

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM VIGILÂNCIA SANITÁRIA
INSTITUTO NACIONAL DE CONTROLE DE QUALIDADE EM SAÚDE
FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ

Caique de Assis Cirilo

**ANÁLISE DAS INSTRUÇÕES DE USO E ROTULAGENS DE TESTES RÁPIDOS
PARA DIAGNÓSTICO DA COVID-19 EM 2020**

Rio de Janeiro

2021

Caique de Assis Cirilo

ANÁLISE DAS INSTRUÇÕES DE USO E ROTULAGENS DE TESTES RÁPIDOS
PARA DIAGNÓSTICO DA COVID-19 EM 2020.

Monografia apresentada ao Curso de Residência Multiprofissional em Saúde na Área de Vigilância Sanitária com Ênfase na Qualidade de Produtos, Ambientes e Serviços, do Programa de Pós-Graduação em Vigilância Sanitária, do Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde, da Fundação Oswaldo Cruz, como requisito para obtenção do título de Especialista por ter concluído o Curso de Residência Multiprofissional em Saúde na Área Vigilância Sanitária com Ênfase na Qualidade de Produtos, Ambientes e Serviços.

Tutora: Marisa Coelho Adati

Preceptora: Helena C. B. G. Borges

Rio de Janeiro

2021

Catálogo na Fonte

Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde

Biblioteca

Cirilo, Caique de Assis

Análise das instruções de uso e rotulagens de testes rápidos para o diagnóstico da COVID-19 em 2020. Caique de Assis Cirilo - Rio de Janeiro: INCQS/FIOCRUZ, 2021.

64 f. : il. ; fig. ; graf. ; tab.

Monografia (Programa de Residência Multiprofissional em Saúde na Área de Vigilância Sanitária com Ênfase na Qualidade de Produtos, Ambientes e Serviços) - Programa de Pós-Graduação em Vigilância Sanitária, Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, 2021.

Orientadora: Helena Cristina Balthazar Guedes Borges

1. COVID-19. 2. Teste rápido. 3. Vigilância Sanitária. 4. Instruções de uso. 5. Rotulagem. I. Título.

Analyze of the instructions for use and labeling of rapid tests for the diagnosis of COVID-19 in 2020.

Caique de Assis Cirilo

ANÁLISE DAS INSTRUÇÕES DE USO E ROTULAGENS DE TESTES RÁPIDOS
PARA O DIAGNÓSTICO DA COVID-19 EM 2020.

Monografia apresentada ao Curso de Residência Multiprofissional em Saúde na Área de Vigilância Sanitária com Ênfase na Qualidade de Produtos, Ambientes e Serviços, do Programa de Pós-Graduação em Vigilância Sanitária do Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde, da Fundação Oswaldo Cruz como requisito para obtenção do título de Especialista por ter concluído o Curso de Residência Multiprofissional em Saúde na Área Vigilância Sanitária com Ênfase na Qualidade de Produtos, Ambientes e Serviços.

Aprovado em 24/02/2021.

BANCA EXAMINADORA

Renata Faria de Carvalho (Mestre)

Instituto Nacional em Controle de Qualidade em Saúde

Álvaro da Silva Ribeiro (Mestre)

Instituto Nacional em Controle de Qualidade em Saúde

Jarbas Emílio dos Santos (Mestre)

Instituto Nacional em Controle de Qualidade em Saúde

Helena Cristina Balthazar Guedes Borges (Doutora) – Preceptora

Instituto Nacional em Controle de Qualidade em Saúde

Dedico este trabalho ao meus pais e aos meus colegas de trabalho por todo apoio oferecido ao longo desta trajetória.

AGRADECIMENTOS

Inicialmente, agradeço à minha tutora Marisa Coelho Adati e minha preceptora Helena Cristina Balthazar Guedes Borges, que ofereceram suporte para a realização deste estudo durante o tempo em que trabalhamos juntos. Obrigado por terem acreditado no meu potencial, mesmo diante das barreiras que apareceram durante estes dois anos, mas que no final, nos fortaleceram e me fizeram crescer como ser humano.

Aos companheiros de trabalho do Laboratório de Sangue e Hemoderivados do INCQS, que acompanharam minha trajetória pela Residência Multiprofissional, gostaria de agradecer por terem tornado este período tão engrandecedor. Pessoas excelentes, bem diferentes entre si e muito comprometidas com o trabalho. Espero poder levá-los comigo, caso não possa ser fisicamente, que seja em boas lembranças. Vocês foram indispensáveis tanto no compartilhamento de conhecimentos quanto nas realizações obtidas pelo grupo, que tornaram este trabalho ainda mais interessante.

Aos meus pais e à toda minha família, agradeço pelo carinho e atenção dados a mim ao longo de toda a minha vida, por aceitarem minhas escolhas, fazendo de mim esta pessoa comprometida em fazer o bem e tão feliz por fazer parte desta família extraordinariamente acolhedora.

Por último, mas não menos importante, agradeço a todos os professores e profissionais do INCQS, por me oferecerem uma vivência enriquecedora. Professores que foram tão solícitos e sempre dispostos a compartilharem o seu melhor comigo e com tantos outros estudantes, sem dúvidas, vocês fazem com que sinta um imenso orgulho de fazer parte da história desta instituição.

RESUMO

Em 2020, a Organização Mundial da Saúde declarou que a COVID-19 era uma doença com características suficientes para ser considerada uma pandemia. Esta situação demandaria um esforço internacional para conter a disseminação da doença, evitar o colapso do sistema de saúde e reduzir o número de mortes. A COVID-19, é uma doença causada pelo novo coronavírus (SARS-CoV-2), e a sua transmissão ocorre através do contato com gotículas contaminadas pelo vírus. Atualmente, diante da indisponibilidade de vacinas para toda a população mundial, a única forma de interromper a cadeia de transmissão da doença é através do distanciamento social e de medidas de higiene pessoal. A testagem da população utilizando métodos de diagnóstico sorológico/molecular é uma importante ferramenta para rastrear os indivíduos infectados e isolá-los para conter a disseminação da doença. Diante da situação pandêmica causada pela COVID-19 e a necessidade de garantir a conformidade dos testes rápidos disponibilizados no mercado nacional, torna-se necessária a avaliação dos produtos em atendimento a legislação sanitária vigente. Desde o período colonial no Brasil, um conjunto de regras estabeleceu normas para fundamentar a atuação da vigilância sanitária na fiscalização e consequentemente na redução do risco de exposição da população aos produtos de baixa qualidade, com implementação de leis que ao longo do tempo configuraram uma robusta legislação sanitária. Desta forma, utilizou-se a RDC 36/2015 complementada pela RDC 270/2019 para avaliar a conformidade das instruções de uso, rotulagem primária e secundária dos testes rápidos de COVID-19, que foram recebidos no INCQS para análise no período de abril à setembro de 2020. Dentre as instruções de uso analisadas, nenhuma atendeu na totalidade, todos os itens estabelecidos pela legislação, 95% das rotulagens das embalagens primárias e 5% das rotulagens das embalagens secundárias atenderam à todos os itens da legislação. Apesar de não atenderem todos os itens da legislação vigente, informações essenciais como: execução do ensaio, interpretação dos resultados, identificação e rastreabilidade estavam presentes nas instruções e rotulagens avaliadas. Os responsáveis legais por estes produtos não sofreram sanções devido a situação emergencial atual. Com o fim da situação pandêmica causada pelo novo coronavírus, as devidas correções deverão ser realizadas para que se adequem as normas estabelecidas pela legislação.

Palavras-chave: COVID-19. Teste rápido. Vigilância Sanitária. Instruções de uso.
Rotulagens.

ABSTRACT

In 2020, the World Health Organization declared that COVID-19 was a disease with sufficient characteristics to be considered a pandemic. This situation would require an international effort to contain the spread of the disease, prevent the collapse of the health system and reduce the number of deaths. COVID-19 is a disease caused by the novel coronavirus (SARS-CoV-2), and its transmission occurs through droplets contaminated by the virus. In the absence of vaccination for the entire world population, the only way to interrupt the chain of transmission is through social distancing and personal hygiene measures. Therefore, testing the population using serological/molecular diagnostic methods is an important tool to track infected individuals and isolate them to contain the spread of the disease. Regardless of the pandemic situation caused by COVID-19 and the need to guarantee the compliance of the rapid tests made available in the national market, it is necessary to evaluate the products in compliance with the current sanitary legislation. Since the colonial period in Brazil, a set of rules has been established to support the performance of health surveillance in inspection and, in consequence it is reducing the risk of exposure of the population to low quality products. Thus, RDC 36/2015, complemented by RDC 270/2019, was used to evaluate the compliance of the instructions for use, primary and secondary labeling of the rapid tests of COVID-19, which were received at INCQS for analysis in the period from April to September 2020. Among the instructions for use analyzed, none of them fully met all the items established by law, 95% of the labels on primary packaging and 5% of the labels on secondary packaging. In spite of not meeting all the criteria of the current legislation, essential information such as: execution of the test, interpretation of results, identification and traceability were present in the evaluated instructions and labels. The legal responsible for these products did not suffer sanctions due to the current emergency situation. With the end of the pandemic situation caused by the new coronavirus, the necessary corrections must be carried out in order to comply with the rules established by the legislation.

Keywords: COVID-19. Rapid Test. Health Surveillance. Instructions for use. Labeling.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1	Representação esquemática da estrutura do SARS-CoV-2 e seu modo de invasão celular.	19
Figura 2	Perfil laboratorial/clínico e principais mecanismos subjacentes às manifestações extrapulmonares observadas em pacientes com COVID-19.	20
Figura 3	Mapa global do total de casos acumulados de COVID-19.	23
Figura 4	Alvos genéticos do novo coronavírus utilizados na técnica de diagnóstico molecular RT-qPCR.	25
Figura 5	Desenho esquemático do imunoensaio de fluxo lateral.	29
Gráfico 1	Distribuição dos testes rápidos recebidos no período de abril à setembro quanto a procedência.	44
Gráfico 2	Distribuição dos testes rápidos recebidos quanto a modalidade dos registros concedidos pela ANVISA.	45
Gráfico 3	Análise das instruções de uso dos testes rápidos de COVID-19 quanto ao uso da língua portuguesa.	47
Gráfico 4	Análise das instruções de uso dos testes rápidos de COVID-19 quanto aos itens avaliados no artigo 35 da RDC 36/2015 complementada pela RDC 270/2019.	49
Gráfico 5	Análise dos itens aplicáveis do artigo 35 da RDC 36/2015 complementada pela RDC 270/2019 em relação ao número total de testes rápidos.	50
Gráfico 6	Análise dos rótulos das embalagens primárias dos testes rápidos de COVID-19 quanto ao uso da língua portuguesa.	52
Gráfico 7	Análise das embalagens primárias dos testes rápidos de COVID-19 quanto aos itens avaliados no artigo 34 da RDC 36/2015 complementada pela RDC 270/2019.	52
Gráfico 8	Análise dos itens de rotulagens primárias segundo a RDC 36/2015 complementada pela RDC 270/2019 em relação aos testes rápidos.	53

Gráfico 9	Análise das embalagens secundárias dos testes rápidos de COVID-19 quanto ao uso da língua portuguesa. relação ao número total de TR.	55
Gráfico 10	Análise das embalagens secundárias dos testes rápidos de COVID-19 quanto aos itens avaliados no artigo 34 da RDC 36/2015 complementada pela RDC 270/2019.	56
Gráfico 11	Análise dos itens do primeiro parágrafo do artigo 34 da RDC 36/2015 complementada pela RDC 270/2019 em relação ao número total de TR.	57

