat tolerance in farm animals.** *Livestock Science*, v. 269, 105163, 2023. <https://doi.org/10.1016/j.livsci.2023.105163>
- MCMANUS, C.; PIMENTEL, F.; PIMENTEL, D.; SEJIAN, V.; BLACKBURN, H. **Bibliografic mapping for heat tolerance in pigs and poultry.** *Tropical Animal Health and Production*. v. 55, p. 256, 2023. DOI: 10.1007/s11250-023-03655-8.
- MCQUISTON, J. H.; MONTGOMERY, J. M.; HUTSON, C. L. **Ten Years of High-Consequence Pathogens—Research Gains, Readiness Gaps, and Future Goals.** *Emerging Infectious Diseases*, v. 30, n. 4, p. 800–802, 2024. DOI:

10.3201/eid3004.240160.

MENDONÇA, A. R.; SANTOS, J. L.; ANDRADE, A. F.; SILVA, A. R. **Comparison of Brazilian High- and Maximum-Containment Veterinary Laboratories: Challenges for the 21st Century.** *Health Security*, v. 23, n. 2, p. 85–98, 2025. DOI: 10.1089/apb.2023.0005.

MESELSON, M.; GUILLEMIN, J.; HUGH-JONES, M.; LANGMUIR, A.; POPOVA, I.; SHELOKOV, A.; YAMPOLSKAYA, O. **The Sverdlovsk anthrax outbreak of 1979.** *Science* v. 266, n. 5188, p. 1202–1208, 1994. DOI: 10.1126/science.7973702.

MICROSOFT, 2024. **Microsoft Excel.** Versão 2406. Redmond, Washington: Microsoft, 2024 Microsoft® Excel® para Microsoft 365 MSO (Versão 2406 Build 16.0.17726.20078) 64 bits

MOE-BEHRENS, G. H.; DAVIS, R.; HAYNES, K.A. **Preparing synthetic biology for the world.** *Frontiers in Microbiology*, v. 4, p. 5, 2013. DOI: 10.3389/fmicb.2013.00005.

MORI, M.; KATO, K. **Critical aspects for detection of *Coxiella burnetii*.** *Vector-Borne and Zoonotic Diseases*, v. 17 n. 3, p. 192–197, 2017. DOI: 10.1089/vbz.2016.1958

MOURA, J. A.; MCMANUS, C. M.; BERNAL, F. E. M.; DE MELO, C. B. **An analysis of the 1978 African swine fever outbreak in Brazil and its eradication.** *Revue Scientifique et Technique (Office International des Épizooties)*, v. 29, p. 549-563, 2010. DOI: 10.20506/rst.29.3.1992.

OPENAI. **ChatGPT.** San Francisco: OpenAI, [2023–]. Disponível em: <<https://chat.openai.com>>.

PAGE, M.J. ; MCKENZIE, J.E. ; BOSSUYT, P.M. ; BOUTRON, I. ; HOFFMANN, T.C. ; MULROW, C.D.; SHAMSEER, L.; TETZLAFF, J. M.; AKL, E. A.; BRENNAN, S. E.; CHOU, R.; GLANVILLE, J.; GRIMSHAW, J. M.; HRÓBJARTSSON, A.; LALU, M. M.; LI, T.; LODER, E. W.; MAYO-WILSON, E.; MCDONALD, S.; MCGUINNESS, L. A.; STEWART, L. A.; THOMAS, J.; TRICCO, A. C.; WELCH, V. A.; WHITING, P.; MOHER, D. **The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews.** *BMJ*. v. 372, n. 71, p. 1-9, 2021. DOI: 10.1136/bmj.n71.

PAPPAS, G. **The Lanzhou Brucella Leak: The Largest Laboratory Accident in the History of Infectious Diseases?** *Clinical Infectious Diseases*, v. 75, n. 10, p. 1845-1847, 2022. DOI: 10.1093/cid/ciac463.

PAVONE, S.; ISCARO, C.; GIAMMARIOLI, M.; BEATO, M.S.; RIGHI, C.; PETRINI, S.; COSTARELLI, S.; FELIZIANI, F. **Biological Containment for African Swine Fever (ASF) Laboratories and Animal Facilities: The Italian Challenge in Bridging the Present Regulatory Gap and Enhancing Biosafety and Biosecurity Measures.** *Animals*, v. 14, p. 454, 2024. DOI: 10.3390/ani14030454.

RASTOGI, V. K.; WALLACE, L.; SMITH, L. S.; RYAN, S. P.; MARTIN, B. **Quantitative method to determine sporicidal decontamination of building surfaces by gaseous fumigants, and issues related to laboratory-scale studies.** *Applied and Environmental*

- Microbiology*, v. 75, n. 23, p. 7303–7310, 2009. DOI: 10.1128/AEM.02592-08.
- ROSE, L. J.; HODGES, L.; O'CONNELL, H.; NOBLE-WANG, J. **National validation study of a cellulose sponge wipe-processing method for use after sampling *Bacillus anthracis* spores from surfaces.** *Applied and Environmental Microbiology*, 77(23), 8355–8359., 2011. <https://doi.org/10.1128/AEM.05377-11>
- RYDLOVA, A.; SMITH, E.; STUART, A.; SHATTOCK, R.; BROOKS, T.; DARTON, T. C.; PIGGIN, M.; O'HARE, R.; MCCARTNEY, A.; CAREY, M. E.; GIBANI, M. M. **Development of a live-attenuated vaccine challenge model of *Yersinia pestis* in humans: Expert consultation on clinical trial considerations.** *Vaccine*. v. 62, n. 127492, p. 2-10, 2025. DOI: 10.1016/j.vaccine.2025.127492.
- SCHLEY, D.; KNOWLES, N. J.; GUBBINS, S.; GLOSTER, J.; BURGIN, I.; PATON, D. J. **Probable route of infection for the second UK 2007 foot-and-mouth disease cluster.** *Veterinary Record*, v. 163, n. 9, p. 270-271. DOI: 10.1136/vr.163.9.270
- THOMPSON, E. R.; EL JAOUHARI, M.; ELTAYEB, N.; ABALOS, C.; STRIHA, M.; EDJOC, R.; AYOO, C.; BONTI-ANKOMAH, S. **Surveillance of laboratory exposures to human pathogens and toxins, Canada, 2021.** *Canada Communicable Disease Report*, 2022, v. 48, n. 10, p. 484-491, 2022. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38125397/>
- UNITED STATES DEPARTMENT OF AGRICULTURE - FOREIGN AGRICULTURAL SERVICE. **Livestock and Poultry: World Markets and Trade – April 2025.**, Washington, D.C.: Foreign Agricultural Service, 2025. Disponível em: https://apps.fas.usda.gov/psdonline/circulars/livestock_poultry.pdf
- VAN ECK, N.J.; WALTMAN, L. **Software survey: vOSviewer, a computer program for bibliometric mapping.** *Scientometrics*, v. 84, p. 523–538, 2010. DOI: 10.1007/s11192-009-0146-3.
- VAN ECK, N.J.; WALTMAN, L. **VOSviewer manual.** Leiden: Univeristeit Leiden, 2023. 54p.
- WILLIAMS, A.; POPESCU, S.; BERKE, A.; VAZQUEZ, E.; NEVO, S. **Identifying and Closing Gaps in the Federal Select Agent Program: Opportunities for Improvement in an Era of Emerging Biotechnologies.** Santa Monica, CA: RAND Corporation, 2025. (Report RR-A3628-1). Disponível em: https://www.rand.org/pubs/research_reports/RRA3628-1.html
- WINKLER, A. S.; BRUX, C. M.; CARABIN, H.; DAS NEVES, C. G.; HÄSLER, B.; ZINSSTAG, J.; FÈVRE, E. M.; OKELLO, A.; LAING, G.; HARRISON, W. E.; PÖNTINEN, A. K.; HUBER, A.; RUCKERT, A.; NATTERSON-HOROWITZ, B.; ABELA, B.; AENISHAENSLIN, C.; HEYMANN, D. L.; RØDLAND, E. K.; BERTHE, F. C. J.; CAPUA, I.; SEJVAR, J.; LUBROTH, J.; CORANDER, J.; MAY, J.; ROTH, L. F.; THOMAS, L. F.; BLUMBERG, L.; LAPINSKI, M. K.; STONE, M.; AGBOGBATEY, M. K.; XIAO, N.; HASSAN, O. A.; DAR, O.; DASZAK, P.; GUINTO, R. R.; SENTURK, S.; SAHAY, S.; SAMUELS, T. A.; WASTESON, Y.; AMUASI, J. H. **The Lancet One Health Commission: harnessing our**

interconnectedness for equitable, sustainable, and healthy socioecological systems. *The Lancet*, v. 406, p. 501–570. DOI: 10.1016/S0140-6736(25)00627-0.

WORLD HEALTH ORGANIZATION - WHO. **Laboratory biosafety manual**, 4. ed. Geneva: World Health Organization, 2020 (Laboratory biosafety manual, fourth edition and associated monographs). Disponível em: <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/337956/9789240011311-eng.pdf?sequence=1>

WORLD ORGANISATION FOR ANIMAL HEALTH - WOA. **Glossary of Terms.** *Manual of Diagnostic Tests and Vaccines for Terrestrial Animals*, 12 ed. Paris: WOA, 2023. Disponível em: https://www.woah.org/fileadmin/Home/eng/Health_standards/tahm/0.04_GLOSSARY.pdf

WORLD ORGANISATION FOR ANIMAL HEALTH - WOA. **Biological Threat Reduction Strategy.** Paris: WOA, 2012. Disponível em: https://www.woah.org/fileadmin/Home/eng/Our_scientific_expertise/docs/pdf/A_Biological_Threat_Reduction_Strategy_jan2012.pdf

WORLD ORGANISATION FOR ANIMAL HEALTH - WOA. **Chapter 1.1.4. Biosafety and biosecurity: Standard for managing biological risk in the veterinary laboratory and animal facilities.** In: *Manual of Diagnostic Tests and Vaccines for Terrestrial Animals*, 12 ed. . Paris: WOA, 2023. Disponível me: https://www.woah.org/fileadmin/Home/eng/Health_standards/tahm/1.01.04_BIOSAFETY_BIOSECURITY.pdf

WORLD ORGANISATION FOR ANIMAL HEALTH - WOA. **Germany – Foot and mouth disease virus (Infection with) – Follow-up report 5 [FINAL].** World Animal Health Information System (WAHIS), Paris: WOA, 2025. Disponível em: <https://wahis.woah.org/#/in-review/6177>

WORLD ORGANISATION FOR ANIMAL HEALTH - WOA. **Hungary – Foot and mouth disease virus (Infection with) – Follow-up report 18,** World Animal Health Information System (WAHIS), Paris: WOA, 2025. Disponível em: <https://wahis.woah.org/#/in-review/6317>

ZAKI, A.N. **Biosafety and biosecurity measures: Management of biosafety level 3 facilities.** *International Journal of Antimicrobial Agents*, v. 36, suppl. 1, p. S70–S75, 2010. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2010.06.026.

ZUPIC, I.; ČATER, T. **Bibliometric methods in management and organization.** *Organizational Research Methods*, v. 18, n. 3, p. 429–472, 2015. DOI: 10.1177/1094428114562629.

8 ANEXOS

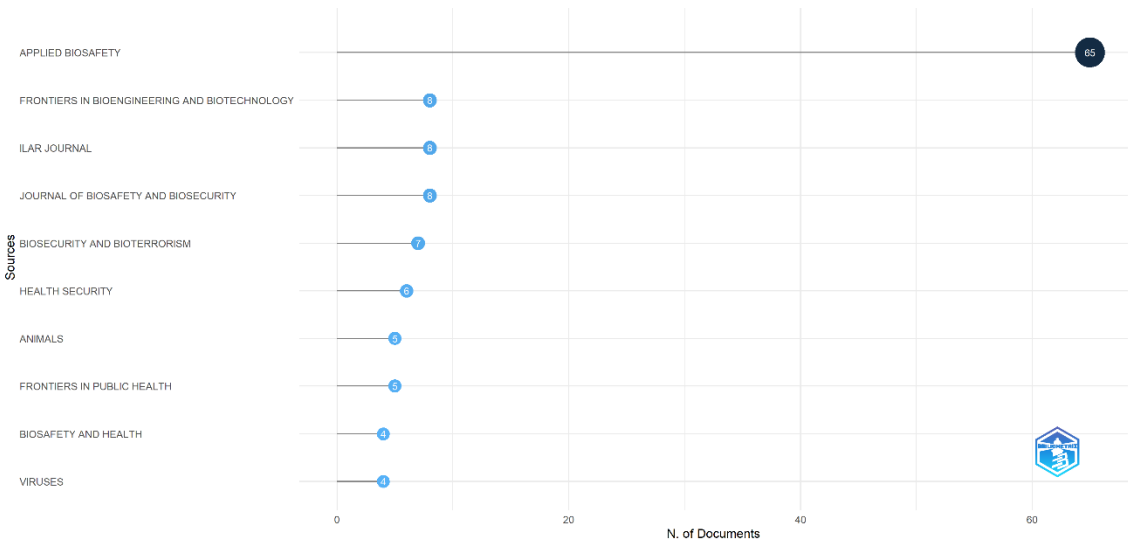


Fig. S1. Top 10 revistas mais relevantes.

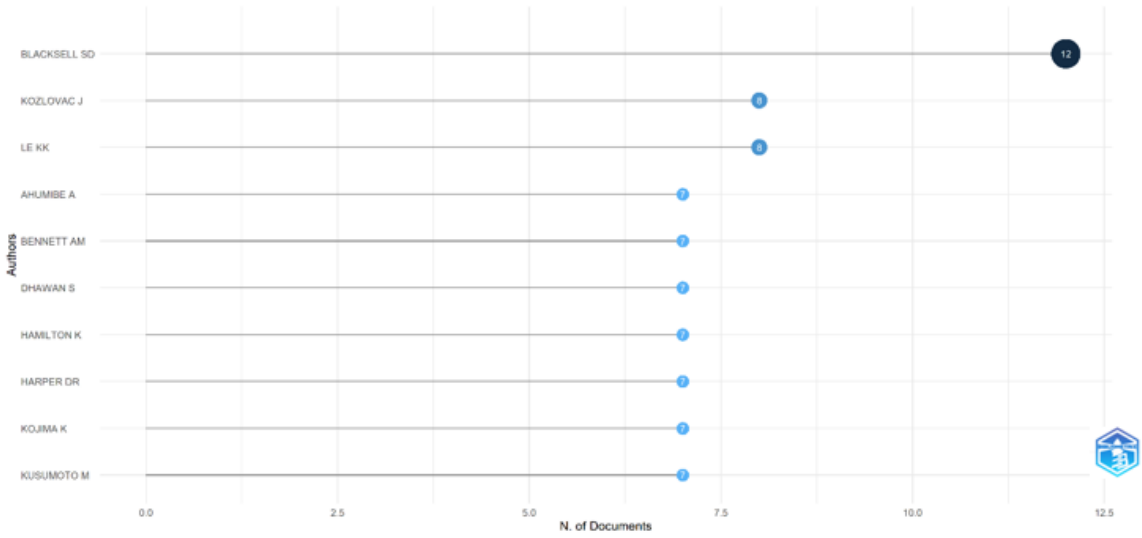


Fig. S2. Top 10 autores mais produtivos.

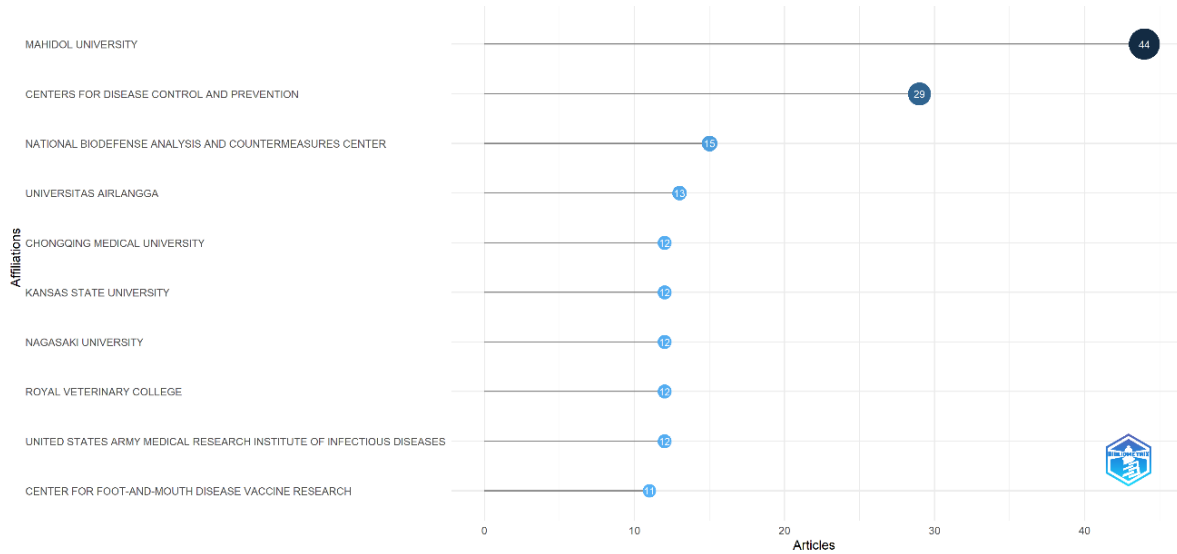


Fig. S3. Top 10 instituições mais relevantes.

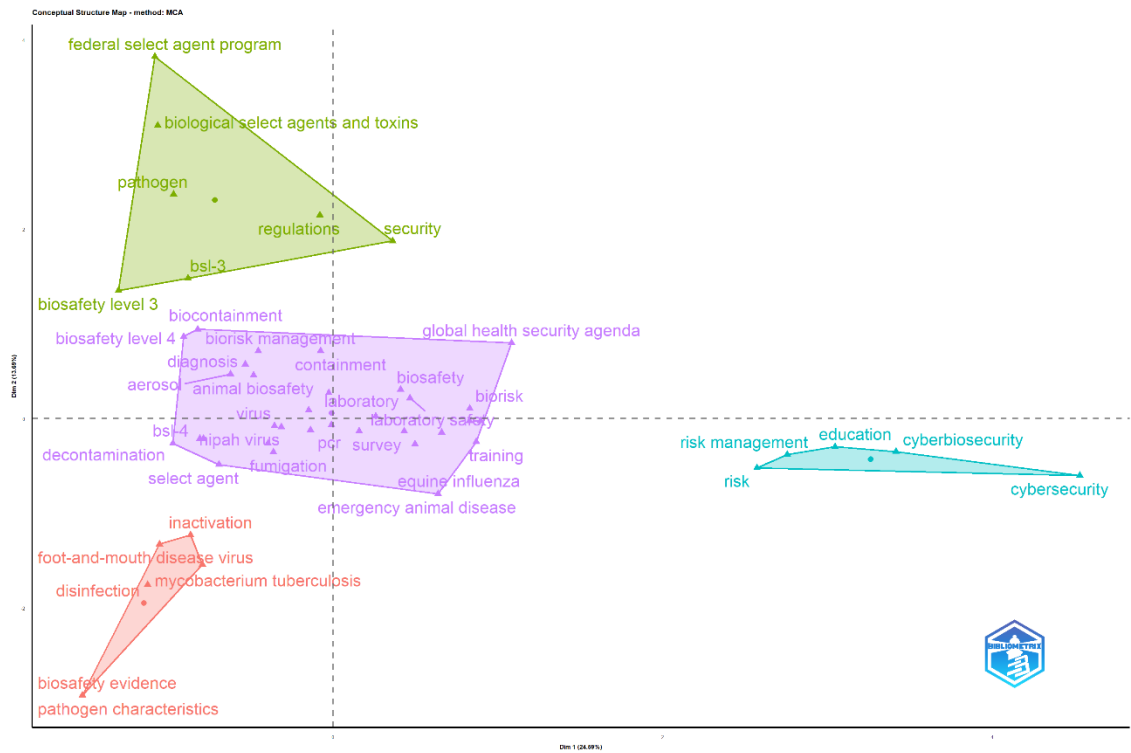


Fig. S4. Mapa fatorial.

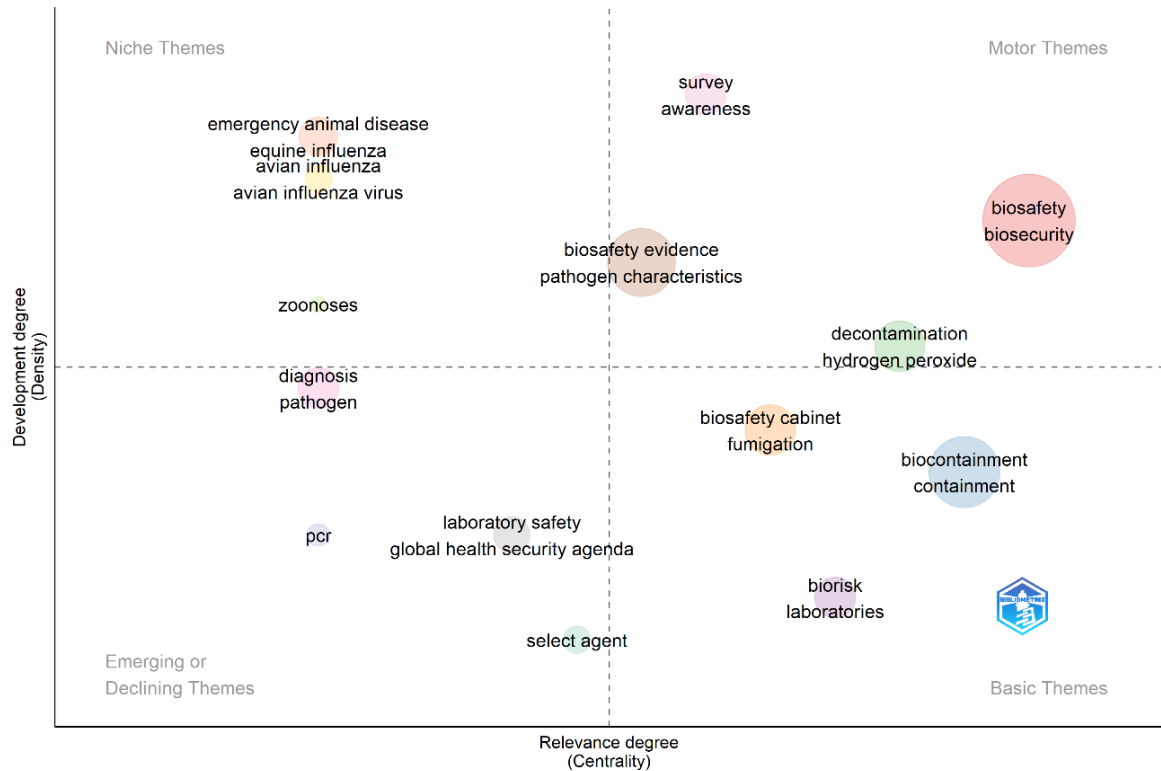


Fig. S5. Mapa temático, com base nas palavras-chave dos autores.

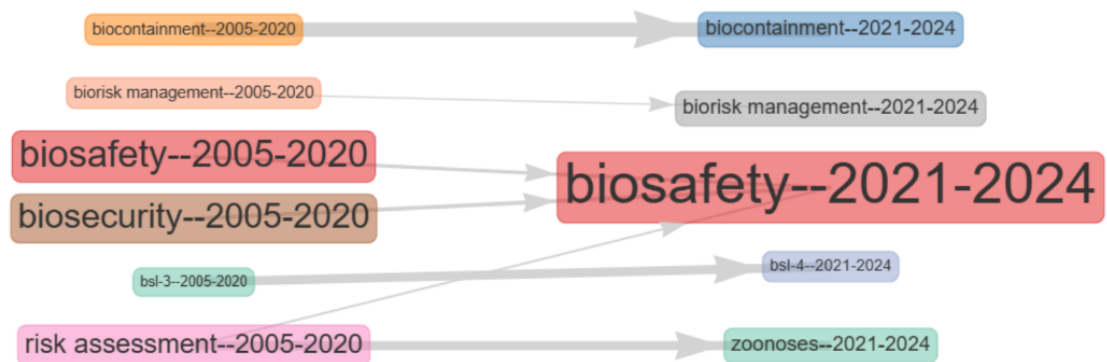


Fig. S6. Evolução temática por dois períodos (2005–2020 e 2021–2024), com base nas palavras-chave dos autores.

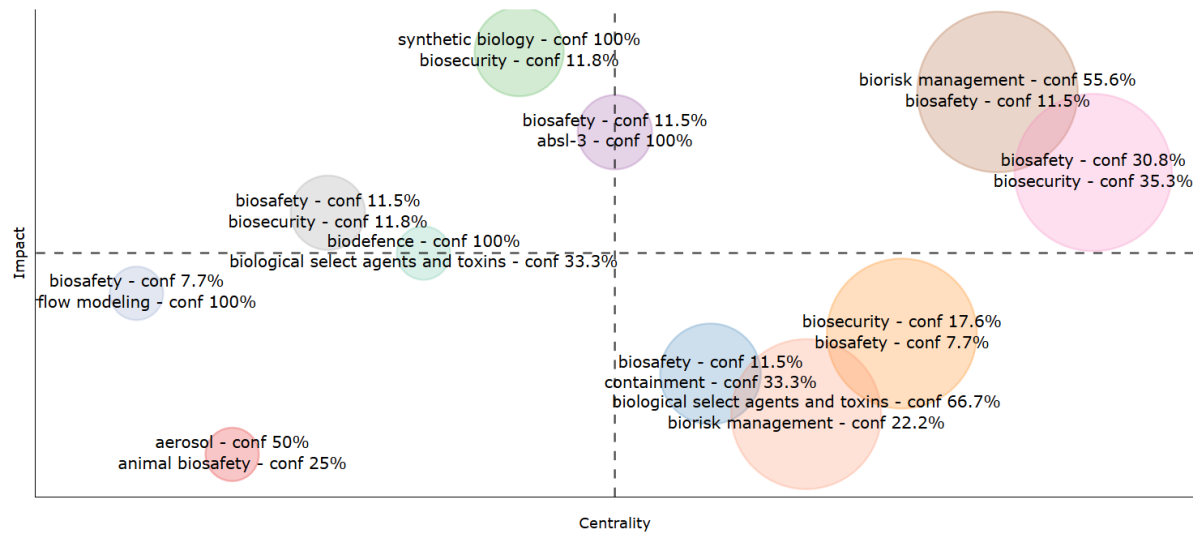


Fig. S7. Agrupamento de documentos por acoplamento bibliográfico.

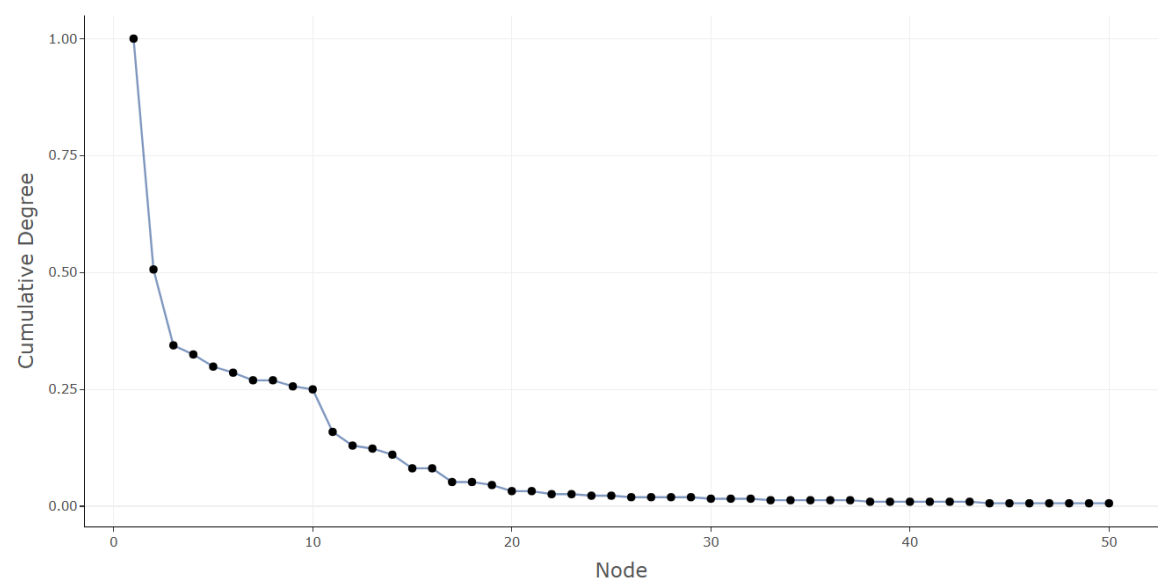


Fig. S8. Gráfico de grau cumulativo da rede de colaboração entre autores.

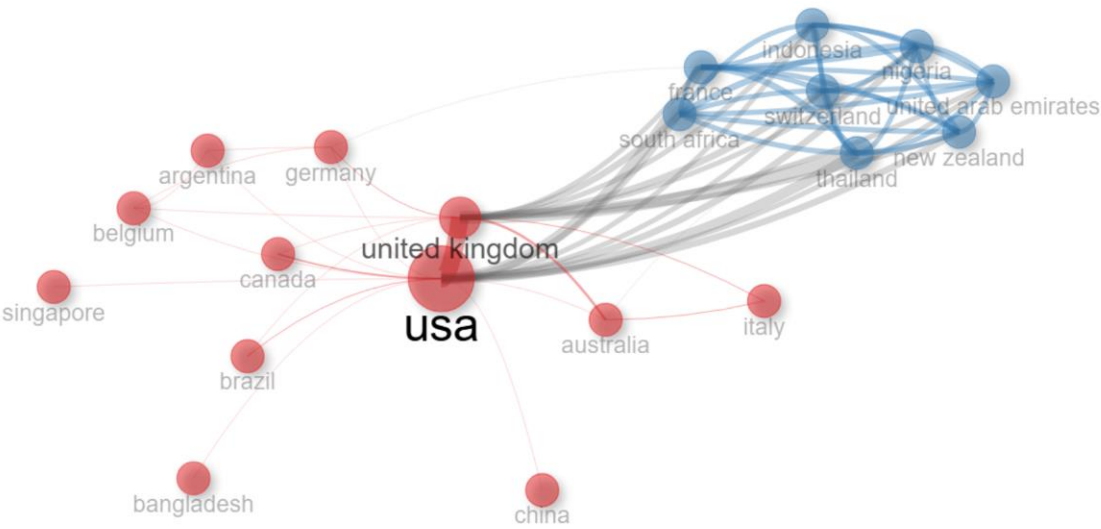


Fig. S9. Rede de colaboração internacional – análise de países.

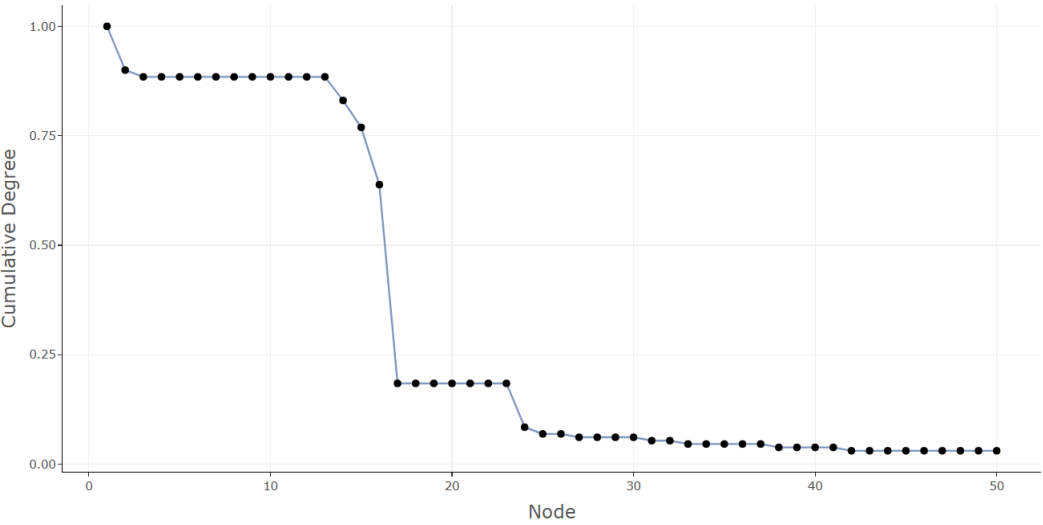


Fig. S10. Curva de graus cumulativa entre países.

