

NOTA TÉCNICA

Testes diagnósticos para a identificação

do vírus SARS-CoV-2 e para o diagnóstico da COVID -19.

Elaboração: Clarice A. Petramale

Revisão: Maria Inez P. Gadelha, Cláudia Alice Cohn e Gustavo Campana,
Alethele de Oliveira Santos e Fernando Ayendanho.

MOTIVAÇÃO

A Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), por meio de resolução emergencial de 17 de março deste ano, em razão da pandemia de COVID-19, autorizou, até o momento do levantamento para a elaboração desta Nota Técnica, a comercialização de quarenta e três *kits* comerciais específicos para o diagnóstico do novo coronavírus (SARS-CoV-2) e da doença que ele causa, a COVID-19.

A concessão dos registros pela Anvisa movimentou as áreas da saúde interessadas em saber mais sobre a acurácia desses testes, suas indicações e disponibilidade para o comércio. Na tentativa de responder a essas questões, elaboramos a presente Nota Técnica a pedido do Fórum de Saúde do Conselho Nacional de Justiça (CNJ).

Para melhor entendimento desse assunto, incluímos informações sobre o contexto em que os referidos testes diagnósticos foram desenvolvidos e produzidos, bem como sobre a sua disponibilidade no Brasil e suas possíveis indicações e limitações.

A pesquisa para a elaboração desta Nota Técnica apoiou-se em notícias da imprensa, devidamente confirmadas por buscas a *sites* institucionais como os da Anvisa, do Ministério da Saúde (MS) e da *U.S. Food and Drug Administration* (FDA), realizadas até 29/4/2020.

TESTES DIAGNÓSTICOS PARA A COVID 19, TECNOLOGIAS PROMISSORAS, MAS AINDA EM DESENVOLVIMENTO.

24
70

Com a infecção pelo SARS-Cov-2 alastrando-se pelo mundo, de forma pandêmica, a demanda por testes diagnósticos aumentou exponencialmente. Depois do repto da Organização Mundial da Saúde (OMS), lançado em 16/3/2020, para que os países-membros intensificassem a testagem para a identificação do vírus da COVID 19, a corrida aos testes disparou.

Multiplicaram-se os testes comerciais baseados em diferentes técnicas, graças à aprovação emergencial concedida pelas agências reguladoras do mundo todo. A maioria dos produtos comerciais, embora registrados, ainda não foi validada pela OMS nem pelos organismos de controle da qualidade em saúde, no Brasil representados pelo Instituto Nacional de Qualidade em Saúde (INCQS), da Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz).

A testagem das pessoas suspeitas de se terem infectado pelo SARS-CoV-2, adotada em fase inicial da epidemia, pode ser útil para identificar, isolar os infectados e tratar precocemente os doentes, reduzindo a sua transmissão e a evolução da doença. Para a finalidade de diagnóstico etiológico (ou seja, a presença do SARS-CoV-2), o padrão-ouro são os exames bio-moleculares, baseados na reação em cadeia da polimerase com transcrição reversa em tempo real (RT-PCR, sigla em Inglês), que detectam a presença do material genético do vírus em amostras biológicas, preferencialmente respiratórias. (1,2,3) .

A partir do final de fevereiro de 2020, foram desenvolvidos testes sorológicos [dosagens séricas de imunoglobulinas IgA (cuja ação é bloquear o transporte de microorganismos nas mucosas), IgM e IgG baseados na identificação de anticorpos (anticorpos de fase precoce IgA e IgM e anticorpo de fase convalescente IgG) produzidos por contaminados assintomáticos e também por doentes de COVID 19. São testes marcadores da infecção pelo SARS-CoV-2 que podem auxiliar na confirmação do diagnóstico etiológico nos casos clínicos suspeitos de COVID-19 que tiveram o exame de RT-PCR negativo ou em que este exame não pôde ser procedido por estar fora da fase de infecção. (1,2).

Os testes sorológicos também podem ser recursos relevantes para a saúde coletiva, quando aplicados no esclarecimento da epidemiologia da COVID-19. Se empregados com critérios científicos em amostras populacionais bem delineadas podem auxiliar nas

estimativas da amplitude do contato de uma comunidade com o novo coronavírus por meio da detecção do anticorpo IgG.

A pandemia atinge sem distinção países ricos e pobres, desenvolvidos ou não. Nos países menos favorecidos, a ampla utilização de exames genéticos pode ser inalcançável. Felizmente, os exames genéticos confirmatórios, embora relevantes, não são imprescindíveis para o diagnóstico da COVID 19, que é estabelecido com base na anamnese, no exame físico e nos exames de apoio diagnóstico, laboratoriais e de imagem, que aumentam o grau de certeza de quadro provável de COVID-19 durante a vigência da pandemia.

A notificação do caso para as autoridades da saúde deve ser compulsória, independentemente de se ter um exame de PCR positivo ou não. Caso a doença resulte em morte, a declaração de óbito também trará a COVID-19 como causa básica da morte, comprovada por exame genético ou não.