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Análise das instruções de uso dos testes rápidos (TRs) para diagnóstico <i>in vitro</i> da COVID-19 quanto ao cumprimento dos itens da legislação RDC 36/2015 complementada pela RDC 270/2019.	46
Tabela 2	Análise dos itens das embalagens primárias dos testes rápidos (TRs) para diagnóstico <i>in vitro</i> da COVID-19 avaliados no período de abril a setembro de 2020 segundo a RDC 36/2015 complementada pela RDC 270/2019.	51
Tabela 3	Análise dos itens das rotulagens das embalagens secundárias dos testes rápidos (TRs) para diagnóstico <i>in vitro</i> da COVID-19 segundo a legislação vigente.	54
Tabela 4	Dados dos testes rápidos selecionados para o estudo de acordo com a metodologia, procedência do produto, resultado da análise e tipo de registro.	66

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACE2	Enzima Conversora de Angiotensina 2
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
BPF	Boas Práticas de Fabricação
BI	<i>Business Intelligence</i>
CLIA	Quimioluminescência
CNPJ	Cadastro Nacional de Pessoa Jurídica
COVID-19	<i>Coronavirus Disease 2019</i>
DI	Departamento de Imunologia
DNA	Ácido desoxirribonucleico
EUA	Estados Unidos da América
ELISA	Ensaio de imunoenzimático
FIOCRUZ	Fundação Oswaldo Cruz
HARPYA	Sistema de Gerenciamento de Amostras vinculado ao Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde (DATASUS)
Ig	Imunoglobulina
IgA	Imunoglobulina A
IgG	Imunoglobulina G
IgM	Imunoglobulina M
INCQS	Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde
LA	Laudo de Análise
LCCDM	Laboratório Central de Controle de Drogas e Medicamentos
LCCDMA	Laboratório Central de Controle de Drogas, Medicamentos e Alimentos
LFIA	Imunocromatografia de fluxo lateral
LSH	Laboratório de Sangue e Hemoderivados
MERS	Síndrome respiratória do Oriente Médio
nº	Número
NIH	Instituto Nacional de Saúde dos EUA
NP	Nucleoproteína
OMS	Organização Mundial da Saúde

RBD	<i>Receptor Binding Domain</i>
RDC	Resolução da Diretoria Colegiada
RNA	Ácido ribonucleico
RT-PCR	Reação em Cadeia da Polimerase por Transcriptase Reversa
SARS	Síndrome respiratória aguda grave
SUS	Sistema Único de Saúde
SVS	Secretaria de Vigilância em Saúde
TR	Teste Rápido

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	15
1.1 Histórico da COVID-19	15
1.2 Estrutura do SARS-COV-2 e manifestações clínicas da COVID-19	16
1.3 Transmissão da COVID-19	18
1.4 Tratamento e prevenção da COVID-19	19
1.5 Epidemiologia da COVID-19	20
1.6 Metodologias de Diagnóstico da COVID-19	22
1.6.1 Testes moleculares para diagnóstico da COVID-19.....	23
1.6.2 Testes sorológicos para diagnóstico da COVID-19.....	24
1.6.2.1 ELISA (ensaio imunoenzimático)	25
1.6.2.2 CLIA (quimioluminescência).....	26
1.6.2.3 Teste rápido (imunocromatografia de fluxo lateral)	26
1.7 Vigilância sanitária no Brasil	28
1.7.1 Regulação e registro de produtos para saúde.....	29
1.7.1.1 Legislação sobre Instruções de uso e rotulagem de produtos para a saúde	32
1.7.2 Regulamentação dos produtos destinados ao enfrentamento da COVID-19...33	
1.8 Justificativa	34
2 OBJETIVOS	35
2.2 Objetivos específicos	35
3 METODOLOGIA	36
3.1 Identificação e seleção dos produtos para diagnóstico da COVID-19 cadastrados no LSH	36
3.2 Análise das instruções de uso, rotulagem das embalagens primárias e secundárias dos testes rápidos atendendo aos itens definidos pela RDC nº 36 de 2015 complementada pela RDC nº 270 de 2019	37
3.2.1 Análise das instruções de uso.....	37
3.2.2 Análise das rotulagens das embalagens primárias	39
3.2.3 Análise da rotulagem da embalagem secundária.....	39
4 RESULTADOS E DISCUSSÃO	42
4.1 Análise dos testes rápidos quanto a procedência e tipo de registro	42
4.1.1 Quanto a procedência	42
4.1.2 Quanto ao tipo de registro	43

4.2 Análise das instruções de uso dos testes rápidos de COVID-19 quanto ao cumprimento dos itens da RDC nº 36 de 2015 complementada pela RDC nº 270 de 2019	44
4.2.1 Quanto ao uso da língua portuguesa	45
4.2.2 Quanto ao atendimento aos itens da legislação	45
4.3 Análise da rotulagem das embalagens primárias dos testes rápidos de COVID-19 quanto ao cumprimento dos itens da RDC nº 36 de 2015 complementada pela RDC nº 270 de 2019	49
4.3.1 Quanto ao uso da língua portuguesa	49
4.3.2 Quanto ao atendimento aos itens da legislação	50
4.4 Análise da rotulagem das embalagens secundárias dos testes rápidos de COVID-19 quanto ao cumprimento dos itens da RDC nº 36 de 2015 complementada pela RDC nº 270 de 2019	51
4.4.1 Quanto ao uso da língua portuguesa	52
4.4.2 Quanto ao atendimento aos itens da legislação referentes às rotulagens das embalagens secundárias	53
5 CONCLUSÕES	57
REFERÊNCIAS	58
APÊNDICE A – Tabela 4 – Dados dos testes rápidos selecionados para o estudo de acordo com a metodologia, procedência do produto, resultado da análise e tipo de registro	64

1 INTRODUÇÃO

1.1 Histórico da COVID-19

No mês de dezembro de 2019, em um mercado de frutos do mar na cidade de Wuhan (China), foram detectados casos de pneumonia com origem, inicialmente, desconhecida e estas ocorrências foram notificadas à Organização Mundial da Saúde (OMS) (BHAVANA *et al.*, 2020).

Laboratorialmente, chegou-se ao agente etiológico desta pneumonia e tratava-se de um novo vírus da família *Coronaviridae* (BHAVANA *et al.*, 2020). No passado, já havia sido observado no continente asiático a presença de outros vírus desta família. Em 2003, o coronavírus causador da SARS (Síndrome respiratória aguda grave) se espalhou principalmente, pela China e em 2012 foram relatados os primeiros casos da MERS (Síndrome respiratória do Oriente Médio), outra doença causada por coronavírus e que se espalhou pelo oriente médio. Estas doenças causaram centenas de mortes ao redor do planeta (GUARNER, 2020).

Semanas depois dos primeiros casos, o vírus se espalhou rapidamente de Wuhan para todas as províncias chinesas e cerca de dois meses depois, disseminou-se para todo o mundo (PEIRLINCK *et al.*, 2020). No dia 30 de janeiro de 2020, a OMS declarou que o surto do novo coronavírus era considerado uma Emergência de Saúde Pública, o que demandaria uma cooperação à nível mundial para conter a doença. Em 11 de fevereiro de 2020 a OMS denominou a doença causada pelo novo coronavírus de COVID-19 (Coronavirus Disease 2019) (BHAVANA *et al.*, 2020).

No Brasil, ao longo do mês de fevereiro de 2020, o Ministério da Saúde apresentou medidas para minimizar os impactos da chegada da doença no país. Dentre estas medidas, declarou-se Emergência de Saúde Pública de Importância Nacional, o congresso brasileiro aprovou a Lei da Quarentena para enfrentamento da COVID-19. Em 26 de fevereiro de 2020 foi confirmado o primeiro caso de infecção do novo coronavírus no estado de São Paulo (BRASIL, 2020e). No dia 11 de março de 2020, a OMS informou que a COVID-19 apresentava características suficientes para ser considerada uma pandemia (BHAVANA *et al.*, 2020).

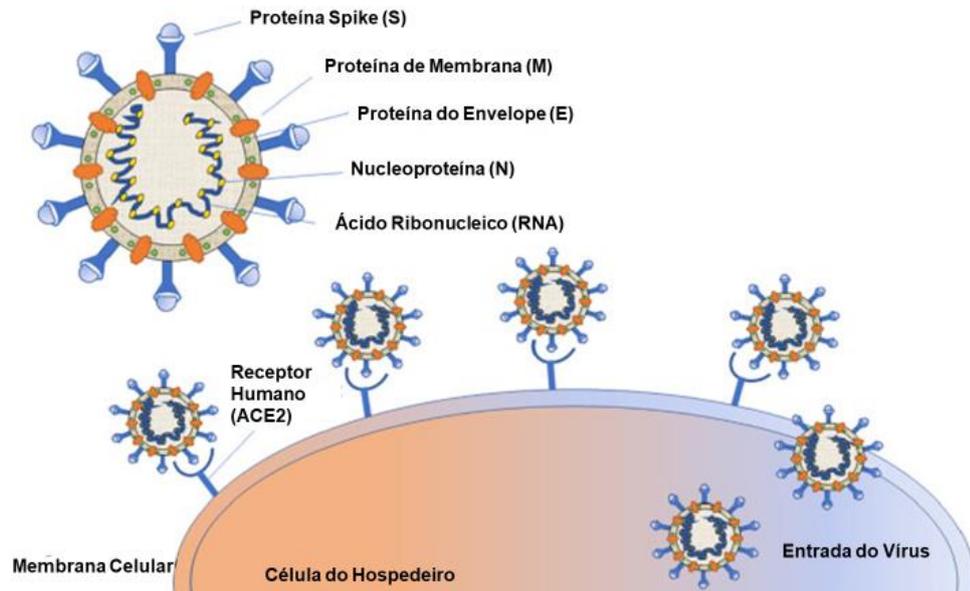
1.2 Estrutura do SARS-COV-2 e manifestações clínicas da COVID-19

Os coronavírus são vírus de RNA e envelopados, pertencem à família *Coronaviridae* e à ordem *Nidovirales*. O agente etiológico da COVID-19 é o SARS-CoV-2, considerado mais patogênico do que outros vírus desta família, como o SARS-CoV (causador da SARS) e o MERS-CoV (causador da MERS), que no início do século XXI já haviam sido responsáveis por epidemias ao redor do mundo (NAQVI *et al.*, 2020).

O SARS-CoV-2 codifica cerca de vinte e nove proteínas sendo quatro delas consideradas proteínas estruturais: a proteína spike S (que se liga à célula hospedeira), a proteína E (que compõe o envelope), a proteína M (que compõe a membrana) e a proteína N (que compõe o nucleocapsídeo) (YAO *et al.*, 2020). Esta estrutura do vírus pode ser observada na Figura 1.

A proteína S é uma estrutura altamente glicosilada, apresenta um domínio ligante do receptor (RBD - receptor binding domain), que é uma região da proteína S muito variável. Através deste domínio, o vírus se liga ao receptor ACE2 (Enzima Conversora de Angiotensina 2) da célula hospedeira. Ao infectar a célula, o vírus libera seu material genético no citoplasma e o ribossomo da célula hospedeira traduz o RNA viral, formando proteínas que são responsáveis pela formação de vírions. Estes vírions se fundem à membrana plasmática e são excitados para infectar novas células (KIRTIPAL *et al.*, 2020). O modo de invasão celular pode ser observado na Figura 1.

Figura 1 – Representação esquemática da estrutura do SARS-CoV-2 e seu modo de invasão celular



Fonte: Adaptado de NAQVI *et al.*, 2020.

Inicialmente, a COVID-19 teve a pneumonia como principal manifestação clínica, onde lesões alveolares e insuficiência respiratória decorrentes de um quadro de hiper inflamação levavam à morte (DHAMA *et al.*, 2020). Além dos sintomas respiratórios, foram observados problemas neurológicos, gastrointestinais, renais, cardíacos, hepáticos, hematológicos, olfativos, gustativos, oculares e cutâneos (LAI *et al.*, 2020).