Tab. S11. Vocabulário controlado (Thesaurus).

Label	Replace by
animal biosafety	Animal
animal cell	Animal
animal experimete	Animal
animal model	Animal
animal tissue	Animal
Animalia	Animal
Animals	Animal
animals, laboratory	Animal
bio-security	Biosecurity
bsl-3	biosafety level 3
Cattle	Bovine
Chickens	Chicken
containment of biohazards	Containment
disinfectant agente	Disinfection
Disinfectants	Disinfection
experimental animal	Animal
foot and mouth disease	foot-and-mouth disease
foot and mouth disease virus	foot-and-mouth disease
foot-and-mouth disease virus	foot-and-mouth disease
Laboratories	Laboratory
laboratory test	Laboratory
Nonhuman	Animal
Standards	Standard
viral vacines	Vaccine
virus detection	Virology
virus infection	Virology
virus load	Virology
virus replication	Virology
virus vaccine	Vaccine

CAPÍTULO 3

(Artigo submetido à revista científica)

Monitoramento Regulatório em Produtos Biológicos Veterinários

1. RESUMO

O trabalho apresenta a análise de 101 Termos de Fiscalização emitidos entre 2022 e 2025, relativos a 22 estabelecimentos fabricantes de produtos biológicos veterinários, localizados em sete Unidades Federativas do Brasil e classificados, em sua maioria, como de risco Altíssimo, seguidos por risco Médio e Alto, refletindo a predominância de plantas de maior complexidade tecnológica no conjunto analisado. Observou-se heterogeneidade significativa na forma de registro e condução das ações, incluindo variações na descrição dos objetivos, na duração e no uso muito limitado do roteiro oficial, o que compromete a padronização dos registros e a comparabilidade entre estabelecimentos e unidades administrativas. A análise de coocorrência de termos e a consolidação das evidências em núcleos analíticos de falha regulatória evidenciaram padrões recorrentes, transversais e interdependentes de não conformidades, que não são plenamente capturados pela leitura fragmentada de requisitos listados em itens da Instrução Normativa MAPA nº 13, de 3 de outubro de 2003. Esses núcleos revelaram a interação sistemática entre fragilidades relacionadas à organização e à confiabilidade dos registros, às condições estruturais e operacionais das instalações e aos mecanismos de biossegurança e biocontenção. Nesse núcleo, destacaram-se inadequações persistentes em pressão diferencial, barreiras físicas, intertravamentos, controle de fluxos e uso indevido de recirculação de ar em áreas de maior risco, indicando que tais falhas não se configuram como desvios isolados, mas como manifestações de fragilidades estruturais e organizacionais. Indicadores sintéticos de apoio, como a relação entre não conformidades e Termos de Fiscalização e a caracterização da recorrência dos achados, analisados de forma complementar, demonstraram utilidade limitada, porém relevante, para apoiar a interpretação dos resultados e subsidiar análises orientadas por risco. Em conjunto, os resultados reforçam que os estabelecimentos fabricantes de produtos biológicos veterinários devem ser tratados como infraestruturas críticas para a saúde animal e saúde pública, demandando instrumentos regulatórios que incorporem avaliação estruturada de risco, planos de contingência e requisitos claros de biossegurança e bioproteção, em consonância com as melhores práticas internacionais.

Palavras-chave: Produtos biológicos veterinários, Fiscalização baseada em risco, Não conformidades, Biossegurança, Boas Práticas de Fabricação, Bioproteção

2. ABSTRACT

This article presents the analysis of 101 Inspection Reports issued between 2022 and 2025, referring to 22 veterinary biological products manufacturing facilities located in seven Brazilian states and predominantly classified as Very High Risk, followed by Medium and High Risk, reflecting the predominance of facilities with higher technological and operational complexity in the dataset. A significant heterogeneity was observed in the way inspection activities were recorded and conducted, including variations in the description of inspection objectives, reported duration, and the very limited use of the official inspection checklist, compromising data standardization and comparability across facilities and administrative units. Term co-occurrence analysis and the consolidation of evidence into regulatory failure analytical clusters revealed recurrent, transversal, and interdependent patterns of non-compliance that are not fully captured by the fragmentary, item-based reading of requirements established in Brazilian Normative Instruction MAPA No. 13 of October 3, 2003. These clusters highlighted the systematic interaction between weaknesses related to record organization and reliability, structural and operational conditions of facilities, and, in a dominant manner, biosecurity and biocontainment mechanisms. Within this cluster, persistent inadequacies were identified in differential pressure control, physical barriers, interlocking systems, personnel and material flows, and the improper use of air recirculation in higher-risk areas, indicating that these failures do not represent isolated deviations but rather manifestations of underlying structural and organizational fragilities. Supportive synthetic indicators, such as the ratio between non-compliances and inspection reports and the characterization of recurrence, assessed in a complementary and contextualized manner, demonstrated limited yet relevant utility in supporting result interpretation and risk-oriented analyses. Collectively, the findings reinforce that veterinary biological manufacturing facilities should be regarded as critical infrastructure for animal health and public health, requiring regulatory instruments that incorporate structured risk assessment, contingency planning, and explicit biosecurity and bioprotection requirements, in alignment with international best practices.

Keywords: Veterinary biological products; Risk-based inspection; Non-compliances; Biosafety; Good Manufacturing Practice; Bioprotection

3. INTRODUÇÃO

Considerando as lacunas conceituais, regulatórias e operacionais identificadas na revisão bibliométrica apresentada no Capítulo 2, procedeu-se à análise documental dos Termos de Fiscalização emitidos pelo MAPA, buscando avaliar como os referenciais de biossegurança e bioproteção se manifestam na prática fiscalizatória aplicada aos estabelecimentos fabricantes de produtos biológicos veterinários.

As fiscalizações de produtos de uso veterinário realizadas pelo Ministério da Agricultura e Pecuária do Brasil - MAPA têm como referência a legislação vigente e instrumentos técnicos, como o Manual de Fiscalização de Estabelecimentos e de Produtos de Uso Veterinário (Brasil, 2021) e o Manual de Procedimentos para Estimar o Risco de Estabelecimentos Fabricantes de Produtos de Uso Veterinário (Brasil, 2019). A execução e o acompanhamento dessas ações integram o Plano Operativo Anual - POA, cuja implementação é monitorada pela Coordenação de Fiscalização de Produtos Veterinários – COFPV, subordinada à Coordenação Geral de Insumos Pecuários – CGIPE, Departamento de Saúde Animal – DSA e Secretaria de Defesa Agropecuária - SDA.

A preocupação com os riscos inerentes à manipulação de agentes biológicos levou o MAPA a priorizar a fiscalização de fabricantes de vacinas, antígenos e outros insumos biológicos veterinários, em especial aqueles que abastecem Programas Sanitários oficiais. Atendendo a recomendações da Controladoria-Geral da União (CGU), essa priorização foi formalizada em 2019 com a publicação do Manual de Procedimentos para Estimar o Risco de Estabelecimentos Fabricantes de Produtos de Uso Veterinário, que define um modelo de estratificação de risco composto por dois eixos: o Risco Intrínseco do estabelecimento (relacionado ao tipo de produto e às características do processo produtivo) e o Risco Operacional, obtido pela matriz Complexidade $\times$ Criticidade. A combinação desses fatores classifica os estabelecimentos em Baixo, Médio, Alto ou Altíssimo risco e estabelece uma frequência mínima de fiscalização proporcional ao risco, organizada em um plano quadrienal: Baixo — ao menos uma fiscalização em até 48 meses; Médio — até 36 meses; Alto — até 24 meses; e Altíssimo — até 12 meses (Brasil, 2019).

Na sequência, um Grupo de Trabalho Técnico constituído após o manual de risco, elaborou o Manual de Fiscalização de Estabelecimentos e de Produtos de Uso Veterinário (Brasil, 2021) com o objetivo de implementar a fiscalização baseada no risco estimado e padronizar procedimentos antes, durante e após a ação fiscal. O escopo foi ampliado para

alcançar também os demais tipos de estabelecimentos previstos na legislação. Desde então, planilhas padronizadas foram disponibilizadas em ambiente compartilhado – OneDrive - para uso pelos AFFAs dos Serviços de Inspeção de Saúde Animal - SISAs, com instruções de preenchimento encaminhadas por meio de Ofícios.

As ações seguem as diretrizes de Boas Práticas de Fabricação – BPF (Brasil, 2003; 2006), a norma específica de biossegurança para laboratórios que manipulam o vírus da febre aftosa (Brasil, 2012) e legislações específicas para antígenos e vacinas, amparadas pelo Decreto-Lei nº 467, de 13 de fevereiro de 1969 — que dispõe sobre a fiscalização de produtos de uso veterinário e pelo Decreto nº 5.053, de 22 de abril de 2004 — que regulamenta a fabricação e comercialização desses produtos e que foi alterado por regulamentos posteriores. Soma-se a isso, a Lei nº 14.515, de 29 de dezembro de 2022, que institui o Programa de Autocontrole dos agentes privados regulados pela defesa agropecuária e dispõe sobre a organização e os procedimentos aplicados pela defesa agropecuária aos agentes das cadeias produtivas, alterando, entre outros dispositivos, o próprio Decreto-Lei nº 467, de 13 de fevereiro de 1969 e reforçando a responsabilidade sanitária dos estabelecimentos por sistemas internos de conformidade (Brasil, 1969; 2022).

A Instrução Normativa MAPA nº 13, de 3 de outubro de 2003, fundamentou-se no . Decreto-Lei nº 467, de 13 de fevereiro de 1969, em seu Decreto regulamentador à época, nº 1.662/1995 e na necessidade de estabelecer critérios para avaliação das condições de fabricação e controle de qualidade dos produtos de uso veterinário. Ao mesmo tempo, materializou o compromisso do Brasil de compatibilizar a legislação nacional com os regulamentos do MERCOSUL aplicáveis aos produtos de uso veterinário, em especial as Resoluções MERCOSUL/GMC/RES. nº 11/93 (Marco Regulatório para Productos Veterinarios) e MERCOSUL/GMC/RES. nº 39/96 (Reglamentação Complementar do Marco Regulatório de Productos Veterinarios). Embora tais resoluções não empreguem a expressão “Boas Práticas de Fabricação”, elas estabeleceram princípios e requisitos harmonizados para registro, fabricação, controle de qualidade e funcionamento dos estabelecimentos fabricantes, os quais foram incorporados e sistematizados pela Instrução Normativa MAPA nº 13, de 3 de outubro de 2003 como padrão nacional de BPF de produtos de uso veterinário, promovendo maior uniformidade regulatória e segurança quanto à qualidade dos produtos de uso veterinário, favorecendo o reconhecimento técnico entre os Estados Partes (MERCOSUL, 1993; 1996; Brasil, 2003).

As BPF, nos termos da Instrução Normativa MAPA nº 13, de 3 de outubro de 2003, constituem parte integrante do sistema de Garantia da Qualidade e têm por finalidade assegurar que os produtos de uso veterinário sejam consistentemente produzidos e controlados de acordo com padrões de qualidade apropriados ao seu uso pretendido. Esse conceito abrange a adequação das instalações e dos equipamentos, a definição e o controle dos processos produtivos, a qualificação e treinamento do pessoal, a rastreabilidade, a gestão de documentos e registros, o tratamento de não conformidades e a revisão sistemática do desempenho do controle da fabricação de produtos de uso veterinário (Brasil, 2003).

Recentemente foi publicado o Decreto nº 12.502, de 11 de junho de 2025, que regulamentou a Lei nº 14.515, de 29 de dezembro de 2022, estabelecendo as regras e os procedimentos do processo administrativo de fiscalização agropecuária e dispondo sobre a Comissão Especial de Recursos de Defesa Agropecuária e a celebração do Termo de Ajustamento de Conduta (Brasil, 2022; 2025). Também houve a publicação da Portaria SDA/MAPA nº 1.364, em 8 de setembro de 2025, que estabeleceu o rito do processo administrativo de fiscalização agropecuária e os procedimentos para celebração do Termo de Ajustamento de Conduta (Brasil, 2025a).

Embora exista um roteiro oficial com requisitos específicos para produtos de uso veterinário de natureza biológica (Brasil, 2006), há uma percepção de que a sua utilização nas fiscalizações é pouco frequente. Fatores como a extensão do documento, a limitação de tempo disponível para execução das auditorias, a falta de clareza para priorização de pontos críticos e a natureza pontual de muitas fiscalizações contribuem para que o roteiro seja aplicado de forma parcial ou, em alguns casos, sequer utilizado. Além disso, a ampla variedade de produtos no portfólio dos estabelecimentos, somada ao número reduzido de Auditores Fiscais Federais Agropecuários - AFFAs, dificulta a verificação minuciosa de todas as linhas de produção e áreas fabris. Como resultado, as fiscalizações tendem a apresentar diferentes níveis de detalhamento, o que pode impactar a padronização dos registros e limitar o potencial de análises sistematizadas dos dados, com reflexos na uniformidade dos critérios técnicos e na efetividade da ação fiscal.

Nesse contexto, a adoção de procedimentos mais uniformes busca fortalecer o princípio da isonomia na Administração Pública, assegurando que estabelecimentos com perfis semelhantes sejam fiscalizados com base em parâmetros consistentes, promovendo maior equilíbrio regulatório e transparência nas ações.

Outro ponto relevante refere-se à biossegurança: a área conta, até o momento, com legislação específica restrita à manipulação do vírus da febre aftosa (Brasil, 2012), o que fragiliza a avaliação dos estabelecimentos fabricantes de produtos biológicos diante da diversidade de agentes manipulados. Nesses casos, os requisitos de biossegurança deveriam prevalecer sobre as exigências gerais de BPF, em razão do risco envolvido. Mais recentemente, por meio de ofício, recomendou-se que os estabelecimentos observassem o Manual de Segurança Biológica da Rede de Laboratórios Federais de Defesa Agropecuária (Brasil, 2024), medida ainda insuficiente para suprir a ausência de um marco regulatório abrangente e vinculante em biossegurança para o setor. Soma-se a isso, o fato de que a classificação de agentes biológicos de interesse para a defesa agropecuária encontra-se em elaboração, e não há, até o momento, requisitos formalizados que obriguem os estabelecimentos a realizar análise de risco específica para cada agente manipulado, o que mantém lacunas relevantes na gestão de biossegurança e bioproteção.

As fiscalizações constituem o principal instrumento oficial para garantir que o complexo de produtos e instalações veterinárias opere em padrões compatíveis com Boas Práticas de Fabricação, biossegurança e bioproteção. A atuação oficial na área animal tem o papel de prevenir riscos antes que se convertam em dano, assegurando que processos, estruturas, controles e registros sejam capazes de evitar contaminações, falhas de qualidade, segurança e eficácia, uso indevido de agentes biológicos e vulnerabilidades de contenção. Espera-se, nesse contexto, que os estabelecimentos fiscalizados realizem rotineiramente controles internos em processo e sobre os produtos finais, de forma documentada e rastreável, como primeira linha de garantia da qualidade.

Mais do que responder a programas específicos de saúde animal, essas ações funcionam como uma barreira regulatória sistêmica: verificam se os estabelecimentos produzem e armazenam produtos de forma segura; se existe rastreabilidade suficiente para identificar e suspender a produção de uma partida ou linha de produção suspeita; se as capacitações, as medidas de controle de acesso, pressão diferencial entre salas, intertravamento de equipamentos de fronteira, descarte e limpeza são compatíveis com o risco; e se as decisões técnicas são documentadas e auditáveis. Esse arranjo é complementado pelo controle oficial realizado pelos Laboratórios Federais de Defesa Agropecuária – LFDAs, aplicado a partidas de determinadas vacinas e antígenos, que permite verificar a qualidade de produtos críticos, auxiliando que não se permita a liberação da comercialização ou apoie a determinação do

recolhimento quando necessário. Em síntese, fiscalizar é impedir que produtos e práticas não conformes entrem ou permaneçam no sistema, protegendo a saúde animal, a saúde pública, o ambiente e a credibilidade do próprio Estado, como partes do serviço veterinário oficial brasileiro.

Em termos internacionais, as BPF estão consolidadas em diretrizes que também orientam a fabricação de produtos de uso veterinário. A Organização Mundial da Saúde (OMS) define as BPF como parte do sistema de garantia da qualidade destinada a assegurar que os produtos sejam produzidos e controlados de modo consistente, em conformidade com padrões apropriados ao uso pretendido (WHO, 2014). No campo veterinário, esse referencial é complementado por normas voltadas à produção de imunobiológicos e medicamentos. A Organização Mundial de Saúde Animal - WOA, em seu Manual de diagnóstico, testes e vacinas para animais terrestres, estabeleceu requisitos mínimos para produção, controle de qualidade, biossegurança, contenção e desinfecção na fabricação de vacinas veterinárias, que correspondem, na prática, a padrões de BPF aplicados aos imunobiológicos (WOAH, 2023).

Na União Europeia, o *EudraLex* Volume 4 permanece como guia central de BPF e, para medicamentos veterinários, passou a ser complementado pelos Regulamentos de Execução (UE) 2025/2091 e 2025/2154, que estabeleceram, respectivamente, as boas práticas de fabricação para medicamentos veterinários e para substâncias ativas utilizadas como matéria-prima, mantendo alinhados os requisitos de BPF para medicamentos de uso humano e veterinário e seus insumos (EUROPEAN COMMISSION, s.d., 2025a, 2025b). Esses instrumentos, em conjunto com o Guia PE 009 do *Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme* - PIC/S, associação internacional de autoridades de inspeção em BPF, sediada em Genebra, voltada à harmonização e ao reconhecimento da equivalência de inspeções — (PIC/S, 2023), e com as diretrizes da *International Cooperation on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Veterinary Medicinal Products* – VICH, fórum de harmonização de requisitos técnicos para medicamentos veterinários, com secretariado em Bruxelas e reuniões alternadas entre União Europeia, Estados Unidos e Japão (EMA, 2023), conformam o patamar técnico esperado para os sistemas de fabricação de medicamentos e vacinas veterinárias, podendo servir de referência para a análise crítica e possível atualização da regulamentação brasileira de BPF para produtos de uso veterinário.

Diante desse quadro, o presente estudo tem como objetivo analisar os Termos de Fiscalização produzidos entre 2022 e 2025, emitidos por Auditores Fiscais Federais

Agrpecuários do Ministério da Agricultura e Pecuária do Brasil. Além disso, propor alternativas que contribuam para a atualização e padronização das ações de fiscalização, fortalecendo a coerência regulatória e a efetividade na coordenação das atividades realizadas nas Unidades Federativas que possuem estabelecimentos fabricantes de produtos biológicos veterinários. Essas análises visam subsidiar decisões regulatórias consistentes, contribuindo para o fortalecimento da biossegurança, a proteção da saúde pública e animal, e a harmonização das práticas fiscalizatórias no Brasil.

4. MATERIAL E MÉTODOS

Foi conduzido um estudo descritivo e retrospectivo, abrangendo o período de 2022 a 2025, com base em Termos de fiscalizações realizadas por Auditores Fiscais Federais Agropecuários do Ministério da Agricultura e Pecuária – MAPA, em estabelecimentos fabricantes de produtos biológicos veterinários, em sete Unidades Federativas brasileiras. Os dados foram obtidos por meio de painéis de *Business Intelligence* - BI, planilhas consolidadas armazenadas no OneDrive institucional e processos administrativos disponibilizados no Sistema Eletrônico de Informações - SEI.

4.1. Fonte de dados e documentos analisados

Neste estudo foram utilizados os modelos oficiais de documentos da fiscalização, anexos, previstos no Manual de Procedimentos de Fiscalização de Estabelecimentos e de Produtos de Uso Veterinário (Brasil, 2021), adotados nacionalmente pelas SFAs/DDAs/SISAs/UTRAS. Os documentos-base considerados foram:

- Termo de Fiscalização - TF,
- Relatório Complementar ao TF - RC-TF,
- Auto de Infração - AI,
- Termo de Apreensão,
- Termo de Interdição,
- Termo de Desinterdição,
- Termo de Inutilização e
- Termo de Colheita de Amostras.

Para fins de padronização da análise, o TF foi tratado como a unidade primária do evento fiscalizatório; quando existente, o RC-TF foi vinculado ao TF correspondente para

complementar evidências, tipificação de não conformidades e medidas adotadas, conforme os demais documentos citados.

Um mesmo estabelecimento podia apresentar mais de um Termo de Fiscalização no período analisado, a depender da frequência e natureza das ações realizadas. Embora o conjunto documental da fiscalização incluía autos de infração, termos de interdição, apreensão e demais atos administrativos, o presente estudo tomou o Termo de Fiscalização como unidade primária de análise, utilizando os demais documentos apenas como elementos contextuais ou complementares de evidência, sem exame específico do mérito sancionatório.

4.2. Escopo do estudo, critérios de inclusão e exclusão

Ressalta-se que não há “certificação” de Boas Práticas de Fabricação – BPF, no âmbito do MAPA. O instrumento existente é a Declaração de Boas Práticas de Fabricação, emitida pela SFA, apenas quando solicitada por país importador e desde que não haja impedimento legal ou técnico (Brasil, 2019). Essa declaração tem caráter pontual, não sendo um selo de conformidade permanente. Por este motivo, a avaliação de BPF neste estudo baseou-se nas evidências documentais e observacionais dos TF/RC-TF. Houve ainda o registro de atos administrativos associados (AI, interdições, apreensões e colheitas). Como a declaração não se equipara a uma certificação com ciclo e escopo predefinidos, as comparações entre estabelecimentos e períodos foram feitas por ocorrência de TF/RC-TF e perfil de não conformidades.

Foram incluídos na análise os TF que:

- Se referiam a estabelecimentos fabricantes de produtos biológicos veterinários, devidamente registrados no MAPA;
- Apresentavam informações mínimas identificáveis sobre o estabelecimento, a data e o tipo de fiscalização;
- Continham ou não registro de não conformidade.

Estabelecimentos com múltiplas plantas sob o mesmo grupo econômico, mas com CNPJs distintos, foram tratados como unidades analíticas separadas.

Foram excluídos:

- Estabelecimentos classificados como “biológicos outros” (como os relacionados a células-tronco, imunoterapia e afins), sem envolvimento de agentes biológicos infecciosos;
- Vacinas autógenas, que não são sujeitas a registro;

- TF exclusivamente vinculados à colheita rotineira de amostras de biológicos;
- Fiscalizações de produtos destinados exclusivamente a animais de companhia,

exceto nos casos que envolviam zoonoses.

Os estabelecimentos fornecedores de matérias-primas e insumos utilizados na fabricação dos produtos de uso veterinário não integram o sistema de registro e fiscalização direta do MAPA no âmbito do Decreto-Lei nº 467, de 13 de fevereiro de 1969, e do Decreto nº 5.053, de 22 de abril de 2004, que atribuem responsabilidade ao estabelecimento fabricante do produto final. A conformidade dos insumos é avaliada indiretamente, por meio das Boas Práticas de Fabricação e de controle da qualidade mantidos pelo próprio fabricante. Conforme estabelecido na Instrução Normativa MAPA nº 13, de 3 de outubro de 2003, essa avaliação inclui, entre outros aspectos, a qualificação de fornecedores, os procedimentos de recebimento, identificação, quarentena, controle de estoque, prazos de validade, condições de armazenamento, liberação ou reprovação das matérias-primas, bem como os controles documentais e analíticos associados. A verificação dos registros de produção (*batch records*) constitui elemento central para a comprovação da rastreabilidade dos insumos empregados e da conformidade do processo produtivo como um todo.

Também não integraram o escopo deste estudo os laboratórios de diagnóstico, pesquisa, desenvolvimento experimental ou controle oficial, incluindo os Laboratórios Federais de Defesa Agropecuária, os quais não se incluem na competência legal da área de fiscalização de produtos veterinários e estão estes últimos mencionados exclusivamente como referência institucional complementar às ações de fiscalização.

4.3. Extração, organização e estruturação dos dados

Foram consultados arquivos e planilhas armazenados em pasta compartilhada no drive institucional do MAPA, que reúnem dados de acesso aos documentos originais. Em última análise, os documentos utilizados para a análise foram obtidos em formato PDF a partir do Sistema Eletrônico de Informações (SEI). Considerando a inexistência de um sistema estruturado para consolidação automática das informações, os dados foram extraídos manual e individualmente.

A extração das não conformidades foi realizada a partir da leitura direta dos documentos, com captura das evidências textuais relevantes, seguidas de anonimização das informações sensíveis. Em função da heterogeneidade e do caráter não estruturado dos

registros, procedeu-se à síntese das descrições textuais em unidades analíticas padronizadas, representadas por termos ou expressões que sintetizam o conteúdo técnico de cada ocorrência.

Para apoio a essa etapa, foram utilizadas ferramentas assistidas de processamento de linguagem, com a finalidade de auxiliar na organização e síntese textual das não conformidades, sem prejuízo da validação e consolidação final por análise técnica humana. Os dados estruturados foram posteriormente organizados em planilha eletrônica (MS Excel®), permitindo a sistematização, categorização e análise das não conformidades observadas (Microsoft, 2024). Cada registro de não conformidade foi classificado de acordo com os dispositivos das normas de Boas Práticas de Fabricação, conforme a Instrução Normativa MAPA nº 13, de 3 de outubro de 2003 (Brasil, 2003).

Os principais campos incluídos na planilha foram agrupados em quatro conjuntos de informações:

1. Identificação do evento fiscalizatório: ano, data final, duração em dias, código da unidade federativa, código do município, código referente à razão social do estabelecimento, CNPJ, classificação de risco (baixo, médio, alto ou altíssimo), tipo de fiscalização/objetivo, número do Termo de Fiscalização (TF) e número do processo no SEI.
2. Documentos complementares: existência de Relatório Conclusivo do Termo de Fiscalização (RC-TF), número do RC-TF, existência de Auto de Infração (AI), Termo de Interdição, Termo de Apreensão, Termo de Colheita, Termo de Desinterdição, bem como documentos relacionados a ações corretivas e outras medidas administrativas.
3. Caracterização das não conformidades: evidência textual descritiva, natureza da não conformidade (item da IN 13/2003), palavras-chave associadas e indicação quanto à utilização do roteiro previsto no Ato nº 7/2006.
4. Medidas administrativas e sanções: existência de medida cautelar imediata, número do AI, capitulação da infração, descrição da infração, penalidade aplicada (quando já julgada) e a respectiva base legal.

4.3.1. Classificação das não conformidades por eixo normativo

As não conformidades (NC) identificadas nos documentos de fiscalização foram classificadas com base nos itens da Instrução Normativa MAPA nº 13, de 3 de outubro de 2003, que estabelece as Boas Práticas de Fabricação (BPF) para produtos de uso veterinário. O enquadramento das NC seguiu o critério do item normativo de maior correspondência com o

risco identificado, considerando o aspecto mais crítico da evidência descrita no Termo de Fiscalização.

A classificação permitiu estruturar a análise em categorias regulatórias consolidadas (por exemplo: Instalações e Edificações, Documentação, Produção, Controle de Qualidade, Armazenamento e Distribuição, Higiene e Sanitização), viabilizando a identificação de áreas com maior concentração de falhas no sistema produtivo e de controle dos estabelecimentos fabricantes de produtos biológicos veterinários.

4.3.2. Padronização terminológica e núcleos de falha regulatória

Os termos utilizados na análise foram extraídos das evidências textuais das não conformidades registradas nos Termos de Fiscalização, sendo desdobrados em unidades analíticas a partir de cada ocorrência e construída uma matriz.

A padronização terminológica consistiu no tratamento sistemático dos termos extraídos das evidências, incluindo: normalização linguística básica (ajustes de singular e plural, flexões verbais e variações ortográficas); unificação de variações terminológicas e sinônimos técnicos semanticamente equivalentes e exclusão de termos excessivamente genéricos ou de baixa relevância analítica, que não contribuíam para a diferenciação dos tipos de falha observados. Essa etapa permitiu a organização consistente dos dados e a realização de análises comparáveis ao longo da base, conforme abordagens de análise de conteúdo aplicadas a textos não estruturados (Krippendorff, 2004).

Com o objetivo de explorar a estrutura terminológica dos registros de não conformidades, foi realizada uma análise exploratória de coocorrência de termos no software VOSviewer. Adotou-se o termo padronizado como unidade de análise e o método de contagem completa (*full counting*), no qual todas as ocorrências são consideradas. Para reduzir ruídos e aumentar a clareza na interpretação, definiu-se um mínimo de três ocorrências para inclusão dos termos. Foram sendo excluídos aqueles excessivamente genéricos ou funcionais.

A bibliometria é compreendida, neste estudo, como uma abordagem quantitativa que relaciona a análise de padrões de coocorrência em grandes conjuntos de dados de texto, revelando estruturas e relações entre termos, conceitos ou unidades informacionais. Conforme descrito por van Eck e Waltman (2009). A visualização dos dados foi realizada por meio de mapa de densidade, que permite identificar concentrações temáticas a partir da proximidade e da frequência de coocorrência entre os termos. Essa etapa visou a identificação de padrões

emergentes na linguagem empregada nos registros de não conformidade.

A partir desse processo, os termos normalizados passaram a ser analisados quanto à sua recorrência associada a um mesmo tipo de inadequação regulatória. Essa análise foi conduzida por meio de comparação sucessiva entre os registros, permitindo identificar padrões descritivos que se repetiam de forma consistente ao longo do conjunto de dados.

Os núcleos analíticos de falha regulatória foram definidos a partir da observação sistemática dos termos padronizados, extraídos das não conformidades registradas nos Termos de Fiscalização. O critério central para o agrupamento foi a recorrência de um mesmo tipo de falha ao longo da base analisada. Assim, cada núcleo corresponde a um problema regulatório que se manifesta de forma consistente na prática da fiscalização, em diferentes estabelecimentos e períodos, resultante da convergência desses termos ao longo dos registros analisados.

A Figura 9 apresenta o fluxo geral de tratamento e análise dos dados, desde a extração das não conformidades até o enquadramento em núcleos de falhas regulatórias.

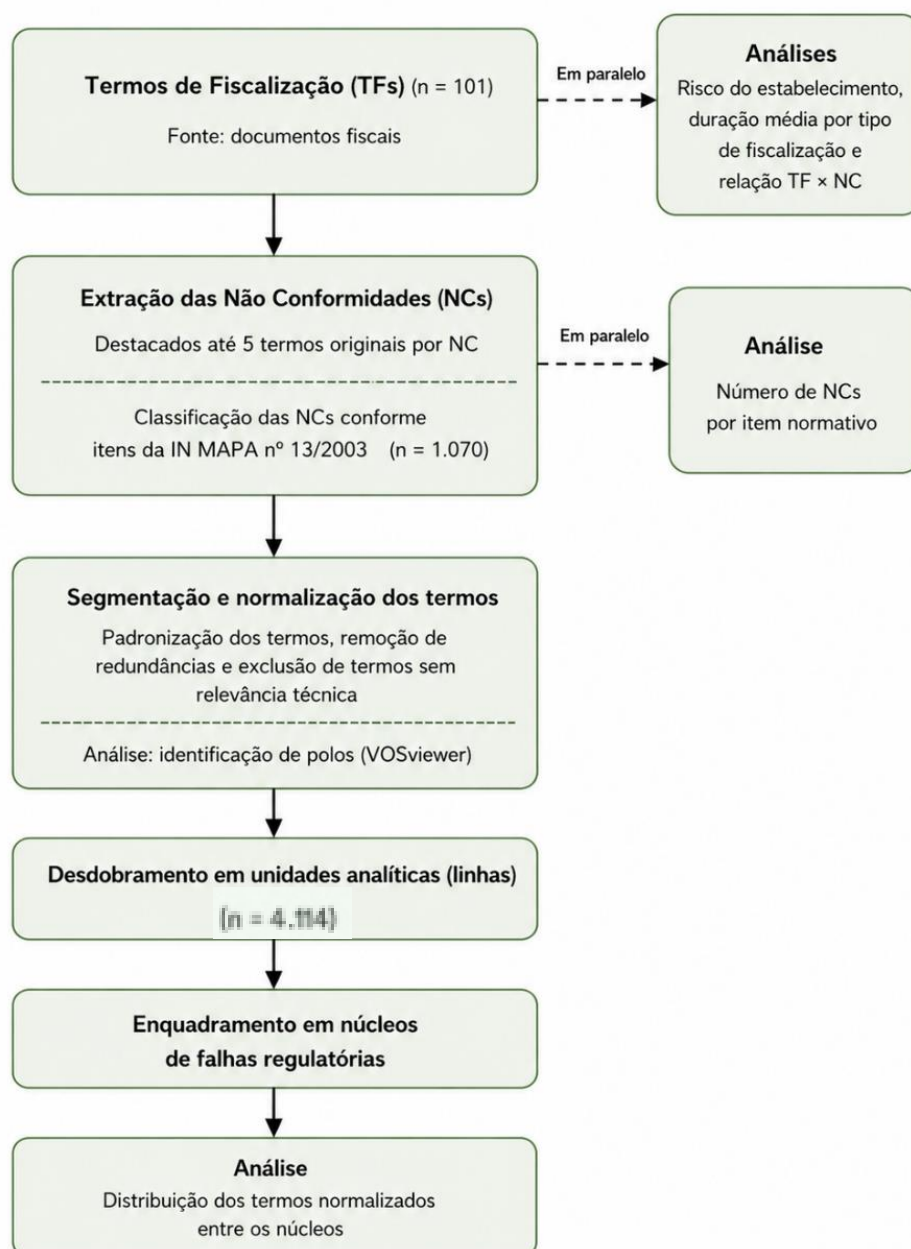


Fig. 9 – Fluxo de tratamento e análise dos dados provenientes dos Termos de Fiscalização.