O Brasil optou por um sistema de contabilidade diária do avanço da epidemia que considera os casos suspeitos e as mortes apenas quando confirmados por exame genético ou sorológico (3) Essa opção, devida à quantidade sub-ótima de exames disponíveis e de pessoal habilitado para processá-los, vem gerando sub-notificação relevante.

EXAMES BIOMOLECULARES BASEADOS EM PCR

Um dos primeiros exames de identificação do vírus SARS-CoV-2 é o RT-PCR, desenvolvido no Instituto Charité, em Berlim, em janeiro de 2020. Foi usada a técnica de reação em cadeia da polimerase com transcrição reversa em tempo real e formou-se, assim, a base de 250.000 kits distribuídos pela Organização Mundial da Saúde (OMS) aos países-membros com transmissão notificada do SARS- CoV-2.

Em 28/01/2020, a empresa sul-coreana Kogenebiotech lançou um *kit* de detecção de SARS-CoV-2 baseado em PCR (*PowerCheck Coronavirus*) que identifica o gene "E" compartilhado por todos os beta-coronavírus e o gene RdRp específico para SARS-CoV-

2. Atualmente existem diversos protocolos de RT-PCR bem definidos (Charité, CDC e Hong Kong) que utilizam os genes E, RdRp e N para a detecção do SARS-Cov-2.(1)

Como todo exame diagnóstico, também aqueles baseados em PCR têm limitações e indicações. Estima-se que em cem casos de infecção pelo SARS-CoV-2 o exame RT-PCR resulte positivo em 63% a 96% deles. Os resultados Falso Negativos se explicam por inúmeros fatores, desde falhas na coleta e armazenamento das secreções nasais e orofaríngeas, tipo de amostra (secreção respiratória alta ou baixa, por exemplo) até a realização da coleta em fase da doença em que os vírus já podem ser escassos. Um exame positivo, por sua vez, indica que o vírus ou partes dele estão presentes na amostra coletada (orofaringe ou nasal) em quantidade mínima necessária para a sua detecção, porém sem que isso signifique obrigatoriamente que o indivíduo examinado tenha poder infectante. (2)

Um exame RT-PCR positivo não consegue informar se a pessoa desenvolverá a COVID-19, ou se será um portador assintomático do vírus, ainda que as taxas de positividade sejam maiores nos indivíduos sintomáticos. Um exame negativo não exclui que a pessoa tenha ou tenha tido a COVID-19, apenas indica que não há vírus ou partes dele presentes na amostra examinada.

Em vista de suas características, o exame RT-PCR está indicado na presença de sintomas e sinais suspeitos de serem devidos à COVID-19. Deve ser usado na fase inicial da doença, que é quando há abundância de vírus presentes nas secreções respiratórias dos doentes. Conforme a disponibilidade, também poderá ser usado para testar os contatos de um caso COVID-19 confirmado, visando a ampliar o isolamento social e reduzir a transmissão da doença. (3) Como desvantagem, o exame é caro, demorado (24 a 48 horas) e demanda recursos humanos treinados e logística complexa, características que limitam seu uso em muitas partes do mundo.

Mesmo obedecendo às orientações dos órgãos da saúde de priorizar a testagem por RT-PCR apenas aos doentes hospitalizados com suspeita de COVID-19, ainda assim, a produção mundial de *kits* está muito aquém da necessidade dos países, além das dificuldades logísticas para a sua importação.

Handwritten marks in the top right corner, including a stylized symbol resembling a triangle with a dot and a signature-like scribble below it.

Essa escassez estrutural causa atrasos relevantes na confirmação dos diagnósticos, o que reduz sua utilidade seja como balizador de internação e tratamento do caso individual, seja como indicador para a saúde coletiva, na decisão de notificar o caso e testar os seus comunicantes. Assim, a busca de novos testes baseados em anticorpos que auxiliassem na confirmação diagnóstica da COVID-19, entrou no radar da inovação em saúde em todo o mundo.

TESTES SOROLÓGICOS

É possível pesquisar anticorpos produzidos em resposta a uma infecção após a denominada janela imunológica (tempo de produção de anticorpos após o início dos sintomas), que na Covid-19 ocorre em torno de 7 a 10 dias. No entanto, ainda não estão bem estabelecidos para a COVID-19, os tempos médios para o seu aparecimento dada a heterogeneidade de apresentação clínica e imunológica dos doentes; o tempo estimado de persistência de anticorpos, bem como os títulos mínimos que seriam protetores no caso de uma nova infecção e, ainda, se esta proteção (imunidade adquirida) realmente ocorre.