Um dos principais motivos desta ampla diversidade de sistemas afetados pelo novo coronavírus está relacionado ao fato do principal receptor da célula humana, que serve de porta de entrada para o vírus, o ACE2, encontrar-se presente em variadas células do corpo. Podemos observar a presença deste receptor nos pulmões, rins, coração, intestino delgado, tireoide, tecido adiposo e endotélio (BOHN *et al.*, 2020).

A COVID-19 apresenta características de uma doença sistêmica, que leva a lesões ou falhas em diversos órgãos. Sendo que as manifestações extrapulmonares desta doença são decorrentes, principalmente, de uma situação de inflamação descontrolada (BOHN *et al.*, 2020).

Ao longo do ano de 2020, foram sendo relatados diversos sintomas respiratórios associados à COVID-19, como fadiga, falta de ar, tosse seca, dentre

outros sintomas (DHAMA *et al.*, 2020). As manifestações extrapulmonares observadas foram arritmia, insuficiência cardíaca, diarreia, náusea, vômitos, tontura, cefaleia, mialgia, convulsão, anosmia, erupções cutâneas, distúrbios de coagulação, linfopenia, dentre outros diversos sintomas que corroboram para esta característica multissistêmica da COVID-19 (LAI *et al.*,2020). Exemplos destas manifestações extrapulmonares podem ser observadas na Figura 2.

Figura 2 - Perfil laboratorial/clínico e principais mecanismos subjacentes às manifestações extrapulmonares observadas em pacientes com COVID-19

Manifestações extrapulmonares da COVID-19		
	Perfil laboratorial/clínico	Principais mecanismos subjacentes
	<ul style="list-style-type: none"> • Dor de cabeça, tontura • Confusão, epilepsia • Ataxia, anosmia, ageusia 	<ul style="list-style-type: none"> • Infecção viral direta • Inflamação sistêmica e edema cerebral • Hipóxia pulmonar, acidose metabólica
	<ul style="list-style-type: none"> ↑ Troponinas cardíacas ↑ NT-proBNP, BNP 	<ul style="list-style-type: none"> • Infecção viral direta • Inflamação sistêmica • Miocardite • Cardiomiopatia induzida pelo estresse
	<ul style="list-style-type: none"> ↑ Creatinina sérica ↑ Ureia • Proteinúria 	<ul style="list-style-type: none"> • Infecção viral direta • Inflamação sistêmica
	<ul style="list-style-type: none"> ↑ ALT & AST ↑ Lipase, amilase ↑ Albumina • Vômito, náusea 	<ul style="list-style-type: none"> • Infecção viral direta • Inflamação sistêmica, efeitos pleiotrópicos(IL-6) • Lesão hepática induzida por drogas • Disfunção mediada por hipóxia
	<ul style="list-style-type: none"> ↑ Tempo de protrombina ↑ Dímero-D ↑ Fibrinogênio ↑ aPTT 	<ul style="list-style-type: none"> • Disfunção endotelial mediada pelo SARS-CoV-2 • Inflamação sistêmica (ex. citocinas, vias do complemento)
	<ul style="list-style-type: none"> ↑ Ferritina ↑ Proteína C-reativa ↑ ESR • Linfopenia, febre 	<ul style="list-style-type: none"> • Inflamação sistêmica

Fonte: Adaptado de BOHN *et al.*, 2020.

Legenda: NT-proBNP, tipo de peptídeo natriurético; ALT, alanina aminotransferase; AST, aspartato aminotransferase; aPTT, tempo de tromboplastina parcial ativado; ESR, taxa de sedimentação de eritrócitos.

1.3 Transmissão da COVID-19

Por se tratar de uma infecção, predominantemente, do trato respiratório, a principal forma de transmissão da COVID-19 é através do contato direto com gotículas expelidas pelo indivíduo infectado. Estas gotículas contaminadas podem ser liberadas por meio da fala, tosse ou espirro. A infecção consiste, principalmente, no contato

destas gotículas à mucosa (nasal, oral) ou conjuntiva (olho). As gotículas potencialmente infectantes possuem em média diâmetros maiores que 5 – 10 micrômetros. Um indivíduo infectado pode liberar gotículas por aproximadamente 1 a 2 metros ao seu redor (PATEL *et al.*, 2020).

Outra forma de transmissão da doença é através do contato indireto com superfícies contaminadas com o SARS-CoV-2 expelido por um indivíduo infectado. O tempo em que estas partículas virais permanecem viáveis no ambiente ainda é pouco compreendida, precisando de mais estudos para esclarecimentos. Formas de transmissão como a via fecal-oral, vertical (mãe-filho) e sexual ainda precisam de mais pesquisas para melhor compreensão da sua ocorrência (PATEL *et al.*, 2020).

Os indivíduos assintomáticos apresentam importante papel na cadeia de transmissão do novo coronavírus. Eles apresentam cargas virais altas o suficiente para infectar outra pessoa. Além deste grupo, existem os pré-sintomáticos, que são os indivíduos contaminados pelo SARS-CoV-2 e que ainda não apresentaram sintomas evidentes da infecção, mas já são capazes de transmitir a doença (LEE *et al.*, 2020).

1.4 Tratamento e prevenção da COVID-19

As orientações da OMS quanto ao tratamento da COVID-19 focam nas terapias de suporte e manejo das complicações. Ensaios clínicos, buscam possíveis alvos terapêuticos para tratar a COVID-19, no entanto, ainda não existe um consenso entre os estudiosos quanto à sua eficácia (SONG *et al.*, 2020).

Dentre os medicamentos, utilizados em ensaios clínicos para o tratamento da COVID-19, temos o Remdesivir, desenvolvido para atuar contra o vírus Ebola e o MERS-CoV, ele atua na inibição da transcrição viral, e está sendo amplamente avaliado no tratamento da COVID-19 nos EUA e Europa e sua eficácia em pacientes graves ainda é controversa. A Ivermectina é um medicamento antiparasitário, que atua desestabilizando as proteínas de transporte celular, a droga está sendo testada em diversos países em ensaios clínicos em pacientes com SARS-CoV-2 e ainda são necessários mais estudos para comprovar a eficácia deste fármaco. A hidroxicloroquina e a cloroquina são drogas que atuam na diminuição da acidez dos endossomos celulares podendo inativar o vírus, alguns pacientes com COVID-19 apresentaram melhora substancial, no entanto, as doses necessárias para alcançar o

objetivo terapêutico são altas e por questões de segurança, a OMS suspendeu os ensaios clínicos utilizando estas substâncias (KUMAR *et al.*, 2020).

Além destes medicamentos, outras substâncias estão sendo testadas afim de avaliar a eficácia contra a COVID-19, dentre eles temos os anticorpos monoclonais como o Tocilizumab, interferons e corticosteroides (PASCARELLA *et al.*, 2020; SONG *et al.*, 2020). O NIH (Instituto Nacional de Saúde dos EUA), ressalta que estas drogas não devem ser usadas fora do contexto de ensaios clínicos para tratamento da COVID-19, até que os estudos estejam concluídos e sua eficácia e segurança comprovadas, para evitar que o indivíduo seja submetido aos riscos da automedicação (LOTFI *et al.*, 2020).

As vacinas contra a COVID-19 são imprescindíveis para a prevenção da doença, afim de diminuir a mortalidade e morbidade da patologia. Os estudos para a aprovação de uma vacina avaliam sua segurança e eficácia e ocorrem em diversas fases antes destas serem aplicadas na população. Até o final de 2020, seis potenciais vacinas contra o novo coronavírus encontravam-se na fase 3 (última fase antes da aplicação em larga escala), utilizando uma variedade de métodos para induzir a resposta imune. Dentre as abordagens utilizadas temos a utilização do vírus inativado, ácido nucléico (RNA) e vetor viral (POLAND *et al.*, 2020).

Durante o período da pandemia do novo coronavírus, diante da ausência de comprovação da eficácia de tratamentos e de uma vacina distribuída em larga escala, a OMS recomenda algumas medidas para controlar a propagação desta doença contagiosa. Dentre as medidas preventivas adotadas neste período estão: o distanciamento social (mantendo distância de aproximadamente dois metros entre as pessoas), a higienização das mãos com água e sabão, e na ausência destes, o uso de álcool em gel e o uso de máscaras, quando necessário sair de casa (LOTFI *et al.*, 2020). As máscaras de algodão, cirúrgicas e do tipo N95 apresentam eficácia no controle da dispersão de gotículas contaminadas com o novo coronavírus. Para atender a sua função, as máscaras precisam ser usadas por indivíduos sintomáticos e assintomáticos, cobrindo o nariz e a boca (UEKI *et al.*, 2020).

1.5 Epidemiologia da COVID-19

De acordo com a Universidade *Johns Hopkins* nos EUA, foram notificados até o dia 15 de fevereiro de 2021, 108.969.896 casos de COVID-19 em todo o mundo,

resultando em 2.402.969 mortes. Centenas de países no mundo já tem algum caso de COVID-19, sendo os Estados Unidos da América, o país com maior número de casos e de mortes. O Brasil é o terceiro país em número de casos, o segundo país em número de mortes e até a presente data, possuía 9.834.513 casos e 239.245 mortes (JOHNS HOPKINS UNIVERSITY, 2021). (Figura 3).

Figura 3 – Mapa global do total de casos acumulados de COVID-19



Fonte: Adaptado de JOHNS HOPKINS UNIVERSITY, 2021.

No Brasil, o primeiro caso de infecção do novo coronavírus foi notificado no dia 26 de fevereiro de 2020 no Estado de São Paulo, desde então estamos inseridos em um contexto epidemiológico complexo agravado pelas diferenças regionais e desigualdade social (LOBO *et al.*, 2020).

Com o objetivo de avaliar a taxa de transmissão de um agente infeccioso a epidemiologia utiliza o chamado R_0 , que mostra quantas pessoas um indivíduo infectado consegue infectar. Quanto menor o valor de R , menor a taxa de transmissão (SALZBERGER *et al.*, 2020). Taxa R_0 maior que 1, indica que uma pessoa infectada por uma doença transmissível consegue transmitir para uma quantidade de indivíduos que cresce de maneira exponencial, conforme o valor de R_0 aumenta, indicando que a doença irá se espalhar na população suscetível. Enquanto isso, uma taxa R_0 menor que 1 significa que cada indivíduo infecta menos indivíduos na sociedade, indicando uma desaceleração da transmissão na população (VICECONTE *et al.*, 2020). Na primeira semana de Fevereiro de 2021, o Imperial College de Londres, no Reino

Unido apontou que a taxa de transmissão do Sars-CoV-2 no Brasil estava em 1,02, isto significa que cada 100 pessoas infectadas pelo novo coronavírus contaminavam outras 102 pessoas, indicando aceleração da transmissão (IMPERIAL COLLEGE LONDON, 2021).

De acordo com o portal do Ministério da Saúde do Brasil, voltado para a divulgação de informações sobre o novo coronavírus, existe uma parcela da população com maiores chances de ter a forma grave da COVID-19. Dentre estas pessoas consideradas grupo de risco, estão os idosos, pessoas com doenças pulmonares, cardíacas, câncer, diabetes, hipertensão e/ou obesidade (BRASIL, 2020f).

Considerando os fatores de risco para o agravamento da COVID-19, o brasileiro apresenta maiores taxas de prevalência de diabetes e hipertensão arterial entre os indivíduos acima de 18 anos, com aumento da prevalência diretamente proporcional ao aumento da idade. As condições cardiovasculares apresentaram maiores taxas de prevalência nos brasileiros acima dos 55 anos, enquanto a asma mostrou-se como condição com alta prevalência entre indivíduos abaixo dos 40 anos (BORGES *et al.*, 2020).