Como ilustração do procedimento adotado, apresenta-se um exemplo relacionado ao núcleo analítico de falhas em biossegurança (contenção). Em um dos registros de fiscalização, a não conformidade descrevia “ausência de barreira adequada entre áreas classificadas, com falhas no controle de acesso e fluxo de materiais”.

A partir dessa descrição, foram identificados termos-chave como “barreira”, “fluxo” e “acesso”. Após a padronização, esses termos foram analisados em conjunto com registros semelhantes, sendo associados ao núcleo analítico de falhas em biossegurança

(contenção). A recorrência desse padrão em diferentes registros evidenciou fragilidades relacionadas à contenção e à segregação de áreas em ambientes de risco biológico.

Embora uma mesma ocorrência pudesse envolver aspectos associados a diferentes núcleos analíticos, cada caso foi classificado em um único núcleo dominante, correspondente ao problema regulatório principal identificado na leitura integrada, evitando dupla contagem e assegurando consistência analítica. Essa abordagem é compatível com métodos contemporâneos de análise qualitativa aplicada, nos quais a codificação ocorre pelo contexto da evidência, priorizando a identificação do problema dominante (Saldaña, 2021; Niaki et al., 2020; Guest et al., 2024).

Com base nesse procedimento, foram identificados os seguintes núcleos analíticos de falha regulatória:

(a) armazenamento e estoque, abrangendo não conformidades relativas à identificação, segregação, organização e condições de armazenamento de produtos, matérias-primas, insumos e resíduos;

(b) autoinspeção e auditoria, incluindo não conformidades associadas à inexistência, fragilidade ou inefetividade de programas de autoinspeção, auditorias internas e acompanhamento de seus resultados;

(c) bioproteção (acesso e custódia), compreendendo falhas associadas ao controle de acesso a áreas restritas, custódia de chaves, circulação de pessoas não autorizadas e proteção contra acesso indevido a agentes biológicos;

(d) biossegurança (biocontenção), reunindo não conformidades relacionadas à contenção de agentes biológicos, controle de fluxo de pessoas e materiais, segregação de áreas e prevenção de contaminação cruzada;

(e) controle da qualidade, compreendendo não conformidades relativas aos controles analíticos, ensaios, liberação de partidas, acompanhamento de resultados e verificação da conformidade dos produtos;

(f) desvios, ações corretivas e preventivas (CAPA), contemplando falhas associadas à identificação, investigação, tratamento e acompanhamento de desvios, bem como à implementação de ações corretivas e preventivas;

(g) execução do processo produtivo, envolvendo falhas na execução das etapas produtivas, desvios operacionais e ausência de padronização na aplicação dos procedimentos;

(h) fluxo e segregação, abrangendo não conformidades relacionadas ao

cruzamento inadequado de fluxos de pessoas, materiais, produtos e resíduos, bem como à segregação incompatível com o risco;

(i) gestão de mudanças, envolvendo falhas associadas à ausência ou inadequação de procedimentos para avaliação, aprovação, registro e acompanhamento de mudanças;

(j) instalações e integridade estrutural, referentes a condições estruturais inadequadas, falhas de integridade física e incompatibilidade das instalações com o uso pretendido;

(k) limpeza e sanitização, envolvendo falhas nos procedimentos, na execução ou na efetividade das atividades de limpeza e sanitização;

(l) manutenção, incluindo não conformidades associadas à ausência, insuficiência ou inefetividade de programas de manutenção de instalações, equipamentos e sistemas;

(m) monitoramento e controle operacional, abrangendo deficiências nos controles em processo, ausência de monitoramento de parâmetros críticos e falhas no acompanhamento das operações;

(n) organização e gestão operacional, reunindo falhas relacionadas à organização das atividades, definição de responsabilidades e coordenação operacional;

(o) pessoal, abrangendo falhas relacionadas à capacitação, treinamento, qualificação e atribuições dos recursos humanos;

(p) procedimento, contemplando falhas relacionadas à inexistência, inadequação ou não observância de procedimentos operacionais;

(q) rastreabilidade, contemplando falhas na capacidade de rastrear produtos, insumos e processos ao longo das etapas produtivas e de controle;

(r) registro, incluindo não conformidades associadas à ausência, inconsistência, desatualização ou inadequação de registros;

(s) validação e confiabilidade, reunindo falhas relacionadas à ausência ou insuficiência de validação de processos, métodos, sistemas ou equipamentos, bem como à confiabilidade dos resultados.

Nessa lógica, a normalização terminológica não teve como objetivo criar um vocabulário controlado formal, mas sim reorganizar a linguagem da fiscalização em unidades analíticas comparáveis, capazes de refletir padrões recorrentes de falha regulatória. Os núcleos analíticos, por sua vez, funcionaram como síntese interpretativa desses padrões, permitindo a

análise integrada das não conformidades.

Essa estratégia corresponde a uma adaptação de abordagens consolidadas de análise de coocorrência e mapeamento de padrões textuais, amplamente utilizadas em estudos exploratórios com grandes volumes de dados textuais, nas quais a identificação de regularidades empíricas precede a interpretação analítica (Cobo *et al.*, 2011; van Eck & Waltman, 2009).

A padronização terminológica foi realizada com apoio de ferramenta assistiva para tratamento de linguagem, seguida de validação manual criteriosa, de modo a garantir que os agrupamentos refletissem adequadamente o contexto regulatório e operacional das fiscalizações. O resultado desse processo constituiu a base metodológica para as análises de frequência, coocorrência e interpretação integrada dos achados regulatórios apresentados nas seções subsequentes.

4.4. Anonimização e confidencialidade

Visando preservar a confidencialidade e remover dados sensíveis ou identificáveis, todos os registros foram anonimizados na planilha onde os dados foram registrados, por meio de códigos padronizados. As Unidades Federativas foram renomeadas como UF_Nº, os municípios como MUN_Nº, os estabelecimentos como ESTAB_Nº e CNPJs, CNPJ_Nº. Para evitar a identificação indireta, os códigos foram embaralhados, com o objetivo de impedir qualquer sequência lógica ou geográfica.

Na planilha base, usada para sistematização dos dados, ao traspor a evidência de não conformidades, os nomes comerciais dos produtos foram substituídos por letras ou por sua classe (vacina, bacterina, antígeno, soro ou kit diagnóstico). As doenças associadas aos produtos também receberam códigos específicos, de forma a preservar o conteúdo analítico das informações sem expor produtos, marcas ou estratégias comerciais dos estabelecimentos fiscalizados.

4.5. Indicadores propostos

Com a base consolidada, foram definidos indicadores para apoiar a análise descritiva e regulatória das informações obtidas a partir dos documentos de fiscalização. Os indicadores propostos foram:

- IRNC – Índice Relativo de Não Conformidades

$$\text{IRNC} = \frac{\text{Total de NC}}{\text{Total de TF no período}}$$

Objetivo: mensurar a densidade média de não conformidades por ação fiscalizatória, em termos globais, permitindo uma visão geral da carga de não conformidades identificadas no conjunto de fiscalizações realizadas no período analisado. O IRNC foi utilizado exclusivamente como indicador agregado descritivo, não sendo interpretado como medida de desempenho individual de estabelecimentos ou auditores.

- IARBPF – Índice de Aderência ao Roteiro de Boas Práticas de Fabricação

$$\text{IARBPF} = \frac{\text{Número de fiscalizações com uso do roteiro oficial}}{\text{Total de fiscalizações}}$$

Objetivo: avaliar o grau de padronização da fiscalização e a aderência ao Ato nº 7/2006 como instrumento estruturante das ações fiscalizatórias em estabelecimentos fabricantes de produtos biológicos veterinários.

Além dos indicadores, análises foram realizadas com base na estrutura do banco de dados, incluindo:

- 1) Avaliar sazonalidade e duração média das fiscalizações realizadas entre 2022 e 2025;
- 2) Propor melhorias para a padronização e a atualização dos procedimentos de fiscalização nas Unidades Federativas com fabricantes de produtos biológicos veterinários;
- 3) Registrar a existência de Autos de Infração eventualmente associados às não conformidades identificadas, permitindo analisar as situações em que os achados técnicos resultaram em autuação administrativa. A base de dados estruturada contendo os elementos necessários para análises históricas por CNPJ, possibilitando, em usos internos futuros, a avaliação de padrões de infrações ao longo do tempo. Destaca-se que a identificação de não conformidades não implica, necessariamente, a caracterização de infração administrativa, uma vez que a autuação depende de critérios específicos previstos no arcabouço legal e de análise administrativa posterior;
- 4) Quantificar as fiscalizações por tipo (programada, por denúncia e outras), subsidiando ações futuras de planejamento;
- 5) Analisar o conteúdo do campo “evidência” nos documentos de fiscalização, com extração de termos recorrentes;
- 6) Registrar as medidas cautelares adotadas, possibilitando análises futuras sobre a gravidade das ocorrências e a efetividade da resposta fiscalizatória;

- 7) Registrar Autos de Infração, artigos legais infringidos e descrições das infrações, viabilizando análises cruzadas com os tipos de não conformidades e a avaliação da coerência das penalidades propostas.

4.6. Uso de ferramentas de Inteligência Artificial na preparação do manuscrito

Ferramenta de Inteligência Artificial ChatGPT foi utilizada exclusivamente como apoio à organização textual, aprimoramento da linguagem e no enquadramento de termos em núcleos analíticos de falhas regulatórias, sempre sob supervisão humana. O autor manteve total responsabilidade pela análise, interpretação, conteúdo final e originalidade do trabalho (OPENAI, 2026).

A análise textual e a padronização terminológica foram realizadas por meio de um processo analítico híbrido, que combinou atividades conduzidas manualmente com apoio assistido de ferramentas computacionais de tratamento de linguagem, utilizadas de forma exploratória. Inicialmente, as não conformidades foram extraídas dos Termos de Fiscalização, anonimizadas e organizadas como unidades individuais de análise (linhas na planilha). Em seguida, as evidências textuais associadas a cada ocorrência foram sintetizadas com apoio assistido, resultando em termos representativos que facilitaram a organização e a análise transversal das descrições. Esses termos foram desdobrados em registros individuais, constituindo uma base ampliada de análise textual.

A normalização terminológica, incluindo a unificação de expressões semanticamente equivalentes e o tratamento de variações redacionais, foi conduzida por análise técnica humana. A partir dessa base normalizada, procedeu-se à mineração exploratória de dados textuais, por meio da análise exploratória de coocorrência de termos, com apoio do software VOSviewer, utilizada para a geração de mapa de densidade com o objetivo de visualizar padrões de concentração e recorrência terminológica.

A identificação e a consolidação dos núcleos de falha regulatória resultaram da combinação entre a recorrência dos padrões observados e a leitura das evidências, com atribuição do núcleo correspondente ao risco regulatório dominante. O enquadramento nos núcleos foi assistido, com validação e consolidação final dos núcleos analíticos por julgamento técnico humano, assegurando aderência ao contexto regulatório e à natureza das evidências analisadas.

As demais análises descritivas, cruzamentos de dados, cálculos de indicadores e elaboração de figuras foram realizadas integralmente de forma manual. Nesse sentido, o uso de ferramentas assistidas não substituiu a análise humana, mas contribuiu pontualmente para ampliar a consistência e a comparabilidade da interpretação dos achados.

Os procedimentos metodológicos adotados possibilitaram a análise estruturada dos documentos de fiscalização, com base em critérios técnicos, normativos e éticos, assegurando rastreabilidade analítica e respeito à sensibilidade das informações regulatórias. A combinação entre classificação normativa, padronização terminológica e definição de núcleos analíticos viabilizou a identificação de padrões recorrentes de falha regulatória, fornecendo subsídios consistentes para a análise dos resultados e a discussão.

5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1. Caracterização geral das fiscalizações analisadas

A análise compreendeu os 101 Termos de Fiscalização, referentes a 22 estabelecimentos fabricantes de produtos biológicos veterinários, fiscalizados entre 2022 e 2025, distribuídos em sete Unidades Federativas. As ações incluíram fiscalizações programadas com base em risco, bem como fiscalizações motivadas por denúncias ou por eventos específicos, refletindo tanto a rotina regulatória quanto respostas a situações pontuais. Dos 101 TFs analisados, 43 não apresentaram registros de não conformidades.

A partir dessa estrutura de classificação, procedeu-se à contagem absoluta das ocorrências enquadradas em cada item da Instrução Normativa MAPA nº 13, de 3 de outubro de 2003, totalizando 1.070 não conformidades registradas no período analisado.

Foram lavrados no período, 16 autos de infração, 12 termos de interdição, 10 termos de apreensão, dois termos de inutilização, três termos de desinterdição, foi mantida uma interdição, houve um recolhimento do mercado e ocorreram 38 ações corretivas, e quatro investigações causa raiz (sendo 58 os TFs com NC).

Os estabelecimentos analisados foram classificados segundo o grau de risco regulatório, sendo nove estabelecimentos de risco altíssimo, cinco de risco alto e oito de risco médio (Figura 10).

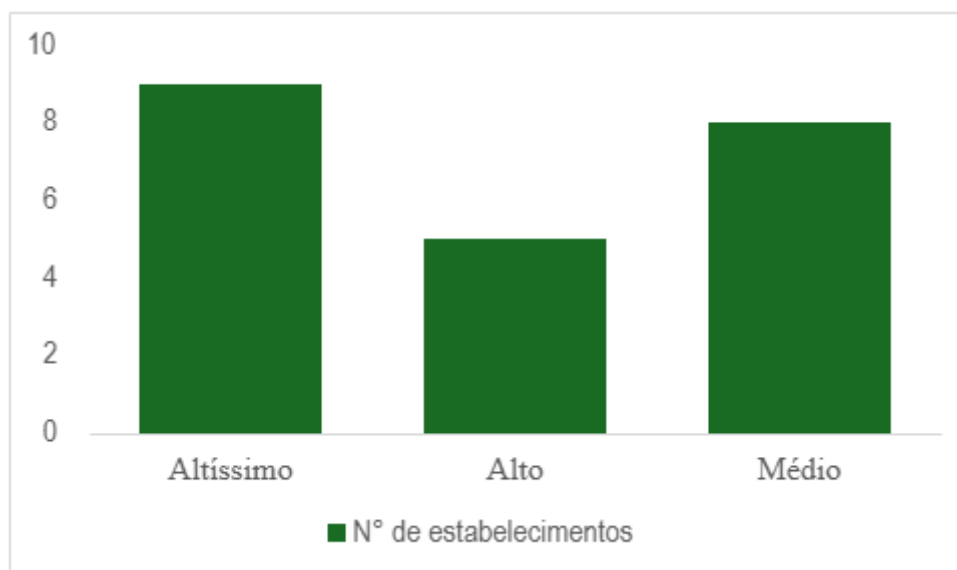


Fig. 10 Número de estabelecimentos por classificação de risco

A distribuição dos estabelecimentos por classe de risco indicou que mais da metade dos estabelecimentos incluídos no escopo do estudo opera com agentes biológicos e processos que exigem barreiras de contenção e controles de processo mais rigorosos. Esse perfil está associado, em especial, à necessidade de sistemas de ar com pressão diferencial adequada, intertravamento de portas, uso de “pass-through”, rastreabilidade de materiais, bem como validações periódicas de equipamentos críticos, como autoclaves e cabines de segurança biológica, além de procedimentos de limpeza e descontaminação.

Além das informações apresentadas nesta seção, a base analítica consolidada para o estudo foi estruturada em planilha eletrônica única, contendo um conjunto mais amplo de variáveis extraídas dos documentos de fiscalização. Essa base permite, entre outros recortes, identificar o número de não conformidades por estabelecimento, a distribuição das não conformidades por Unidade Federativa, os tipos de não conformidades registradas, informações relacionadas à rastreabilidade e ao histórico das fiscalizações, bem como a associação entre eventos fiscalizatórios e seus respectivos contextos. No presente estudo, tais informações foram utilizadas de forma seletiva, de acordo com os objetivos analíticos propostos, permanecendo disponíveis para explorações complementares de natureza gerencial e prospectiva.

5.2. Duração das fiscalizações e tipologia das ações fiscalizatórias

A duração das fiscalizações variou de um a cinco dias, com média de 1,42 dia. Predominaram ações com duração de um único dia, correspondendo a 80 Termos de

Fiscalização (79,2%), enquanto fiscalizações de dois, três, quatro e cinco dias representaram, respectivamente, 5 (5,0%), 12 (11,9%), 3 (3,0%) e 1 (1,0%) ocorrências, totalizando 101 Termos de Fiscalização (Fig. 11). Esse perfil indica que, embora a maioria das ações seja concentrada em um único dia, parcela relevante das fiscalizações demanda maior tempo de execução, geralmente associada a estabelecimentos de maior complexidade e risco regulatório.

O comportamento reforça que a série temporal não reflete apenas a rotina ordinária de fiscalização, mas também respostas regulatórias a eventos críticos, os quais tendem a concentrar registros em intervalos curtos de tempo. Assim, picos isolados devem ser interpretados à luz do contexto regulatório e sanitário subjacente, e não como tendência estrutural contínua.

Essa heterogeneidade nos procedimentos de registro impacta diretamente a interpretação por tipo e desvio padrão dos dados quantitativos, uma vez que o número de Termos de Fiscalização nem sempre guarda correspondência direta com a duração da ação fiscalizatória, ou com a intensidade da atividade desenvolvida.

Nesse contexto, a heterogeneidade observada nos Termos de Fiscalização não reflete ausência de competência técnica por parte dos Auditores, mas possivelmente a inexistência de mecanismos contínuos de harmonização dos critérios de análise e de registro das evidências. Embora existam iniciativas institucionais de capacitação no âmbito do MAPA, na área de produtos veterinários essas ações ocorrem de forma pontual e não sistemática, frequentemente sob a forma de reuniões técnicas ou iniciativas específicas, sem periodicidade regular. Houve, em momento anterior, uma ação estruturada voltada à harmonização dessas práticas, porém sem consolidação como programa permanente.

A análise da duração média das fiscalizações, estratificada por tipo de ação (Fig. 11), evidenciou diferenças sistemáticas no esforço temporal empregado, compatíveis com uma abordagem de fiscalização orientada por risco. As fiscalizações de rotina apresentaram a maior duração média (1,85 dias), seguidas pelas fiscalizações programadas com base em risco (1,71 dias). Em contraste, as fiscalizações programadas não orientadas por risco apresentaram duração média inferior (1,44 dias), enquanto ações classificadas como denúncia, alteração de registro e auditoria concentraram-se em aproximadamente um dia de duração.

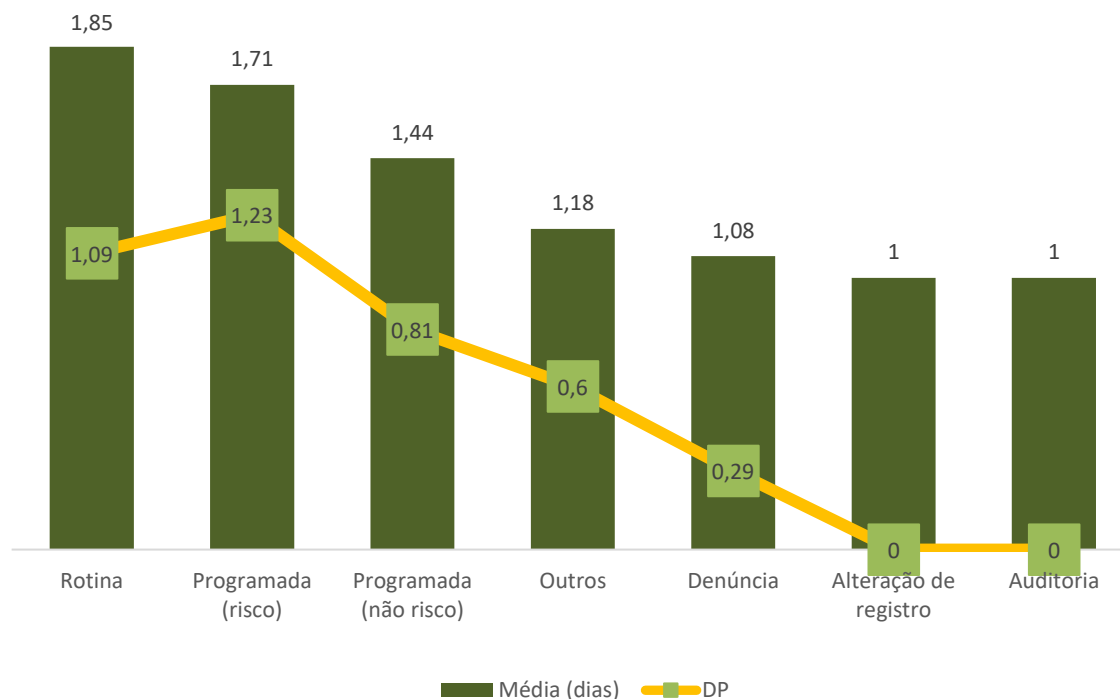


Fig. 11 Duração média das fiscalizações (dias)

Esse padrão indica que ações dirigidas a estabelecimentos ou processos de maior complexidade e risco regulatório demandam maior tempo de verificação, refletindo escopos mais amplos, maior número de pontos de controle e necessidade de avaliação de sistemas críticos, como biossegurança, contenção, monitoramento ambiental, validações e controles documentais. Tal comportamento está em consonância com o Manual de Procedimentos para Estimar o Risco de Estabelecimentos Fabricantes de Produtos de Uso Veterinário (Brasil, 2019).

A maior variabilidade observada na duração das fiscalizações de rotina e das programadas com base em risco, expressa pelos maiores valores de desvio-padrão, reforça essa interpretação. A variabilidade observada na duração das fiscalizações, expressa pelos maiores valores de desvio padrão, sugere heterogeneidade no perfil dos estabelecimentos fiscalizados, nos sistemas avaliados e no histórico de conformidade, elementos centrais na lógica de fiscalização baseada em risco. Em contraposição, ações como alteração de registro e auditoria apresentaram desvio-padrão nulo, evidenciando padronização procedimental e previsibilidade temporal, características de fiscalizações com objeto delimitado e menor incerteza regulatória.

Do ponto de vista analítico, esses resultados evidenciam a necessidade de cautela na comparação direta entre tipos de fiscalização com base exclusivamente no número de

Termos de Fiscalização ou no número absoluto de não conformidades registradas. A duração média das ações e a variabilidade do esforço empregado influenciam diretamente tanto o volume quanto a natureza dos achados, de modo que interpretações baseadas apenas em contagens brutas tendem a distorcer a leitura do risco regulatório e da intensidade da atuação fiscalizatória.

Do ponto de vista regulatório, a concentração de estabelecimentos classificados em categorias de risco elevado sugere que a alocação do esforço fiscal deve permanecer orientada por risco, com escopos de fiscalização que priorizem aspectos relacionados à biossegurança e à bioproteção, assim como a conformidade documental que dá suporte a esses controles. Os resultados observados indicam que, mesmo na ausência de uma formalização explícita, uniforme e sistematicamente aplicada dos critérios de priorização e embora nem todas as ações fiscalizatórias estejam formalmente enquadradas como baseadas em risco, a alocação do esforço fiscal ocorre, na prática, de forma proporcional ao risco regulatório, refletindo princípios consagrados internacionalmente para a fiscalização baseada em risco.

Os resultados observados indicam que, ainda que nem sempre formalizada como tal, a alocação do esforço fiscal já ocorre de forma proporcional ao risco regulatório, refletindo princípios consagrados internacionalmente para fiscalização baseada em risco. Segundo a Organização para a Cooperação e Desenvolvimento Econômico (OECD), ações fiscalizatórias devem concentrar recursos onde o potencial de dano é maior e onde falhas estruturais tendem a produzir impactos mais amplos e persistentes (OECD, 2018).

No contexto da produção de produtos biológicos veterinários, estabelecimentos classificados em categorias mais elevadas de risco operam com agentes e processos que exigem barreiras de contenção, controles ambientais rigorosos e validações periódicas de equipamentos críticos, conforme preconizado por normativas nacionais e internacionais de Boas Práticas de Fabricação e biossegurança (BRASIL, 2003; BRASIL, 2012; WHO, 2016; WOAH, 2023). Esses requisitos implicam maior número de itens passíveis de verificação e maior complexidade analítica durante a fiscalização, o que se traduz, operacionalmente, em maior duração das ações.

Nesse sentido, a maior duração média das fiscalizações programadas com base em risco observada neste estudo constitui evidência consistente de aderência à lógica de fiscalização orientada por risco, conforme definida tanto no marco normativo nacional quanto em diretrizes internacionais. A relação entre risco estimado e intensidade da fiscalização está alinhada, ainda, ao arcabouço regulatório recentemente reforçado pela legislação brasileira, que

incorpora explicitamente princípios de gestão de risco e monitoramento da conformidade (Brasil, 2022; Brasil, 2025).

Os resultados também evidenciam a necessidade de cautela na interpretação de indicadores baseados exclusivamente em contagens brutas, como número de Termos de Fiscalização, número absoluto de não conformidades ou duração total das ações. Estabelecimentos classificados em níveis mais elevados de risco tendem a gerar maior número de achados por inspeção e a demandar auditorias mais longas, independentemente do desempenho relativo quando comparados a plantas de menor complexidade.

Assim, comparações diretas entre tipos de fiscalização, períodos ou Unidades Federativas, sem ajuste por classe de risco ou escopo da ação, podem conduzir a interpretações enviesadas. Nesse contexto, métricas normalizadas — como a razão entre não conformidades e Termos de Fiscalização (NC/TF), ajustada por classe de risco — mostram-se potencialmente mais informativas para subsidiar análises comparativas e o planejamento estratégico da fiscalização, conforme recomendado por abordagens contemporâneas de fiscalização baseada em risco (OECD, 2018; Brasil, 2019).

Em síntese, a análise da duração das fiscalizações por tipo de ação demonstra que o esforço fiscal não é distribuído de forma homogênea, mas responde à complexidade e ao risco regulatório dos estabelecimentos e processos fiscalizados. Fiscalizações de rotina e programadas com base em risco apresentaram maior duração média e maior variabilidade, refletindo escopos mais amplos e maior incerteza regulatória, enquanto ações de caráter específico mostraram-se mais curtas e padronizadas. Esses achados corroboram a adequação do modelo de fiscalização adotado aos princípios da fiscalização baseada em risco e reforçam a importância de análises que integrem tipologia da ação, duração, perfil de risco e natureza das não conformidades para uma interpretação regulatória consistente.

5.3. Distribuição dos achados por estabelecimento

A análise da distribuição dos Termos de Fiscalização (TFs) e do número de não conformidades (NCs) por estabelecimento sugeriu forte assimetria e heterogeneidade no perfil regulatório dos estabelecimentos fiscalizados. Embora alguns estabelecimentos concentrem maior número de TFs ao longo do período analisado, o volume de não conformidades associadas a cada estabelecimento não se distribui proporcionalmente ao número de fiscalizações realizadas (Fig. 12).

A substituição de análises baseadas exclusivamente em contagens brutas por abordagens que considerem simultaneamente a frequência das fiscalizações e a magnitude das não conformidades mostra-se mais aderente à lógica da fiscalização baseada em risco. Segundo diretrizes internacionais, ações fiscalizatórias devem priorizar estabelecimentos cujo potencial de dano seja maior, uma vez que falhas estruturais e sistêmicas tendem a produzir impactos mais relevantes sobre os objetivos da regulação (OECD, 2018).

O gráfico de dispersão entre quantidade de TFs e quantidade de NCs (Fig. 12) evidencia alta dispersão dos dados e revela a ausência de relação linear clara entre essas variáveis, indicando que o número de fiscalizações, isoladamente, não é um bom preditor da magnitude dos achados regulatórios. Observam-se estabelecimentos com número reduzido de TFs, mas com elevado número de não conformidades, evidenciando comportamentos distintos entre os estabelecimentos analisados. Esse padrão sugere a presença de pontos atípicos (*outliers*), caracterizados por alto impacto por fiscalização, no contexto da defesa pecuária.

A dispersão observada entre o número de Termos de Fiscalização (TFs) e o volume de não conformidades (NCs) indica que a frequência de fiscalização, isoladamente, não captura a criticidade regulatória dos estabelecimentos. Esse padrão reforça os princípios do Manual de Procedimentos para Estimar o Risco de Estabelecimentos Fabricantes de Produtos de Uso Veterinário, segundo o qual o risco deve ser avaliado a partir de múltiplas dimensões, incluindo a natureza dos processos, o histórico de conformidade e a criticidade dos desvios observados, e não apenas pela frequência das ações fiscalizatórias (Brasil, 2019).

Nesse contexto, a análise conjunta TFs $\times$ NCs configura ferramenta mais informativa do que abordagens unidimensionais, ao permitir identificar estabelecimentos que demandam maior atenção regulatória, seja pelo volume absoluto de não conformidades, seja pela elevada densidade de achados por inspeção, subsidiando de forma mais robusta o planejamento da fiscalização orientada por risco.

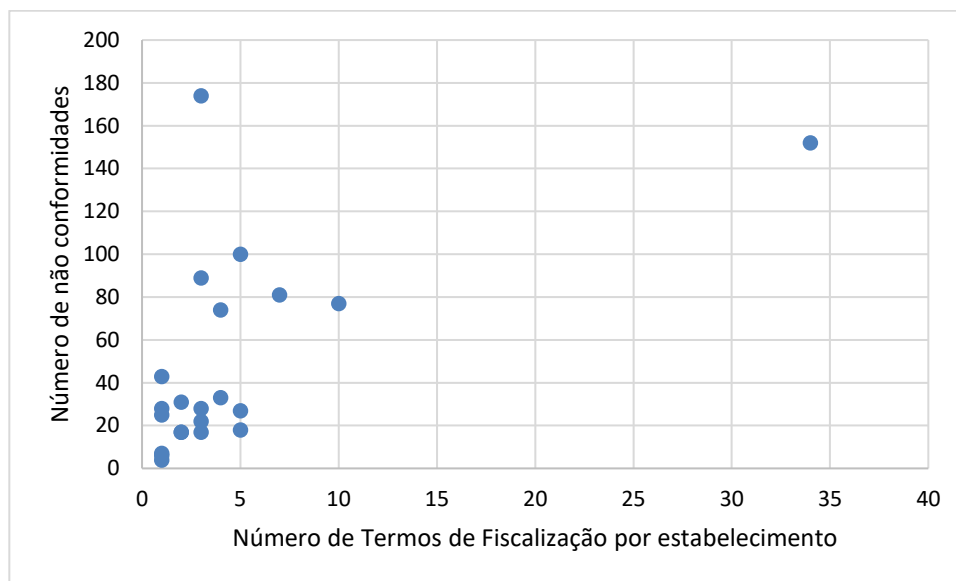


Fig. 12 – Relação entre a quantidade de Termos de Fiscalização (TF) e o número de não conformidades (NC) por estabelecimento.

Esse comportamento reforça que a relação entre frequência de fiscalização e número de não conformidades não é linear, de modo que a criticidade regulatória não pode ser inferida a partir de indicadores isolados. Nesse sentido, sua avaliação requer abordagem integrada, que considere o histórico dos estabelecimentos, a densidade de achados por ação fiscalizatória e a distribuição temporal das inspeções.