O primeiro teste de anticorpos foi demonstrado por uma equipe do Instituto de Virologia de Wuhan, em 17 de fevereiro de 2020 (1). Em estudo recente de Guo et al (4), com 208 amostras de soro de pacientes confirmados e prováveis com a COVID-19, o tempo médio para a detecção de anticorpos IgM e IgA foi de 5 dias (Intervalo de Confiança-IC = 3-6 dias), enquanto a IgG foi detectada em média após 14 dias (IC = 10-18 dias), contados a partir do início dos sintomas, com uma taxa de detecção positiva de 85,4%, 92,7% e 77,9% respectivamente. Nesse estudo, após 5,5 dias do início dos sintomas a eficiência de detecção de IgM pelo método ELISA (sigla em Inglês de exame por imunoabsorção ligado a enzimas) foi maior que a do RT-PCR. A taxa de detecção positiva aumentou significativamente (98,6%) quando o exame por ELISA para IgM foi combinado com PCR, em comparação com um RT-PCR isolado (51,9%). Não foram identificadas reações cruzadas com outras infecções virais, exceto com a doença provocada por outro coronavírus, o SARS-CoV, que é muito infrequente. (4)

Novos testes sorológicos comerciais rápidos (baseados em imunocromatografia) foram lançados no mercado desde então. Prometem detectar em poucos minutos a presença

48
50

de IgM e IgG contra o SARS-CoV-2 com o exame de apenas uma gota de sangue. Outros testes rápidos baseados em luminescência prometem identificar partículas do SARS-CoV-2 de forma também rápida, em amostras de secreções nasais e de orofaringe. Os fabricantes alegam altas sensibilidade (resultados positivos em indivíduos doentes) e especificidade (resultados negativos em indivíduos sãos) e, assim, promovem seus produtos como recursos relevantes para o monitoramento dos casos e também para a avaliação do *status* imunológico de uma população.

No entanto, os estudos realizados com tais produtos ainda são preliminares. Trata-se de estudos com pequeno número de amostras em seus países de origem e em períodos variáveis de apresentação da doença, entre 8 a 38 dias do início da infecção. (5) A maioria dos novos testes rápidos disponíveis no mercado não tem seus estudos de acurácia (especificidade e sensibilidade) publicados, e eles dependem, portanto, que sejam submetidos a provas de validação prévias a seu uso. (5,6)

Uma Síntese de Evidências elaborada recentemente pela equipe do Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde (NATS) do Hospital Sírio-Libanês chegou à conclusão de que os testes rápidos podem ser de auxílio ao diagnóstico se usados nos primeiros dias da doença, porém ainda há incerteza elevada quanto a esse benefício. (5)

A OMS ainda não emitiu recomendação sobre a aplicabilidade e a confiabilidade dos testes rápidos existentes no mercado nem em que contextos e indicações eles poderão ser úteis. Há uma força tarefa mundial denominada FIND, que tem essa finalidade, porém até o momento apenas alguns testes do tipo biomolecular têm resultados validados e publicados em seu *website*. Os testes sorológicos, que já somam uma centena, estão catalogados no FIND para análise, mas ainda não se conhecem os resultados. (7)

Países, como no Reino Unido, deram início à validação de testes para uso em estudo epidemiológico da imunidade entre profissionais da saúde confirmados ou prováveis de terem infecção pelo SARS-CoV-2. (8) O governo brasileiro informa que também fará o

19
20

mesmo, usando para isso o INCQS. Conforme anunciado na imprensa, os testes no Brasil seriam usados prioritariamente em profissionais da saúde.

Embora pareça razoável supor que os testes sorológicos serão úteis na vigilância epidemiológica, na avaliação do *status* da imunidade de uma dada população ou de um grupo profissional com a COVID 19, ainda não há estudos publicados confirmando essas premissas. Devido ao curto tempo de acompanhamento de pessoas com "cura virológica", não é possível afirmar se a imunidade adquirida com a 1ª infecção será duradoura ou não, nem se sabe qual o nível mínimo de anticorpos que confeririam proteção em uma nova infecção pelo SARS-CoV-2. Inquéritos sorológicos por períodos mais longos permitirão responder a essas perguntas.

Vistas essas lacunas de conhecimento, a OMS propõe estudos colaborativos para avaliar a taxa de pessoas infectadas e "sorologicamente imunes" à infecção pelo SARS-CoV-2 por meio da aplicação de testes sorológicos em amostras populacionais representativas.

(8) O modelo de protocolo colaborativo pode ser consultado em seu *website* e, se aplicado de forma semelhante em muitos países ao mesmo tempo, pode-se chegar mais rápido ao conhecimento pretendido. (9)

Estudos internacionais, como o realizado em cidade-epicentro da epidemia na Alemanha, mostrou taxa de infecção pelo novo coronavírus de cerca de 15%, três vezes superior ao estimado pelos especialistas, o que demonstra a alta transmissibilidade do novo coronavírus na população. (10)

REGULAÇÃO SANITÁRIA DE TESTES RÁPIDOS

Nesse clima de urgência e pressão causadas pela pandemia, agências reguladoras como a FDA e também a Anvisa passaram a autorizar a comercialização de testes rápidos para o SARS-CoV-2, mesmo quando os fabricantes não apresentaram todos os documentos obrigatórios exigidos em tempos normais. Nos EUA, a FDA decidiu não avaliar os testes sorológicos. Emitiu uma notificação de registro e delegou aos estados americanos a