1.6 Metodologias de Diagnóstico da COVID-19

Os testes de diagnóstico são essenciais para uma resposta eficiente aos surtos de doenças infecciosas como a COVID-19 (CHIA *et al.*, 2020). Para um diagnóstico completo, alguns critérios precisam ser analisados, como os sinais e sintomas clínicos, a ocorrência de contato recente com indivíduos infectados, exames de tomografia computadorizada dos pulmões e teste laboratorial para detecção do SARS-CoV-2. Um diagnóstico rápido e preciso se faz necessário frente à necessidade imediata de isolamento do indivíduo infectado para interromper a cadeia de transmissão do novo coronavírus (SHEERVALILOU *et al.*, 2020).

O diagnóstico laboratorial da COVID-19 é dividido em duas categorias, a primeira busca a detecção do agente etiológico e são chamados de testes moleculares, é nesta categoria que está incluído o RT-PCR (teste de Reação em Cadeia da Polimerase por Transcriptase Reversa). Dentro desta primeira categoria também estão incluídos os testes rápidos que detectam a presença de antígenos (TOUMA, 2020). A segunda categoria dos testes de diagnóstico, englobam os exames

sorológicos e buscam a detecção de anticorpos ou imunoglobulinas (Ig) contra o novo coronavírus (IgA, IgM e IgG). Nesta categoria estão incluídos os testes rápidos, ELISA (ensaio de imunoenzimático), e CLIA (quimioluminescência) (LISBOA BASTOS *et al.*, 2020). O uso em conjunto de testes sorológicos e moleculares aumenta a eficiência do diagnóstico de indivíduos contaminados pelo novo coronavírus (ESPEJO *et al.*, 2020).

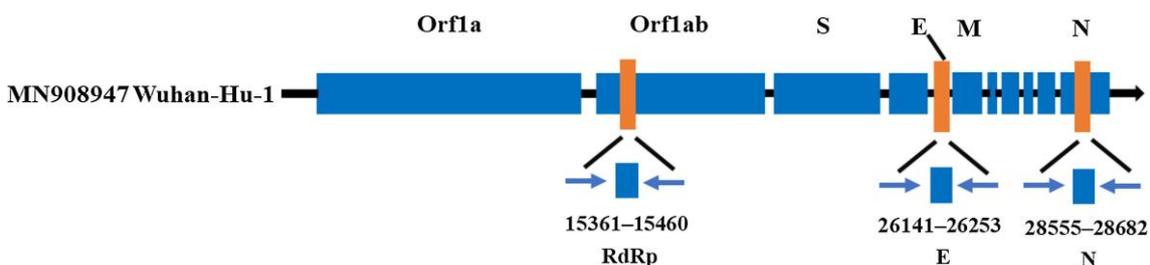
Os métodos de diagnóstico laboratorial para COVID-19 podem ser afetados por fatores como o volume da amostra, imprecisão no momento da coleta e na realização do teste e período da infecção em que é feita a coleta (ZALZALA, 2020).

1.6.1 Testes moleculares para diagnóstico da COVID-19

No início de janeiro de 2020, o genoma do SARS-CoV-2 foi sequenciado por cientistas chineses pela primeira vez. Desde então, diversas empresas passaram a produzir testes para diagnóstico molecular do novo coronavírus (CEVIK *et al.*, 2020). Os testes moleculares tem como princípio a detecção do material genético ou ácido nucléico do SARS-CoV-2 utilizando reação em cadeia da polimerase em tempo real (RT-qPCR). Neste ensaio, ocorre a transcrição reversa para gerar cDNA a partir do RNA do vírus. Após ciclos de amplificação do material genético (fazendo milhões de cópias do DNA), sondas específicas se ligam ao ácido nucléico e transmitem um sinal para ser interpretado pelo equipamento (CDC, 2020).

Os genes E, RdRp, N, Orf1a/b e o gene que codifica a proteína S, podem ser alvos para detecção molecular do novo coronavírus (ZALZALA, 2020). Estes alvos podem ser observados na Figura 4.

Figura 4 – Alvos genéticos do novo coronavírus utilizados na técnica de diagnóstico molecular RT-qPCR



Fonte: LI *et al.*, 2020.

Legenda: ORF: fase de leitura aberta; RdRp: gene da RNA polimerase dependente de RNA; S: gene da proteína *spike*; E: gene da proteína do envelope; M: gene da proteína de membrana; N: gene da proteína do nucleocapsídeo.

O teste de reação em cadeia da polimerase por transcriptase reversa é considerado o padrão ouro no diagnóstico do agente etiológico da COVID-19, no entanto, trata-se de um processo demorado. A extração do RNA viral é feita através da coleta de uma amostra de secreções do trato respiratório do indivíduo infectado utilizando um *swab* (SHEERVALILOU *et al.*, 2020). Ao longo do curso da infecção a precisão deste tipo de teste pode variar (LISBOA BASTOS *et al.*, 2020).

Foi observado que amostras coletadas da orofaringe apresentaram carga viral menor do que a detectada em amostras coletadas da nasofaringe, indicando que a carga viral detectada também varia de acordo com o local onde a amostra é coletada (CEVIK *et al.*, 2020).

As amostras coletadas são colocadas em tubos de transporte estéril, contendo meio de transporte viral (Amies) ou solução salina estéril. A coleta das amostras precisa atender procedimentos de biossegurança que incluem equipamentos de proteção individual, visto que o processo pode gerar aerossóis potencialmente infectantes contendo o SARS-CoV-2 (TOUMA, 2020).

1.6.2 Testes sorológicos para diagnóstico da COVID-19

A imunidade inata e a adaptativa são importantes componentes do sistema imunológico. A imunidade adaptativa gera uma memória imunológica que ajuda a prevenir reinfecções. Um dos componentes da imunidade adaptativa é a imunidade humoral, mediada por anticorpos específicos para o vírus, dentre eles podemos citar IgM, IgA, IgG. Os principais anticorpos encontrados são contra a proteína N e a proteína S, considerada muito imunogênica. Nos indivíduos contaminados pelo novo coronavírus, geralmente, a produção de anticorpos leva de 7 a 14 dias após a infecção e a atuação da imunidade após a eliminação do vírus ainda é incerta (ZALZALA, 2020).

A quantidade de anticorpos pode variar de acordo com a gravidade da doença. Geralmente, é observado o aparecimento inicial de IgM e em seguida o IgG, no entanto, em muitos indivíduos estes anticorpos foram detectados simultaneamente. Há evidências suficientes que mostram que a detecção de anticorpos totais (IgG e IgM) aumenta a sensibilidade dos testes sorológicos (ESPEJO *et al.*, 2020).

Os testes sorológicos são importantes para avaliação epidemiológica da doença, visto que são capazes de identificar indivíduos que já tiveram o contato com o vírus e produziram anticorpos. A categoria de testes rápidos apresenta baixo custo, o manuseio é relativamente simples e não necessita de estruturas sofisticadas para sua realização (LISBOA BASTOS *et al.*, 2020).

Os testes sorológicos não são recomendados para o diagnóstico da COVID-19 na fase aguda, visto que apresentam resultados falso-negativos entre 44 e 87% na primeira semana após o início dos sintomas, aumentando a sensibilidade a partir da terceira semana após o início dos sintomas (LISBOA BASTOS *et al.*, 2020).

De acordo com a revisão sistemática feita por LISBOA BASTOS *et al.* (2020), onde foi comparada a sensibilidade e/ou especificidade dos testes sorológicos para detecção da COVID-19; observou-se uma sensibilidade menor da metodologia de teste rápido, frente as metodologias de quimioluminescência (CLIA) e ensaio imunoenzimático (ELISA).

1.6.2.1 ELISA (ensaio imunoenzimático)

O ensaio imunoenzimático (ELISA) utiliza o conceito imunológico relacionado à ligação de um antígeno ao seu anticorpo específico. Esta técnica permite a detecção e a quantificação de antígenos ou anticorpos de uma determinada amostra. O ELISA utiliza microplacas de 96 poços, esta microplaca contém imobilizado na superfície do poço, antígenos ou anticorpos purificados. Após a adição da amostra a ser avaliada, se houver a presença de antígeno ou anticorpo, eles se ligarão ao componente biológico imobilizado na superfície da microplaca, caso tenham afinidade. Adiciona-se em seguida um anticorpo específico marcado com enzima, geralmente a peroxidase; com a adição do substrato para esta enzima, acontecerá uma reação enzimática evidenciada pela formação de cor, que terá sua intensidade analisada em um equipamento e irá variar de acordo com a concentração do analito (O'KENNEDY *et al.*, 2017).

O teste de ELISA para a COVID-19 utiliza a proteína S recombinante do SARS-CoV-2 para detecção de anticorpos, apresentou resultado robusto e mostrou-se eficaz para a identificação de indivíduos que já tiveram COVID-19 (CEVIK *et al.*, 2020).

1.6.2.2 CLIA (quimioluminescência)

A quimioluminescência se baseia em imunorreações combinadas com reações químicas; estas emitem luz utilizando substratos quimioluminescentes como o luminol. É uma técnica que busca a detecção de moléculas ou substâncias, a concentração do analito é determinada pela intensidade da luminosidade liberada pela reação, sendo detectada e interpretada por um equipamento (WANG *et al*, 2020).

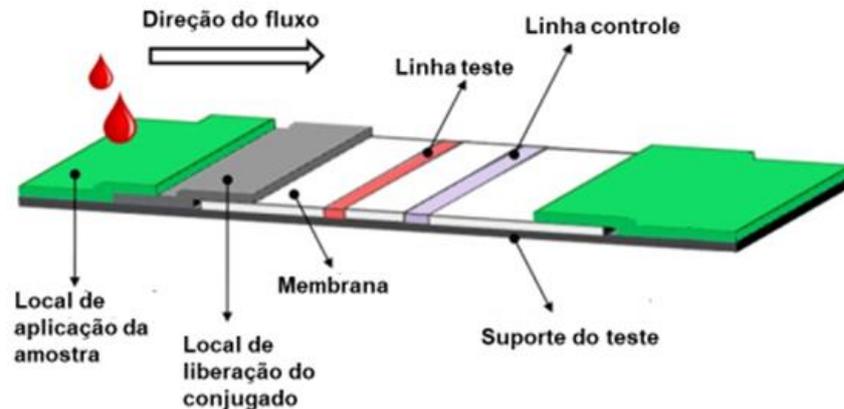
Este ensaio pode detectar anticorpos contra o novo coronavírus, sendo muito sensível e capaz de detectar baixos níveis da molécula. É um método automatizado, que utiliza esferas magnéticas revestidas com antígenos recombinantes do SARS-CoV-2, que, na presença de anticorpos específicos, se ligarão, e um substrato emitirá luz diante de uma reação química. Os antígenos de SARS-CoV-2 mais utilizados por esta técnica são o RBD e o NP e os anticorpos frequentemente detectados são IgG, IgM ou ambos (ESPEJO *et al.*, 2020).

1.6.2.3 Teste rápido (imunocromatografia de fluxo lateral)

O princípio do funcionamento de testes rápidos envolve a migração por capilaridade da amostra a ser analisada através de uma membrana, geralmente de nitrocelulose, impregnada com conjugados, componentes biológicos específicos imobilizados na “linha teste “(como antígeno ou anticorpo) e partículas coloridas como o ouro coloidal (para a realização da leitura visual). Para a validação do ensaio,

é necessário o aparecimento da marcação da linha controle e no caso de um resultado positivo aparecerá também uma marcação na região da “linha teste” (KOCZULA *et al.*, 2020). O imunoensaio de fluxo lateral é geralmente composto pelos seguintes elementos: local de aplicação da amostra, local de liberação do conjugado, membrana com anticorpos imobilizados. Os componentes do teste são geralmente fixados em um material de suporte inerte. A estrutura do ensaio pode ser observada na Figura 5.

Figura 5 – Desenho esquemático do imunoenensaio de fluxo lateral



Fonte: Adaptado de KOCZULA *et al.*, 2020.