Um aspecto relevante evidenciado por este estudo refere-se à construção de um histórico analítico de não conformidades por estabelecimento, o qual não é diretamente disponibilizado pelos sistemas institucionais atualmente existentes, incluindo aqueles voltados ao registro de autos de infração. Embora esses sistemas desempenhem função jurídico-administrativa essencial e permaneçam indispensáveis à formalização dos atos fiscalizatórios, sua arquitetura é orientada ao registro de eventos isolados e à instrução de processos específicos, não contemplando, de forma sistemática, funcionalidades voltadas à consolidação longitudinal, à comparabilidade analítica e à identificação de padrões recorrentes de falhas regulatórias. Assim, configuram-se como sistemas com limitada flexibilidade e reduzida capacidade de incorporação de atualizações analíticas e melhorias evolutivas, o que restringe seu uso como instrumentos de apoio à gestão de risco e ao planejamento estratégico da fiscalização.

Ressalta-se que a análise apresentada não teve caráter avaliativo individualizado, nem objetivo de comparar ou ranquear estabelecimentos ou Unidades Federativas, estando orientada à identificação de padrões agregados e assimetrias regulatórias.

5.4. Distribuição das não conformidades por eixo normativo da IN nº 13/2003

A Figura 13 apresenta a distribuição das 1.070 não conformidades identificadas nos documentos de fiscalização analisados, segundo os itens da Instrução Normativa MAPA nº 13, de 3 de outubro de 2003. Observa-se concentração expressiva dos registros em determinados eixos normativos, característica típica da leitura baseada no enquadramento formal da norma.

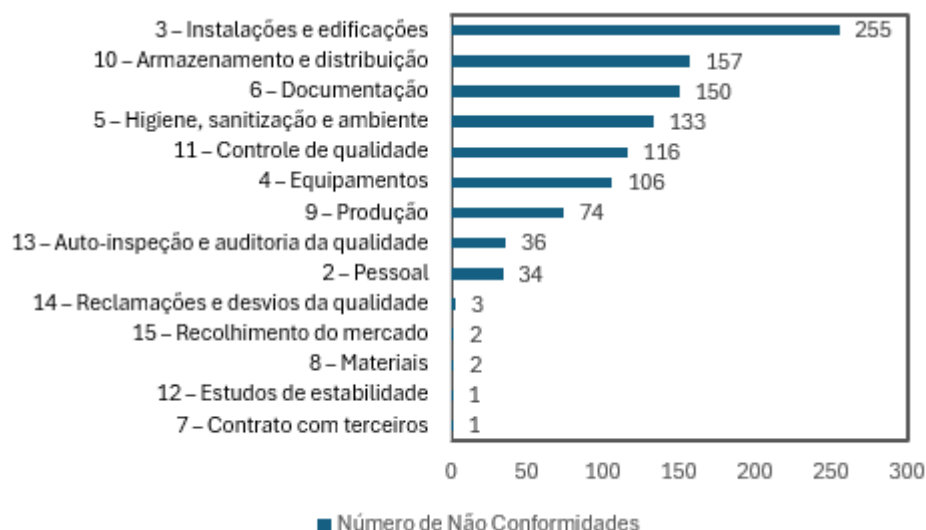


Fig. 13 - Distribuição das não conformidades por item da Instrução Normativa MAPA nº 13, de 3 de outubro de 2003 (n= 1.070)

Ainda em relação à Figura 13, foi observado que os itens relativos a Instalações e Edificações; Armazenamento e Distribuição; Documentação; Higiene, Sanitização e Ambiente e Controle de Qualidade concentram a maior parcela das não conformidades registradas. Essa forma de agregação permite identificar os dispositivos da norma mais frequentemente acionados durante as fiscalizações.

O item Instalações e Edificações apresentou o maior número de ocorrências, com 255 registros (23,8%). Em seguida, destacaram-se os itens Armazenamento e Distribuição (157; 14,7%) e Documentação (150; 14,0%). Em conjunto, esses três eixos responderam por mais da metade das não conformidades observadas, evidenciando fragilidades predominantemente estruturais e organizacionais nos estabelecimentos fabricantes de produtos biológicos veterinários.

Os itens Higiene, Sanitização e Ambiente (133; 12,4%), Controle de Qualidade (116; 10,8%) e Equipamentos (106; 9,9%) apresentaram, igualmente, frequências relevantes.

Considerados em conjunto com os eixos anteriores, esses itens concentraram aproximadamente 77% do total das não conformidades registradas, indicando que as principais fragilidades identificadas nas fiscalizações estão associadas a condições físicas, ambientais, documentais e operacionais, mais do que a falhas pontuais em ensaios analíticos ou procedimentos específicos.

As não conformidades relacionadas aos itens Produção (74; 6,9%), Autoinspeção e Auditoria da Qualidade (36; 3,4%) e Pessoal (34; 3,2%) apresentaram menor frequência relativa, enquanto os itens Reclamações e Desvios da Qualidade, Recolhimento do Mercado, Materiais, Contrato com Terceiros e Estudos de Estabilidade tiveram ocorrência residual. A ocorrência residual de não conformidades em estudos de estabilidade pode refletir, em parte, o perfil tecnológico dos produtos biológicos veterinários, nos quais o controle da qualidade está fortemente associado a condições de produção e cadeia de frio, mais do que a estudos extensivos de estabilidade típicos de produtos farmacêuticos.

Esse padrão pode refletir, por um lado, a priorização das ações fiscalizatórias em eixos reconhecidamente mais críticos do ponto de vista do risco sanitário, e, por outro, a própria forma de organização dos requisitos na Instrução Normativa MAPA nº 13/2003, que os distribui em itens temáticos distintos. Essa estrutura, embora adequada ao enquadramento formal das não conformidades, nem sempre captura de maneira explícita a natureza transversal e interdependente de determinados requisitos, os quais poderiam ser aplicáveis simultaneamente a mais de um item do regulamento de Boas Práticas de Fabricação, sobretudo em atividades que envolvem produtos biológicos veterinários.

Como exemplos, requisitos relacionados ao controle de pressão diferencial entre salas e ao uso e validação de autoclaves, particularmente aquelas instaladas na fronteira entre áreas de diferentes níveis de contenção ou destinadas à descontaminação de materiais e resíduos, podem ser formalmente enquadrados, respectivamente, nos itens Instalações e Edificações e Equipamentos. Entretanto, tais requisitos mantêm relação direta também com os itens Higiene, Sanitização e Ambiente e Produção, na medida em que envolvem a organização dos fluxos operacionais, as condições ambientais controladas, a utilização de sistemas críticos durante o processo produtivo e a prevenção de contaminações cruzadas. Esses exemplos evidenciam que o enquadramento da não conformidade em um único item da Instrução Normativa MAPA nº 13, de 3 de outubro de 2003, embora adequado do ponto de vista formal, não esgota a complexidade regulatória da falha observada, nem sua inserção em um contexto sistêmico de risco.

A concentração de não conformidades nos eixos Instalações e Edificações, Armazenamento e Distribuição e Documentação evidencia que os principais desafios regulatórios do setor são de natureza sistêmica, refletindo dificuldades recorrentes na organização dos processos, na manutenção da infraestrutura e na implementação de sistemas internos consistentes de gestão da qualidade. Em estabelecimentos que manipulam agentes biológicos, tais fragilidades assumem relevância adicional, uma vez que aspectos estruturais, ambientais e organizacionais estão diretamente relacionados ao controle de fluxo de pessoas e materiais, à contenção, às condições de armazenamento e ao ambiente de produção e, consequentemente, à biossegurança e à bioproteção.

Os resultados reforçam a necessidade de fortalecimento da fiscalização baseada em risco, com priorização dos eixos normativos que concentram maior potencial de impacto sanitário, e indicam oportunidades de aprimoramento dos instrumentos normativos e operacionais voltados à padronização das ações fiscalizatórias e à incorporação mais explícita de requisitos de biossegurança no contexto da regulação de produtos biológicos veterinários.

5.5. Limitações da leitura estritamente normativa

A consolidação das não conformidades a partir dos Termos de Fiscalização permite superar uma análise restrita a eventos isolados, característica predominante dos sistemas institucionais voltados à instrução do processo sancionatório, oferecendo subsídios para a análise histórica do comportamento regulatório dos estabelecimentos. Essa abordagem está alinhada aos princípios da fiscalização baseada em risco e ao Manual de Procedimentos para Estimar o Risco de Estabelecimentos Fabricantes de Produtos de Uso Veterinário (Brasil, 2019), ao ampliar a capacidade institucional de direcionar o esforço fiscal de forma proporcional à criticidade observada.

Conforme já exposto, os resultados deste estudo evidenciam que a aplicação sistemática dos princípios de estimativa de risco possibilita avançar de uma fiscalização predominantemente reativa para uma abordagem analítica, histórica e orientada por risco, ampliando a capacidade de compreensão dos padrões recorrentes de fragilidade regulatória.

Embora a distribuição das não conformidades por item da Instrução Normativa MAPA nº 13, de 3 de outubro de 2003 permita identificar os eixos normativos com maior concentração de registros, essa forma de agregação não captura, por si só, a natureza qualitativa nem a recorrência terminológica dos problemas descritos nos Termos de Fiscalização. Os itens

normativos agrupam diferentes tipos de falhas sob um mesmo enquadramento formal, o que pode ocultar padrões transversais que se repetem em contextos distintos da prática regulatória.

Diante dessa limitação, a simples quantificação de não conformidades mostrou-se insuficiente para a compreensão da natureza e da relevância dos problemas regulatórios identificados. Desta forma, a análise avançou para a normalização e consolidação dos termos descritivos das não conformidades, com o objetivo de identificar núcleos analíticos de falha regulatória capazes de representar, de forma mais precisa, os conjuntos recorrentes de fragilidade observados nas fiscalizações. Essa abordagem permite ultrapassar a leitura estritamente normativa e examinar como problemas relacionados à documentação, aos controles, à organização dos processos, aos fluxos operacionais e à biossegurança emergem de forma interconectada ao longo dos registros analisados. Os núcleos analíticos resultantes são apresentados nas seções subsequentes.

5.6. Indicadores sintéticos de apoio à análise transversal

Antes do aprofundamento qualitativo por meio da análise de coocorrência e da identificação de núcleos analíticos, foram calculados indicadores sintéticos com a finalidade de caracterizar, de forma global, a densidade de achados e o grau de formalização metodológica das ações fiscalizatórias. Esses indicadores não orientaram a análise principal nem substituem o enquadramento normativo previsto na Instrução Normativa MAPA nº 13, de 3 de outubro de 2003, sendo empregados exclusivamente como instrumentos analíticos de apoio à interpretação dos padrões observados.

A adoção desses indicadores decorreu dos limites identificados na utilização de contagens brutas, como o número absoluto de Termos de Fiscalização ou de não conformidades, que não capturam adequadamente a criticidade regulatória, a intensidade do esforço fiscal nem a recorrência de falhas sistêmicas. No âmbito deste estudo, foram utilizados dois indicadores analíticos:

- O Índice Relativo de Não Conformidades (IRNC), que expressa a razão entre o número total de não conformidades e o número de Termos de Fiscalização analisados; e
- O Índice de Aderência ao Roteiro de Boas Práticas de Fabricação (IAR-BPF), que expressa o grau de utilização formal do roteiro de fiscalização previsto no Ato MAPA nº 7, de 2006.

Esses indicadores forneceram uma base quantitativa sintética para apoiar as

análises transversais subsequentes, em especial a análise de coocorrência de termos e a identificação dos núcleos analíticos de falha regulatória.

5.6.1. Resultados do Índice Relativo de Não Conformidades (IRNC)

O Índice Relativo de Não Conformidades (IRNC) calculado para o conjunto analisado foi de 10,59 não conformidades por Termo de Fiscalização, considerando-se 1.070 registros distribuídos em 101 ações fiscalizatórias. Esse resultado expressa a frequência média de não conformidades identificadas por fiscalização, evidenciando a concentração de registros em cada evento inspecionado. Trata-se de um indicador sintético de intensidade de achados, que permite caracterizar o volume relativo de não conformidades no conjunto analisado, sem, contudo, discriminar sua natureza, criticidade ou distribuição entre os estabelecimentos.

Considerando que 43 dos 101 Termos de Fiscalização não apresentaram registros de não conformidades, foi calculado um índice ajustado (IRNC_a), excluindo-se esses casos do denominador. Nesse cenário, o índice alcança aproximadamente 18,45 não conformidades por fiscalização com registro, evidenciando maior intensidade de achados quando consideradas apenas as ações efetivamente associadas à identificação de irregularidades. A diferença entre o IRNC e o IRNC_a evidencia a influência de registros sem ocorrência sobre a média global.

Parte dos Termos de Fiscalização sem não conformidades refere-se a atividades como alterações de registro, desinterdição e acompanhamento após reprovação de partidas de vacinas. A interpretação do IRNC, portanto, deve ser realizada em articulação com outras dimensões analíticas, especialmente aquelas relacionadas à tipologia das falhas, à recorrência dos problemas e à distribuição dos achados ao longo das fiscalizações.

O IRNC não deve ser interpretado isoladamente como medida direta de risco sanitário ou de gravidade das falhas, mas como indicador exploratório de intensidade relativa de registros de não conformidades, a ser analisado em conjunto com o tipo de estabelecimento, complexidade produtiva, classificação de risco, histórico fiscalizatório e natureza das não conformidades observadas.

5.6.2. Resultados do Índice de Aderência ao Roteiro de BPF (IAR-BPF)

O Índice de Aderência ao Roteiro de Boas Práticas de Fabricação (IAR-BPF) apresentou valor de 1,98 %, considerando-se a aplicação formal do roteiro de fiscalização previsto no Ato MAPA nº 7, de 2006, em dois dos 101 Termos de Fiscalização analisados. Esse

resultado indica baixa utilização sistemática do roteiro padronizado como instrumento metodológico nas ações fiscalizatórias avaliadas, sugerindo possivelmente que a verificação da conformidade com as Boas Práticas de Fabricação ocorreu, majoritariamente, por meio de registros descritivos não estruturados, e não pela aplicação explícita do roteiro oficial.

Esse achado reforça a relevância de abordagens analíticas baseadas na consolidação dos registros textuais dos Termos de Fiscalização, bem como a necessidade de instrumentos que favoreçam a padronização, a comparabilidade e a rastreabilidade dos achados, servindo de base para análises exploratórias.

5.7. Análise de coocorrência de termos e visualização exploratória

A análise de coocorrência de termos normalizados, representada no mapa de densidade apresentado na Figura 14, gerada pelo software evidencia a organização das não conformidades em seis polos temáticos distintos, formados a partir da recorrência e da proximidade semântica dos termos utilizados nos relatos constantes dos Termos de Fiscalização analisados.

O primeiro polo reúne termos relacionados a armazenamento e estoque, como *armazenamento*, *estoque*, *produto acabado* e *quarentena*. A densidade observada nesse núcleo indica recorrência de não conformidades associadas à organização física, à segregação e ao controle da situação de materiais e produtos. Essas ocorrências sugerem fragilidades na gestão operacional dos fluxos internos, com potencial comprometimento da rastreabilidade, da segregação adequada e da manutenção das condições exigidas ao longo das etapas de armazenamento.

O segundo polo concentrou termos referentes às instalações e à integridade estrutural, incluindo *instalações*, *piso*, *infiltração* e *layout*. A elevada densidade desse núcleo sugere que falhas de natureza construtiva e estrutural não ocorrem de forma isolada, mas tendem a se manifestar de maneira recorrente e interdependente. Diferentemente do polo anterior, essas não conformidades apontam para restrições estruturais que podem demandar intervenções corretivas mais complexas, com implicações diretas sobre a adequação das áreas produtivas às exigências normativas.

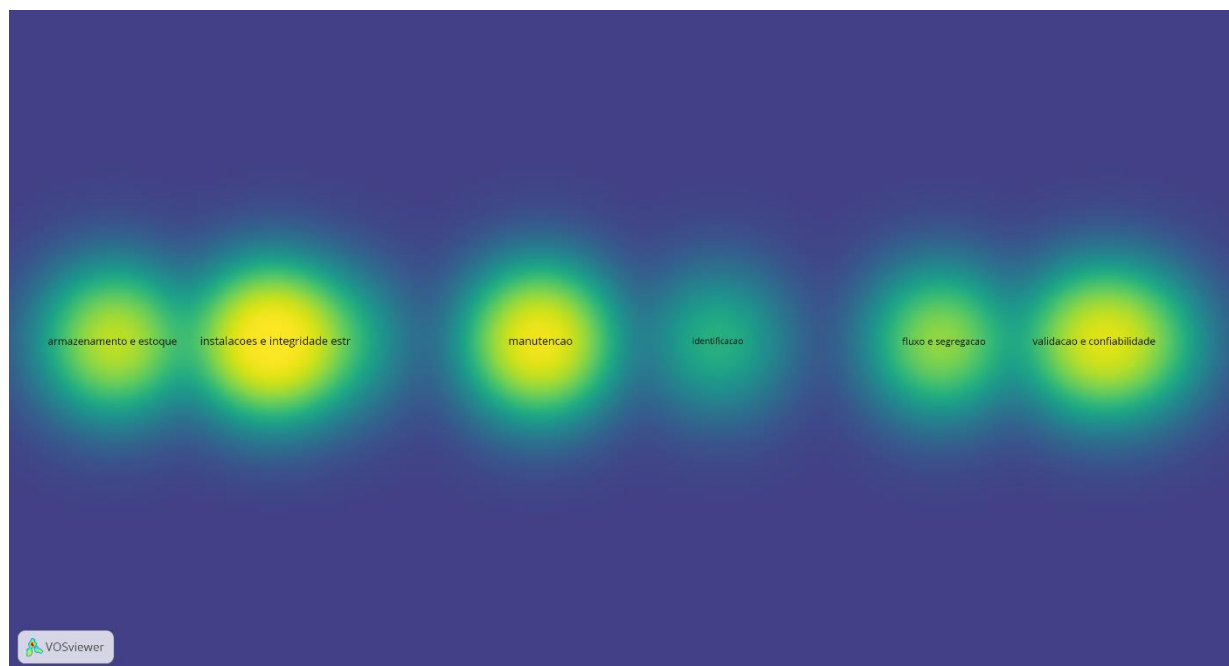


Fig. 14 – Mapa de densidade da coocorrência de termos normalizados extraídos dos relatos de não conformidades, gerado por meio do software VOSviewer

Um terceiro polo correspondeu às questões de manutenção, aparecendo como um núcleo relativamente isolado em relação aos demais. Essa configuração sugere que as falhas relacionadas à manutenção tendem a ser registradas e tratadas de forma compartimentalizada, com baixa associação terminológica com outros elementos do sistema, como registros, validação ou controle de processo. Tal dissociação aponta para um possível descompasso entre a manutenção preventiva ou corretiva e a lógica integrada do sistema da qualidade.

O quarto polo identificado refere-se à identificação, emergindo como um núcleo próprio no mapa de densidade. A recorrência de termos associados à identificação indica fragilidades persistentes na identificação de áreas, equipamentos, materiais, produtos ou *status* operacionais. Embora tais falhas possam, isoladamente, parecer pontuais, sua organização em um polo específico sugere impacto relevante sobre a rastreabilidade, a segregação de materiais e a prevenção de usos indevidos ao longo do processo produtivo.

O quinto polo diz respeito a fluxo e segregação, reunindo termos como *fluxo*, *segregação* e *layout*, indicando falhas na circulação de pessoas, materiais, produtos ou equipamentos. Essas fragilidades apresentam impacto direto sobre a biossegurança, sobretudo no que se refere ao risco de contaminação cruzada, à quebra de barreiras de contenção e à possibilidade de uso indevido de insumos ou produtos que ainda não tiveram seu *status*

liberado, incluindo materiais em quarentena ou já reprovados. Além disso, destacam-se situações em que equipamentos fora de uso, interditados ou destinados à manutenção deixam de ser adequadamente segregados ou identificados, podendo retornar inadvertidamente à rotina produtiva. Tais ocorrências evidenciam deficiências de controle operacional, de segregação física e funcional e de identificação de *status*, com potencial comprometimento da rastreabilidade, da confiabilidade dos processos e da integridade do sistema da qualidade.

Por fim, o sexto polo concentrou termos associados à validação e confiabilidade, como validação, calibração e manômetro. Trata-se de um núcleo de natureza essencialmente metrológica e de qualificação, distinto dos polos operacionais e estruturais. Sugere que as falhas nesse domínio são de natureza técnica e associadas a lacunas nas práticas de validação e controle metrológico, com impacto sobre a confiabilidade dos resultados e o monitoramento dos processos.

5.8. Núcleos analíticos de falha regulatória

Os resultados apresentados neste estudo decorrem da análise sistemática dos registros textuais constantes nos Termos de Fiscalização, nos quais as não conformidades são descritas de forma narrativa, sem a utilização de vocabulário controlado. Esses registros foram analisados à luz dos requisitos estabelecidos na Instrução Normativa MAPA nº 13, de 3 de outubro de 2003, utilizada como referência normativa vigente, bem como em diálogo com abordagens internacionais consolidadas de Boas Práticas de Fabricação, em especial o modelo europeu de fiscalização em BPF.

A sobreposição observada entre os polos temáticos identificados na análise de coocorrência reflete uma característica estrutural da Instrução Normativa MAPA nº 13, de 3 de outubro de 2003, cujos requisitos são organizados em itens temáticos distintos. Diversos requisitos previstos no regulamento apresentam natureza transversal, manifestando-se simultaneamente em diferentes itens, mesmo quando o enquadramento formal da não conformidade exige a escolha de um único dispositivo normativo. Não conformidades relacionadas, por exemplo, ao uso indevido de insumos em quarentena, ao retorno inadvertido de equipamentos fora de uso à rotina produtiva ou à quebra de barreiras operacionais podem ser formalmente enquadradas em diferentes itens da norma, a depender do enfoque adotado durante a fiscalização.

Dessa forma, o uso de técnicas assistidas de análise textual, apoiadas por

processamento computacional e validadas manualmente, permitiu ultrapassar a leitura compartimentalizada por item normativo, evidenciando padrões recorrentes de falhas sistêmicas que não são plenamente capturados pela organização temática atual da norma. Assim, a análise não substitui o enquadramento regulatório vigente, mas o complementa, oferecendo subsídios analíticos para uma compreensão integrada do risco regulatório.

Após a extração e a normalização terminológica dos termos registrados nos Termos de Fiscalização, os dados foram reorganizados em núcleos analíticos de falha regulatória, definidos como conjuntos analíticos que agregam não conformidades recorrentes com significado regulatório comum. Diferentemente do enquadramento formal por item normativo da Instrução Normativa MAPA nº 13, de 3 de outubro de 2003, ou da classificação por severidade adotada em outros sistemas regulatórios, essa abordagem permite identificar padrões transversais de inadequação que se repetem independentemente do enquadramento regulatório específico. Os descritores consolidados revelam núcleos recorrentes de fragilidade relacionados à condução dos processos, à organização operacional, ao controle da qualidade e à biossegurança, evidenciando como determinados problemas se manifestam de forma sistemática em diferentes contextos regulatórios. Dessa forma, a análise possibilita uma compreensão mais refinada e integrada da natureza das não conformidades, ao ultrapassar a leitura estritamente normativa e fragmentada dos achados da fiscalização.

No total, foram identificados 19 núcleos analíticos de falha regulatória, a saber: Biossegurança (contenção); Bioproteção (acesso e custódia); Monitoramento e controle operacional; Instalações e integridade estrutural; Registro; Controle de qualidade; Armazenamento e estoque; Manutenção; Validação e confiabilidade; Organização e gestão operacional; Rastreabilidade; Fluxo e segregação; Limpeza e sanitização; Procedimentos; Execução do processo produtivo; Desvios, CAPA e ações corretivas; Autoinspeção e auditoria; Pessoal; e Gestão de mudanças.

A análise dos núcleos analíticos de falha regulatória, apresentada na Tabela 3, evidenciou que as não conformidades identificadas concentram-se em um conjunto relativamente restrito de categorias recorrentes. Destacam-se, nesse contexto, os núcleos de Biossegurança (biocontenção), Monitoramento e controle operacional e Instalações e integridade estrutural, que reuniram a maior parte das ocorrências analisadas, seguidos de perto por Controle da qualidade. Esse padrão indica que as inconformidades não se distribuem de forma aleatória entre os requisitos normativos, mas refletem fragilidades estruturais e

operacionais persistentes nos sistemas regulados.

Tabela 3 – Distribuição dos núcleos analíticos de falha regulatória (n = 4.114)

Núcleo analítico de falha regulatória	Número de ocorrências
Biossegurança (biocontenção)	537
Monitoramento e controle operacional	501
Instalações e integridade estrutural	442
Controle da qualidade	437
Armazenamento e estoque	283
Manutenção	266
Registro	264
Rastreabilidade	242
Limpeza e sanitização	209
Organização e gestão operacional	176
Validação e confiabilidade	129
Fluxo e segregação	128
Execução do processo produtivo	126
Procedimento	107
Desvios, ações corretivas e preventivas (CAPA)	95
Bioproteção (acesso e custódia)	71
Pessoal	67
Autoinspeção e auditoria	24
Gestão de mudanças	10

O núcleo analítico Biossegurança (biocontenção), que apresentou a maior recorrência de ocorrências, agregou termos relacionados à insuficiência de barreiras físicas e operacionais destinadas à prevenção da liberação, disseminação ou cruzamento de agentes biológicos. Incluem-se nesse conjunto falhas de contenção ambiental, inadequação de diferenciais de pressão, ausência ou inefetividade da segregação de áreas, fluxos incompatíveis de pessoas, materiais e resíduos, deficiências em sistemas de ventilação e filtração, bem como situações de risco associadas à circulação indevida de resíduos entre áreas com diferentes níveis de controle. Embora esses aspectos estejam formalmente distribuídos em diferentes dispositivos normativos, os registros evidenciam sua recorrência como um núcleo integrado de inadequação regulatória, intimamente ligado ao gerenciamento do risco biológico.

De forma complementar, o núcleo Monitoramento e controle operacional reuniu um número expressivo de termos associados à ausência, insuficiência ou descontinuidade de

controles sistemáticos dos processos produtivos. Destacam-se falhas relacionadas à inexistência de parâmetros críticos definidos, monitoramento incompleto de etapas sensíveis, ausência de verificação da efetividade dos controles implantados e falta de acompanhamento estruturado de desvios ao longo das operações. Já o núcleo Validação e confiabilidade, embora com menor número absoluto de ocorrências, consolidou termos relativos à inexistência ou fragilidade de estudos de validação, qualificação de sistemas e equipamentos, confiabilidade de métodos analíticos e reprodutibilidade dos processos produtivos, evidenciando limitações na sustentação técnica dos requisitos regulatórios ao longo do tempo.

Do ponto de vista regulatório, a concentração das não conformidades nos núcleos analíticos de falha evidencia um padrão de inadequação sistêmica, no qual problemas de natureza estrutural, documental e operacional se manifestam de forma recorrente e interdependente. Esse comportamento é consistente com a lógica da fiscalização baseada em risco, ao indicar que as ações de controle incidem predominantemente sobre fragilidades persistentes dos sistemas regulados, e não sobre desvios isolados.

A comparação entre a distribuição das não conformidades por item da Instrução Normativa MAPA nº 13, de 3 de outubro de 2003 (Brasil, 2003), e sua reorganização em núcleos analíticos revela uma dissociação relevante entre a estrutura normativa e a forma como as falhas se expressam na prática fiscalizatória. Enquanto a norma segmenta os requisitos em itens, os resultados indicam a convergência das não conformidades em padrões transversais — como biossegurança, controle operacional e confiabilidade dos processos — que atravessam múltiplos dispositivos normativos.

A análise por núcleos analíticos não substitui o enquadramento formal previsto na IN MAPA nº 13/2003 nem a classificação por severidade adotada em modelos internacionais de Boas Práticas de Fabricação (BPF), mas os complementa ao oferecer uma perspectiva integrada do comportamento das falhas.

No contexto europeu, por exemplo, as não conformidades são organizadas por capítulos de BPF e classificadas segundo o grau de severidade — abordagem essencial para decisões regulatórias imediatas, mas não orientada à reorganização analítica do conteúdo das falhas (Lebanova et al., 2024). De forma semelhante ao observado em ambientes produtivos de alto risco biológico, como instalações BSL-3, falhas críticas tendem a emergir da interação entre sistemas — como contenção, pressão negativa e controle ambiental — e muitas vezes não do descumprimento isolado de requisitos específicos (Liang et al., 2020).

5.9. Biossegurança como núcleo analítico transversal dominante

Existem insumos biológicos amplamente utilizados no país cuja criticidade se manifesta de forma contínua, especialmente aqueles associados à saúde pública e às zoonoses, como a tuberculina, as vacinas contra a brucelose, a raiva e a encefalomielite equina, além de insumos voltados predominantemente à saúde animal, como vacinas contra doenças clostridiais. Esses exemplos evidenciam que a gestão regulatória deve envolver, de forma permanente, o equilíbrio entre segurança, disponibilidade e oportunidade de uso, reforçando o papel da fiscalização baseada em risco como instrumento de priorização, monitoramento reforçado e tomada de decisão contextualizada.

Essa condição assume especial relevância particular em cenários de emergência zoossanitária associados a doenças erradicadas ou sob *status* oficialmente livre no Brasil, como a febre aftosa, a peste suína africana e a influenza aviária de alta patogenicidade. Nessas situações, não há disponibilidade rotineira e imediata de insumos biológicos para uso em larga escala no território nacional, o que impõe desafios regulatórios específicos. O cerne desses desafios não reside na flexibilização dos princípios de segurança sanitária, mas na capacidade institucional de avaliar e autorizar, de forma célere e tecnicamente robusta, o eventual uso ou a introdução emergencial de insumos estratégicos, de modo a preservar a oportunidade da resposta sem comprometer o rigor regulatório.

Fragilidades identificadas nos Termos de Fiscalização apontam não apenas para falhas operacionais pontuais, mas para déficits crônicos de infraestrutura, inconsistências no controle ambiental, inadequações de contenção e falhas na segregação e no controle de fluxos, aspectos amplamente reconhecidos como críticos em operações envolvendo agentes patogênicos (Liang et al., 2020; WHO, 2016).

Essas fragilidades frequentemente decorrem de inadequações sistêmicas na organização dos processos e na consistência dos registros, comprometendo a rastreabilidade, o controle operacional e o cumprimento das Boas Práticas de Fabricação (Brasil, 2003; WHO, 2016; PIC/S, 2023). Observa-se que tais padrões espelham categorias internacionalmente reconhecidas de não conformidades classificadas como críticas, especialmente aquelas relacionadas à contenção de agentes biológicos, à integridade das instalações e à confiabilidade da rastreabilidade (PIC/S, 2019; PIC/S, 2023; EMA, 2025).

Embora muitos desses elementos estejam distribuídos em diferentes itens da

Instrução Normativa MAPA nº 13, de 3 de outubro de 2003, sua recorrência nos registros reforça a natureza transversal da biossegurança no contexto regulatório brasileiro. A visualização dos núcleos analíticos aprofunda os achados do presente trabalho, ao demonstrar que as não conformidades descritas nos Termos de Fiscalização não são independentes, mas interconectadas, sistêmicas e estruturais. Essa constatação evidencia a necessidade de atualizar o marco regulatório, fortalecer os instrumentos de fiscalização e incorporar de forma mais explícita requisitos de biossegurança e bioproteção, alinhando a prática nacional às diretrizes internacionais e assegurando que os estabelecimentos operem de maneira segura, rastreável e compatível com seu enquadramento de risco (WHO, 2016; PIC/S, 2023; Liang et al., 2020).

Esse arranjo é parcialmente mitigado pelo modelo de fiscalização baseada em risco adotado pelo MAPA, formalizado no Manual de Procedimentos para Estimar o Risco de Estabelecimentos Fabricantes de Produtos de Uso Veterinário (Brasil, 2019), que prioriza, na programação e na periodicidade das ações fiscalizatórias, estabelecimentos envolvidos na produção de vacinas, antígenos e outros insumos biológicos ativos de interesse para programas sanitários oficiais.

Em situações de potencial conflito, requisitos de biossegurança devem prevalecer na mitigação do risco biológico, sendo as Boas Práticas de Fabricação aplicadas de forma compatível com essas exigências. Exemplos típicos dessa compatibilização incluem a adoção de pressão negativa em ambientes de contenção, em contraste com a pressão positiva usualmente empregada para proteção do produto; a restrição à recirculação de ar em sistemas HVAC; a implementação de intertravamento de portas e *pass-through* com lógica de contenção; bem como a utilização de autoclaves de fronteira para esterilização de materiais antes da saída de áreas críticas. Nesses casos, as exigências de biossegurança orientam as soluções técnicas adotadas, sendo as Boas Práticas de Fabricação aplicadas de forma compatível com tais requisitos.