29
2

decisão de testá-los e incorporá-los ou não aos programas estaduais de controle do COVID-19. (11)

Da mesma forma, a Anvisa também adotou um rito prioritário com base na sua Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) nº 348, de 17 de março de 2020, que define os critérios e os procedimentos extraordinários e temporários para tratamento de petições de registro de medicamentos, produtos biológicos e produtos para diagnóstico *in vitro* e mudanças pós-registro de medicamentos e produtos biológicos, em virtude da emergência de saúde pública internacional decorrente do novo Coronavírus. (12)

Assim, o tempo máximo de análise passou a ser de 30 dias e permite autorização e registro condicional por 1 ano para *kits* diagnósticos para a COVID-19, mesmo que os resultados de estudos clínicos ainda sejam preliminares, e de 10 anos para testes com documentação completa oferecida pelo fabricante. (12)

Na secção III do referido documento (12), pode-se ler:

Seção III

Do Registro de Produtos para Diagnóstico in vitro

Art. 10. As petições de registro deverão ser instruídas com a documentação prevista na Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 36, de 26 de agosto de 2015, que dispõe sobre a classificação de risco, os regimes de controle de notificação, cadastro e registro e os requisitos de rotulagem e instruções de uso de produtos para diagnóstico in vitro.

Parágrafo único. A ausência de qualquer estudo de desempenho ou restrição de dados deve ser justificada com motivações técnicas que permitam a avaliação da confiabilidade dos resultados e da efetividade diagnóstica do produto.

Art. 11. Para situações em que a avaliação da estabilidade seja apresentada por comparação com produtos similares e estando atendidos os demais critérios descritos neste Regulamento, será aprovada a estabilidade máxima de 6 (seis) meses, salvo as situações em que os estudos comparativos indicarem prazo menor.

§ 1º A concessão de prazo superior ao indicado no caput ocorrerá nas situações em que as informações forem acompanhadas de estudos em tempo real não concluídos, mas que apresentem dados avaliados em prazo superior aos 6 (seis) meses e atendam aos critérios de aceitabilidade estabelecidos no protocolo, estando limitados ao prazo máximo de obtenção de resultados.

§ 2º Os prazos propostos em estudos de estabilidade acelerado, quando superiores aos indicados no caput, somente serão aceitos quando os estudos estiverem integralmente concluídos.

01
20

Art. 12. Os registros concedidos nas condições desta Resolução terão a validade de 1 (um) ano, exceto para os produtos que se enquadrarem exclusivamente no art. 11, que terão a concessão regular de validade de registro de produtos para saúde de 10 (dez) anos.

§ 1º Dentro do período de validade do registro é facultado às empresas a apresentação das informações complementares, de forma a atender integralmente todos os quesitos para o registro regular de produtos para diagnóstico in vitro, por meio de petição de alteração do registro, sendo conferido os demais 9 (nove) anos de validade na condição de aprovação da respectiva alteração.

§ 2º Não serão permitidas solicitações de revalidação do prazo de 1 (um) ano para os registros concedidos nestas condições.

§ 3º Na rotulagem externa dos produtos que estejam em conformidade com o art. 12 deverá constar a expressão: "Aprovado para Uso Emergencial" até que seja aprovada a alteração do registro"

TESTES RÁPIDOS REGISTRADOS NO BRASIL

Nos primeiros quinze dias de vigência da RDC 348, de 17 de março de 2020, a Anvisa emitiu autorização de registro para 17 novos testes, sendo quatro deles baseados em tecnologia PCR para identificação do novo coronavírus; onze são testes sorológicos para detecção de IgG e IgM, anticorpos produzidos durante o episódio da infecção; e dois deles são testes de luminescência que detectam partículas virais do SARS-CoV-2 em secreções nasal e orofaríngea. (13,14). Em consulta feita em 23/04/2020 ao site da Anvisa, os testes rápidos autorizados chegaram a 43. (15)

Segundo notícia do portal Brasil.gov, de 26/03/2020, o Ministério da Saúde terá papel central na seleção e aquisição de testes rápidos, respondendo pela validação e toda a gestão do processo de uso dos testes, porém não há clareza se terá atuação exclusiva, ou se estados e municípios também farão parte do processo. (16)

"O Ministério da Saúde, por meio da Secretaria de Vigilância em Saúde (SVS), vai entrar em contato com todas as empresas responsáveis pelos testes para obter algumas informações técnicas. Entre elas, quais são os parâmetros de sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo, valor preditivo negativo, quais países já estão usando esses testes, documentação técnica para análise operacional, capacidade de fornecimento, tempo de produção dos testes e como se dá a utilização do teste entre outras informações. Todas as informações são

fundamentais para garantir que a população tenha acesso a produtos de qualidade e precisão adequada".

Com a chegada do 1º lote de uma única marca de testes sorológicos adquirido pela Vale na China e doado ao MS, este produto obteve validação pelo INCQS. Assim, o MS passou a distribuí-lo aos estados, no início de abril. Quanto aos demais 42 testes rápidos registrados, não há informação quando serão validados e, em caso de resultado insuficiente, qual será a providência da Anvisa junto aos fabricantes.