A maioria destes testes detectam de forma qualitativa a presença de anticorpos (IgM e/ou IgG) contra o SARS-CoV-2 em amostras de soro, plasma e/ou sangue total (LI *et al.*, 2020). O ensaio é realizado em, aproximadamente, 15 minutos, e pode ser usado em diferentes etapas da infecção, sendo uma técnica relativamente simples de ser executada (ZALZALA, 2020). Além dos testes rápidos para detecção de anticorpos, existe outra categoria de testes rápidos, que detectam o antígeno, neste caso, partículas de proteínas virais do SARS-CoV-2 a partir de amostras coletadas na região do trato respiratório com *swabs*. São testes qualitativos, que apresentam o resultado em até 1 hora, esta rapidez é uma vantagem diante do cenário sanitário atual. Estes testes apresentam alta especificidade, mas a sensibilidade é baixa, sendo indicado somente em casos com altas cargas virais, além disso, precisam ser confirmados pelo padrão ouro, que é o RT-PCR (TOUMA, 2020).

Diante da urgência pelo diagnóstico da COVID-19, esta categoria de teste apresenta-se como solução para a rapidez necessária neste período de pandemia (ZALZALA, 2020). Os testes rápidos são uma importante metodologia pelo seu caráter “point-of-care” (pode ser usado em locais de atendimento fora dos hospitais e sem a exigência de grandes estruturas para sua realização), além do baixo custo. No entanto, devido a baixa sensibilidade quando comparado a outros testes sorológicos, seu uso deve ser feito com ressalvas e com cuidados na interpretação dos resultados (LISBOA BASTOS *et al.*, 2020).

O Ministério da Saúde definiu diretrizes para diagnóstico e tratamento da COVID-19, e pode-se observar o aumento expressivo do número de testes rápidos

voltados para diagnóstico da COVID-19, aprovados pela ANVISA no ano de 2020 (BRASIL, 2020h).

1.7 Vigilância sanitária no Brasil

A busca por soluções dos problemas sanitários é observada há muitos séculos em diversas sociedades ao redor do mundo. No Brasil, as ações sanitárias aplicadas no período colonial, tinham como referência os métodos já utilizados em Portugal. Com a chegada da família real portuguesa ao Brasil, medidas de controle sanitário ganharam mais destaque frente à intensificação da atuação do Brasil no mercantilismo mundial, com o aumento do fluxo de mercadorias e pessoas. Ao longo do século XX, medidas sanitárias foram implementadas no país, envolvendo o estado brasileiro e conhecidos sanitaristas como Carlos Chagas e Oswaldo Cruz. A partir da década de 70, a legislação sanitária no Brasil, passou por ampla revisão, editando leis e decretos, algumas destas leis ainda vigoram no país. (COSTA *et al.*, 2000).

Em 1976, foi sancionada a Lei nº 6.360, que coloca medicamentos, drogas, insumos farmacêuticos e correlatos, cosméticos, saneantes e outros produtos sob a ação da Vigilância Sanitária. Esta lei consagrou a vigilância sanitária como uma atividade responsável pela fiscalização do controle de qualidade de diversos produtos. O Decreto nº 79.056/76 reestruturou o Ministério da Saúde, onde a Secretaria Nacional de Vigilância Sanitária passou a ser o órgão responsável pelo controle sanitário no país (BRASIL, 1976; COSTA *et al.*, 2000).

A Lei nº 6.437/77 definiu os critérios que caracterizam as infrações e as penalidades sanitárias a serem aplicadas no Brasil. Esta lei definiu categorias às infrações sanitárias, variando entre leve, grave e gravíssima com penalidades diferentes para cada ocorrência (BRASIL, 1977).

No ano de 1961, o Laboratório Central de Controle de Drogas e Medicamentos (LCCDM), passou a atuar na análise prévia e registro de alimentos e passou a se chamar Laboratório Central de Controle de Drogas, Medicamentos e Alimentos (LCCDMA), sendo transferido em 1981 para a Fundação Oswaldo Cruz (FIOCRUZ), onde foi modernizado e deu origem ao Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde (INCQS) (COSTA *et al.*, 2000). O INCQS opera principalmente, no controle de qualidade de diversos insumos, produtos, serviços e ambientes que estão sob a fiscalização da vigilância sanitária. O instituto trabalha em conjunto com a Agência

Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) e as secretarias de saúde dos estados e municípios brasileiros (BRASIL, 2020g).

Em 19 de setembro de 1990, a Lei nº 8.080, criou o Sistema Único de Saúde (SUS) no Brasil e definiu a Vigilância Sanitária como “um conjunto de ações capaz de eliminar, diminuir, ou prevenir riscos à saúde e de intervir nos problemas sanitários decorrentes do meio ambiente, da produção e circulação de bens e da prestação de serviços de interesse da saúde” (BRASIL, 1990).

A Agência Nacional de Vigilância Sanitária foi criada pela Lei nº 9.782, de 26 de janeiro de 1999. Esta lei definiu o papel da agência reguladora, que deve “promover a proteção da saúde da população, por intermédio do controle sanitário da produção e da comercialização de produtos e serviços submetidos à Vigilância Sanitária, inclusive dos ambientes, dos processos, dos insumos e das tecnologias a eles relacionados, bem como o controle de portos, aeroportos e fronteiras”. Com a criação da ANVISA, mais recursos financeiros passaram a ser destinados para a área da vigilância sanitária, com o estabelecimento de um orçamento próprio para o setor (BRASIL, 1999; CAMPOS *et al.*, 2001).

Não se deve limitar a função da vigilância sanitária apenas ao campo da fiscalização e punição, ao fazer isto, simplifica o contexto histórico que envolve a sua criação e todos os seus campos de atuação. A vigilância sanitária também deve ter uma importante atuação na área educativa, fornecendo o conhecimento necessário para possibilitar a formação de uma consciência sanitária pela sociedade, dando formas de defesa e prevenção para a população solucionar de forma eficaz problemas sanitários presentes no seu cotidiano (COSTA *et al.*, 2000).

As ações da vigilância sanitária também influenciam, mesmo que indiretamente, a esfera econômica visto que, para proteger a saúde da população, controla e fiscaliza diversos produtos, analisando a sua qualidade antes e depois da comercialização afim de evitar ao máximo a ocorrência de eventuais danos para o público em geral (COSTA, 2001).

1.7.1 Regulação e registro de produtos para saúde

O artigo 12 da Lei 6.360/76 definiu que os produtos citados nesta lei, inclusive os importados, precisam ter registro no Ministério da Saúde para serem industrializados, expostos à venda ou entregues ao consumo (BRASIL, 1976).

A RDC nº 185, de 22 de outubro de 2001 trata de produtos para saúde e no Anexo I define produto médico como “produto para a saúde, tal como equipamento, aparelho, material, artigo ou sistema de uso ou aplicação médica, odontológica ou laboratorial, destinado à prevenção, diagnóstico, tratamento, reabilitação ou anticoncepção e que não utiliza meio farmacológico, imunológico ou metabólico para realizar sua principal função em seres humanos, podendo, entretanto, ser auxiliado em suas funções por tais meios.” (BRASIL, 2001).

Em 1996, a Portaria nº 8 da Secretaria de Vigilância Sanitária definiu critérios para o registro dos artigos utilizados no diagnóstico *in vitro* sendo revogada em 2006 com a publicação da RDC nº 206 que estabeleceu uma regulamentação técnica sobre os produtos de diagnóstico *in vitro* (BRASIL, 1996; BRASIL, 2006).

A RDC nº 185 de 2001 já havia classificado os produtos para a saúde em quatro classes (I, II, III e IV). Em 2006, a RDC nº 206, categorizou os produtos para diagnóstico *in vitro* de acordo com o risco que oferecem ao usuário e à saúde pública, nas seguintes classes I, II, III e IIIa, sendo que apenas os produtos de classe I são isentos de registro. Esta classificação foi atualizada pela RDC nº 36 de 2015 e complementada pela RDC nº 270 de 2019 (BRASIL, 2001; BRASIL 2006; BRASIL, 2015; BRASIL 2019)

A RDC nº 36 de 2015, complementada pela RDC nº 270 de 2019, além de classificar os produtos de diagnóstico *in vitro* quanto ao risco, também estabelece e atualiza critérios sobre notificação, cadastro e registro e dispõe sobre os requisitos a serem atendidos pelas instruções de uso e rotulagem destes produtos. Segundo esta legislação, os produtos para diagnóstico *in vitro* são classificados em: Classe I, que engloba os produtos de baixo risco ao indivíduo e à saúde pública; a Classe II se refere aos produtos de médio risco ao indivíduo e/ou baixo risco à saúde pública; os produtos de Classe III são aqueles que apresentam alto risco ao indivíduo e/ou médio risco à saúde pública; já os produtos de Classe IV oferecem alto risco ao indivíduo e à saúde pública. Segundo a RDC estão sujeitos ao registro os produtos de maior risco (classes III e IV). Os produtos de classe I estão sujeitos à notificação e os de classe II ao cadastro na ANVISA (BRASIL, 2015; BRASIL 2019).

Ao longo dos últimos anos as mudanças na regulamentação para o registro, alteração e revalidação dos produtos de diagnóstico *in vitro* estavam, frequentemente, associadas à categorização deles, chamando atenção para o risco sanitário destes itens (ABREU, 2009).

Em 2015, a lei nº 13.097 deu à Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) a responsabilidade de definir o prazo de renovação do registro dos produtos mencionados na Lei 6.360/76, sendo que esta renovação não pode ser maior que 10 (dez) anos, levando em conta o tipo de produto e o risco sanitário que seu uso envolve. Em 2018, a RDC nº 211 atualizou o período de validade do registro, que passou para dez anos, podendo ser renovado sucessivas vezes pelo mesmo período de tempo (BRASIL, 2015; BRASIL, 2018).

O capítulo III da RDC nº 36 de 2015, complementada pela RDC nº 270 de 2019, dispõe sobre os critérios que precisam ser atendidos pelo solicitante para protocolizar notificações, cadastros e registros de produtos para diagnóstico *in vitro*. Dentre os critérios estabelecidos por esta RDC está a exigência aos produtos de classe III e IV de um certificado de Boas Práticas de Fabricação (BPF) liberado pela ANVISA e se necessário, um relatório com análise prévia considerada satisfatória realizada pela Rede Nacional de Laboratórios de Saúde Pública.

Para avaliar a qualidade, segurança e eficácia de um produto para a saúde são utilizados os recursos previstos na legislação vigente sobre análise prévia, análise controle e/ou análise fiscal. A análise prévia é realizada nos produtos sujeitos à vigilância sanitária para verificar se podem ser objetos de registro. A análise controle é voltada para os produtos controlados pela vigilância sanitária, depois do início da sua comercialização, para avaliar se funcionalidade está em conformidade com o que foi proposto no registro. A análise fiscal é realizada em produtos, afim de verificar a ocorrência de infração ou desvio de qualidade, eficácia e segurança (BRASIL, 2020g).

O Capítulo VII da Lei nº 5.991/73 especifica critérios utilizados para a fiscalização sanitária de produtos para saúde. De acordo com esta lei, para a realização de uma análise fiscal, amostras do produto a ser analisado devem ser apreendidas, no estabelecimento pela autoridade sanitária competente. Estas amostras devem estar em invólucros invioláveis e serem analisadas pelo laboratório oficial no prazo de trinta dias. As amostras serão recolhidas em triplicata quando o quantitativo assim permitir (BRASIL, 1977). Se o problema do produto for confirmado, o responsável será notificado e terá um prazo para contestar o resultado, podendo solicitar uma perícia de contra prova. A perícia de contra prova consiste em uma análise em que a amostra apreendida e lacrada, que ficou sob posse do detentor do produto, será avaliada pelo laboratório oficial na presença do perito que realizou a análise fiscal, de um perito da empresa e de um perito do órgão fiscalizador. O laudo

final da perícia de contra prova deve ficar arquivado no laboratório oficial, e se o resultado da análise fiscal for confirmado, o produto deverá ser inutilizado e retirado de circulação. Se o resultado da contra prova for diferente do resultado da análise fiscal, o responsável pelo produto poderá recorrer e solicitar outra análise utilizando a amostra que ficou sob posse do laboratório oficial de controle (BRASIL, 1973).