5.10. Enquadramento normativo, comparação nacional e internacional

A exigência de enquadramento das não conformidades em um item específico da Instrução Normativa MAPA nº 13, de 3 de outubro de 2003 decorre predominantemente do processo fiscalizatório e sancionatório formal, ainda que tal vinculação nem sempre esteja explicitada nos Termos de Fiscalização, nos quais as falhas são frequentemente descritas de forma narrativa. Nesse contexto, a análise assistida por técnicas de processamento textual não

teve por objetivo redefinir o enquadramento normativo das não conformidades, mas estabelecer correlações analíticas a posteriori e evidenciar inter-relações recorrentes entre diferentes domínios regulatórios, oferecendo subsídios adicionais à interpretação técnica, à avaliação do risco e à tomada de decisão no âmbito da fiscalização.

Observa-se que o modelo regulatório vigente estrutura-se a partir de um arcabouço hierarquizado, cujo fundamento legal é o Decreto-Lei nº 467, de 13 de fevereiro de 1969, regulamentado pelo Decreto nº 5.053, de 22 de abril de 2004, que dispõem sobre a fiscalização, o controle e a responsabilização dos estabelecimentos fabricantes de produtos veterinários, incluindo de forma implícita disposições relacionadas à mitigação de riscos e à biossegurança na produção de produtos biológicos. A Instrução Normativa MAPA nº 13, de 3 de outubro de 2003 detalha, em nível infralegal, os requisitos técnicos de Boas Práticas de Fabricação, concentrando a verificação da conformidade dos insumos e dos processos no âmbito do próprio estabelecimento fabricante, de forma indireta, por meio dos sistemas internos de BPF e de controle da qualidade mantidos pelo fabricante.

A Instrução Normativa MAPA nº 13, de 3 de outubro de 2003, organiza os requisitos de Boas Práticas de Fabricação por itens e subitens, sem estabelecer critérios explícitos de gravidade das não conformidades. A classificação em Imprescindível, Necessário, Recomendável e Informativo (I/N/R/INF) é definida no Roteiro do Ato nº 7, de 2006, que permite o escalonamento da gravidade por recorrência ($R \rightarrow N$; $N \rightarrow I$), constituindo instrumento útil para priorização das ações fiscalizatórias. No caso dos itens classificados como imprescindíveis, a não conformidade implica, por definição, comprometimento das condições mínimas de funcionamento, não sendo admissível a operação do laboratório enquanto a irregularidade persistir. Contudo, o modelo baseado na progressão por reincidência tende a subestimar falhas cuja criticidade é inerente à sua natureza, como inadequações de contenção e controle ambiental em ambientes de nível de biossegurança 3, que demandam classificação como imprescindível desde a primeira ocorrência, independentemente de reincidência.

No contexto nacional, embora a RDC nº 658, de 30 de março de 2022, da Agência Nacional de Vigilância Sanitária, se aplique à fabricação de medicamentos de uso humano, incluindo biológicos como vacinas, e não à fabricação de produtos veterinários nem, de modo geral, a insumos de diagnóstico, essa norma constitui um marco regulatório relevante de Boas Práticas de Fabricação orientadas por risco no Brasil, ao adotar integralmente as diretrizes do Sistema de Cooperação em Inspeção Farmacêutica (PIC/S). A RDC 658 consolida

uma abordagem contemporânea de BPF, incorporando explicitamente princípios de gestão da qualidade, avaliação sistemática de riscos, controle de processos críticos, validação contínua, integridade de dados e prevenção de falhas sistêmicas, com ênfase no controle ambiental, na contenção e na segregação de áreas críticas, aspectos particularmente sensíveis na fabricação de produtos biológicos (Brasil, 2022).

A consolidação da fiscalização baseada em risco foi formalizada recentemente por meio da RDC nº 982/2025, que estabelece critérios para o monitoramento da conformidade e para a priorização de ações fiscalizatórias a partir de elementos analíticos e históricos. Embora a norma não faça referência explícita a ferramentas de inteligência artificial ou aprendizado de máquina, ela delimita um arcabouço regulatório orientado à gestão de risco, no qual informações consolidadas, indicadores e análises sistemáticas passam a desempenhar papel central na atuação fiscalizatória (Brasil, 2025).

Diferentemente do modelo adotado na fiscalização de produtos veterinários, a RDC nº 658/2022 não institui roteiro de inspeção, ao adotar as diretrizes do PIC/S, que orientam uma avaliação sistêmica e baseada em risco do estabelecimento, fundamentada na maturidade do sistema da qualidade, no gerenciamento de riscos, no controle ambiental, na validação e na manutenção do estado de controle dos processos e na integridade dos dados. Nessa abordagem, a criticidade das falhas tende a ser avaliada em função do impacto potencial e do risco intrínseco, e não da recorrência, contrastando com o modelo de escalonamento por recorrência previsto no Ato nº 7, de 2006.

Adicionalmente, diferentemente de modelos que estabelecem periodicidade fixa de inspeções, o arcabouço da vigilância sanitária brasileira parece não explicitar, de forma normativa expressa, critérios objetivos e padronizados para a frequência de retorno da autoridade sanitária aos estabelecimentos, mesmo na presença de não conformidades. A análise dos instrumentos estruturantes da atuação da Vigilância Sanitária, em especial a Lei nº 9.782, de 1999, que institui o Sistema Nacional de Vigilância Sanitária (SNVS) e define o exercício do poder de polícia sanitária, e a Lei nº 13.874, de 2019 (Lei da Liberdade Econômica), sugere que a atuação fiscalizatória tende a ser orientada por avaliação de risco, proporcionalidade, julgamento técnico e decisão administrativa motivada, preservando margem de discricionariedade técnica à autoridade competente. Nessa perspectiva, a identificação de não conformidades — particularmente aquelas associadas a maior impacto potencial — pode influenciar o planejamento e a intensidade das ações fiscalizatórias subsequentes, incluindo

eventuais retornos ao estabelecimento, até que se avalie a efetividade das medidas corretivas e a mitigação do risco identificado, em consonância com os princípios de prevenção, proteção da saúde e proporcionalidade que fundamentam o Sistema Nacional de Vigilância Sanitária (Brasil, 1999; 2019).

A utilização da RDC 658 neste estudo ocorre, portanto, como referencial técnico comparativo, permitindo evidenciar o contraste entre uma estrutura regulatória explicitamente orientada por risco e governança sistêmica e o modelo atualmente aplicado à fiscalização de produtos biológicos veterinários, no qual tais princípios encontram-se dispersos na hierarquia normativa (Decreto-Lei nº 467/1969; Decreto nº 5.053/2004) e fragmentados nos instrumentos operacionais (Instrução Normativa MAPA nº 13/2003 e Ato nº 7/2006). Essa comparação reforça que as fragilidades de biossegurança e biocontenção identificadas nos Termos de Fiscalização não decorrem da ausência de fundamentos legais no ordenamento brasileiro, mas da ausência de sistematização transversal do risco e de critérios explícitos de criticidade, tal como incorporado de forma estruturada pela RDC 658.

Em nível regional, também se destaca a Guia de Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos Veterinários do Comitê das Américas de Medicamentos Veterinários (CAMEVET, 2026), documento técnico internacional que adota abordagem sistêmica e orientada por risco para a organização das Boas Práticas de Fabricação. Assim como os referenciais do PIC/S, da EMA e do FDA, a guia do CAMEVET não se estrutura a partir de roteiros de inspeção formais, mas pela descrição integrada de requisitos técnicos, funcionais e organizacionais, com ênfase em biossegurança, contenção, segregação de áreas, controle ambiental e gestão da qualidade. A existência desse tipo de guia reforça que, no plano internacional, a ausência de roteiros prescritivos não decorre de lacuna regulatória, mas de uma opção deliberada por modelos de avaliação baseados em risco, julgamento técnico e análise sistêmica, contrastando com a lógica predominante de enquadramento por item normativo vigente na fiscalização de produtos veterinários no Brasil.

No plano internacional, a discussão sobre biossegurança e controle de riscos biológicos também se ancora na Convenção sobre as Armas Biológicas (*Biological Weapons Convention – BWC*), tratado multilateral em vigor desde 1975 e ratificado pelo Brasil, que proíbe o desenvolvimento, a produção, o armazenamento e a aquisição de agentes biológicos para fins não pacíficos. Embora a BWC não se constitua como instrumento regulatório de Boas Práticas de Fabricação nem estabeleça requisitos técnicos operacionais para a indústria, o

tratado consolida obrigações de Estado em matéria de biossegurança e bioproteção relacionadas à prevenção do uso indevido de agentes biológicos, à adoção de medidas de controle, à segurança no manuseio e à responsabilização sobre atividades envolvendo microrganismos e toxinas (United Nations, 1972).

Nesse sentido, os princípios subjacentes à BWC — em especial aqueles relacionados à contenção, à prevenção de desvios, à rastreabilidade e à governança de riscos biológicos — dialogam diretamente com os achados deste estudo, que evidenciam fragilidades recorrentes em mecanismos de biossegurança e biocontenção na fabricação de produtos biológicos veterinários. A incorporação desses princípios ao debate regulatório reforça que a biossegurança não deve ser compreendida apenas como requisito técnico de BPF, mas como componente estratégico de segurança sanitária e cumprimento de compromissos internacionais, especialmente em contextos de produção de insumos biológicos de maior risco.

As autoridades e sistemas regulatórios internacionais, como a Agência Europeia de Medicamentos (EMA) e o Sistema de Cooperação em Inspeção Farmacêutica (PIC/S), adotam a tipologia Crítica / Maior / Menor, baseada em critérios objetivos para a classificação de não conformidades, especialmente aquelas com potencial de risco significativo à qualidade, aos usuários ou ao meio ambiente, complementados por fatores de modulação como alcance sistêmico, recorrência e severidade do risco (PIC/S, 2019; PIC/S, 2023; EMA, 2025).

No contexto europeu, essa classificação de não conformidades constitui elemento central para decisões regulatórias imediatas, incluindo a suspensão de certificados ou a adoção de medidas administrativas pelas autoridades nacionais (Lebanova; Stoev; Petrova, 2024). Nessa lógica, falhas como pressão diferencial não assegurada, ausência de intertravamento de portas, “pass-through” sem lógica de controle, recirculação inadequada de ar em áreas de contenção e ausência de validação de autoclaves de fronteira são consideradas críticas desde a primeira ocorrência, sendo, portanto, equivalentes a itens imprescindíveis na lógica regulatória brasileira (Liang et al., 2020; WHO, 2016; PIC/S, 2023). Contudo, essa tipologia internacional está orientada à avaliação da gravidade regulatória das falhas, não contemplando, de forma sistemática, a análise do conteúdo das não conformidades para identificação de padrões recorrentes.

Evidências externas reforçam esse enquadramento. Uma análise europeia de não conformidades em GMP (2013–2022) reportadas por 21 autoridades de 19 países mostrou concentração em Qualidade/Documentação, Instalações/Equipamentos e Produção, com

deficiências críticas associadas a controles ambientais, validações e gestão de desvios (Lebanova *et al.*, 2024). No tema pressurização/contensão de agentes biológicos em infraestrutura de alto risco, Liang e colaboradores (2020) descreveram modos de controle em 16 instalações BSL-3 e discutiram escolhas estratégicas para assegurar pressão negativa estável e não recirculação, dando suporte técnico aos achados de pressão positiva indevida, ausência de intertravamento e recirculação indevida. Guias da OMS para BPF de biológicos e biossegurança em produção de vacinas reforçam barreiras arquitetônicas e funcionais (*airlocks*, intertravamentos, controle de portas/materiais) e validação/qualificação de autoclaves de fronteira e sistemas HVAC (WHO, 2016).

Além do modelo europeu, outra referência internacional relevante para a discussão das Boas Práticas de Fabricação de produtos biológicos é a abordagem adotada pela Administração de Alimentos e Medicamentos dos Estados Unidos ou *Food and Drug Administration* (FDA) dos Estados Unidos. A regulamentação americana fundamenta-se no Título 21 do Código de Regulamentos Federais ou *Code of Federal Regulations* (21 CFR), em especial nas Partes 210 e 211, que estabelecem os requisitos gerais de Boas Práticas de Fabricação vigentes ou *Current Good Manufacturing Practice* (cGMP) para medicamentos, e na Parte 600, que dispõe especificamente sobre produtos biológicos (*Biological Products: General*) (US/CFR9, 2026).

Diferentemente de estruturas normativas excessivamente segmentadas por itens de verificação, o modelo regulatório do FDA enfatizou o desempenho sistêmico do processo produtivo, ancorado em três pilares centrais: organização e qualificação do sistema da qualidade; controle robusto de instalações, equipamentos e processos críticos, e confiabilidade da documentação e dos registros de produção, testes e desvios. A não conformidade com quaisquer desses requisitos configura, de forma direta, condição de adulteração do produto, nos termos da Lei Federal de Alimentos, Medicamentos e Cosméticos ensejando ações regulatórias proporcionais independentemente de recorrência prévia.

No caso específico de produtos biológicos, incluindo vacinas e outros medicamentos derivados de sistemas vivos, o FDA adota o princípio de que “*the process is the product*” ou “o processo é o produto”, reconhecendo que variações nos parâmetros de fabricação, contenção e controle ambiental podem alterar substancialmente a qualidade, a segurança e a eficácia do produto final. Essa lógica permeia tanto a regulamentação formal quanto os guias técnicos do Centro de Avaliação e Pesquisa de Produtos Biológicos, os quais

reforçam requisitos relacionados à biocontenção, controle ambiental, segregação de áreas, validação de sistemas HVAC e rastreabilidade completa dos processos produtivos.

Sob essa perspectiva, falhas como pressão diferencial inadequada, ausência de intertravamento de portas, fluxos incompatíveis de pessoas e materiais e recirculação indevida de ar em áreas de contenção são tratadas, no modelo americano, como deficiências de alto impacto regulatório desde sua primeira constatação, em função do risco intrínseco associado à produção de biológicos. Tal entendimento guarda estreita convergência com os núcleos analíticos de falha regulatória relacionados à biossegurança e biocontenção identificados neste estudo, que evidenciam a natureza sistêmica e interdependente dessas inadequações, frequentemente dispersas em diferentes dispositivos normativos na regulamentação brasileira.

Entretanto, assim como no modelo europeu, a regulamentação do FDA não se organiza explicitamente em “núcleos” analíticos, mas em requisitos legais e técnicos distribuídos por capítulos regulatórios e guias complementares. A contribuição analítica deste estudo não reside, portanto, na substituição dessas estruturas normativas consolidadas, mas na reorganização transversal das evidências oriundas da fiscalização, permitindo explicitar padrões recorrentes de fragilidade sistêmica que atravessam múltiplos requisitos regulatórios formais. Nesse sentido, os núcleos analíticos de falha regulatória apresentados dialogam conceitualmente com a abordagem baseada em risco adotada pelo FDA, ao privilegiar a identificação de controles críticos e falhas estruturalmente relevantes para a segurança e a qualidade dos produtos biológicos.

Nos Estados Unidos, os produtos biológicos de uso veterinário são regulados pelo *United States Department of Agriculture* (USDA), por meio do *Animal and Plant Health Inspection Service* (APHIS) e do *Center for Veterinary Biologics* (CVB), com base no *Virus-Serum-Toxin Act* e em sua regulamentação no *Title 9 do Code of Federal Regulations* (9 CFR, *Subchapter E*). Embora esse arcabouço não utilize formalmente o termo “current Good Manufacturing Practice”, seus dispositivos estabelecem requisitos funcionalmente equivalentes às BPF, abrangendo controle de instalações, processos, biossegurança, registros e inspeções oficiais. A regulamentação do *Food and Drug Administration* (FDA), aplicável primariamente a produtos biológicos de uso humano, é utilizada neste estudo exclusivamente como referencial técnico comparativo para discussão de criticidade regulatória e biossegurança (US/CFR9, 2026).

Nesse sentido, a análise por núcleos analíticos de falha regulatória apresentada

neste estudo não se propõe a substituir nem a classificação por severidade adotada no modelo europeu, nem o enquadramento formal por item normativo previsto na Instrução Normativa MAPA nº 13, de 3 de outubro de 2003, mas sim a complementá-los. Ao reconstruir o conteúdo das não conformidades a partir da normalização terminológica dos registros de fiscalização, foi possível identificar padrões transversais de inadequação, que atravessam múltiplos itens com requisitos normativos e se manifestam de forma recorrente, independentemente do enquadramento formal da não conformidade.

Descritores como Biossegurança (contenção), Monitoramento e controle operacional e Validação e confiabilidade agregam não conformidades que, no modelo europeu, poderiam ser classificadas simultaneamente como “maiores” em documentação, “maiores” ou “críticos” em produção, e “maiores” em instalações. Esses núcleos evidenciam, portanto, que essas falhas compartilham uma mesma natureza regulatória subjacente, relacionada à insuficiência de controles sistêmicos, e não representam desvios isolados. Tal achado é coerente com estudos técnicos realizados em ambientes produtivos de alto risco biológico, nos quais se demonstra que falhas de contenção, pressão negativa e controle ambiental emergem da interação entre múltiplos sistemas e não de requisitos pontuais (Liang, Feng e Li, 2020).

A emergência da biossegurança como núcleo analítico de falha regulatória de maior recorrência é particularmente relevante quando comparada ao tratamento normativo europeu e brasileiro. Embora tanto o GMP europeu quanto a Instrução Normativa MAPA nº 13, de 3 de outubro de 2003 abordem requisitos de biossegurança de forma distribuída — por meio de dispositivos relativos a instalações, fluxos, higienização, equipamentos e procedimentos — os registros de fiscalização evidenciam que as falhas relacionadas à contenção, à segregação de áreas e à prevenção de contaminações constituem um núcleo recorrente de inadequação regulatória. Essa constatação reforça a limitação de modelos normativos excessivamente fragmentados e corrobora a necessidade de abordagens regulatórias mais integradas e orientadas por risco, como já apontado no contexto europeu no âmbito da gestão do sistema da qualidade farmacêutica (Lebanova et al., 2024).

Assim, ao passo que o modelo europeu responde predominantemente à pergunta regulatória “quão grave é a falha?”, por meio da classificação em menor, maior ou crítica, a análise por núcleos analíticos de falha regulatória apresentada no presente trabalho responde à pergunta complementar “qual é o padrão sistêmico da falha?”. A combinação dessas duas abordagens — severidade e natureza estrutural — permite uma leitura mais abrangente das não

conformidades e oferece subsídios técnicos consistentes para o aprimoramento das estratégias de fiscalização e para a revisão da Instrução Normativa MAPA nº 13, de 3 de outubro de 2003 à luz de uma lógica efetivamente baseada em risco.

5.11. Harmonização proposta e implicações para roteiro e julgamento

A padronização dos Termos de Fiscalização, portanto, não se restringe à uniformização de formulários, mas envolve a harmonização dos critérios analíticos e do registro das evidências técnicas, incluindo a distinção entre observações gerais e não conformidades regulatórias, a explicitação do vínculo com os requisitos normativos e a possibilidade de leitura comparável dos achados. Experiências institucionais consolidadas em outros segmentos da Secretaria de Defesa Agropecuária do MAPA demonstram a viabilidade de iniciativas estruturadas de capacitação e harmonização, com impacto positivo na consistência das ações fiscalizatórias.

Embora o Termo de Fiscalização disponha de um modelo formalmente padronizado no âmbito do MAPA, incluindo campo específico para o registro da “ocorrência dos fatos”, observa-se que esse campo apresenta caráter predominantemente descritivo e aberto, sem apoio de ferramentas sistêmicas para o registro estruturado das informações. Na ausência de mecanismos informatizados que orientem ou delimitem a padronização terminológica e a categorização dos achados, a forma de preenchimento desse campo tende a refletir o estilo de redação e a ênfase técnica de cada equipe de fiscalização, resultando em variação significativa na forma de registro das não conformidades.

Essa característica não indica fragilidade do instrumento em si, mas possivelmente evidencia limitação funcional do modelo atualmente adotado, que dificulta a agregação, a comparação e a análise longitudinal dos dados de fiscalização, especialmente em abordagens orientadas por risco. Desse modo, propostas de harmonização devem ser compreendidas como aperfeiçoamento incremental de um instrumento já existente.

Nesse sentido, entende-se que a adoção de referenciais analíticos comuns, como os núcleos de falha regulatória, mostrou-se estratégia viável para reduzir a heterogeneidade textual dos Termos de Fiscalização, viabilizar a comparabilidade entre ações e apoiar análises orientadas por risco. Esses núcleos consistem em categorias analíticas construídas a partir da leitura sistemática das evidências, que sintetizam problemas regulatórios recorrentes e permitem consolidar informações sem comprometer a autonomia técnica dos Auditores.

Além da harmonização interna da análise dos Termos de Fiscalização, observa-se que mecanismos de terceira parte associados a programas de autocontrole e de verificação independente podem exercer papel complementar no apoio à fiscalização oficial, ao ampliar a disponibilidade de informações estruturadas sobre conformidade e risco. Novamente, experiências modelos de autocontrole supervisionado adotados no âmbito da Secretaria de Defesa Agropecuária do MAPA, em diferentes esferas de controle da cadeia produtiva animal indicam que arranjos baseados em monitoramento contínuo, auditorias independentes e fiscalização oficial integrada podem fortalecer a abordagem de fiscalização baseada em risco, sem substituir a competência legal da autoridade sanitária.

Propõe-se, assim, uma harmonização prática que preserva a Instrução Normativa MAPA nº 13, de 3 de outubro de 2003 como arcabouço de requisitos e mantém o Ato 7/2006 como roteiro, mas incorpora um eixo explícito de biossegurança/biocontenção e adota dupla leitura de gravidade: a doméstica (I/N/R/INF) e a internacional (Crítica/Maior/Menor). Recomenda-se definir gatilhos obrigatórios para classificar Crítica/Imprescindível (qualquer ocorrência de: pressão diferencial não assegurada, portas sem intertravamento em antecâmaras de pessoal e materiais, “pass-through” sem lógica de portas, recirculação indevida em contenção, autoclave de fronteira sem validação, efluentes/resíduos sem controle), com prazos e medidas cautelares proporcionais ao risco identificado. Esse ajuste alinha o roteiro brasileiro à prática internacional de classificação de deficiências, melhora a isonomia entre UFs e facilita *benchmarking* externo (PIC/S, 2019; PIC/S, 2023; EMA, 2025; WHO, 2016).

Os resultados apresentados neste trabalho fornecem base técnico-científica consistente, derivada da análise sistemática dos registros oficiais de fiscalização, para subsidiar tanto a revisão da Instrução Normativa MAPA nº 13, de 3 de outubro de 2003, quanto a atualização do Roteiro de Fiscalização previsto no Ato nº 7, de 2006, instrumentos centrais da regulação e da prática fiscalizatória de estabelecimentos fabricantes de produtos de uso veterinário. A análise das não conformidades, organizada de forma complementar por item normativo, por indicadores analíticos e por núcleos de falha regulatória, evidenciou padrões recorrentes de inadequação que atravessam múltiplos dispositivos da norma e não são plenamente capturados pela estrutura fragmentada atualmente adotada.

As propostas de harmonização apresentadas — incluindo a explicitação de requisitos transversais, o fortalecimento do eixo de biossegurança e bioproteção e a adoção de critérios mais claros de priorização e gravidade — configuram-se como desdobramento direto

dos achados do estudo, orientadas à atualização convergente dos instrumentos normativos (IN nº 13/2003) e operacionais (Ato nº 7/2006). Tais ajustes visam fortalecer a coerência regulatória, a isonomia entre Unidades Federativas e a efetividade da fiscalização baseada em risco, sem prejuízo da autonomia técnica dos Auditores Fiscais Federais Agropecuários.

5.12. Robustez, vieses, limitações

O desenvolvimento do presente trabalho enfrentou limitações inerentes ao contexto institucional da fiscalização federal agropecuária. O acesso à documentação não foi homogêneo, uma vez que nem todos os documentos foram inseridos de forma sistemática pelas Unidades Administrativas do MAPA — Superintendências de Agricultura e Pecuária (SFAs), Serviços de Fiscalização de Insumos e Saúde Animal (SISAs) e Unidades Técnicas Regionais de Agricultura (UTRAs) — nas planilhas elaboradas pela COFPV em ambiente OneDrive. Adicionalmente, o acesso a processos no Sistema Eletrônico de Informações (SEI) dependeu, em alguns casos, da liberação pelas unidades de origem, especialmente quando os processos estavam classificados como restritos.

Durante a leitura dos Termos de Fiscalização, observou-se dificuldade recorrente na distinção entre observações gerais registradas pelos Auditores Fiscais Federais Agropecuários e anotações que efetivamente caracterizavam não conformidades regulatórias. Foram identificadas, ainda, lacunas relevantes na abordagem normativa de determinados requisitos técnicos, especialmente aqueles relacionados à água purificada, água para injetáveis, sistemas de ar e diferenciais de pressão. Observou-se também que os referenciais normativos vigentes não tratam de forma explícita os conceitos de biossegurança e bioproteção, exigindo interpretação técnica contextualizada por parte da fiscalização, à exceção do regulamento para estabelecimentos que manipulam o vírus da febre aftosa (Brasil, 2003; 2006; 2012).

Outro aspecto observado refere-se à inconsistência na denominação dos objetivos das fiscalizações. Em diversos casos, verificou-se divergência entre a classificação registrada nas planilhas de planejamento/registro das ações e aquela descrita no próprio Termo de Fiscalização, bem como a criação de variações terminológicas para uma mesma finalidade fiscalizatória. Como exemplo, foram utilizados termos como “Fiscalização de rotina” ou “Fiscalização Programada com Base em Risco” para ações que, na prática, correspondiam à “Colheita de Amostra”. Diante dessas inconsistências, adotou-se como critério analítico o objetivo descrito no Termo de Fiscalização, por representar o registro formal da ação realizada.

Apesar dessas limitações, a consolidação das datas, do número de Termos de Fiscalização e do volume de não conformidades por estabelecimento permitiu a construção de um histórico regulatório, baseado em frequência de fiscalização, densidade de achados e concentração temporal das ações. Esse tipo de histórico não é diretamente fornecido pelos sistemas administrativos, incluindo os voltados ao registro de autos de infração, mas constitui elemento central para a fiscalização baseada em risco, conforme preconizado no Manual de Procedimentos para Estimar o Risco de Estabelecimentos Fabricantes de Produtos de Uso Veterinário (Brasil, 2019) e em diretrizes internacionais de fiscalização orientada ao risco (OECD, 2018).

Dessa forma, persistem vieses relacionados a diferenças de escopo e temporal entre Unidades Federativas, bem como à composição desigual dos registros disponíveis. Ademais, subsiste grau residual de subjetividade na classificação de determinadas falhas, especialmente na distinção entre problemas pontuais e sistêmicos ou na imputação de riscos de biossegurança quando os registros textuais são breves. Tais vieses podem ser mitigados por meio da adoção de regras de decisão explícitas, definição de gatilhos de biossegurança e validação por meio de concordância entre auditores. Em desdobramentos futuros, com acesso a bases completas e integradas, será possível testar associações estatísticas adicionais e comparar padrões nacionais com séries internacionais baseadas nas categorias Crítica, Maior e Menor, visando aferir a convergência do perfil brasileiro (Lebanova et al., 2024; PIC/S, 2023), se for a intenção do regulador.

Limitações de escopo bibliográfico: a literatura sobre inspeções GMP em produtos veterinários é menos abundante que em humanos; por isso, parte das comparações usa guias humanos/biológicos (OMS; PIC/S; EMA) por analogia. As referências internacionais da OMS, PIC/S e EMA utilizadas neste estudo correspondem a marcos consolidados de Boas Práticas de Fabricação e inspeção, majoritariamente aplicados à produção de medicamentos de uso humano. Seu emprego ocorreu como referencial técnico indireto de criticidade, por tratarem de princípios universais de qualidade, contenção e controle de risco.

Adicionalmente, observa-se a ausência de exigência regulamentar explícita para a elaboração de Planos de Contingência, instrumentos estratégicos e imprescindíveis frente a cenários de emergência zoossanitária. Embora existam normas e diretrizes robustas sobre o tema, estas ainda não foram incorporadas de forma sistemática à rotina de fiscalização de estabelecimentos fabricantes de produtos de uso veterinário.

Os Autos de Infração e demais documentos eventualmente associados às fiscalizações analisadas não foram objeto de análise neste estudo, uma vez que o foco da pesquisa recaiu sobre os padrões técnicos e regulatórios das não conformidades, e não sobre os desfechos sancionatórios dos processos administrativos. Trata-se de decisão deliberada de escopo analítico, orientada à preservação da coerência com os objetivos do trabalho.

Deve-se reconhecer que os Termos de Fiscalização constituem documentos administrativos produzidos para fins regulatórios, e não instrumentos originalmente desenhados para pesquisa científica. Assim, a heterogeneidade na forma de registro, no grau de detalhamento, na terminologia empregada e no uso de roteiros oficiais pode introduzir vieses de informação. Por essa razão, os indicadores propostos devem ser interpretados como ferramentas exploratórias e complementares de apoio à gestão regulatória, e não como medidas absolutas de desempenho ou risco.

Ainda assim, a base de dados estruturada e rastreável construída contempla informações suficientes para múltiplos recortes analíticos adicionais, incluindo a identificação do número e tipo de não conformidades por estabelecimento e por Unidade Federativa, a associação entre evidências, dispositivos normativos infringidos e históricos de fiscalização, bem como a vinculação entre eventos fiscalizatórios e registros documentais correspondentes. Tal rastreabilidade possibilita, como perspectiva futura, a análise integrada entre perfis de não conformidade e autuações administrativas, oferecendo subsídios consistentes para avaliar a coerência, a proporcionalidade e a efetividade das respostas regulatórias ao longo do tempo.

Os resultados discutidos permitem, além da identificação de limitações e vieses, delinear implicações relevantes para o aprimoramento da fiscalização sanitária, as quais são apresentadas a seguir.

6. CONCLUSÕES

A análise dos 101 Termos de Fiscalização emitidos entre 2022 e 2025 indica a presença de fragilidades de natureza estrutural, documental e operacional no universo dos estabelecimentos fabricantes de produtos biológicos veterinários, com possíveis implicações para a capacidade regulatória do MAPA de conduzir fiscalizações comparáveis, padronizadas e orientadas por risco. A heterogeneidade dos registros — evidenciada por diferenças no nível de detalhamento, no uso de roteiros oficiais, na definição dos objetivos das ações e na caracterização das evidências — sugere que, embora a legislação de Boas Práticas de

Fabricação (Instrução Normativa MAPA nº 13, de 3 de outubro de 2003, e Ato nº 7/2006) permaneça como referência formal, sua aplicação prática não ocorre de forma plenamente homogênea entre as Unidades Federativas.

Os achados concentram-se em eixos críticos recorrentes, especialmente relacionados a: documentação e rastreabilidade, com lacunas persistentes em registros de produção, limpeza, esterilização, calibração e reconciliação; instalações, equipamentos e controle ambiental, incluindo falhas em barreiras físicas, pressurização, manutenção, qualificação e validação; e biossegurança e biocontenção, notadamente em áreas que operam com agentes de maior risco, nas quais foram observadas pressões diferenciais inadequadas, intertravamentos inoperantes, fluxos mal definidos e recirculação indevida de ar. Esses resultados indicam que, embora abrangente quanto aos requisitos gerais de BPF, a Instrução Normativa MAPA nº 13, de 3 de outubro de 2003, não explicita de forma suficientemente clara elementos essenciais de biossegurança e bioproteção, amplamente demandados por referenciais internacionais contemporâneos, o que limita a avaliação objetiva e proporcional dos riscos regulatórios associados ao setor.

A análise da coocorrência de termos e a consolidação das não conformidades em núcleos analíticos de falha regulatória demonstraram que a distribuição das não conformidades exclusivamente por item normativo, ainda que necessária ao processo fiscalizatório formal, não é suficiente para representar a natureza qualitativa, a recorrência e a interdependência das falhas observadas. A leitura transversal permitiu identificar padrões sistêmicos de inadequação que atravessam múltiplos dispositivos normativos e se manifestam de forma recorrente na prática fiscalizatória, reforçando a necessidade de abordagens analíticas complementares para a avaliação do risco regulatório.