Em um boletim COE de nº12 da semana epidemiológica de 19/4 a 25/4 há relato de edital lançado pelo MS em 17/04 para que os fabricantes de testes comerciais rápidos se candidatassem a ter seus produtos validados pelo INCQS. (17)

Segundo informações da imprensa, as empresas detentoras do registro, em sua maioria, são distribuidoras de produto acabado já comercializado em outro país, ou são empresas brasileiras que importam a tecnologia e os insumos dos países de origem e os finaliza no Brasil (18,19). Em outra matéria jornalística se anuncia a ampla venda desses testes rápidos nas farmácias (20).

Embora a Anvisa não tenha proibido explicitamente a venda ao consumidor de testes rápidos para a COVID-19, documento desta agência, a RDC 36/2015, regulamenta essa questão de forma ampla quando estabelece que não é permitida a venda de auto-testes para detecção de doenças infecto-contagiosas, passíveis de notificação compulsória, o que configura o caso em questão (21):

"Art. 15. Não são passíveis de enquadramento como autoteste e, portanto, não podem ser fornecidos a usuários leigos, os produtos que tenham as seguintes finalidades:

I - testar amostras para a verificação da presença ou exposição a organismos patogênicos ou agentes transmissíveis, incluindo agentes que causam doenças infecciosas passíveis de notificação compulsória; "

Ainda, a RDC 302/2005 da Anvisa define claramente as regras que dispõem sobre a coleta e execução de exames diagnósticos, não permitindo que sejam realizados por serviços sem vínculo com um laboratório de patologia clínica que responda pela qualidade dos exames e dos resultados.

23

No entanto, em final de abril, amparada na excepcionalidade da pandemia, a Anvisa por meio da sua RDC 377, de 28/04/2020 (22), autorizou a venda direta ao consumidor, em farmácias, de qualquer teste rápido para a COVID 19 por ela registrado. Justificou a medida pela necessidade de se evitar a concentração de pessoas em hospitais, sem sopesar os incertos benefícios de uma testagem sem orientação médica na avaliação do paciente, na solicitação e realização do exame só quando pertinente e na interpretação do resultado conforme o caso clínico concreto. Prejuízos dessa medida para a saúde individual e populacional são esperados, por exemplo ao se levar ao pé da letra um resultado de teste rápido como "passaporte de imunidade" para a volta ao trabalho.

Para o uso dos testes em massa (tipo "drive-thru"), há necessidade premente que as autoridades da saúde definam não só o quê fazer, mas para quê fazer. É preciso ter protocolos de pesquisa escritos, especialmente desenhados para que os estudos epidemiológicos que forem realizados no Brasil tenham base científica e significância estatística para corroborar ou descartar hipóteses e auxiliar no conhecimento do comportamento da doença. Esforços isolados ou descoordenados serão perda de tempo e de recursos.

É preciso definir também as competências e as responsabilidades dos parceiros nessa atuação: na validação dos testes, no desenvolvimento dos estudos e no compartilhamento público dos resultados. Só assim, por meio de amostragem, esses recursos escassos, que em hipótese alguma poderão incluir toda a população, serão usados para compreender a epidemiologia da doença e beneficiar a todos.

Ainda, é muito importante que se combata a falta de transparência nessas ações de testagem em massa que facilmente podem redundar em uso político e abuso da boa fé dos voluntários.

Finalmente, há que se dar um destino para os testes registrados e eventualmente não validados, ou que se mostraram de resultado insuficiente. Hoje, aproveitando-se do registro obtido à custa da emergência sanitária, esses produtos estão sendo vendidos para farmácias a consumidores em geral sem nenhuma garantia de resultado.

Situação semelhante ocorreu na Espanha, que no auge da epidemia comprou testes rápidos chineses e os teve de devolver quando os testes de validação mostraram baixa sensibilidade, de cerca de 30% apenas, quando o esperado seria superior a 80%. Em resposta, a embaixada da China, depois do incidente, declarou que só podem ser exportados testes que tenham recebido autorização de registro da agência reguladora chinesa. (23) O cidadão que adquire um teste na farmácia não está preparado para avaliar essa complexidade.

É preciso que haja método científico e padronização de materiais, métodos e procedimentos de modo que todos os investigadores locais em todos os lugares onde a pesquisa venha a ocorrer ajam exatamente da mesma maneira. Assim os resultados serão comparáveis e as decisões de isolamento social ou abertura do comércio e demais atividades sociais deixarão de ser apenas uma determinação acrítica de um governo local para ganhar racionalidade e método que garantam a proteção da vida dos cidadãos.

Finalmente, vale acrescentar que não é preciso ir às ruas, testar milhares de pessoas em várias cidades brasileiras para descobrir que há grande subnotificação de casos. (24) Por outra via bem menos dispendiosa, apenas usando a plataforma INFOGRIPE (25), pode-se analisar, ano a ano, mês a mês, em estados, municípios ou no âmbito nacional, todas as internações motivadas por Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG ou, em Inglês, SARS), compará-las com as séries históricas dos anos anteriores e, assim, estimar a curva de tendência da COVID-19 ou até de um novo surto de gripe ainda desconhecido.