1.7.1.1 Legislação sobre Instruções de uso e rotulagem de produtos para a saúde

A RDC nº 36 de 2015, complementada pela RDC nº 270 de 2019, define o que é considerado instrução de uso, rótulo, embalagem primária e embalagem secundária e faz algumas definições importantes e pontuadas abaixo:

- **instrução de uso** se refere a “orientações fornecidas pelo fabricante ou detentor do registro ao usuário para a correta utilização do produto com segurança e eficácia”;
- **rótulo** é definido como “identificação impressa, litografada, pintada, gravada a fogo, a pressão ou autoadesiva, aplicada diretamente sobre os recipientes, embalagens, invólucros ou qualquer protetor de embalagem externo ou interno, não podendo ser removida ou alterada durante o uso do produto, seu transporte ou armazenamento”;
- **embalagem primária** é “recipiente destinado ao acondicionamento e envase de produtos, em contato direto com os mesmos”;
- **embalagem secundária** é “recipiente destinado ao acondicionamento de produtos em sua embalagem primária, não mantendo contato com os mesmos” (BRASIL, 2019; BRASIL, 2015).

Segundo a RDC nº 36 de 2015, complementada pela RDC nº 270 de 2019, os produtos de saúde voltados para o diagnóstico *in vitro* precisam atender diversos itens nas suas instruções de uso e rotulagens das embalagens primárias e secundárias, sendo estes itens, imprescindíveis para a avaliação da qualidade destes produtos. De acordo com o artigo nº 31 desta RDC, tanto os rótulos quanto as instruções de uso precisam conter identificação do produto e do fabricante de forma clara. Além disso, deve deixar evidente as informações sobre segurança e eficácia para o usuário. (BRASIL, 2019; BRASIL, 2015).

Os artigos 34 e 35 do capítulo V da RDC nº 36 de 2015, complementada pela RDC nº 270 de 2019, estabelecem de forma clara os itens que os produtos de diagnóstico *in vitro* devem atender. No que diz respeito às instruções de uso devem ser atendidos vinte e quatro itens. Quanto a rotulagem das embalagens primárias e secundária devem ser atendidos quatro e quinze itens da RDC, respectivamente.

1.7.2 Regulamentação dos produtos destinados ao enfrentamento da COVID-19

Diante da pandemia da COVID-19, fez-se necessário estabelecer uma legislação temporária e extraordinária voltada para a regulamentação dos produtos de saúde utilizados neste contexto.

A RDC nº 348 de 2020 estabeleceu critérios para os pedidos de registro de produtos para a saúde com indicação para o tratamento, prevenção ou diagnóstico do SARS-CoV-2. Esta RDC estabeleceu que “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”. Os registros concedidos nestas condições terão a validade de um ano (emergencial), exceto para os produtos que se enquadrarem exclusivamente no art. 11, relacionado aos estudos de estabilidade acelerada, que terão a concessão regular de validade de registro de produtos para saúde de dez anos (padrão) (BRASIL, 2020a).

A RDC nº 379 de 2020 alterou a RDC nº 356 de 2020 e trouxe normas voltadas para a fabricação, importação e aquisição dos dispositivos médicos considerados prioritários para o serviço de saúde, frente a pandemia do novo coronavírus (BRASIL, 2020b).

Em dezembro de 2020, a RDC nº 445 ampliou os prazos de validade dos produtos usados no diagnóstico *in vitro* anteriormente definidos com validade de seis meses pela RDC nº 348 de 2020. Além disso, esta resolução definiu que o INCQS realizará a análise da qualidade destes produtos para fins de controle (BRASIL, 2020c).

No artigo 10 do capítulo II da RDC nº 348 de 2020, fica definido que o solicitante deve apresentar os documentos para o registro do produto para diagnóstico *in vitro* de acordo com o previsto pela RDC nº 36 de 2015 (BRASIL, 2020a).

Segundo a RDC nº 36/2015, complementada pela RDC nº 270/2019, os produtos para diagnóstico *in vitro* registrados na ANVISA, devem atender aos itens estabelecidos. Desta forma, esta RDC foi utilizada neste estudo para avaliação das instruções de uso e rotulagem dos produtos para diagnóstico *in vitro* contra a COVID-19.

1.8 Justificativa

De acordo com a Organização Mundial da Saúde, uma das formas de conter a cadeia de transmissão do SARS-CoV-2 é através da realização de testagem em massa da população. Diante do cenário de crise sanitária mundial causada pela COVID-19, um grande quantitativo de produtos destinados ao diagnóstico da doença, foi disponibilizado no mercado nacional e internacional. Sendo assim, este trabalho avaliou a conformidade referente às instruções de uso e rotulagem dos testes rápidos para diagnóstico da COVID-19, utilizando os itens estabelecidos pela RDC nº 36 de 2015 complementada pela RDC nº 270 de 2019. A conformidade aos dispositivos legais estabelecidos pela legislação em questão, é um dos requisitos imprescindíveis para a obtenção do registro junto à ANVISA. Além disso, testes rápidos são importantes ferramentas empregadas na epidemiologia da doença, na testagem *point of care* como evidenciado pelo elevado número de solicitações de registro junto à ANVISA para uso no Brasil.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

Avaliar a conformidade das instruções de uso e rotulagem dos testes rápidos empregados no diagnóstico sorológico da COVID-19, frente aos dispositivos legais estabelecidos pela RDC nº 36/2015, complementada pela RDC nº 270/2019 recebidos para análise no INCQS durante o período de abril à setembro de 2020.

2.2 Objetivos específicos

- Selecionar e identificar os testes rápidos para diagnóstico da COVID-19 cadastrados no LSH no período de abril à setembro de acordo com os critérios estabelecidos pelo estudo.
- Analisar a instrução de uso que acompanha testes rápidos para diagnóstico da COVID-19, de acordo com a Resolução da Diretoria Colegiada da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (RDC) nº 36 de 2015, complementada pela RDC nº 270 de 2019.
- Analisar a rotulagem das embalagens primárias que acompanham os testes rápidos para diagnóstico da COVID-19, de acordo com a Resolução da Diretoria Colegiada da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (RDC) nº 36 de 2015, complementada pela RDC nº 270 de 2019.
- Analisar a rotulagem das embalagens secundárias que acompanham os testes rápidos para diagnóstico da COVID-19, de acordo com a Resolução da Diretoria Colegiada da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (RDC) nº 36 de 2015, complementada pela RDC nº 270 de 2019.

3 METODOLOGIA

Este estudo foi realizado no Laboratório de Sangue e Hemoderivados (LSH) localizado no Departamento de Imunologia (DI) do Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde (INCQS). O LSH realiza, com base na legislação vigente, a avaliação da qualidade dos testes de diagnóstico *in vitro* pertencentes às classes III e IV para a obtenção de registro junto à ANVISA.

3.1 Identificação e seleção dos produtos para diagnóstico da COVID-19 cadastrados no LSH

Após o recebimento seguindo procedimentos internos da instituição, os produtos são cadastrados em cadernos de registro, onde recebem numeração sequencial e as seguintes informações são incluídas: nome do produto, lote, data de validade, fabricante e/ou importador, metodologia, tipo de sensibilização e quantidade de testes a serem analisados. Além disso, os produtos são cadastrados no sistema HARPYA (plataforma utilizada pelo INCQS) para emissão do laudo de análise e consequentemente, a manutenção da rastreabilidade do produto (INSTITUTO NACIONAL DE CONTROLE DE QUALIDADE EM SAÚDE, 2012).

Utilizando-se os cadernos de registro, como fontes de consulta dos produtos encaminhados para análise no período de abril à setembro de 2020, foram identificados e selecionados os produtos que utilizaram a imunocromatografia de fluxo lateral (teste rápido) como metodologia para o diagnóstico sorológico da COVID-19. Estes produtos foram escolhidos com base nos seguintes critérios: laudo de análise satisfatório emitido pelo INCQS e registro junto à ANVISA, utilizando como fonte de consulta a plataforma *Business Intelligence* (BI), onde os produtos de diagnóstico *in vitro* para COVID-19 são catalogados pela agência (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2020d).

Foram criadas planilhas para organização e análise dos dados gerados com as seguintes informações (Apêndice A):

- Termo geral TR 1 a TR 20, numerados de acordo com a data de recebimento no INCQS com objetivo de substituir o nome do produto e evitar a identificação da marca; este termo faz referência também às instruções de uso, rótulos das embalagens primárias e secundárias;

- Proveniência do produto (importado ou nacional);
- Tipo solicitação de registro à ANVISA – emergencial (prazo de um ano) ou padrão (prazo de dez anos).

3.2 Análise das instruções de uso, rotulagem das embalagens primárias e secundárias dos testes rápidos atendendo aos itens definidos pela RDC nº 36 de 2015 complementada pela RDC nº 270 de 2019

Utilizando a RDC nº 36 de 2015, complementada pela RDC nº 270 de 2019, foram analisadas as instruções de uso, rotulagens das embalagens primárias e secundárias dos testes rápidos para detecção sorológica da COVID-19. Os artigos 34 e 35 desta legislação estabelecem itens que devem ser atendidos pelos produtos para diagnóstico *in vitro* que solicitam registro à ANVISA. Eles enfocam pontos de ordem operacional, segurança biológica, interpretação dos resultados, certificação da qualidade, dentre outras perspectivas legais. Além disso, esta RDC estabelece que as instruções de uso e rotulagem das embalagens primárias e secundárias devem estar em português.

3.2.1 Análise das instruções de uso.

Os seguintes itens da RDC nº 36 de 2015, complementada pela RDC nº 270 de 2019, quando aplicáveis, foram utilizados para a análise das instruções de uso dos testes rápidos para diagnóstico da COVID-19:

1. Nome técnico ou nome comercial do produto;
2. Razão social e endereço do fabricante legal, junto com um número de telefone ou fax ou endereço de sítio eletrônico onde seja possível obter assistência técnica;
3. Finalidade e modo de uso do produto, incluindo indicação de que é para “uso em diagnóstico *in vitro*”;
4. Usuário pretendido, quando aplicável;
5. Indicações de condições de armazenamento ou de manuseio aplicáveis;
6. Princípio de funcionamento do teste ou do instrumento;
7. Tipos de amostras ou matrizes a utilizar, quando aplicável;

8. Condições para coleta, manuseio, preparo e preservação das amostras;
9. Descrição do produto, incluindo os acessórios e quaisquer limitações para seu uso, como utilização de instrumento dedicado, e se aplicável, versão do *software*;
10. Estabilidade em uso do produto, exceto para instrumentos, incluindo condições de armazenamento e estabilidade de soluções de trabalho, quando relevante;
11. Detalhes de qualquer tratamento ou manuseio dos produtos antes de estarem prontos para uso, como instalação, reconstituição, calibração, entre outros;
12. Quando aplicável, recomendações para procedimentos de controle de qualidade;
13. Procedimento do ensaio, incluindo cálculos e interpretação de resultados;
14. Informação sobre substâncias interferentes ou limitações que podem afetar o desempenho do ensaio;
15. Características de desempenho, tais como sensibilidade, especificidade, exatidão e precisão, exceto para instrumentos;
16. Riscos residuais identificados;
17. Intervalos de referência, quando aplicável;
18. Quando relevante, requisitos de instalações especiais (como sala limpa) ou treinamento especial (como em segurança contra radiação) ou qualificações específicas do usuário do produto;
19. Se o produto é fornecido estéril, instruções de como agir se a embalagem estiver danificada antes do uso;
20. Informação de outros produtos, materiais ou instrumentos necessários para a realização do ensaio ou reação;
21. Alertas ou precauções a serem tomadas com relação ao descarte do produto, de seus acessórios e dos consumíveis usados, incluindo riscos de infecção ou microbiológicos, ambientais e físicos;
22. Para produtos destinados a usuários leigos, as circunstâncias nas quais o usuário deve consultar um profissional de saúde;
23. Data de emissão ou última revisão das instruções de uso e, quando apropriado, uma identificação numérica;
24. Indicação dos termos de garantia da qualidade do produto.