Como desdobramento metodológico, o estudo resultou na proposição de uma ferramenta operacional de classificação regulatória, estruturada para aplicação direta à rotina de fiscalização. A ferramenta permite registrar evidências textuais dos Termos de Fiscalização, normalizar a linguagem utilizada e atribuir cada não conformidade a um núcleo analítico de falha regulatória, com base na leitura contextual da evidência completa. Embora implementada em ambiente de planilha eletrônica, a ferramenta apresenta lógica compatível com futura informatização, constituindo instrumento transitório de apoio à fiscalização baseada em risco e à padronização analítica das ações fiscalizatórias.

A adoção de indicadores sintéticos, como a razão entre não conformidades e

Termos de Fiscalização (NCs/TFs), a caracterização da recorrência dos achados e a identificação de não conformidades críticas associadas à biossegurança, analisadas à luz do perfil de risco, configuram instrumento analítico complementar, útil para apoiar decisões de fiscalização, subsidiar auditorias internas dos estabelecimentos e fornecer subsídios técnicos para propostas de atualização normativa.

Os resultados reforçam que os fabricantes de produtos biológicos veterinários devem ser tratados como infraestruturas críticas para a saúde animal e para a segurança sanitária do País, demandando instrumentos regulatórios que incorporem avaliação estruturada de risco, mecanismos de autocontrole, planos de contingência e requisitos claros de biossegurança e bioproteção — elementos indispensáveis para uma governança regulatória moderna, preventiva e alinhada às melhores práticas internacionais.

O presente estudo não propõe a substituição da Instrução Normativa MAPA nº 13, de 3 de outubro de 2003, mas demonstra que a incorporação de uma camada analítica transversal, baseada na recorrência e na inter-relação das falhas observadas, pode contribuir de substancialmente para o aprimoramento de sua aplicação e para eventuais revisões regulatórias futuras. Nesse contexto, o uso de técnicas assistidas como ferramenta de apoio de análise textual, apoiadas por processamento computacional e validadas manualmente, mostrou-se instrumento eficaz para identificar padrões recorrentes de falhas sistêmicas que não são prontamente evidenciados pela estrutura normativa fragmentada atualmente vigente. Essas técnicas configuram ferramentas de apoio técnico à decisão, e não de substituição do juízo do auditor fiscal, podendo subsidiar análises mais alinhadas à prática fiscalizatória real e ao risco sanitário efetivamente observado.

O Ato nº 7/2006 cumpre papel relevante de padronização procedimental e enquadramento administrativo das não conformidades. Entretanto, sua lógica baseada em verificação item a item e em escalonamento por recorrência mostra-se limitada para captar a natureza sistêmica e o risco intrínseco de falhas críticas, especialmente em contextos de biossegurança e produção de produtos biológicos.

Ao evidenciar padrões recorrentes de falhas sistêmicas a partir da análise sistemática dos próprios registros da fiscalização, o estudo fornece base técnico-científica consistente para o aprimoramento da Instrução Normativa MAPA nº 13, de 3 de outubro de 2003, especialmente no que se refere à incorporação de leituras transversais de risco. As contribuições apresentadas indicam que futuras revisões normativas podem se beneficiar da

integração entre o enquadramento formal dos requisitos e análises complementares orientadas pela prática fiscalizatória, de modo a refletir com maior fidelidade a complexidade dos sistemas regulados e os desafios contemporâneos da biossegurança e da produção de produtos biológicos veterinários.

Nesse sentido, os núcleos analíticos de falha regulatória identificados neste estudo constituem uma base estruturante consistente para o uso futuro de ferramentas de inteligência artificial aplicadas à fiscalização, especialmente em cenários caracterizados por grandes volumes de registros textuais livres e não estruturados. Estudos regulatórios recentes demonstram que técnicas de Processamento de Linguagem Natural e aprendizado de máquina são capazes de reorganizar grandes conjuntos de textos regulatórios em categorias analíticas comparáveis, apoiando abordagens de fiscalização e inspeção baseadas em risco (Gray *et al.*, 2023). No âmbito europeu, análises de relatórios de inspeção em Boas Práticas de Fabricação evidenciam a recorrência de falhas sistêmicas transversais, cuja identificação extrapola a simples classificação por gravidade das não conformidades, indicando a necessidade de abordagens analíticas complementares às estruturas normativas tradicionais (Lebanova, 2024). Essa direção é coerente com tendências regulatórias internacionais emergentes, como as diretrizes propostas no *draft* do Anexo 22 do PIC/S, atualmente em consulta pública, que indicam a utilização controlada de modelos de inteligência artificial em ambientes GMP, com ênfase em abordagem baseada em risco, explicabilidade, validação e governança, complementando os requisitos clássicos aplicáveis a sistemas computadorizados (PIC/S, 2025; Niazi, 2025).

No contexto nacional, a consolidação da fiscalização baseada em risco encontra respaldo normativo na RDC nº 982/2025, que estabelece critérios para o monitoramento da conformidade e a priorização de ações fiscalizatórias a partir de elementos analíticos e históricos. Assim, a abordagem proposta nesta tese alinha-se solidamente às evidências internacionais e ao marco regulatório brasileiro vigente, na área humana, oferecendo subsídios conceituais robustos por analogia regulatória para a evolução futura da fiscalização agropecuária, com base na distinção entre fundamentos regulatórios e instrumentos analíticos de apoio à decisão.

Por fim, a convergência entre a distribuição normativa das não conformidades, conforme representada na Figura 13 referente aos itens da Instrução Normativa MAPA nº 13, de 3 de outubro de 2003, e a análise por núcleos de falha regulatória indica que os achados não

se distribuem de forma aleatória, mas refletem fragilidades estruturais, documentais e operacionais persistentes.

Esses resultados são compatíveis com a lógica da fiscalização baseada em risco, ao evidenciar que parcela significativa das ações de controle incide sobre falhas sistêmicas, e não sobre desvios isolados. A integração dessas abordagens fornece subsídios para o aperfeiçoamento das estratégias de fiscalização e para a evolução do instrumento normativo, com foco na prevenção de riscos, na proporcionalidade regulatória e na proteção da saúde animal.

Adicionalmente, os resultados sugerem que uma eventual revisão da Instrução Normativa poderia se beneficiar da incorporação de uma abordagem mais alinhada ao risco e ao desempenho sistêmico dos estabelecimentos. A explicitação de biossegurança, monitoramento operacional e confiabilidade dos processos pode favorecer maior coerência entre a estrutura normativa e a manifestação prática das não conformidades, contribuindo para uma regulação mais efetiva e orientada à priorização proporcional das ações de controle.

A planilha analítica e seus desdobramentos não apenas documentam de forma abrangente as ações fiscalizatórias no período analisado, mas constituem ferramenta com potencial prospectivo para a gestão regulatória, ao permitir monitoramento histórico, identificação de padrões recorrentes, priorização de ações e aprimoramento do planejamento da fiscalização baseada em risco, preservadas a confidencialidade e a abordagem agregada adotadas neste estudo.

Considerando a natureza sensível das informações analisadas e os objetivos do estudo, optou-se pela apresentação dos resultados de forma agregada, privilegiando a identificação de padrões, relações e dinâmicas regulatórias, sem a exposição individualizada dos estabelecimentos fiscalizados. As análises detalhadas por estabelecimento, embora não apresentadas neste trabalho, constituem insumo técnico relevante para uso interno da autoridade reguladora, especialmente no apoio à gestão, desde o planejamento, à priorização e ao direcionamento das ações de fiscalização baseada em risco.

Ressalta-se que a reconstituição do vínculo temático entre núcleos analíticos e estabelecimentos é tecnicamente viável em ambiente institucional, desde que apoiada por infraestrutura adequada de tecnologia da informação e pela adoção de modelagem de dados relacional, capaz de preservar identificadores entre Termos de Fiscalização, não conformidades, termos normalizados e núcleos analíticos. O desenvolvimento ou ampliação de painéis de

business intelligence permitiria explorar essas relações de forma dinâmica, configurando um desdobramento natural do presente estudo, com potencial de ampliar significativamente a capacidade analítica, comparativa e prospectiva da fiscalização baseada em risco.

Como perspectiva de continuidade, recomenda-se a atualização do Roteiro de Fiscalização de BPF, com a incorporação explícita de requisitos de biossegurança e bioproteção, entre outros, bem como a indicação de pontos críticos e ações esperadas. Considerando que esse roteiro é amplamente utilizado também em auditorias internas pelos próprios estabelecimentos fabricantes, sua atualização pode constituir ponto de partida para avaliações mais consistentes, inclusive em modalidades remotas, alinhadas à fiscalização baseada em risco.

7. REFERÊNCIAS

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). **Resolução da Diretoria Colegiada – RDC nº 658, de 30 de março de 2022.** Dispõe sobre as Diretrizes Gerais de Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos. *Diário Oficial da União*, Brasília, DF, 31 mar. 2022, seção 1. Disponível em: <<https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/legislacao/rdc/2022/rdc-658-2022>>.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). **Resolução da Diretoria Colegiada – RDC nº 982, de 28 de julho de 2025.** Dispõe sobre a utilização de critérios de gestão de risco sanitário e monitoramento da conformidade para fins de concessão de Certificados de Boas Práticas. *Diário Oficial da União*, Brasília, DF, 29 jul. 2025, seção 1. Disponível em: <<https://www.legisweb.com.br/legislacao/?id=481729>>

BRASIL Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento. **Ato CPV/DFIP/SDA/MAPA nº 7, de 4 de setembro de 2006.** Torna público o Roteiro para inspeção de Boas Práticas de Fabricação de produtos veterinários de natureza biológica. *Diário Oficial da União*, Brasília, DF, 6 set. 2006, seção 1.

BRASIL. Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento. **Instrução Normativa SDA/MAPA nº 5, de 28 de março de 2012.** Estabelece o Regulamento Técnico de biossegurança para manipulação do Vírus da Febre Aftosa – VFA. Brasília, 2012. *Diário Oficial da União*, Brasília, DF, 29 mar. 2012.

BRASIL. Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento. **Instrução Normativa nº 13, de 3 de outubro de 2003.** Aprova o Regulamento de Boas Práticas de Fabricação de Produtos de Uso Veterinário e Glossário. *Diário Oficial da União*, Brasília, DF, 8 out. 2003, seção 1.

BRASIL. Ministério da Agricultura e Pecuária. **Manual de Segurança Biológica da Rede de Laboratórios Federais de Defesa Agropecuária.** Brasília, DF, 2024. Disponível em: <<https://wikisda.agricultura.gov.br/pt-br/Laborat%C3%B3rios/Biosseguran%C3%A7a/ManualdeSeguran%C3%A7aBiol%C3%B3gica>>. Acesso em: 7 nov. 2025.

BRASIL. Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento. Secretaria de Defesa Agropecuária. **Manual de procedimentos para estimar o risco de estabelecimentos fabricantes de produtos de uso veterinário**. Brasília: MAPA, 2019. Aprovado pela Norma Operacional nº 003, de 17 de dezembro de 2019, publicada no Boletim de Gestão de Pessoas (BGP), Ano 3, nº 12.17, de 24 dez. 2019. 2p.

BRASIL. Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento. Secretaria de Defesa Agropecuária. **Fiscalização de estabelecimentos e de produtos de uso veterinário: manual de procedimentos**. Brasília: MAPA, 2021. ISBN 978-65-86803-44-0. Disponível na intranet do MAPA.

BRASIL. Ministério da Agricultura e Pecuária. **Portaria SDA/MAPA nº 1.364, de 8 de setembro de 2025**. Estabelece o rito do processo administrativo de fiscalização agropecuária e os procedimentos para celebração do Termo de Ajustamento de Conduta. *Diário Oficial da União*, Brasília, DF, 9 set. 2025, seção 1.

BRASIL. Presidência da República. **Lei nº 9.782, de 26 de janeiro de 1999**. Define o Sistema Nacional de Vigilância Sanitária e cria a Agência Nacional de Vigilância Sanitária. *Diário Oficial da União*, Brasília, DF, 27 jan. 1999, seção 1.

BRASIL. Presidência da República. **Lei nº 13.874, de 20 de setembro de 2019**. Institui a Declaração de Direitos de Liberdade Econômica. *Diário Oficial da União*, Brasília, DF, 20 set. 2019, seção 1.

BRASIL. Presidência da República. **Lei nº 14.515, de 29 de dezembro de 2022**. Dispõe sobre os programas de autocontrole dos agentes privados regulados pela defesa agropecuária e sobre a organização e os procedimentos aplicados pela defesa agropecuária aos agentes das cadeias produtivas do setor agropecuário. *Diário Oficial da União*, Brasília, DF, 29 dez. 2022, seção 1.

BRASIL. Presidência da República. **Decreto nº 12.502, de 11 de junho de 2025**. Regulamenta a Lei nº 14.515, de 29 de dezembro de 2022, estabelece as regras e os procedimentos do processo administrativo de fiscalização agropecuária e dispõe sobre a Comissão Especial de Recursos de Defesa Agropecuária e sobre a celebração do Termo de Ajustamento de Conduta. *Diário Oficial da União*, Brasília, DF, 12 jun. 2025, seção 1.

BRASIL. Presidência da República. **Decreto nº 5.053, de 22 de abril de 2004**. Aprova o Regulamento de fiscalização de produtos de uso veterinário e dos estabelecimentos que os fabriquem ou comerciem, e dá outras providências. *Diário Oficial da União*, Brasília, DF, 23 abr. 2004, seção 1.

BRASIL. Presidência da República. **Decreto-Lei nº 467, de 13 de fevereiro de 1969**. Dispõe sobre a fiscalização de produtos de uso veterinário, dos estabelecimentos que os fabriquem e dá outras providências. *Diário Oficial da União*, Brasília, DF, 17 fev. 1969, seção 1.

CAMEVET – Comité de las Américas de Medicamentos Veterinarios. **Guía de Buenas Prácticas de Manufactura de Medicamentos Veterinarios**. Buenos Aires, 2025.

Disponível em: <<https://www.camevet.org>>.

COBO, MJ.; LÓPEZ-HERRERA, AG.; HERRERA-VIDEIRA, E.; HERRERA, F. **Science mapping software tools: Review, analysis, and cooperative study among tools.** *Journal of the American Society for Information Science and Technology*, v. 62, n. 7, p. 1382–1402, 2011. DOI: 10.1002/asi.21525

EMA. European Medicines Agency. Committee for Medicinal Products for Veterinary Use (CVMP). **VICH GL60: Good manufacturing practice for active ingredients used in veterinary medicinal products.** Amsterdam: European Medicines Agency, 2023. (EMA/CVMP/196216/2021).

EUROPEAN COMMISSION. **Commission Implementing Regulation (EU) 2025/2091 of 17 October 2025 laying down good manufacturing practice for veterinary medicinal products in accordance with Regulation (EU) 2019/6 of the European Parliament and of the Council.** *Official Journal of the European Union*, L 2025/2091, 27 out. 2025.

EUROPEAN COMMISSION. **Commission Implementing Regulation (EU) 2025/2154 of 17 October 2025 laying down good manufacturing practice for active substances used as starting materials in veterinary medicinal products in accordance with Regulation (EU) 2019/6 of the European Parliament and of the Council.** *Official Journal of the European Union*, L 2025/2154, 27 out. 2025.

EUROPEAN COMMISSION. **EudraLex: the rules governing medicinal products in the European Union. Volume 4: EU guidelines for good manufacturing practice for medicinal products for human and veterinary use.** Brussels: European Commission, [s.d.]. Disponível em: https://health.ec.europa.eu/medicinal-products/eudralex/eudralex-volume-4_en#part-iii---gmp-related-documents Acessado em: 30/10/2025.

EUROPEAN FEDERATION OF PHARMACEUTICAL INDUSTRIES AND ASSOCIATIONS (EFPIA). **Application of AI in a GMP / manufacturing environment: an industry approach.** Bruxelas, 2024. 34 p. Disponível em: <https://www.efpia.eu>. Acesso em: 05/04/2026.

GRAY, M.; XU, J.; TONG, W.; WU, L. **Classifying free texts into predefined sections using AI in regulatory documents: a case study with drug labeling documents.** *Chemical Research in Toxicology*, 2023. DOI: 10.1021/acs.chemrestox.3c00028. 12 p.

KRIPPENDORFF, K. **Content analysis: an introduction to its methodology.** 2. ed. Thousand Oaks: Sage Publications, 2004.

LEBANOVA, H.; STOEV, S.; PETROVA, G. **Analysis of non-compliances identified in GMP inspections between 2013 and 2022.** *Pharmacia*, v. 71, p. 293–300, 2024. DOI: 10.3897/pharmacia.71.e120884.

LIANG, L.; FENG, X.; LI, Y. **Pressure control strategies in biosafety level-3 large-scale production facilities for animal vaccines.** *Biosafety and Health*, v. 2, n. 3, p. 124–129, 2020. DOI: 10.1016/j.bsheal.2020.08.002.

MERCOSUL. **MERCOSUL/GMC/RES N° 11/93: Marco Regulatório Para Produtos Veterinários**. Buenos Aires, Argentina: Grupo Mercado Comum, 1993. Disponível em: <https://normas.mercosur.int/public/normativas/2204>. Acesso em: 30/10/2025.

MERCOSUL. **MERCOSUL/GMC/RES N° 39/96: Regulamentação complementar do marco regulatório de produtos veterinários**. Buenos Aires, Argentina: Grupo Mercado Comum, 1996. Disponível em: <https://normas.mercosur.int/public/normativas/1948>. Acesso em: 30/10/2025

MICROSOFT. **Microsoft 365 Copilot**. Redmond: Microsoft Corporation, [2023–]. Disponível em: <https://copilot.microsoft.com>.

NIAZI, S.K. (2025). **Regulatory perspectives for AI/ML implementation in pharmaceutical GMP environments**. *Pharmaceuticals*. v. 18, n. 6, 901, 2025. DOI: 10.3390/ph18060901.

OPENAI. **ChatGPT**. San Francisco: OpenAI, [2023–]. Disponível em: <https://chat.openai.com>.

ORGANISATION FOR ECONOMIC CO-OPERATION AND DEVELOPMENT, **OECD Regulatory Enforcement and Inspections Toolkit**. Paris: OECD Publishing, 2018. DOI: 10.1787/9789264303959-en.

PIC/S - PHARMACEUTICAL INSPECTION CONVENTION AND PHARMACEUTICAL INSPECTION CO-OPERATION SCHEME. **PI 040-1: Aide-Memoire on Classification of GMP Deficiencies**. Geneva: PIC/S Secretariat, 2019. 18 p.

PIC/S - PHARMACEUTICAL INSPECTION CONVENTION AND PHARMACEUTICAL INSPECTION CO-OPERATION SCHEME. **Draft Annex 22: Artificial Intelligence**. Genebra, PIC/S Secretariat, 2025. 6p. Documento em consulta pública. Disponível em: <https://picscheme.org>.

PIC/S – PHARMACEUTICAL INSPECTION CONVENTION AND PHARMACEUTICAL INSPECTION CO-OPERATION SCHEME. **PE 009-17: Guide to good manufacturing practice for medicinal products**. Geneva: PIC/S Secretariat, 2023.

UNITED NATIONS. **Convention on the Prohibition of the Development, Production and Stockpiling of Bacteriological (Biological) and Toxin Weapons and on Their Destruction (Biological Weapons Convention – BWC)**. London, Moscow and Washington, 1972. Entrada em vigor em 26 mar. 1975. Disponível em: <https://disarmament.unoda.org/biological-weapons/>.

UNITED STATES. CODE OF FEDERAL REGULATIONS - CFR. *Title 9 – Animals and Animal Products*. Chapter I, Subchapter E – *Viruses, Serums, Toxins, and Analogous Products; Organisms and Vectors* (Parts 101–124). Washington, DC: U.S. Government Publishing Office, 2026. Disponível em: <https://www.ecfr.gov/current/title-9/chapter->

I/subchapter-E>.

UNITED STATES. CODE OF FEDERAL REGULATIONS - CFR. *Title 21 – Food and Drugs*. Part 600 – **Biological Products: General**. Washington, DC: U.S. Government Publishing Office, 2026. Disponível em: <<https://www.ecfr.gov/current/title-21/part-600>>.

VAN ECK, NJ.; WALTMAN, L. **How to normalize co-occurrence data?** *Journal of the American Society for Information Science and Technology*, v. 60, n. 8, p. 1635–1651, 2009. DOI: 10.1002/asi.21075.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **WHO good manufacturing practices for pharmaceutical products: main principles**. In: WHO EXPERT COMMITTEE ON SPECIFICATIONS FOR PHARMACEUTICAL PREPARATIONS. *WHO Technical Report Series*, n. 986, Anexo 2. Geneva: WHO, 2014.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **WHO good manufacturing practices for biological products**. *WHO Technical Report Series*, No. 999 (2016), Annex 2. Geneva: WHO, 2016. 38 p.

WORLD ORGANISATION FOR ANIMAL HEALTH (WOAH). **Manual of diagnostic tests and vaccines for terrestrial animals (Terrestrial Manual). CHAPTER 2.3.3. Minimum requirements for the production and quality control of vaccines**. Paris: WOAH, 2023.

8. ANEXOS



MINISTÉRIO DA AGRICULTURA, PECUÁRIA E ABASTECIMENTO SECRETARIA EXECUTIVA
 SUPERINTENDÊNCIA FEDERAL DE AGRICULTURA, PECUÁRIA E ABASTECIMENTO NO ESTADO [UF]
 DIVISÃO DE DEFESA AGROPECUÁRIA-SFA-[UF]
 SERVIÇO DE FISCALIZAÇÃO DE INSUMOS E SERVIÇOS PECUÁRIOS E SAÚDE ANIMAL-SFA-[UF]

TERMO DE FISCALIZAÇÃO Nº _____		
IDENTIFICAÇÃO DO ESTABELECIMENTO		
Razão social:	Registro MAPA nº:	
Endereço completo:		
Município:	UF:	
CNPJ/CPF:	CEP:	Telefone:
OBJETIVO DA FISCALIZAÇÃO		
AMPARO LEGAL		
OCORRÊNCIA DOS FATOS		
TERMO(S) LAVRADO(S)		
Tipo de documento	Data de emissão	Número do documento

EQUIPE DE FISCALIZAÇÃO		
Nome Completo	Carteira Fiscal ou SIAPE	Lotação

PESSOAS CONTATADAS NO ESTABELECIMENTO		
Nome completo	CPF ou nº de registro de classe	Cargo

Local e data: [Município-UF], [dia] de [mês] de [ano].

Responsável pela fiscalização Assinatura e Carimbo	Responsável pelo estabelecimento Nome, Assinatura e CPF
Testemunha Nome, Assinatura e CPF	Testemunha Nome, Assinatura e CPF

Anexo 1. Modelo de Termo de Fiscalização



MINISTÉRIO DA AGRICULTURA, PECUÁRIA E ABASTECIMENTO SECRETARIA EXECUTIVA
 SUPERINTENDÊNCIA FEDERAL DE AGRICULTURA, PECUÁRIA E ABASTECIMENTO NO ESTADO [UF]
 DIVISÃO DE DEFESA AGROPECUÁRIA-SFA-[UF]
 SERVIÇO DE FISCALIZAÇÃO DE INSUMOS E SERVIÇOS PECUÁRIOS E SAÚDE ANIMAL-SFA-[UF]

RELATÓRIO COMPLEMENTAR AO TERMO DE FISCALIZAÇÃO (RC-TF) Nº _____		
IDENTIFICAÇÃO DO ESTABELECIMENTO		
Razão social:		Registro MAPA nº:
Endereço completo:		
Município:		UF:
CNPJ/CPF:	CEP:	Telefone:
DADOS DA FISCALIZAÇÃO		
Objetivo:		
Período:		
OBSERVAÇÕES E NÃO CONFORMIDADES DAS INSTALAÇÕES		
OBSERVAÇÕES E NÃO CONFORMIDADES DOS EQUIPAMENTOS		
OBSERVAÇÕES E NÃO CONFORMIDADES DA DOCUMENTAÇÃO		
OUTRAS OBSERVAÇÕES		
CONCLUSÕES		

DOCUMENTOS LAVRADOS		
Nome do(s) termo(s)	Data de emissão	Número(s) do(s) termo(s)

Local e Data: [Município-UF], [dia] de [mês] de [ano].

 Responsável pela fiscalização
Assinatura e Carimbo

 Responsável pelo estabelecimento
Nome, Assinatura e CPF

 Testemunha
Nome, Assinatura e CPF

 Testemunha
Nome, Assinatura e CPF



MINISTÉRIO DA AGRICULTURA, PECUÁRIA E ABASTECIMENTO SECRETARIA EXECUTIVA
SUPERINTENDÊNCIA FEDERAL DE AGRICULTURA, PECUÁRIA E ABASTECIMENTO NO ESTADO [UF]
DIVISÃO DE DEFESA AGROPECUÁRIA-SFA-[UF]
SERVIÇO DE FISCALIZAÇÃO DE INSUMOS E SERVIÇOS PECUÁRIOS E SAÚDE ANIMAL-SFA-[UF]

AUTO DE INFRAÇÃO Nº _____	
Nesta data, às ____:____, com fundamento no Decreto-Lei nº 467/1969 e no Regulamento aprovado pelo Decreto nº 5.053/2004, fica autuado o estabelecimento _____, situado à _____, CEP _____, Município de _____, Estado de _____, CNPJ Nº _____, por:	
infringir o(s) <u>[Citar dispositivos legais]</u> ao ser(em) constatada(s) a(s) seguinte(s) irregularidade(s): _____ _____	
infringir o(s) <u>[Citar dispositivos legais]</u> ao ser(em) constatada(s) a(s) seguinte(s) irregularidade(s): _____ _____	
Fica o infrator cientificado de que poderá apresentar defesa escrita, acompanhada das provas que entender necessárias no prazo de 10 (dez) dias, a partir da ciência, como dispõe o art. 101 do Regulamento aprovado pelo Decreto nº 5.053/2004, para o(a) <u>[NOME DA UNIDADE DO MAPA, Logradouro, Número, Complemento, Bairro, CEP, 00.000-000, Município, UF]</u> ou encaminhada pelo SIPEAGRO (módulo SICAR), sob pena do processo tramitar à revelia do autuado. A pessoa física que assinar os documentos, ainda que seja o advogado, responsável técnico, gerente ou outro representante legal, deverá reconhecer firma e estar investida de poderes para representá-la perante o MAPA, devidamente acompanhada dos documentos comprobatórios, tais como: procuração e contrato social dentre outras formalidades legais. Caso o assinante não faça o reconhecimento da firma será necessário anexar ao documento de defesa cópia de documento pessoal de identificação para confrontar a assinatura de ambos, conforme previsto no art. 3º da Lei 13.726/2018. Após o encaminhamento da defesa escrita ou vencido o prazo para apresentação da mesma, o Auto de Infração será julgado pela Autoridade Federal competente, sendo o interessado notificado sobre o resultado do julgamento, estando sujeito, isolada ou cumulativamente, às sanções administrativas previstas nos arts. 82 e 88 do Regulamento aprovado pelo Decreto nº 5.053/2004.	
[Município-UF], [dia] de [mês] de [ano].	
_____ Responsável pela fiscalização Assinatura e Carimbo	_____ Responsável pelo estabelecimento Nome, Assinatura e CPF
_____ Testemunha Nome, Assinatura e CPF	_____ Testemunha Nome, Assinatura e CPF

Anexo 3. Modelo de Auto de Infração



MINISTÉRIO DA AGRICULTURA, PECUÁRIA E ABASTECIMENTO SECRETARIA EXECUTIVA
SUPERINTENDÊNCIA FEDERAL DE AGRICULTURA, PECUÁRIA E ABASTECIMENTO NO ESTADO [UF]
DIVISÃO DE DEFESA AGROPECUÁRIA-SFA-[UF]
SERVIÇO DE FISCALIZAÇÃO DE INSUMOS E SERVIÇOS PECUÁRIOS E SAÚDE ANIMAL-SFA-[UF]

TERMO DE APREENSÃO N° _____

IDENTIFICAÇÃO DO ESTABELECIMENTO

Razão social:		Registro MAPA n°:
Endereço completo:		
Município:	UF:	
CNPJ/CPF:	CEP:	Telefone:

IDENTIFICAÇÃO DO DEPOSITÁRIO

Nome:			
Endereço:			
Bairro:	Complementação:	CEP:	Município/UF:
N° do Documento:	Tipo do Documento:	Telefone:	

Os produtos apreendidos ficarão sob a guarda do depositário identificado, abaixo assinado, até a conclusão do processo de fiscalização, sendo proibida a substituição, retirada ou remoção do produto até ulterior deliberação, conforme previsto nos § 1º e § 2º do art. 92 do Regulamento aprovado pelo Decreto 5.053/2004.

OCORRÊNCIA

Durante o processo de fiscalização neste estabelecimento, foi efetuada a apreensão do(s) produto(s) abaixo relacionados, com fundamento no(s) inciso(s) _____ do art. 92 do Regulamento aprovado pelo Decreto nº 5.053/2004:

Produto	Registro/ Cadastro	Proprietário/ Importador/ Fabricante	Apresentação	Quantidade	Partida	Fabricação	Vencimento	Lacre

Dispositivo legal infringido:

Produto	Registro/ Cadastro	Proprietário/ Importador/ Fabricante	Apresentação	Quantidade	Partida	Fabricação	Vencimento	Lacre

Dispositivo legal infringido:



MINISTÉRIO DA AGRICULTURA, PECUÁRIA E ABASTECIMENTO SECRETARIA EXECUTIVA
SUPERINTENDÊNCIA FEDERAL DE AGRICULTURA, PECUÁRIA E ABASTECIMENTO NO ESTADO [UF]
DIVISÃO DE DEFESA AGROPECUÁRIA-SFA-[UF]
SERVIÇO DE FISCALIZAÇÃO DE INSUMOS E SERVIÇOS PECUÁRIOS E SAÚDE ANIMAL-SFA-[UF]

Produto	Registro/ Cadastro	Proprietário/Importador/ Fabricante	Apresentação	Quantidade	Paridade	Fabricação	Vencimento	Lacre

Dispositivo legal infringido:

De acordo com o § 6º do art. 92 do Regulamento aprovado pelo Decreto nº 5.053/2004, a apreensão de produto, como medida cautelar, durará o tempo necessário para a realização de testes, provas, análises ou outras providências requeridas.

E, para constar, lavrei o presente termo, em 02 vias de igual teor.

Local e data: [Município-UF], [dia] de [mês] de [ano].