O trabalho feito pela Fiocruz com dados dessa plataforma evidenciaram enorme subnotificação, parte devida à falta de testes e aos grandes atrasos observados na liberação dos resultados, parte devida à opção do MS de incluir na contabilidade diária da epidemia apenas os casos confirmados por testes de RT-PCR isolados ou associados a testes sorológicos.

O total de internações por SRAG em 2020 foi 10 vezes superior à média dos anos anteriores; passou, em média, de 3,9 mil internações para 40 mil internações no mesmo período sazonal correspondente em 2020. O estudo demonstrou que a faixa etária prevalente nessas internações era de adultos com co-morbidades, o que permitiu

25
f

inferir que um aumento dessa ordem só poderia ser atribuído à epidemia de COVID-19 (26).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

1. Até o momento o exame RT-PCR, com os protocolos do Instituto Charité de Berlim, CDC ou Hong Kong, é o único avaliado e recomendado pela OMS e pelo Ministério da Saúde do Brasil para a identificação do novo coronavírus (o SARS-CoV-2) e confirmação da COVID-19. Os testes sorológicos isoladamente não são indicados para essas finalidades.
2. A OMS recomenda que os testes rápidos sorológicos não devem ser usados para diagnóstico da COVID 19, no entanto admite usá-los no contexto de pesquisa.
3. Testes rápidos baseados em detecção de antígenos virais e de anticorpos (IgA, IgM e IgG), com autorização de registro no Brasil, embora promissores, ainda não foram validados nem pela OMS nem pelo Ministério da Saúde do Brasil.
4. Os raros estudos publicados disponíveis sobre esses testes ainda são preliminares e inconclusivos. Demandam novos estudos clínicos com amostras maiores e tempos de observação mais longos.
5. A intensificação da testagem da população por meio de uma mescla de testes RT-PCR e sorológicos tem sido preconizada pela OMS nas fases iniciais da epidemia, como uma instrumento para o isolamento seletivo de doentes de COVID-19 e assintomáticos, visando a reduzir a velocidade de disseminação da pandemia.
6. Nas fases de transmissão comunitária do vírus, possivelmente essa medida não será mais útil, além de haver a necessidade milhões de testes, indisponíveis no momento.

26
25

7. Uma possibilidade para acompanhar o passo da epidemia será a análise da situação imunológica da população tomada em tempos diferentes em intervalos regulares. Isso poderá ser feito por meio de estudos epidemiológicos com desenho apropriado e amostras calculadas para garantir resultados consistentes com significância estatística. Exemplos dos estudos patrocinados pela FAPESP em São Paulo e pela UFPEL em Pelotas/RS são estratégias desse tipo.
8. Outra forma de estimar a incidência da COVID-19 na ausência de testagem maciça é comparar internações por SRAG em períodos correspondentes em 2020 e em anos anteriores. Foi o que fez a Fiocruz interpretando os dados públicos disponíveis na base da plataforma INFOGRIPE.
9. A hipótese de que os testes sorológicos podem confirmar a imunidade de profissionais da saúde infectados pelo novo coronavírus e garantir o seu retorno ao trabalho em segurança ainda está por ser demonstrada. Inexistem estudos nesse sentido e não se sabe qual o nível de anticorpos neutralizantes que será protetor, nem a duração dessa imunidade.
10. As agências reguladoras em todo o mundo, incluindo a Anvisa, criaram normas especiais para facilitar o registro e comercialização de testes e demais produtos para a COVID-19, basicamente, acreditando nas informações do fabricante sem exigir estudos clínicos publicados ou testes de validação de resultados.
11. Quarenta e três novos testes rápidos, a maioria sorológicos, foram aprovados a partir da publicação da RDC 348/Anvisa, de 17/3/2020. Apenas um deles, o que foi comprado pela Vale na China, Antibody test®, da fabricante Guangzhou Wondfo Biotech Co. LTDA. e doado ao Ministério da Saúde, foi validado pelo INCQS e tido como satisfatório.
12. A lista completa e atualizada está no portal da Anvisa. A partir do número do registro, tem-se acesso às instruções de uso do produto oferecidas pelos fabricantes.