Vale ressaltar que os itens estabelecidos pelo artigo 35 (referente às instruções de uso) da RDC nº 36 de 2015 complementada pela RDC nº 270 de 2019, foram renomeados com o termo “item” variando de um à vinte e quatro ao serem tabelados.

3.2.2 Análise das rotulagens das embalagens primárias

Foram avaliados os seguintes itens da RDC nº 36 de 2015, complementada pela RDC nº 270 de 2019, para a análise das rotulagens das embalagens primárias dos testes rápidos para diagnóstico da COVID-19:

1. Nome técnico ou nome comercial do produto e indicação do componente;
2. Número ou código de lote precedido pelo termo que o identifique, ou por simbologia equivalente;
3. Indicação inequívoca da data até a qual o produto pode ser usado com segurança;
4. Indicação das condições adequadas de armazenamento do produto.

Cabe salientar que os itens estabelecidos pelo artigo 34, parágrafo 2 (referente às embalagens primárias) da legislação vigente, foram renomeados com o termo “item” variando de 1 a 4.

3.2.3 Análise da rotulagem da embalagem secundária.

As rotulagens das embalagens secundárias dos testes rápidos para diagnóstico da COVID-19 foram analisadas seguindo os itens da RDC nº 36 de 2015, complementada pela RDC nº 270 de 2019, quando aplicáveis:

1. Nome técnico ou nome comercial do produto;
2. Detalhamento necessário para permitir que o usuário identifique o produto e seu uso;
3. Razão social e endereço do fabricante legal;
4. Razão social, endereço e CNPJ do solicitante;

5. Nome do responsável técnico, com sigla e número de inscrição na autarquia profissional;
6. Número de notificação, cadastro ou registro junto à ANVISA;
7. Indicação de que o produto é para "uso em diagnóstico in vitro";
8. Quando destinado ao PÚBLICO LEIGO, as expressões "Leia cuidadosamente as instruções de uso antes de realizar o teste" e "Autoteste para (especificar, parâmetro ou condição a que se propõe o teste), sem fins diagnósticos";
9. Número, código de lote ou número de série, precedido pelo termo que o identifique, ou por simbologia equivalente;
10. Indicação inequívoca da data até a qual o produto pode ser usado, exceto para instrumentos;
11. Indicação de condições de armazenamento, podendo ser mencionadas também condições específicas de transporte e/ou manuseio;
12. Se o produto é fornecido estéril, indicação de sua condição e do método de esterilização;
13. Alertas ou precauções a serem adotadas pelo usuário do produto;
14. Quando relevante, se o produto é de uso único e se existe risco potencial de reuso, indicação de tal fato;
15. Relação dos componentes que constituem o conjunto do produto, informando as respectivas quantidades.

Vale ressaltar que os itens estabelecidos pelo artigo 34, parágrafo 1 (referente às embalagens secundárias) da RDC nº 36 de 2015 complementada pela RDC nº 270 de 2019, foram renomeados com o termo "item" variando de um à quinze ao serem tabelados.

Os dados gerados pelas análises dos artigos 34 e 35 da legislação vigente, quanto ao atendimento dos requisitos referentes às instruções de uso e rotulagens receberam a seguinte categorização:

- ATENDE: quando o critério avaliado constava na instrução de uso, rótulo da embalagem primária ou secundária do produto.
- NÃO ATENDE: quando o critério analisado não constava na instrução de uso, rótulo da embalagem primária ou secundária do produto.

- **ATENDE PARCIALMENTE:** quando o item avaliado constava parcialmente na instrução de uso, rótulo da embalagem primária ou secundária do produto.
- **NÃO SE APLICA:** quando o atendimento ao critério pela instrução de uso, rótulo da embalagem primária ou secundária do produto não é aplicável.

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

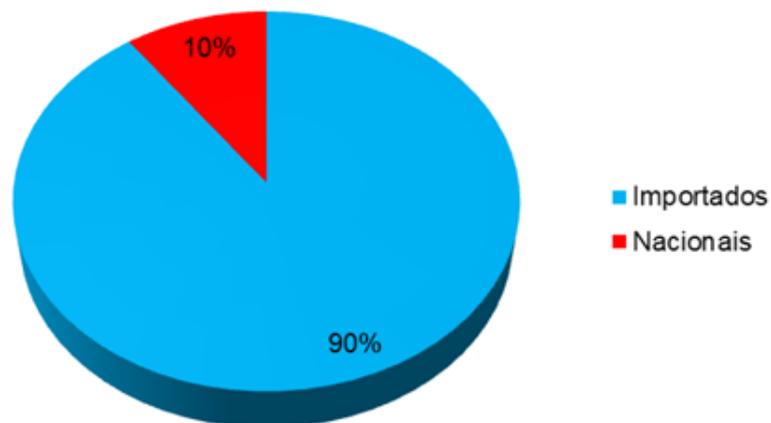
Um total de 20 testes rápidos (TRs) foi selecionado por atender aos critérios pré-estabelecidos para avaliação quanto aos dispositivos legais estabelecidos pela RDC nº 36 de 2015, complementada pela RDC nº 270 de 2019 no período de abril à setembro de 2020.

4.1 Análise dos testes rápidos quanto a procedência e tipo de registro

4.1.1 Quanto a procedência

Um total de 90% (18) dos testes avaliados eram importados e 10% (2) possuíam procedência nacional, como pode ser observado na Gráfico 1 e Apêndice A. Dentre os 20 testes rápidos, 70% (14) tem procedência asiática, 15% (3) europeia e 5% (1) da América do Norte.

Gráfico 1- Distribuição dos testes rápidos recebidos no período de abril à setembro quanto a procedência



Fonte: O autor, 2020.

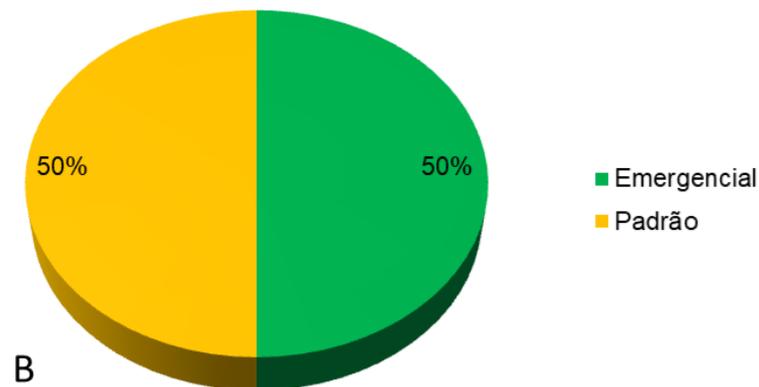
De acordo com a Nota Técnica emitida pelo Conselho Nacional de Secretários de Saúde, baseada em informações emitidas pela imprensa, a maior parte das empresas detentoras de registro desta categoria de teste, não são de produtos totalmente produzidos no Brasil (CONSELHO NACIONAL DE SECRETÁRIOS DE

SAÚDE, 2020). Isto corrobora com os dados obtidos neste trabalho, onde a maior parte dos testes rápidos avaliados são de procedência importada.

4.1.2 Quanto ao tipo de registro

Considerando o total de testes rápidos analisados neste trabalho, 50% (10) dos fabricantes solicitaram registro emergencial (prazo de concessão de um ano) à ANVISA, enquanto os outros 50% (10) solicitaram registro padrão (prazo de concessão de dez anos), como mostra o Gráfico 2 e o Apêndice A.

Gráfico 2 – Distribuição dos testes rápidos recebidos quanto a modalidade dos registros concedidos pela ANVISA



Fonte: O autor, 2020.

Segundo a RDC nº 36 de 2015, complementada pela RDC nº 270 de 2019, os ensaios pertencentes à classe de risco III devem possuir registro junto à ANVISA para sua comercialização (BRASIL, 2015; BRASIL, 2019). O prazo padrão para o registro destes produtos foi atualizado para dez anos segundo a RDC nº 211 de 2018, podendo ser revalidado sucessivas vezes pelo mesmo período de tempo (BRASIL, 2018). No caso dos testes de COVID-19, aqueles que atendam às especificações solicitadas no artigo 11 da RDC nº 348 de 2020, tem concessão regular de registro com validade de dez anos. Caso os testes não atendam à estas especificações, os registros concedidos pelo artigo 12 desta resolução tem validade de um ano (uso emergencial) (BRASIL, 2020a).

4.2 Análise das instruções de uso dos testes rápidos de COVID-19 quanto ao cumprimento dos itens da RDC nº 36 de 2015 complementada pela RDC nº 270 de 2019

Os produtos foram renomeados com o termo geral TR, seguindo uma sequência de 1 a 20, de acordo com a data de recebimento para análise no INCQS. Os itens estabelecidos pelo artigo 35 (referente às instruções de uso) da RDC nº 36 de 2015 complementada pela RDC nº 270 de 2019, foram renomeados com o termo “item” variando de 1 a 24.

A Tabela 1 detalha os dados da análise das instruções de uso dos testes rápidos para diagnóstico da COVID-19, selecionados neste trabalho. Do total de 24 itens da RDC, 18 (75%) foram utilizados para a análise dos TRs.

Tabela 1 - Análise das instruções de uso dos testes rápidos (TRs) para diagnóstico *in vitro* da COVID-19 quanto ao cumprimento dos itens da legislação RDC 36/2015 complementada pela RDC 270/2019

Lista de verificação para instrução de uso para produto para diagnóstico <i>in vitro</i> - RDC 36/2015 complementada pela RDC 270/2019	TR 01	TR 02	TR 03	TR 04	TR 05	TR 06	TR 07	TR 08	TR 09	TR 10	TR 11	TR 12	TR 13	TR 14	TR 15	TR 16	TR 17	TR 18	TR 19	TR 20
Língua portuguesa	sim	sim	sim	sim	sim	sim	não	sim	não	sim	sim	sim								
Item 1	sim																			
Item 2	sim	não	sim																	
Item 3	sim																			
Item 4	sim	não	sim	não	sim	não	sim	sim	não	sim	sim	sim								
Item 5	sim																			
Item 6	sim																			
Item 7	sim																			
Item 8	sim																			
Item 9	sim																			
Item 10	sim	não	sim	sim	sim	sim	sim													
Item 12	sim																			
Item 13	sim																			
Item 14	sim	sim	sim	não	sim															
Item 15	+/-	+/-	+/-	não	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-
Item 20	sim	sim	sim	não	sim	não	não	sim	não	sim	sim	não	sim							
Item 21	sim	sim	sim	não	sim															
Item 23	sim	sim	sim	sim	não	não	não	sim												
Item 24	não	não	não	não	não	sim	não	sim	não	não	não	sim	não	sim	não	sim	não	não	não	não

Fonte: O autor, 2020.