Responsável pela fiscalização
Assinatura e Carimbo

Responsável pelo estabelecimento
Nome, Assinatura e CPF

Depositário
Nome, Assinatura e CPF

Testemunha
Nome, Assinatura e CPF

Anexo 4. Modelo de Termo de Apreensão



MINISTÉRIO DA AGRICULTURA, PECUÁRIA E ABASTECIMENTO SECRETARIA EXECUTIVA
SUPERINTENDÊNCIA FEDERAL DE AGRICULTURA, PECUÁRIA E ABASTECIMENTO NO ESTADO [UF]
DIVISÃO DE DEFESA AGROPECUÁRIA-SFA-[UF]
SERVIÇO DE FISCALIZAÇÃO DE INSUMOS E SERVIÇOS PECUÁRIOS E SAÚDE ANIMAL-SFA-[UF]

TERMO DE INTERDIÇÃO Nº _____		
IDENTIFICAÇÃO DO ESTABELECIMENTO		
Razão social:	Registro MAPA nº:	
Endereço completo:		
Município:	UF:	
CNPJ/CPF:	CEP:	Telefone:
DADOS DA INTERDIÇÃO		
Nº do Auto de infração:		
☐ Interdição total. ☐ Interdição parcial. Atividade(s) interditada(s):		
DISPOSITIVOS LEGAIS, MOTIVAÇÕES, ORIENTAÇÕES E PRAZOS		
O presente termo foi emitido com base no Decreto-Lei nº 467/1969 e no art. 92 do Regulamento aprovado pelo Decreto nº 5.053/2004. O estabelecimento supracitado fica proibido de exercer as atividades ou operações acima descritas até que a autoridade competente analise e evidencie o cumprimento das exigências estabelecidas no presente Termo e formalize a lavratura do Termo de Desinterdição. [Município-UF], [dia] de [mês] de [ano]. _____ Responsável pela fiscalização Assinatura e Carimbo _____ Responsável pelo estabelecimento Nome, Assinatura e CPF _____ Testemunha Nome, Assinatura e CPF _____ Testemunha Nome, Assinatura e CPF		

Anexo 5. Modelo de Termo de Interdição



MINISTÉRIO DA AGRICULTURA, PECUÁRIA E ABASTECIMENTO SECRETARIA EXECUTIVA
SUPERINTENDÊNCIA FEDERAL DE AGRICULTURA, PECUÁRIA E ABASTECIMENTO NO ESTADO [UF]
DIVISÃO DE DEFESA AGROPECUÁRIA-SFA-[UF]
SERVIÇO DE FISCALIZAÇÃO DE INSUMOS E SERVIÇOS PECUÁRIOS E SAÚDE ANIMAL-SFA-[UF]

TERMO DE DESINTERDIÇÃO Nº _____		
IDENTIFICAÇÃO DO ESTABELECIMENTO		
Razão social:	Registro MAPA nº:	
Endereço completo:		
Município:	UF:	
CNPJ/CPF:	CEP:	Telefone:
Após o cumprimento das exigências contidas no processo nº _____, de ____/____/____, referente ao Termo de Interdição nº _____ de ____/____/____,		
FICA O ESTABELECIMENTO: ☐ desinterditado. ☐ desinterditado parcialmente. Atividade(s) desinterditada(s):		
[Município-UF], [dia] de [mês] de [ano].		
_____ Responsável pela fiscalização Assinatura e Carimbo	_____ Responsável pelo estabelecimento Nome, Assinatura e CPF	
_____ Testemunha Nome, Assinatura e CPF	_____ Testemunha Nome, Assinatura e CPF	

Anexo 6. Modelo de Termo de Desinterdição



MINISTÉRIO DA AGRICULTURA, PECUÁRIA E ABASTECIMENTO SECRETARIA EXECUTIVA
SUPERINTENDÊNCIA FEDERAL DE AGRICULTURA, PECUÁRIA E ABASTECIMENTO NO ESTADO [UF]
DIVISÃO DE DEFESA AGROPECUÁRIA-SFA-[UF]
SERVIÇO DE FISCALIZAÇÃO DE INSUMOS E SERVIÇOS PECUÁRIOS E SAÚDE ANIMAL-SFA-[UF]

TERMO DE INUTILIZAÇÃO Nº _____

IDENTIFICAÇÃO DO ESTABELECIMENTO

Razão social:		Registro MAPA nº:
Endereço completo:		
Município:	UF:	
CNPJ/CPF:	CEP:	Telefone:

IDENTIFICAÇÃO DO DEPOSITÁRIO

Nome:			
Endereço:			
Bairro:	Complementação:	CEP:	Município/UF:
Nº do Documento:	Tipo do Documento:		Telefone:

Tendo em vista a decisão proferida no processo abaixo discriminado e com [base nos documentos apresentados pela empresa/ o devido acompanhamento], considereei inutilizados os produto(s) relacionado(s):

Processo nº:	Nº do Auto de Infração:
Nº do Termo de Apreensão:	Nº do Termo de Julgamento:

Produto	Registro/ Cadastro	Proprietário/ Importador/ Fabricante	Apresentação	Quantidade	Partida	Fabricação	Vencimento	Lacre

Fica o depositário livre de sua responsabilidade referente aos produtos constantes neste Termo.

E, para constar, lavrei o presente termo, em 02 vias de igual teor.

Local e data: [Município-UF], [dia] de [mês] de [ano].

Responsável pela fiscalização
Assinatura e Carimbo

Responsável pelo estabelecimento
Nome, Assinatura e CPF

Depositário
Nome, Assinatura e CPF



MINISTÉRIO DA AGRICULTURA, PECUÁRIA E ABASTECIMENTO SECRETARIA EXECUTIVA
SUPERINTENDÊNCIA FEDERAL DE AGRICULTURA, PECUÁRIA E ABASTECIMENTO NO ESTADO [UF]
DIVISÃO DE DEFESA AGROPECUÁRIA-SFA-[UF]
SERVIÇO DE FISCALIZAÇÃO DE INSUMOS E SERVIÇOS PECUÁRIOS E SAÚDE ANIMAL-SFA-[UF]

TERMO DE COLHEITA DE AMOSTRAS Nº _____					
IDENTIFICAÇÃO DO PRODUTO					
Nº de Registro no MAPA: _____					
Nome do Produto: _____					
Nº da Partida: _____		Data da fabricação: _____		Data do Vencimento: _____	
IDENTIFICAÇÃO DO PROPRIETÁRIO (PRODUTO NACIONAL) OU IMPORTADOR (PRODUTO IMPORTADO)					
Razão social: _____			Registro MAPA nº: _____		
Endereço completo: _____					
Município: _____			UF: _____		
CNPJ/CPF: _____		CEP: _____		Telefone: _____	
IDENTIFICAÇÃO DO FABRICANTE (PRODUTO NACIONAL)					
Razão social: _____			Registro MAPA nº: _____		
Endereço completo: _____					
Município: _____			UF: _____		
CNPJ/CPF: _____		CEP: _____		Telefone: _____	
IDENTIFICAÇÃO DO LOCAL DA COLHEITA					
Razão social: _____			Registro MAPA nº: _____		
Endereço completo: _____					
Município: _____			UF: _____		
CNPJ/CPF: _____		CEP: _____		Telefone: _____	
DISCRIMINAÇÃO DO QUANTITATIVO COLHIDO					
Apresentação do produto	Destino das amostras	Nº de unidades colhidas	Nº de doses por unidade	Total de doses colhidas	Número de doses a liberar
	[Contraprova]				
	[Laboratório Oficial]				
Tipo de análise solicitada: _____					
Nº do(s) laque(s) amostras encaminhadas ao laboratório oficial: _____					
Nº do(s) laque(s) contraprova: _____					
E, para constar, lavrei o presente termo, em três vias de igual teor, que assinei juntamente com o representante do estabelecimento. O presente Termo foi lavrado com base no Decreto-Lei nº 467/1969 e no art. 49 do Regulamento aprovado pelo Decreto nº 5.053/2004. Local, horário e data da colheita: [Município-UF], [horário] do dia [dia] de [mês] de [ano].					
_____ Responsável pela colheita Assinatura e Carimbo			_____ Responsável pelo estabelecimento Nome, Cargo, Assinatura e CPF		

Anexo 8. Modelo de Termo de Colheita de Amostras

CAPÍTULO 4 – Considerações Finais e Conclusões

1. Síntese dos achados regulatórios

O presente estudo buscou integrar três dimensões que, até onde foi possível identificar nas bases e documentos consultados, têm sido pouco analisadas de forma integrada no campo da biossegurança em saúde animal, em ambientes de fabricação de produtos biológicos veterinários: o arcabouço teórico e regulatório internacional sobre biossegurança e bioproteção; a produção científica, analisada por meio de bibliometria e a prática da fiscalização brasileira em estabelecimentos fabricantes de produtos biológicos veterinários, revelada pelos 101 Termos de Fiscalização emitidos entre 2022 e 2025. Esta constitui a principal contribuição desta tese, proporcionando uma visão abrangente, comparativa e baseada em evidências sobre como o Brasil atualmente gerencia riscos biológicos no setor de biológicos veterinários e quais lacunas estruturais precisam ser superadas.

Os resultados do Capítulo 1 evidenciaram que o marco regulatório brasileiro permanece ancorado em normas de Boas Práticas de Fabricação de 2003, roteiro de 2006 e no Decreto nº 5.053, de 22 de abril de 2004 que, embora mencione biossegurança, não incorpora uma abordagem de gestão de risco, como preconizam a OMS, a WOAH e os modelos europeus e norte-americanos. A ausência de requisitos explícitos de biocontenção, bioproteção, considerados críticos, redundância de barreiras e cenários de ameaça reduz a capacidade do país de tratar fabricantes de biológicos como infraestruturas críticas de saúde animal, apesar de sua relevância estratégica para zoonoses, incluindo influenza aviária e outras doenças de alto impacto. Este déficit regulatório, identificado de forma consistente, representa uma barreira importante para a convergência do Brasil às melhores práticas internacionais de governança de riscos biológicos.

2. Síntese dos achados bibliométricos

No Capítulo 2, a análise de 202 artigos publicados entre 2005 e 2024 revelou que a ciência internacional avança rapidamente em temas como gestão de biorrisco, bioproteção comportamental, fabricação, avaliação de risco, biologia sintética e ciberbiosegurança. Entretanto, a produção voltada especificamente para produtos biológicos veterinários, ambientes industriais e agentes patogênicos de alto risco da área animal permanece limitada. Este *gap* científico é relevante: ele confirma que os desafios enfrentados no Brasil: dificuldade de incorporar biossegurança em plantas industriais, ausência de requisitos funcionais, carência

de indicadores não são exclusivamente nacionais. Ao situar o estudo brasileiro dentro do panorama científico global, este capítulo reforça a originalidade e a necessidade de trabalhos que analisem o setor veterinário com profundidade.

3. Síntese dos achados da análise dos Termos de Fiscalização

O Capítulo 3 apresentou uma evidência inédita a partir da análise dos 101 Termos de Fiscalização, ao revelar padrões consistentes de não conformidades que, quando consolidados em núcleos analíticos de falha regulatória, evidenciaram que os problemas mais recorrentes na fiscalização de estabelecimentos fabricantes de produtos biológicos veterinários concentram-se em dimensões sistêmicas. Destacam-se, especialmente, os núcleos relacionados à biossegurança e biocontenção, ao monitoramento e controle operacional e às instalações e à integridade estrutural. Esses núcleos agregam falhas associadas a barreiras físicas, pressurização, intertravamentos, fluxos e segregação, manutenção, validação e confiabilidade, cuja distribuição fragmentada nos itens da Instrução Normativa MAPA nº 13, de 2003, dificulta a leitura integrada do risco. A análise integrada demonstrou que tais inadequações não se apresentam como desvios isolados, mas como padrões estruturais recorrentes, caracterizados por forte interdependência entre requisitos técnicos, evidenciando limites do enquadramento exclusivamente normativo para a identificação de vulnerabilidades críticas de biossegurança.

Como desdobramento desses achados, o Capítulo 3 propôs instrumentos analíticos complementares à fiscalização tradicional, incluindo a consolidação das não conformidades em núcleos analíticos de falha regulatória e o uso de indicadores sintéticos orientados por risco, concebidos como ferramentas de apoio à priorização, à padronização analítica e à tomada de decisão regulatória.

O arcabouço normativo brasileiro contempla políticas e requisitos de biossegurança voltados principalmente a organismos geneticamente modificados, não havendo, contudo, política nacional ou regulamento transversal aplicável aos agentes biológicos convencionais empregados na produção de produtos biológicos veterinários, à exceção de normativos específicos como o da febre aftosa.

A adoção de sistemas estruturados de gestão de biorrisco, como a ISO 35001:2019, permanece incipiente na fabricação de produtos biológicos veterinários no Brasil, não somente por desafios institucionais, mas especialmente pela ausência de um marco regulatório nacional que estabeleça a classificação dos agentes biológicos de interesse

agropecuário, condição-chave para a aplicação consistente desse tipo de abordagem (ISO, 2019).

Nesse sentido, a publicação da classificação oficial dos agentes biológicos de interesse agropecuário, atualmente em desenvolvimento no âmbito da COMBIOLAB, representa passo estruturante para a incorporação futura de sistemas formais de gestão de biorrisco no ambiente industrial. A adoção progressiva de instrumentos como a ISO 35001, ou referenciais equivalentes, pode constituir avanço relevante na integração entre biossegurança, bioproteção e fiscalização baseada em risco, ao fortalecer a governança regulatória e ampliar a capacidade de prevenção de eventos adversos ao longo da cadeia produtiva de produtos biológicos veterinários.

À luz das evidências, é possível afirmar que a biossegurança e a bioproteção em estabelecimentos fabricantes de produtos biológicos veterinários no Brasil ainda não são tratadas com a profundidade e a sistematicidade compatíveis com os riscos envolvidos. No entanto, as soluções discutidas ao longo desta tese indicam caminhos objetivos normativos, operacionais e metodológicos para fortalecer o sistema nacional de prevenção, preparação e resposta a riscos biológicos. Nesse contexto, a colaboração estruturada entre setor público e setor privado, incluindo a definição de requisitos, a adoção de indicadores e a elaboração conjunta de planos de contingência, emerge como elemento central para elevar o nível de maturidade regulatória do sistema brasileiro.

Observa-se que os dados gerados no âmbito da fiscalização, apesar de sua relevância e volume, ainda são predominantemente utilizados de forma descritiva e pontual. A aplicação de métodos estruturados de análise, como os propostos nesta tese, evidencia o potencial desses dados para subsidiar análises robustas, orientadas por risco, e apoiar a tomada de decisão regulatória de forma mais estratégica.

Nesse sentido, esta tese não se limita à descrição de um cenário, mas contribui para sua transformação ao oferecer diagnósticos, métricas e proposições capazes de apoiar políticas públicas mais inteligentes, atualizadas e alinhadas aos desafios contemporâneos da biotecnologia e da saúde única. Adicionalmente, o uso de ferramentas assistivas demonstrou-se útil para a sistematização das informações analisadas, preservando integralmente o juízo técnico humano e contribuindo para uma leitura integrada e consistente dos dados de fiscalização.

4. Contribuições originais da tese

Esta tese apresenta contribuições originais em quatro dimensões complementares:

1. Contextual-regulatória – analisa o arcabouço regulatório brasileiro aplicável aos produtos biológicos veterinários em diálogo com referenciais internacionais contemporâneos, identificando oportunidades para aprimoramento normativo e fortalecimento institucional.

2. Científico-bibliométrica – apresenta um diagnóstico estruturado da produção científica recente, evidenciando lacunas e oportunidades de pesquisa relacionadas à saúde animal e aos produtos biológicos veterinários.

3. Operacional – sistematiza, de forma inédita em escala nacional, os registros de fiscalização de fabricantes de produtos biológicos veterinários, revelando padrões recorrentes de falhas, riscos e vulnerabilidades de natureza sistêmica.

4. Propositiva – apresenta indicadores, modelos analíticos e recomendações capazes de subsidiar a modernização da fiscalização, o fortalecimento dos sistemas de autocontrole e o reconhecimento das plantas de biológicos como infraestruturas críticas no contexto de “Uma Só Saúde”.

Dessa forma, a tese contribui para a transição de uma abordagem predominantemente descritiva para uma análise estruturada e orientada por risco, com potencial de aplicação direta no aprimoramento das práticas fiscalizatórias e na consolidação da biossegurança no contexto de Uma Só Saúde.

5. Limitações do estudo

Algumas limitações metodológicas e estruturais devem ser consideradas na interpretação dos resultados. Embora esta tese apresente uma análise integrada sobre biossegurança, bioproteção e fiscalização de produtos biológicos veterinários no Brasil, algumas limitações metodológicas e estruturais merecem ser registradas. Uma delas refere-se à utilização de documentos administrativos, Termos de Fiscalização, que apresentam variação quanto ao nível de detalhamento, precisão e padronização descritiva. Essa heterogeneidade decorre, em parte, de diferentes estilos de registro adotados pelos Auditores Fiscais Federais Agropecuários e, em parte, da inexistência de diretrizes nacionais plenamente consolidadas para o registro sistemático de evidências, objetivos da ação fiscal, duração das inspeções, medidas corretivas adotadas e outras observações técnicas.

Outra limitação diz respeito à inexistência, no âmbito do MAPA, de um sistema eletrônico único e estruturado para o armazenamento, a indexação e a análise automatizada dos dados de fiscalização. A necessidade de extração manual dos documentos pode limitar a reprodutibilidade das análises e restringir avaliações longitudinais mais amplas. Nesse contexto, as ferramentas propostas nesta tese beneficiariam-se do aprimoramento contínuo dos processos institucionais de registro, padronização e digitalização das informações oficiais.

6. Recomendações para políticas públicas e aperfeiçoamento regulatório

Do ponto de vista regulatório, a tese foi desenvolvida em um contexto de transição normativa, marcado pela implementação da Lei nº 14.515/2022, de seus regulamentos correlatos e pela iminente publicação de novo decreto aplicável à área de produtos de uso veterinário. Como tais instrumentos ainda não se encontram plenamente consolidados em todas as instâncias da defesa agropecuária, as análises refletem um momento de adaptação institucional, no qual parte das diretrizes regulatórias ainda não foi internalizada de forma homogênea pelas unidades centrais e regionais.

Em termos de perspectivas futuras, o estudo indica revisão da conveniência de desenvolver e validar um roteiro nacional de fiscalização específico para estabelecimentos fabricantes de produtos biológicos veterinários, que incorpore de forma explícita princípios de biossegurança, bioproteção e avaliação contínua de risco, em convergência com referenciais internacionais como OMS, WOA, VICH, EMA e PIC/S. Esse instrumento, contudo, não deve ser compreendido de forma isolada, mas articulado a outras ferramentas analíticas complementares, como a análise por núcleos analíticos de falha regulatória, o uso de indicadores sintéticos orientados por risco e a consolidação sistemática das evidências de fiscalização. Em conjunto, esses instrumentos podem contribuir para uma leitura mais integrada, proporcional e prospectiva das não conformidades, fortalecendo a fiscalização baseada em risco e a tomada de decisão regulatória.

Futuras abordagens de classificação de risco poderão incorporar indicadores de escala produtiva, complementando os critérios de criticidade já utilizados. Essa integração permitirá estimar não apenas a relevância sanitária dos produtos fabricados, mas também o potencial alcance de impactos decorrentes de falhas operacionais, desvios de qualidade ou interrupções de fornecimento.

A análise realizada abrangeu, de forma integrada, o conjunto de Termos de Fiscalização referentes a um período de 48 meses, o que implicou elevado esforço analítico, em

função do volume e da natureza não estruturada dos registros. Essa abordagem permitiu visão consolidada dos padrões de não conformidades ao longo do tempo. A estrutura metodológica desenvolvida possibilita a aplicação contínua da análise em intervalos menores, como bases mensais ou anuais, o que tende a conferir maior agilidade à interpretação dos dados e ao suporte às ações fiscalizatórias. Em outra perspectiva, destaca-se o potencial de incorporação dessa abordagem como rotina de apoio à fiscalização, contribuindo para a consolidação de práticas baseadas em risco. Adicionalmente, a integração dos dados provenientes dos Termos de Fiscalização com resultados de ensaios laboratoriais oficiais, especialmente em produtos estratégicos para a saúde animal, representa oportunidade relevante para aprofundar a análise e fortalecer a tomada de decisão regulatória.

7. Agenda de pesquisa futura

Os impactos econômicos associados a eventos sanitários recentes ocorridos em diferentes regiões do mundo, como a influenza aviária, a febre aftosa e a peste suína africana, evidenciam que fragilidades em biossegurança podem extrapolar o campo estritamente técnico, produzindo efeitos diretos sobre a sustentabilidade das cadeias produtivas e o posicionamento internacional dos países. Soma-se a esse cenário a transformação contínua dos sistemas produtivos, territoriais e ambientais, marcada pela intensificação da produção animal, pelo aumento da densidade dos rebanhos, pela expansão urbana e pela intensificação do trânsito internacional de animais, pessoas e produtos, fatores amplamente reconhecidos como modificadores do perfil de risco das doenças animais e zoonóticas. Nesse contexto, a fiscalização baseada em risco deve ser compreendida não apenas como instrumento de controle do presente, mas como estratégia institucional voltada à antecipação de cenários futuros e à adaptação contínua às transformações dos sistemas produtivos. O desenvolvimento de um sistema informatizado integrado, com capacidade para a análise automatizada de grandes volumes de dados fiscais, georreferenciamento de riscos e identificação de recorrências e tendências temporais, constitui passo fundamental para a consolidação de um modelo de inteligência regulatória.

Destaca-se a importância da cooperação estruturada entre setor público e setor privado, abrangendo a elaboração conjunta de planos de contingência, simulações de incidentes, definição de requisitos de biocontenção e fortalecimento das capacidades nacionais em laboratórios e plantas industriais de níveis NB2, NB3 e NB3 Plus. Tais iniciativas tornam-se ainda mais relevantes diante dos desafios emergentes da biotecnologia, incluindo biologia

sintética, edição genômica, produção descentralizada de vetores e riscos cibernéticos associados a processos biológicos.

Por fim, esta tese inaugura um campo analítico essencial para o fortalecimento da biossegurança em saúde animal, oferecendo bases técnicas, científicas e institucionais sólidas para avanços futuros. Os achados reforçam que a consolidação de uma classificação formal dos agentes biológicos de interesse para a agropecuária, aliada à implementação sistemática de abordagens de análise de risco, constitui elemento estruturante para a modernização da fiscalização e para a leitura proporcional das vulnerabilidades regulatórias observadas.

Sob a perspectiva “Uma Só Saúde”, tais vulnerabilidades devem ser compreendidas de forma integrada, considerando seus potenciais impactos sobre a saúde animal, a saúde humana e o meio ambiente. Nesse contexto, o fortalecimento da biossegurança e da bioproteção contribui não apenas para a prevenção de riscos sanitários, mas também para a proteção dos ecossistemas e para a sustentabilidade das atividades produtivas relacionadas à saúde animal.

As referências foram elaboradas de acordo com a ABNT NBR 6023:2018 (ABNT, 2018), conforme as normas do Programa de Pós-Graduação em Ciências Animais da Universidade de Brasília (PPGCA/UnB).

As proposições e reflexões apresentadas nesta tese devem ser compreendidas no contexto de uma análise acadêmica aplicada, fundamentada em literatura especializada, referenciais internacionais e dados documentais de fiscalização, não representando posicionamentos institucionais oficiais acerca de enquadramentos normativos, jurídicos ou estratégicos relacionados aos temas discutidos.

REFEÊNCIAS

- ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NORMAS TÉCNICAS - ABNT NBR 6023:2018. **Informação e documentação — Referências — Elaboração.** Rio de Janeiro: ABNT, 2018.
- ARIA, M.; CUCCURULLO, C. **Bibliometrix: An R-tool for comprehensive science mapping analysis.** *Journal of Informetrics*, v. 11, n. 4, p. 959-975, 2017. DOI: 10.1016/j.joi.2017.08.007.
- AYOUB, M. M.; RETNOWATI F. D; MALIHA, A.; ANJUM, R.; ABU-MADI, M.; ABDALLAH, A. M. **Laboratory-acquired infections in the Middle East and North Africa region: a systematic review of reported cases and biosafety gaps.** *Journal of Hospital Infection*, v. 166, p. 54–62, 2025. DOI: 10.1016/j.jhin.2025.09.010.
- BAAS, J.; SCHOTTEN, M.; PLUME, A.; CÔTÉ, G.; KARIMI, R. **Scopus as a curated, high-quality bibliometric data source for academic research in quantitative science studies.** *Quantitative Science Studies*, v. 1, n.1, p. 377–386, 2020. DOI: 10.1162/qss_a_00019.
- BIRINGER, B. E.; MATALUCCI, R. V.; O’CONNOR, S. L. **Security Risk Assessment and Management: A Professional Practice Guide for Protecting Buildings and Infrastructures.** Hoboken: John Wiley & Sons, 2007. Disponível em: <<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1002/9780470168110.fmatter>>
- BLACKSELL, S. D.; DHAWAN, S.; KUSUMOTO, M.; LE, K. K.; SUMMERMATTER, K.; O’KEEFE, J.; KOZLOVAC, J. P.; ALMUHAIRI, S. S.; SENDOW, I.; SCHEEL, C. M.; AHUMIBE, A.; MASUKU, Z. M.; BENNETT, A. M.; KOJIMA, K.; HARPER, D. R.; HAMILTON, K. **Laboratory-acquired infections and pathogen escapes worldwide between 2000 and 2021: a scoping review.** *The Lancet Microbe*, v. 5, n. 2, p. e194–e202, 2024. DOI: 10.1016/S2666-5247(23)00319-1.
- BLACKSELL, S. D.; LE, K. K.; GLEESON, L. J.; STENOS, J.; GRAVES, S. R.; DAY, N. P. J. **Assessing the evidence for effective biosafety risk management in Coxiella burnetii research.** *One Health*, Amsterdam, v. 21, p. 101159, 2025. DOI: 10.1016/j.onehlt.2025.101159.
- BLACKSELL, S.D., SUMMERMATTER, K., MASUKU, Z.M., KOJIMA, K., ROSS, E., HARPER, D.R., HAMILTON K. **Investment in biosafety and biosecurity: the need for a risk-based approach and systematic reporting of laboratory accidents to mitigate laboratory-acquired infections and pathogen escapes.** *The Lancet Microbe*, v.4, n. 11, p

E854-E855, 2023. DOI: 10.1016/S2666-5247(23)00288-4.

BRAKE, D. A.; KUHN, J. H.; MARSH, G. A.; BEER, M.; FINE, J. B. **Challenges and opportunities in the use of high and maximum biocontainment facilities in developing and licensing risk group 3 and risk group 4 agent veterinary vaccines.** *ILAR Journal*, v. 61, n. 1, p. 46–61, 2021. DOI: 10.1093/ilar/ilab004.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). **Resolução da Diretoria Colegiada – RDC nº 982, de 28 de julho de 2025.** Dispõe sobre a utilização de critérios de gestão de risco sanitário e monitoramento da conformidade para fins de concessão de Certificados de Boas Práticas. *Diário Oficial da União*, Brasília, DF, 29 jul. 2025, seção 1. Disponível em: <<https://www.legisweb.com.br/legislacao/?id=481729>>

BRASIL Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento. **Ato CPV/DFIP/SDA/MAPA nº 7, de 4 de setembro de 2006.** Torna público o Roteiro para inspeção de Boas Práticas de Fabricação de produtos veterinários de natureza biológica. *Diário Oficial da União*, Brasília, DF, 6 set. 2006, seção 1.

BRASIL. Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento. **Instrução Normativa SDA/MAPA nº 5, de 28 de março de 2012.** Estabelece o Regulamento Técnico de biossegurança para manipulação do Vírus da Febre Aftosa – VFA. Brasília, 2012. *Diário Oficial da União*, Brasília, DF, 29 mar. 2012.

BRASIL. Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento. **Instrução Normativa nº 13, de 3 de outubro de 2003.** Aprova o Regulamento de Boas Práticas de Fabricação de Produtos de Uso Veterinário e Glossário. *Diário Oficial da União*, Brasília, DF, 8 out. 2003, seção 1.

BRASIL. Ministério da Agricultura e Pecuária. **Manual de Segurança Biológica da Rede de Laboratórios Federais de Defesa Agropecuária.** Brasília, DF, 2024. Disponível em: <<https://wikisda.agricultura.gov.br/pt-br/Laborat%C3%B3rios/Biosseguran%C3%A7a/ManualdeSeguran%C3%A7aBiol%C3%B3gica>>. Acesso em: 7 nov. 2025.

BRASIL. Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento. Secretaria de Defesa Agropecuária. **Manual de procedimentos para estimar o risco de estabelecimentos fabricantes de produtos de uso veterinário.** Brasília: MAPA, 2019. Aprovado pela Norma Operacional nº 003, de 17 de dezembro de 2019, publicada no Boletim de Gestão de Pessoas (BGP), Ano 3, nº 12.17, de 24 dez. 2019. 2p.

BRASIL. Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento. Secretaria de Defesa Agropecuária. **Fiscalização de estabelecimentos e de produtos de uso veterinário: manual de procedimentos.** Brasília: MAPA, 2021. ISBN 978-65-86803-44-0. Disponível na intranet do MAPA.

BRASIL. Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento. Secretaria de Defesa Agropecuária. **Portaria SDA nº 656, de 16 de setembro de 2022.** Autoriza a importação, o transporte e o armazenamento de cepas de vírus da febre aftosa no país para produção, controle de qualidade, comercialização e exportação de produto de uso veterinário, antígenos ativos e inativados, bem como para realização de diagnóstico e pesquisa de interesse da defesa sanitária animal. *Diário Oficial da União*, Brasília, DF, 20 set. 2022. Seção 1.

BRASIL. Ministério da Agricultura e Pecuária. Secretaria de Defesa Agropecuária. **Portaria SDA/MAPA nº 1.004, de 7 de fevereiro de 2024**. Institui a Comissão Permanente de Gestão de Riscos Biológicos, Biossegurança e Bioproteção (COMBioLAB), de caráter propositivo, para análise e avaliação de instalações que manipulem agentes biológicos e suas partes, vírus e príons de interesse em saúde animal e vegetal.

BRASIL. Ministério da Agricultura e Pecuária. **Portaria SDA/MAPA nº 1.364, de 8 de setembro de 2025**. Estabelece o rito do processo administrativo de fiscalização agropecuária e os procedimentos para celebração do Termo de Ajustamento de Conduta. *Diário Oficial da União*, Brasília, DF, 9 set. 2025, seção 1.

BRASIL. Ministério da Ciência, Tecnologia e Inovação. **Portaria MCTI nº 9.278, de 28 de julho de 2025**. Institui o Grupo de Trabalho da Política Nacional de Biossegurança e Bioproteção (GT PNB B MCTI), com a finalidade de propor texto para implementação da Política Nacional de Biossegurança e Bioproteção. *Diário Oficial da União*, Brasília, DF, 31 out. 2025.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Portaria GM/MS nº 3.398, de 30 de julho de 2021**. Aprova a Lista Nacional de Agentes Biológicos de Risco à Saúde Humana. *Diário Oficial da União*, Brasília, 2021.

BRASIL. Presidência da República. **Decreto nº 12.502, de 11 de junho de 2025**. Regulamenta a Lei nº 14.515, de 29 de dezembro de 2022, estabelece as regras e os procedimentos do processo administrativo de fiscalização agropecuária e dispõe sobre a Comissão Especial de Recursos de Defesa Agropecuária e sobre a celebração do Termo de Ajustamento de Conduta. *Diário Oficial da União*, Brasília, DF, 12 jun. 2025, seção 1.

BRASIL. Presidência da República. **Decreto nº 5.053, de 22 de abril de 2004**. Aprova o Regulamento de fiscalização de produtos de uso veterinário e dos estabelecimentos que os fabriquem ou comerciem, e dá outras providências. *Diário Oficial da União*, Brasília, DF, 23 abr. 2004, seção 1.

BRASIL. Presidência da República. **Decreto nº 5.741, de 30 de março de 2006**. Regulamenta os arts. 27-A, 28-A e 29-A da Lei nº 8.171, de 17 de janeiro de 1991, e organiza o Sistema Unificado de Atenção à Sanidade Agropecuária – Suasa. *Diário Oficial da União*, Brasília, DF, 31 mar. 2006.

BRASIL. Presidência da República. **Decreto nº 9.573, de 22 de novembro de 2018**. Institui a Política Nacional de Segurança de Infraestruturas Críticas – PNSIC. *Diário Oficial da União*, Brasília, DF, 23 nov. 2018.

BRASIL. Presidência da República. **Decreto-Lei nº 467, de 13 de fevereiro de 1969**. Dispõe sobre a fiscalização de produtos de uso veterinário, dos estabelecimentos que os fabriquem e dá outras providências. *Diário Oficial da União*, Brasília, DF, 17 fev. 1969, seção 1.

BRASIL. Presidência da República. **Lei nº 8.171, de 17 de janeiro de 1991**. Dispõe sobre a Política Agrícola. *Diário Oficial da União*, Brasília, DF, 18 jan. 1991.

BRASIL. **Lei nº 9.712, de 20 de novembro de 1998**. Altera a Lei nº 8.171, de 17 de janeiro de 1991, acrescentando dispositivos referentes à defesa agropecuária. *Diário Oficial da União*, Brasília, DF, 21 nov. 1998.