13. Em notícia do portal Brasil.gov, é dito que o Ministério da Saúde fará o contato com os fabricantes cujos produtos estão registrados na Anvisa, para informa-se sobre os detalhes cruciais de cada um deles, quantidade e preço que vão orientar a seleção de testes rápidos para validação com vistas ao seu uso no SUS.
14. Foi aberto um edital para que os fabricantes se candidatem a ter seus testes rápidos validados pelo INCQS, cujo resultado consta no anexo 3 da referência (17). No entanto, ainda não há resultados desses testes de validação, nem há clareza se haverá sanções regulatórias aos testes que não forem validados ou que tenham resultado insuficiente.
15. A RDC 36/2015 da Anvisa em seu artigo 15, inciso 1 explicitamente proíbe o uso de testes sorológicos para a detecção de doenças infecciosas e de notificação compulsória, na forma de auto- teste. No entanto, por medida temporária, a RDC 377, de 28/04/2020, a Anvisa decidiu liberar a venda de testes rápidos em farmácia sem a necessidade da indispensável participação do profissional médico, seja na avaliação clínica do caso individual e necessidade do teste, seja na responsabilidade técnica e na garantia da qualidade do exame laboratorial realizado.
16. Até o momento, não há protocolos-modelo recomendados pelo MS para estudos epidemiológicos sobre a COVID-19 a serem aplicados na população brasileira, embora já se tenha notícia de que municípios, estados e o Distrito Federal estão usando testes rápidos em estratégias do tipo "drive thru".
17. Como exceções, o estado de São Paulo, com o apoio da FAPESP, e o Grupo de Epidemiologia da Universidade Federal de Pelotas, no Rio Grande do Sul, têm empreendido esforços para realizar pesquisa epidemiológica consequente apoiada em bases científicas, que terá grande utilidade para compreender a epidemia e possibilitar, junto a outros indicadores como a taxa de ocupação de leitos hospitalares e de UTI, a flexibilização ou a intensificação de medidas de isolamento social.

28
2

18. É preciso que haja método científico e padronização de materiais, métodos e procedimentos de modo que todos os investigadores locais em todos os lugares onde a pesquisa venha a ocorrer ajam exatamente da mesma maneira. Assim os resultados serão comparáveis e as decisões de isolamento social ou abertura do comércio e demais atividades sociais deixarão de ser apenas uma determinação acrítica de um governo local para ganhar racionalidade e método que garantam a proteção da vida dos cidadãos.

Brasilia/DF, 08 de maio de 2020.

BIBLIOGRAFIA E SITES PESQUISADOS

- 1- **Wikipedia** COVID 19 Testing. Disponível em: https://en.wikipedia.org/wiki/COVID-19_testing
- 2- **Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)**. Disponível em: <https://emedicine.medscape.com/article/2500114-overview>. Atualizado em 01 de maio de 2020
- 3- **Ministério da Saúde (MS)**. Definição de Caso e Notificação de Coronavírus. Disponível em: <https://coronavirus.saude.gov.br/index.php/definicao-de-caso-e-notificacao>
- 4- Guo, Li; Ren, Lili; Yang, Siyuan; Xiao, Meng; Chang, De; Yang, Fan, et al. **Profiling Early Humoral Response to Diagnose Novel Coronavirus Disease (COVID-19)**. Clinical Infectious Diseases. Disponível em: <https://academic.oup.com/cid/advance-article/doi/10.1093/cid/ciaa310/5810754>
- 5- **Síntese de Evidências NATS Hospital Sírio Libanês**: Testes diagnósticos para a COVID 19 Disponível em: https://oxfordbrazilebm.com/wp-content/uploads/2020/03/Testes-Diagnósticos-COVID_19_NATS_HSL-portuguese.pdf. Atualizado em 26 de março de 2020
- 6- **Ministério da Saúde**. Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde. Avaliação de Acurácia Testes rápidos para COVID 19. Disponível em: https://www.sbmfc.org.br/wp-content/uploads/2020/04/Acur_cia_dos_testes_para_COVID_19_1586558625.pdf

- 7- **FIND.** Evaluation update: SARS-CoV-2immunoassays. Disponível em: <https://www.finddx.org/covid-19/sarscov2-eval-immuno/>

- 8- **UK COVID-19 Daily: NHS Staff Testing 'Starts Next Week'.** Disponível em: https://www.medscape.com/viewarticle/927639#vp_2

- 9- **World Health Organization (WHO).** Population-based age-stratified seroepidemiological investigation protocol for COVID-19 virus infection. Disponível em: <https://www.who.int/publications-detail/population-based-age-stratified-seroepidemiological-investigation-protocol-for-covid-19-virus-infection>

- 10- **Notícia Jornal Folha de São Paulo.** Com triplo de infectados e curados além do imaginado, cidade alemã pode relaxar quarentena. Disponível em: <https://www1.folha.uol.com.br/equilibrioesaude/2020/04/epicentro-alemao-do-coronavirus-tem-taxa-de-infeccao-maior-que-a-estimada-diz-estudo.shtml>

- 11- **Food and Drug Administration (FDA).** Policy for Diagnostic Tests for Coronavirus Disease-2019 during the Public Health Emergency. Disponível em: <https://www.fda.gov/media/135659/download>

- 12- **Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA).** Resolução RDC nº 348, de 17 de março de 2020: Define os critérios e os procedimentos extraordinários e temporários para tratamento de petições de registro de medicamentos, produtos biológicos e produtos para diagnóstico in vitro e mudança pós-registro de medicamentos e produtos biológicos em virtude da emergência de saúde pública internacional decorrente do novo Coronavírus. Disponível em: <http://www.in.gov.br/en/web/dou/-/resolucao-rdc-n-348-de-17-de-marco-de-2020-248564332>