- BRASIL. Presidência da República. **Lei nº 10.883, de 16 de junho de 2004**. Reestrutura a remuneração e define as competências dos ocupantes dos cargos da Carreira de Fiscal Federal Agropecuário e dá outras providências. *Diário Oficial da União*, Brasília, DF, 17 jun. 2004.
- BRASIL. Presidência da República. **Lei nº 11.105, de 24 de março de 2005**. Regulamenta os incisos II, IV e V do § 1º do art. 225 da Constituição Federal, estabelece normas de segurança e fiscalização de atividades com OGM. *Diário Oficial da União*, Brasília, 2005.
- BRASIL. Presidência da República. **Lei nº 14.515, de 29 de dezembro de 2022**. Dispõe sobre os programas de autocontrole dos agentes privados regulados pela defesa agropecuária e sobre a organização e os procedimentos aplicados pela defesa agropecuária aos agentes das cadeias produtivas do setor agropecuário. *Diário Oficial da União*, Brasília, DF, 29 dez. 2022, seção 1.
- BRASIL. Presidência da República. Gabinete de Segurança Institucional. **Portaria GSI/PR nº 55, de 16 de julho de 2018**. Institui o Grupo de Trabalho de Biossegurança e Bioproteção – GT-BIO. Brasília, 2018.
- BRITO, J.E.C.; MELLO, B.G.V.; GAETA, N.C.; BATISTA, J.M.N.; BRITO, T.R.; AGOSTINHO, W.C.; BRANDÃO, P.E.; HEINEMANN, M.B.; DIAS, R.A. Bats (Mammalia: Chiroptera) in urban–rural interfaces: community structure associated with pathogen screening in São Paulo, the largest metropolitan region in Brazil. *Veterinary Research Communications*, Dordrecht, v. 47, n. 3, p. 1575-1600, set. 2023. DOI: 10.1007/s11259-023-10112-2
- BURNETT, L. A. C.; BARNEWALL, R. E.; BEBAK, J.; HAUER, J. M.; HENCHAL, E. A.; ZAKI, S. R. **Biosafety: Guidelines for working with pathogenic and infectious microorganisms**. *Current Protocols in Microbiology*, v. 14, suppl. 14, Appendix 1A, 2009. DOI: 10.1002/9780471729259.mc01a01s13.
- BURZONI, S.; DUQUENNE, P.; MATER, G.; FERRARI, L. **Workplace biological risk assessment: review of existing and description of a comprehensive approach**. *Atmosphere*, Basel, v. 11, n. 7, p. 741, 2020. DOI: 10.3390/atmos11070741.
- CARVALHO, L. F. R.; DE MELO, C. B.; MCMANUS, C.; HADDAD, J. P. A. **Use of satellite images for geographical localization of livestock holdings in Brazil**. *Preventive Veterinary Medicine*. V. 103; P. 74-77, 2011. DOI: 10.1016/j.prevetmed.2011.08.006.
- CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION; NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH. CDC-NIH. **Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories (BMBL)**, 6. ed. Washington, DC: U.S. Department of Health and Human Services, 2020. Disponível em: <https://www.cdc.gov/labs/BMBL.html>.
- CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION; U.S. DEPARTMENT OF AGRICULTURE - CDC/USDA. **Select Agents and Toxins List**. Atlanta; Washington, DC: Centers for Disease Control and Prevention; United States Department of Agriculture, [s. d.]. Disponível em: <<https://www.selectagents.gov>>.
- CANADIAN FOOD INSPECTION AGENCY - CFIA. **Canadian Biosafety Handbook**, 2. ed. Ottawa: Canadian Food Inspection Agency, 2016. 366 p.
- CLEMMONS, E.A.; ALFSON, K.J.; DUTTON, J.W. **Transboundary animal diseases: an**

- overview of 17 diseases with potential for global spread and serious consequences.** *Animals*, v. 11, n. 7, p. 2039, 2021. DOI: 10.3390/ani11072039
- COBO, M.J.; LÓPEZ-HERRERA, AG.; HERRERA-VIEDMA, E.; HERRERA, F. **Science mapping software tools: Review, analysis, and cooperative study among tools.** *Journal of the American Society for Information Science and Technology*, v. 62, n. 7, p. 1382–1402, 2011. DOI: 10.1002/asi.21525
- COTTAM, E. M.; WADSWORTH, J.; SHAW, A. E.; ROWLANDS, R. J.; GOATLEY, L.; MAAN, S.; MAAN, N. S.; MERTENS, P. P. C.; EBERT, K.; LI, Y.; RYAN, E. D.; JULEFF, N.; FERRIS, N. P.; WILESMITH, J. W.; HAYDON, D. T.; KING, D. P.; PATON, D. J.; KNOWLES, N. J. **Transmission pathways of foot-and-mouth disease virus in the United Kingdom in 2007.** *PLoS Pathogens*, San Francisco, v. 4, n. 4, e1000050, 2008. DOI: 10.1371/journal.ppat.1000050
- DAVY, C.M.; BANERJEE, A.; KORINE, C.; GUY, C.; MUBAREKA, S. **Urban bats, public health, and human-wildlife conflict.** In: MORETTO, L.; COLEMAN, J. L.; DAVY, C. M.; FENTON, M. B.; KORINE, C.; PATRIQUIN, K. J. (eds.). *Urban bats*. Cham: Springer, 2022. (Fascinating Life Sciences). DOI: 10.1007/978-3-031-13173-8_11.
- DE GRAAF, D. C.; ALIPPI, A. M.; ANTÚNEZ, K.; ARONSTEIN, K. A.; BUDGE, G.; DE KOKER, D. **Standard methods for American foulbrood research.** *Journal of Apicultural Research*, v. 52, n. 1, p. 1–28, 2013. DOI: 10.3896/IBRA.1.52.1.11.
- DE HARO, L. P. **Using embodied artificial intelligence agents to automate biorisk management tasks in high-containment laboratories.** *Vaccine*, v. 62, p. 127580, 2025. DOI: 10.1089/apb.2024.0068.
- DE MELO, C. B.; DE SÁ, M. E. P.; ALVES, F. F.; MCMANUS, C. C.; ARAGÃO, L. F.; BELO, B. B.; CAMPANI, P. R.; DAMATTA-RIBEIRO, A. C.; SEABRA, C. I.; SEIXAS, L. **Profile of international air passengers intercepted with illegal animal products in baggage at Guarulhos and Galeão airports in Brazil.** *SpringerPlus*, v. 3, p. 69–77, 2014. DOI: 10.1186/2193-1801-3-69.
- DE SÁ, M. E. P.; DE SÁ, C. V. G. C.; NICOLINO, R. R.; HADDAD, J. P. A.; MCMANUS, C.; SEIXAS, L.; DE MELO, C. B. **Data on network of live cattle exports from Brazil.** *Data in Brief*, v. 19, p. 1963–1969, 2018. DOI: 10.1016/j.dib.2018.06.059.
- UNITED STATES DEPARTMENT OF HOMELAND SECURITY - **DHS**. **Reference manual to mitigate potential terrorist attacks against buildings.** FEMA-426 / BIPS-06. 2. ed. Washington, DC: Department of Homeland Security, 2011. Disponível em: <https://www.fema.gov/sites/default/files/2020-08/fema426_0.pdf>.
- DJENNAD, A.; BROUGHTON, K.; CHARLETT, A.; MIAH, S.; ELSON, R.; VIVANCOS, R. **Seasonality and the effects of weather on *Campylobacter* infections.** *BMC Infectious Diseases*, v. 19, p. 1–9, 2019. DOI: 10.1186/s12879-019-3840-7.
- DUFOUR-ZAVALA, L. **Epizootiology of infectious laryngotracheitis and presentation of an industry control program.** *Avian Diseases*, v. 52, n. 1, p. 1–7, 2008. DOI: 10.1637/8018-051007-Review.

EUROPEAN COMMISSION. **Commission implementing regulation (EU) 2025/2154 of 17 October 2025 laying down good manufacturing practice for active substances used as starting materials in veterinary medicinal products in accordance with Regulation (EU) 2019/6 of the European Parliament and of the Council.** *Official Journal of the European Union*, L 2025/2154, 27 out. 2025.

EUROPEAN COMMISSION. **EudraLex: the rules governing medicinal products in the European Union. Volume 4: EU guidelines for good manufacturing practice for medicinal products for human and veterinary use.** Brussels: European Commission, [s. d.]. Disponível em: <https://health.ec.europa.eu/medicinal-products/eudralex/eudralex-volume-4_en#part-iii---gmp-related-documents>.

FOOD AND AGRICULTURE ORGANIZATION OF THE UNITED NATIONS. **FAO biosecurity toolkit.** Rome: FAO, 2007. Disponível em: <<https://www.fao.org/3/a1140e/a1140e00.htm>>.

EMA. European Medicines Agency. Committee for Medicinal Products for Veterinary Use (CVMP). **VICH GL60: Good manufacturing practice for active ingredients used in veterinary medicinal products.** Amsterdam: European Medicines Agency, 2023. (EMA/CVMP/196216/2021).

EUROPEAN COMMISSION. **Commission Implementing Regulation (EU) 2025/2091 of 17 October 2025 laying down good manufacturing practice for veterinary medicinal products in accordance with Regulation (EU) 2019/6 of the European Parliament and of the Council.** *Official Journal of the European Union*, L 2025/2091, 27 out. 2025

FAO-WOAH - FOOD AND AGRICULTURE ORGANIZATION OF THE UNITED NATIONS; WORLD ORGANISATION FOR ANIMAL HEALTH. **Global strategy for the prevention and control of high pathogenicity avian influenza (2024–2033): achieving sustainable, resilient poultry production systems.** Rome: FAO, 2025. DOI: 10.4060/CD3840EN.

FAO-WOAH-WHO - FOOD AND AGRICULTURE ORGANIZATION OF THE UNITED NATIONS; WORLD ORGANISATION FOR ANIMAL HEALTH; WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Joint risk assessment operational tool: an aid for joint risk assessment and prioritization of zoonotic diseases.** Rome: FAO, 2020.

FAS - USDA UNITED STATES DEPARTMENT OF AGRICULTURE. Foreign Agricultural Service. **Brazil: livestock and products semi-annual.** Brasília, DF, 2025. (Relatório BR2025-0004).

FAS - USDA UNITED STATES DEPARTMENT OF AGRICULTURE. Foreign Agricultural Service. **Brazil: livestock and products annual.** Brasília, DF, 2025. (Relatório BR2025-0024).

FAS - USDA UNITED STATES DEPARTMENT OF AGRICULTURE. Foreign Agricultural Service. **Brazil: poultry and products annual.** Brasília, DF, 2025. (Relatório BR2025-0038).

FENG, W.; MA, H.; DENG, A.; ZHANG, C.; ZHANG, Y. **Studies on developing a safe-management standard system for Chinese biosafety laboratories.** *Journal of Biosafety and Biosecurity*, v. 1, p. 39–45, 2019. DOI: 10.1016/j.jobbb.2018.12.007.

FONSECA, M. A.; ALVES, F. C. M.; ALMEIDA, M. V.; SANTANA, M. R.; PINTO, J. C. V.;

- GUEDES, E. **Consequências econômicas da gripe aviária**. *Brazilian Journal of Development*, v. 11, n. 1, p. 1–15, 2025. DOI: 10.34117/bjdv11n1-014.
- GANGADHARAN, D.; SMITH, J.; WEYANT, R. **Biosafety recommendations for work with influenza viruses containing a hemagglutinin from the A/goose/Guangdong/1/96 lineage**. *MMWR. Recommendations and Reports*, v. 62, n. RR-06, p. 1–7, 2013. Disponível em: <<https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr6206a1.htm>>.
- GAVIRIA, A. Z.; MARTIN, R. B. **¿Qué sabemos del origen del COVID-19 tres años después? = What do we know about the origin of COVID-19 three years later?** *Revista Clínica Española*, v. 223, n. 4, p. 240–243, 2023. DOI: 10.1016/j.rce.2023.02.002.
- GILLUM, D. **The making of a biosafety officer**. *Issues in Science and Technology*, v. 39, n. 3, p. 67–71, 2023. DOI: 10.58875/DUXO9603.
- GUO, S.; RU, Y.; ZHANG, H.; XUE, J.; LIU, H.; MEN, D.; CUI, Z.; SHEN, C.; TIAN, H.; MA, C.; GONG, J.; XU, J.; WANG, D.; GONG, R.; ZHANG, X.; RONG, H.; WANG, Y.-Y.; LIU, C.; DAI, Z.; TAO, S.; DENG, J.; ZHENG, H.; LI, F.; ZHANG, X.-E. **An African swine fever virus-specific antibody reactome reveals antigens as potential candidates for vaccine development**. *Journal of Virology*, 2025. DOI: 10.1128/jvi.00478-25.
- HUANG, Y.; HUANG, J.; XIA, H.; SHI, Y.; MA, H.; YUAN, Z. **Networking for training level 3/4 biosafety laboratory staff**. *Journal of Biosafety and Biosecurity*, v. 1, p. 46–49, 2019. DOI: 10.1016/j.jobbb.2018.12.004.
- ISO - INTERNATIONAL ORGANIZATION FOR STANDARDIZATION. **ISO 35001:2019 — biorisk management for laboratories and other related organisations**. Geneva: ISO, 2019.
- JEFFERSON, C.; LENTZOS, F.; MARRIS, C. **Synthetic biology and biosecurity: challenging the “myths”**. *Frontiers in Public Health*, v. 2, p. 115, 2014. DOI: 10.3389/fpubh.2014.00115.
- KIRBY, A. **Exploratory bibliometrics: using VOSviewer as a preliminary research tool**. *Publications*, v. 11, n. 1, p. 10, 2023. DOI: 10.3390/publications11010010.
- LEBANOVA, H.; STOEV, S.; PETROVA, G. **Analysis of non-compliances identified in GMP inspections between 2013 and 2022**. *Pharmacia*, v. 71, p. 293–300, 2024. DOI: 10.3897/pharmacia.71.e120884.
- LIANG, C.; QIAN, J.; LIU, L. **Biological characteristics, biosafety prevention and control strategies for the 2022 multi-country outbreak of monkeypox**. *Biosafety and Health*, 2022. DOI: 10.1016/j.bsheal.2022.11.001.
- LIANG, L.; FENG, X.; LI, Y. **Pressure control strategies in biosafety level-3 large-scale production facilities for animal vaccines**. *Biosafety and Health*, v. 2, n. 3, p. 124–129, 2020. DOI: 10.1016/j.bsheal.2020.08.002.
- LIU, C.; TAN, C.-K.; FANG, Y.-S.; LOK, T.-S. **The security risk assessment methodology**. *Procedia Engineering*, v. 43, p. 600–609, 2012. Trabalho apresentado no *International Symposium on Safety Science and Engineering in China (ISSSE-2012)*. DOI: 10.1016/j.proeng.2012.08.106.

- MCMANUS, C.; PIMENTEL, F.; PIMENTEL, D.; SEJIAN, V.; BLACKBURN, H. **Bibliographic mapping for heat tolerance in pigs and poultry**. *Tropical Animal Health and Production*, v. 55, p. 256, 2023b. DOI: 10.1007/s11250-023-03655-8.
- MCMANUS, C.; PIMENTEL, F.; PIMENTEL, D.; SEJIAN, V.; BLACKBURN, H. **Bibliographic mapping of heat tolerance in farm animals**. *Livestock Science*, v. 269, p. 105163, 2023a. DOI: 10.1016/j.livsci.2023.105163.
- MCQUISTON, J. H.; MONTGOMERY, J. M.; HUTSON, C. L. **Ten years of high-consequence pathogens: research gains, readiness gaps, and future goals**. *Emerging Infectious Diseases*, v. 30, n. 4, p. 800–802, 2024. DOI: 10.3201/eid3004.240160.
- MENDONÇA, A. R.; SANTOS, J. L.; ANDRADE, A. F.; SILVA, A. R. **Comparison of Brazilian high- and maximum-containment veterinary laboratories: challenges for the 21st century**. *Health Security*, v. 23, n. 2, p. 85–98, 2025. DOI: 10.1089/apb.2023.0005.
- MERCOSUL. **MERCOSUL/GMC/RES n° 11/93: marco regulatório para produtos veterinários**. Buenos Aires: Grupo Mercado Comum, 1993. Disponível em: <<https://normas.mercosur.int/public/normativas/2204>>. Acesso em: 30 out. 2025.
- MERCOSUL. **MERCOSUL/GMC/RES n° 39/96: regulamentação complementar do marco regulatório de produtos veterinários**. Buenos Aires: Grupo Mercado Comum, 1996. Disponível em: <<https://normas.mercosur.int/public/normativas/1948>>. Acesso em: 30 out. 2025.
- MESELSON, M.; GUILLEMIN, J.; HUGH-JONES, M.; LANGMUIR, A.; POPOVA, I.; SHELOKOV, A.; YAMPOLSKAYA, O. **The Sverdlovsk anthrax outbreak of 1979**. *Science*, v. 266, n. 5188, p. 1202–1208, 1994. DOI: 10.1126/science.7973702.
- MICROSOFT. **Microsoft Excel**. Versão 2406. Redmond, WA: Microsoft, 2024. Microsoft® Excel® para Microsoft 365 MSO (versão 2406, build 16.0.17726.20078, 64 bits).
- MOE-BEHRENS, G. H.; DAVIS, R.; HAYNES, K. A. **Preparing synthetic biology for the world**. *Frontiers in Microbiology*, v. 4, p. 5, 2013. DOI: 10.3389/fmicb.2013.00005.
- MORI, M.; KATO, K. **Critical aspects for detection of *Coxiella burnetii***. *Vector-Borne and Zoonotic Diseases*, v. 17, n. 3, p. 192–197, 2017. DOI: 10.1089/vbz.2016.1958.
- MOURA, J. A.; MCMANUS, C. M.; BERNAL, F. E. M.; DE MELO, C. B. **An analysis of the 1978 African swine fever outbreak in Brazil and its eradication**. *Revue Scientifique et Technique (Office International des Épizooties)*, v. 29, p. 549–563, 2010. DOI: 10.20506/rst.29.3.1992.
- ODETOKUN, I. A.; JAGUN-JUBRIL, A. T.; ONOJA, B. A.; WUNGAK, Y. S.; RAUFU, I. A.; CHEN, J. C. **Status of laboratory biosafety and biosecurity in veterinary research facilities in Nigeria**. *Safety and Health at Work*, v. 8, n. 1, p. 49–58, 2017. DOI: 10.1016/j.shaw.2016.08.002.
- ONE HEALTH HIGH LEVEL EXPERT PANEL - OHHLEP. **Prevention of zoonotic spillover: from relying on response to reducing the risk at source**. Geneva: World Health Organization, 2023. Disponível em: <<https://cdn.who.int/media/docs/default-source/one>>

health/ohhlelep/ohhlelep-prevention-of-zoonotic-spillover.pdf>.

ONE HEALTH HIGH LEVEL EXPERT PANEL - OHHLEP. **The panzootic spread of highly pathogenic avian influenza H5N1 sublineage 2.3.4.4b: a critical appraisal of One Health preparedness and prevention.** Geneva: World Health Organization, 2023. Disponible em: <<https://cdn.who.int/media/docs/default-source/one-health/ohhlelep/the-panzootic-spread-of-highly-pathogenic-avian-influenza.pdf>>.

OPENAI. **ChatGPT.** San Francisco: OpenAI, [2023–]. Disponible em: <<https://chat.openai.com>>.

PAGE, M. J.; MCKENZIE, J. E.; BOSSUYT, P. M.; BOUTRON, I.; HOFFMANN, T. C.; MULROW, C. D.; *et al.* **The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews.** *BMJ*, v. 372, p. n71, 2021. DOI: 10.1136/bmj.n71.

PAPPAS, G. **The Lanzhou brucella leak: the largest laboratory accident in the history of infectious diseases?** *Clinical Infectious Diseases*, v. 75, n. 10, p. 1845–1847, 2022. DOI: 10.1093/cid/ciac463.

PASTORINO, B.; DE LAMBALLERIE, X.; CHARREL, R. **Biosafety and biosecurity in European containment level 3 laboratories: focus on French recent progress and essential requirements.** *Frontiers in Public Health*, v. 5, p. 121, 2017. DOI: 10.3389/fpubh.2017.00121.

PAVONE, S.; ISCARO, C.; GIAMMARIOLI, M.; BEATO, M. S.; RIGHI, C.; PETRINI, S.; COSTARELLI, S.; FELIZIANI, F. **Biological containment for African swine fever (ASF) laboratories and animal facilities: the Italian challenge in bridging the present regulatory gap and enhancing biosafety and biosecurity measures.** *Animals*, v. 14, p. 454, 2024. DOI: 10.3390/ani14030454.

PHARMACEUTICAL INSPECTION CO-OPERATION SCHEME - PIC/S. **PE 009-17: guide to good manufacturing practice for medicinal products.** Geneva: PIC/S Secretariat, 2023.

PHARMACEUTICAL INSPECTION CO-OPERATION SCHEME - PIC/S. **PI 040-1: aide-memoire on classification of GMP deficiencies.** Geneva: PIC/S Secretariat, 2019. 18 p.

PICKERING, B. S.; SPENGLER, J. R.; SHADABI, E.; DALZIEL, A. E.; LAUTNER, E. A.; SILVA, P. **The biosafety level 4 zoonotic laboratory network (BSL4ZNet): report of a workshop on live animal handling.** *Antiviral Research*, v. 172, p. 104640, 2019. DOI: 10.1016/j.antiviral.2019.104640.

RASTOGI, V. K.; WALLACE, L.; SMITH, L. S.; RYAN, S. P.; MARTIN, B. **Quantitative method to determine sporicidal decontamination of building surfaces by gaseous fumigants, and issues related to laboratory-scale studies.** *Applied and Environmental Microbiology*, v. 75, n. 23, p. 7303–7310, 2009. DOI: 10.1128/AEM.02592-08.

ROSE, L. J.; HODGES, L.; O'CONNELL, H.; NOBLE-WANG, J. **National validation study of a cellulose sponge wipe-processing method for use after sampling *Bacillus anthracis* spores from surfaces.** *Applied and Environmental Microbiology*, v. 77, n. 23, p. 8355–8359, 2011. DOI: 10.1128/AEM.05377-11.

RUSIÑOL, M.; MARTÍNEZ PUCHOL, S.; RIBEIRO, D.; VERDAGUER, J.; TORREJÓN LLORENS, O.; ITARTE, M.; ESTARLICH LANDAJO, I.; MEJÍAS MOLINA, C.;

- JULIACHS TORROELLA, G.; GIRONES, R.; RAMÍREZ, G. A.; BALIELLAS, J.; BOFILL MAS, S.; FERNÁNDEZ CASSI, X. **Livestock aggregated samples for monitoring viruses infecting animals and potentially zoonotic viral pathogens.** *One Health*, v. 22, p. 101340, 2026. DOI: 10.1016/j.onehlt.2026.101340.
- RYDLOVA, A.; SMITH, E.; STUART, A.; SHATTOCK, R.; BROOKS, T.; DARTON, T. C.; PIGGIN, M.; O'HARE, R.; MCCARTNEY, A.; CAREY, M. E.; GIBANI, M. M. **Development of a live-attenuated vaccine challenge model of *Yersinia pestis* in humans: expert consultation on clinical trial considerations, January 2025.** *Vaccine*, v. 62, p. 127492, 2025. DOI: 10.1016/j.vaccine.2025.127492.
- SANDIA NATIONAL LABORATORIES. **Laboratory biosafety and biosecurity risk assessment technical guidance document.** Albuquerque, NM: Sandia National Laboratories, 2019. Disponível em: <<https://sgp.fas.org/othergov/dtra/biosafety.pdf>>.
- SCHLEY, D.; KNOWLES, N. J.; GUBBINS, S.; GLOSTER, J.; BURGIN, I.; PATON, D. J. **Probable route of infection for the second UK 2007 foot-and-mouth disease cluster.** *Veterinary Record*, v. 163, n. 9, p. 270–271, 2008. DOI: 10.1136/vr.163.9.270.
- SIENGSAANAN-LAMONT, J.; BLACKSELL, S. D. **A review of laboratory-acquired infections in the Asia-Pacific: understanding risk and the need for improved biosafety for veterinary and zoonotic diseases.** *Tropical Medicine and Infectious Disease*, v. 3, n. 2, p. 36, 2018. DOI: 10.3390/tropicalmed3020036.
- SOISANGWAN, P. **Biosafety and biosecurity law in Thailand: from legislation to practice.** *Journal of Biosafety and Biosecurity*, v. 3, p. 91–98, 2021. DOI: 10.1016/j.jobbb.2021.08.006.
- SPRATT, B. **Independent review of the safety of UK facilities handling foot and mouth disease virus.** London: [s. n.], 2007. Relatório independente encomendado pelo Governo do Reino Unido após o surto de febre aftosa de 2007. Disponível em: <https://www.b-safe.ch/downloads/spratt_final.pdf>.
- THOMPSON, E. R.; EL JAOUHARI, M.; ELTAYEB, N.; ABALOS, C.; STRIHA, M.; EDJOC, R.; AYO, C.; BONTI-ANKOMAH, S. **Surveillance of laboratory exposures to human pathogens and toxins, Canada, 2021.** *Canada Communicable Disease Report*, v. 48, n. 10, p. 484–491, 2022. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38125397>>
- TIWARY, S.; CHAKOLE, S. **A review of pandemics from the viewpoint of bioterrorism.** *Bioscience Biotechnology Research Communications*, v. 14, n. 6 (Special Issue), p. 237–241, 2021. DOI: 10.21786/bbrc/14.6.49.
- UNITED STATES DEPARTMENT OF AGRICULTURE - USDA. Foreign Agricultural Service. **Livestock and poultry: world markets and trade – April 2025.** Washington, DC, 2025. Disponível em: <https://apps.fas.usda.gov/psdonline/circulars/livestock_poultry.pdf>.
- UNITED STATES DEPARTMENT OF AGRICULTURE - USDA. Foreign Agricultural Service. **Livestock and products annual: Brazil.** Washington, DC, 2023.
- UNITED STATES DEPARTMENT OF AGRICULTURE - USDA. Foreign Agricultural Service. **Livestock and products annual: Brazil.** Washington, DC, 2024.

- VAN ECK, N. J.; WALTMAN, L. **Visualizing bibliometric networks**. In: MOED, H. F. *et al. Measuring scholarly impact: methods and practice*. Cham: Springer, 2014. p. 285–320. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/978-3-319-10377-8_13>.
- VAN ECK, N. J.; WALTMAN, L. **Software survey: VOSviewer, a computer program for bibliometric mapping**. *Scientometrics*, v. 84, p. 523–538, 2010. DOI: 10.1007/s11192-009-0146-3.
- VAN ECK, N. J.; WALTMAN, L. **VOSviewer manual**. Leiden: Universiteit Leiden, 2023. 54 p.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION - WHO. **Laboratory biosafety manual**. 4. ed. Geneva: World Health Organization, 2020. (Laboratory biosafety manual, fourth edition and associated monographs). Licença: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. Disponível em: <<https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/337956/9789240011311-eng.pdf>>.
- WILLIAMS, A.; POPESCU, S.; BERKE, A.; VAZQUEZ, E.; NEVO, S. **Identifying and closing gaps in the federal select agent program: opportunities for improvement in an era of emerging biotechnologies**. Santa Monica, CA: RAND Corporation, 2025. (Report RR-A3628-1). Disponível em: <https://www.rand.org/pubs/research_reports/RR-A3628-1.html>.
- WINKLER, A. S.; BRUX, C. M.; CARABIN, H.; DAS NEVES, C. G.; HÄSLER, B.; ZINSSTAG, J.; FÈVRE, E. M.; OKELLO, A.; LAING, G.; HARRISON, W. E.; PÖNTINEN, A. K.; HUBER, A.; RUCKERT, A.; NATTERSON-HOROWITZ, B.; ABELA, B.; AENISHAENSLIN, C.; HEYMAN, D. L.; RØDLAND, E. K.; BERTHE, F. C. J.; CAPUA, I.; SEJVAR, J.; LUBROTH, J.; CORANDER, J.; MAY, J.; ROTH, L. F.; THOMAS, L. F.; BLUMBERG, L.; LAPINSKI, M. K.; STONE, M.; AGBOGBATEY, M. K.; XIAO, N.; HASSAN, O. A.; DAR, O.; DASZAK, P.; GUINTO, R. R.; SENTURK, S.; SAHAY, S.; SAMUELS, T. A.; WASTESON, Y.; AMUASI, J. H. **The Lancet One Health Commission: harnessing our interconnectedness for equitable, sustainable, and healthy socioecological systems**. *The Lancet*, v. 406, p. 501–570, 2025. DOI: 10.1016/S0140-6736(25)00627-0.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION - WHO. **Laboratory biosafety manual**. 4. ed. Geneva: World Health Organization, 2020. (Laboratory biosafety manual, fourth edition and associated monographs).
- WORLD HEALTH ORGANIZATION - WHO. **Risk assessment**. Geneva: World Health Organization, 2020. (Laboratory biosafety manual, fourth edition and associated monographs).
- WORLD HEALTH ORGANIZATION - WHO. **WHO good manufacturing practices for pharmaceutical products: main principles**. In: WHO EXPERT COMMITTEE ON SPECIFICATIONS FOR PHARMACEUTICAL PREPARATIONS. *WHO Technical Report Series*, n. 986, Anexo 2. Geneva: WHO, 2014.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION - WHO. **WHO good manufacturing practices for biological products**. *WHO Technical Report Series*, n. 999, Anexo 2. Geneva: WHO, 2016. 38 p.
- WORLD ORGANISATION FOR ANIMAL HEALTH _ WOA. **Chapter 1.1.4. Biosafety and biosecurity: standard for managing biological risk in the veterinary laboratory and animal facilities**. In: *Manual of Diagnostic Tests and Vaccines for Terrestrial Animals*. 12. ed.

Paris: WOA, 2023a. Disponível em: <https://www.woah.org/fileadmin/Home/eng/Health_standards/tahm/1.01.04_BIOSAFETY_BIOSECURITY.pdf>.

WORLD ORGANISATION FOR ANIMAL HEALTH - WOA. **Glossary of terms**. In: *Manual of Diagnostic Tests and Vaccines for Terrestrial Animals*. 12. ed. Paris: WOA, 2023b. Disponível em: <https://www.woah.org/fileadmin/Home/eng/Health_standards/tahm/0.04_GLOSSARY.pdf>.

WORLD ORGANISATION FOR ANIMAL HEALTH - WOA. **Biological threat reduction strategy**. Paris: WOA, 2012. Disponível em: <https://www.woah.org/fileadmin/Home/eng/Our_scientific_expertise/docs/pdf/A_Biological_Threat_Reduction_Strategy_jan2012.pdf>.

WORLD ORGANISATION FOR ANIMAL HEALTH - WOA. **Terrestrial manual: biosafety and biosecurity**. Paris: WOA, 2021. Disponível em: <<https://www.woah.org/en/what-we-do/standards/codes-and-manuals>>.

WORLD ORGANISATION FOR ANIMAL HEALTH - WOA. **Germany – foot and mouth disease virus (infection with): follow-up report 5 [final]**. World Animal Health Information System (WAHIS). Paris: WOA, 2025a.

WORLD ORGANISATION FOR ANIMAL HEALTH. **Germany – foot and mouth disease virus (infection with): follow-up report 5 [final]**. World Animal Health Information System (WAHIS). Paris: WOA, 2025a. Disponível em: <<https://wahis.org/#/in-review/6177>>. Acesso em: 5 jun. 2025.

WORLD ORGANISATION FOR ANIMAL HEALTH - WOA. **Hungary – foot and mouth disease virus (infection with): follow-up report 18**. World Animal Health Information System (WAHIS). Paris: WOA, 2025b. Disponível em: <<https://wahis.woah.org/#/in-review/6317>>. Acesso em: 5 jun. 2025.

WORLD ORGANISATION FOR ANIMAL HEALTH - WOA. **Manual of diagnostic tests and vaccines for terrestrial animals. Chapter 2.3.3: minimum requirements for the production and quality control of vaccines**. Paris: WOA, 2023.

XU, Y.; WANG, G.; XU, M. **Biohazard levels and biosafety protection for *Mycobacterium tuberculosis* strains with different virulence**. *Biosafety and Health*, v. 2, n. 3, p. 135–141, 2020. DOI: 10.1016/j.bsheal.2020.04.001.

ZAKI, A. H. **Dual-use technologies and biosafety in BSL-3 laboratories: an ethical approach**. *Journal of Biosafety Research*, v. 4, n. 2, p. 75–82, 2010.

ZAKI, A. N. **Biosafety and biosecurity measures: management of biosafety level 3 facilities**. *International Journal of Antimicrobial Agents*, v. 36, supl., p. S70–S74, 2010. DOI: 10.1016/S0924-8579(10)70017-6.

ZHANG, Z.; WU, J.; HAO, L.; YI, Y.; QI, J. **Development of biosafety equipment for high containment laboratory and for personal protection in China**. *Biosafety and Health*, v. 2, n. 1, p. 12–17, 2020. DOI: 10.1016/j.bsheal.2019.12.008.

ZUPIC, I.; ČATER, T. **Bibliometric methods in management and organization.** *Organizational Research Methods*, v. 18, n. 3, p. 429–472, 2015. DOI: 10.1177/1094428114562629.