- 13- **Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA).** Três novos testes de Covid-19 ganham autorização. Disponível em: http://portal.anvisa.gov.br/noticias/-/asset_publisher/FXrpx9qY7FbU/content/tres-novos-testes-de-covid-19-ganham-autorizacao/219201/

- 14- **Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA).** Anvisa autoriza mais seis testes para o diagnóstico de Covid-19. Ao todo, 17 testes já foram aprovados. Disponível em: http://portal.anvisa.gov.br/noticias/-/asset_publisher/FXrpx9qY7FbU/content/covid-19-aprovados-seis-novos-testes/219201/pop_up?inheritRedirect=false&redirect=http%3A%2F%2Fportal.a

nvisa.gov.br%2Fnoticias%3Fp_id%3D101_INSTANCE_FXrpx9qY7FbU%26p_p_lifecycle%3D0%26p_p_state%3Dpop_up%26p_p_mode%3Dview

- 15- **Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA)**. Pesquisa de testes para diagnóstico do Coronavírus. Consulta realizada em: 23/04/2020. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/saude/q/?nomeTecnico=coronav%C3%ADrus>
- 16- **Notícia Portal Brasil.gov**. Anvisa aprova oito novos testes para COVID 19. Disponível em: <https://www.gov.br/pt-br/noticias/saude-e-vigilancia-sanitaria/2020/03/anvisa-aprova-oito-novos-testes-de-diagnostico-para-covid-19>
- 17- **Centro de Operações de Emergências em Saúde Pública**. Boletim Epidemiológico número 12. Doença pelo Coronavírus. Disponível em: <https://portalquivos.saude.gov.br/images/pdf/2020/April/19/BE12-Boletim-do-COE.pdf>
- 18- **Notícia Revista Exame**. Anvisa aprova uso de testes rápidos contra coronavírus. O que muda?. Disponível em: <https://exame.abril.com.br/negocios/anvisa-aprova-uso-de-testes-rapidos-contracoronavirus-o-que-muda/>
- 19- **Notícia Folha de São Paulo- Equilíbrio e Saúde**. Anvisa dá aval a seis novos testes para diagnóstico do novo coronavírus. Disponível em: <https://www1.folha.uol.com.br/equilibrioesaude/2020/03/anvisa-da-aval-a-seis-novos-testes-para-diagnostico-do-novo-coronavirus.shtml>
- 20- **Notícia TecMUNDO**. Teste brasileiro para Covid-19 leva 10 min e custará R\$ 130. Disponível em: <https://www.tecmundo.com.br/ciencia/151430-teste-brasileiro-covid-19-leva-10-min-custara-r-130.htm>
- 21- **Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA)**. Resolução da Diretoria Colegiada – RDC nº 36, de 26 de agosto de 2015. Dispõe sobre a classificação de risco, os regimes de controle de notificação, cadastro e registro e os requisitos de rotulagem e instruções de uso de produtos para diagnóstico in vitro, inclusive seus instrumentos e dá outras providências. Disponível em: http://portal.anvisa.gov.br/documents/10181/2979365/%283%29RDC_36_2015_COMP.pdf/6a839fe1-0721-4af6-82a8-0b2e60f7583c
- 22- **Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA)**. Resolução - RDC nº 377, de 28 de abril de 2020. Autoriza, em caráter temporário e excepcional, a utilização de "testes rápidos" (ensaios imunocromatográficos) para a COVID-19 em farmácias, suspende os efeitos do § 2º do art. 69 e do art. 70 da Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 44, de 17 de agosto de 2009. Disponível em:

31
26

<http://www.in.gov.br/web/dou/-/resolucao-rdc-n-377-de-28-de-abril-de-2020-254429215>

- 23- **Site Observador Portugal.** Covid-19: Espanha devolve testes rápidos chineses que não funcionam. Disponível em: <https://observador.pt/2020/03/26/covid-19-governo-espanhol-compra-340-mil-testes-rapidos-que-nao-funcionam/>
- 24- **Portal de Notícias G1.** 'Drive-thru' de testagem rápida para Covid-19 tem filas em primeiro dia e atende quase 3,2 mil pessoas no DF. Disponível em: <https://g1.globo.com/df/distrito-federal/noticia/2020/04/21/drive-thru-de-testagem-rapida-para-covid-19-tem-filas-de-carros-em-primeiro-dia-no-df.ghtml>
- 25- **Plataforma INFOGRIPE.** Disponível em: <http://info.gripe.fiocruz.br>
- 26- **Portal de Notícias G1.** Estudo mostra aumento expressivo de internações por síndromes respiratórias e indica subnotificação da Covid-19. Disponível em: <https://g1.globo.com/bemestar/coronavirus/noticia/2020/04/23/estudo-mostra-aumento-expressivo-de-internacoes-por-sindromes-respiratorias-e-indica-subnotificacao-da-covid-19.ghtml>