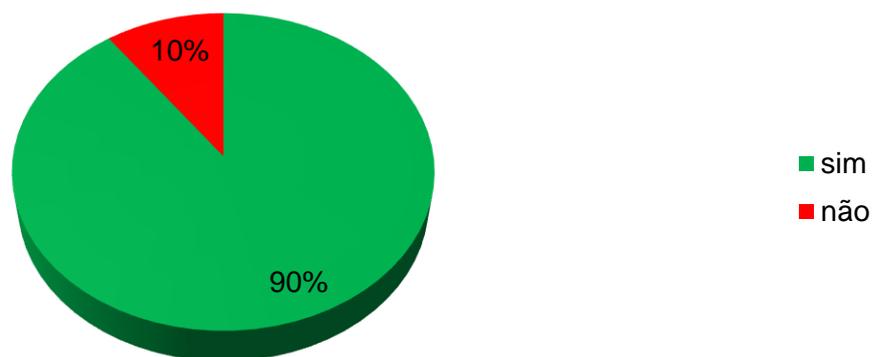
Legenda: sim – item atendido, não – item não atendido, +/- item atendido parcialmente.

As instruções de uso dos testes rápidos foram avaliadas seguindo a legislação em questão, que define itens a serem atendidos para a obtenção do registro de produtos para diagnóstico de uso *in vitro*. São itens relacionados ao controle de qualidade, operacionalização do ensaio, aquisição e interpretação dos resultados, segurança biológica, assim como a obrigatoriedade do texto da instrução de uso em português (BRASIL, 2015; BRASIL, 2019).

4.2.1 Quanto ao uso da língua portuguesa

Do total de instruções de uso analisadas, 90% (18) atendeu à norma estabelecida pela RDC 36/2015 complementada pela RDC 270/2019, que exige o uso do português na sua redação, como pode ser visto no Gráfico 3 e Tabela 1. Os 10% (2) de produtos que não atenderam à esta norma, submeteram as instruções de uso em português à ANVISA, embora não estivessem em português quando foram analisadas no INCQS.

Gráfico 3 – Análise das instruções de uso dos testes rápidos de COVID-19 quanto ao uso da língua portuguesa



Fonte: O autor, 2020.

4.2.2 Quanto ao atendimento aos itens da legislação

Do total de 24 itens referentes às instruções de uso de acordo com a RDC 36/2015 complementada pela RDC 270/2019, 6 (25%) não foram aplicados aos testes rápidos analisados neste estudo (item 11, 16, 17, 18, 19 e 22), desta forma, o total de itens avaliados foi igual a 18 (Tabela 1).

O item 11 não se aplica aos testes rápidos por estarem prontos para o uso, não necessitando de calibração, reconstituição ou instalações e o item 16 se aplica apenas aos produtos que necessitam de equipamentos para sua realização. O item 17 não foi aplicado por não existir intervalo de referência para testes rápidos de COVID-19. O item 18 não foi analisado por ser usado em produtos que requerem instalações especiais, o que não é exigido por esta metodologia, que é caracterizada pelo manuseio simples. O item 19 não se aplica por não se tratar de um produto estéril assim como o item 22 não foi aplicado porque os testes analisados não são destinados ao público leigo (BRASIL, 2015; BRASIL, 2019).

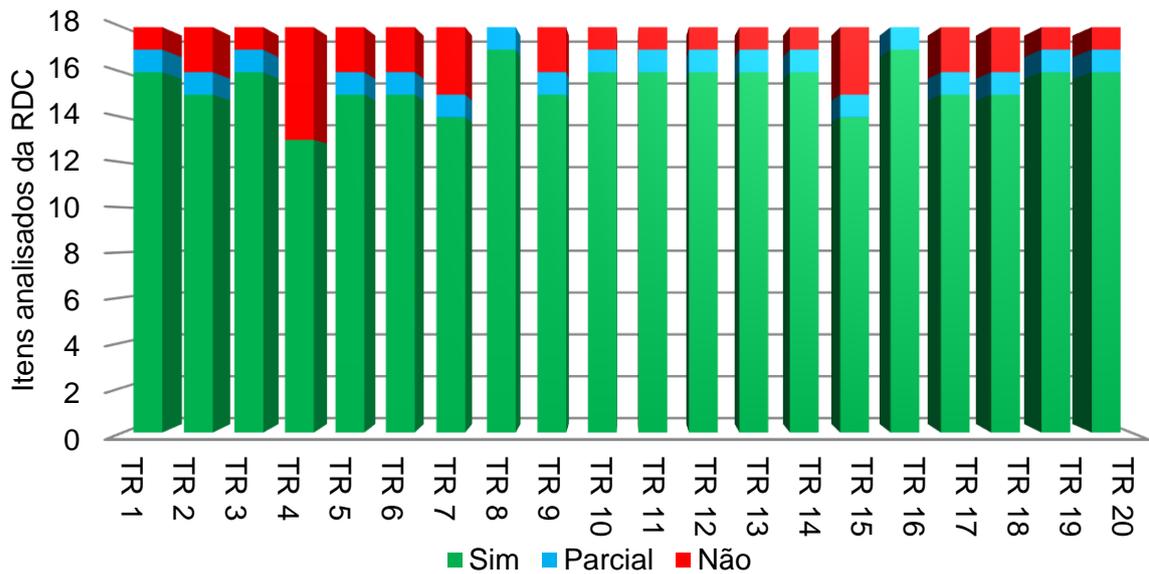
Apenas 2 (10%) instruções de uso dos testes rápidos (TR 8 e TR 16), atenderam a 94% dos itens estabelecidos por esta legislação e aplicáveis ao testes rápidos (Gráfico 4 e Tabela 1). Apenas o item 15, que trata das características de desempenho do produto foi atendido parcialmente pelos TR 8 e 16.

As principais características de desempenho utilizadas para a análise e liberação dos produtos pelo INCQS, como sensibilidade e especificidade, estavam presentes em 95% do total de testes analisados (BRASIL, 2015; BRASIL, 2019).

De acordo com a RDC 348/2020, que estabelece normas para os produtos destinados ao combate da COVID-19, fica determinado que “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” (BRASIL, 2020a).

Nove (45%) instruções de uso dos testes rápidos avaliados (TR 1, 3, 10, 11, 12, 13, 14, 19 e 20) atenderam na totalidade 16 itens (89%) da legislação aplicável aos testes rápidos, exceto o item 15, que foi atendido parcialmente. O item 24 (garantia da qualidade) ou o item 4 (usuário pretendido), não foram cumpridos pelos 9 (45%) TRs acima mencionados. Nenhum dos testes avaliados atendeu na totalidade aos 18 itens exigidos pelo artigo 35 da legislação vigente (Gráfico 4 e Tabela 1).

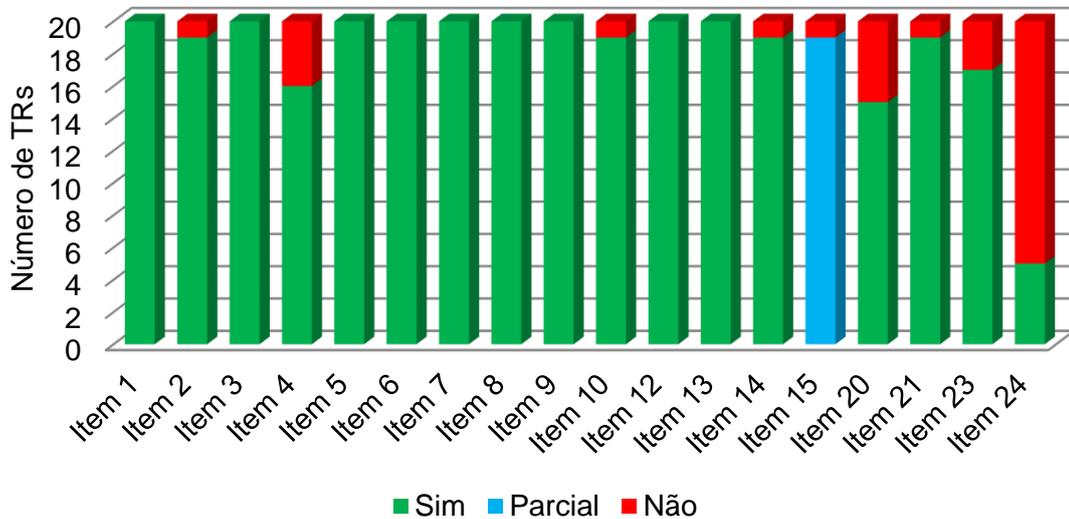
Gráfico 4 – Análise das instruções de uso dos testes rápidos de COVID-19 quanto aos itens avaliados no artigo 35 da RDC 36/2015 complementada pela RDC 270/2019



Fonte: O autor, 2020.

Ao avaliar os dezoito itens da legislação vigente, foi observado que os itens 1, 3, 5, 6, 7, 8, 9, 12 e 13 foram atendidos por todos os vinte TRs, o que corresponde a 50% dos itens aplicáveis aos testes rápidos (Tabela 1). Os itens 2 (razão social do fabricante legal), 10 (estabilidade do produto), 14 (presença de substâncias interferentes) e 21 (alertas sobre o descarte do produto) foram atendidos por 95% das instruções de uso dos TR avaliados. O item 24, sobre os termos de garantia da qualidade, foi atendido por 5 (25%) das instruções de uso analisadas. Apesar deste termo não estar descrito de maneira clara, as condições de qualidade são contempladas por itens que exigem armazenamento, conservação e manuseio adequado do teste (Gráfico 5 e Tabela 1).

Gráfico 5 – Análise dos itens aplicáveis do artigo 35 da RDC 36/2015 complementada pela RDC 270/2019 em relação ao número total de testes rápidos



Fonte: O autor, 2020.

Apesar de nenhum dos produtos apresentar instruções de uso que atendessem a todos os itens estabelecidos pela RDC 36/2015 complementada pela RDC 270/2019, os itens considerados indispensáveis para a realização dos testes rápidos, como a finalidade e modo de uso (item 3), princípio do funcionamento do teste (item 6), procedimento do ensaio, incluindo a interpretação do resultado (item 13), tipo de matriz de análise (item 7) e materiais necessários (item 9), foram atendidos por todos os produtos analisados, não comprometendo sua execução e conseqüentemente, a obtenção do laudo satisfatório (BRASIL, 2015; BRASIL, 2019).

Embora não seja exigido pela RDC 36/2015 complementada pela RDC 270/2019, observou-se que 80% das instruções de uso apresentavam esquemas referentes às etapas de execução do ensaio, auxiliando sua realização. Além disso, todas as instruções de uso avaliadas incluíam desenhos para o auxílio da interpretação dos resultados (positivo, negativo, inválido).

4.3 Análise da rotulagem das embalagens primárias dos testes rápidos de COVID-19 quanto ao cumprimento dos itens da RDC nº 36 de 2015 complementada pela RDC nº 270 de 2019

Os rótulos das embalagens primárias, que são aquelas que estão em contato direto com o produto final, foram analisadas seguindo a RDC 36/2015 complementada pela RDC 270/2019. Esta legislação, atribui 4 itens a serem seguidos por estes produtos para obtenção de registro e posterior comercialização no Brasil. Para análise dos resultados os itens da RDC, foram nomeados com o termo “item” e numerados sequencialmente de 1 a 4, como se observa na Tabela 2.

Tabela 2 - Análise dos itens das embalagens primárias dos testes rápidos (TRs) para diagnóstico *in vitro* da COVID-19 avaliados no período de abril a setembro de 2020 segundo a RDC 36/2015 complementada pela RDC 270/2019

Lista de verificação para embalagens primárias para produto para diagnóstico <i>in vitro</i> - RDC 36/2015 complementada pela RDC 270/2019	TR 01	TR 02	TR 03	TR 04	TR 05	TR 06	TR 07	TR 08	TR 09	TR 10	TR 11	TR 12	TR 13	TR 14	TR 15	TR 16	TR 17	TR 18	TR 19	TR 20
Língua portuguesa	não	sim	não	sim	não	sim	não													
Item 1	sim																			
Item 2	sim																			
Item 3	sim																			
Item 4	sim	não																		

Fonte: O autor, 2020.

Legenda: sim – item atendido, não – item não atendido.

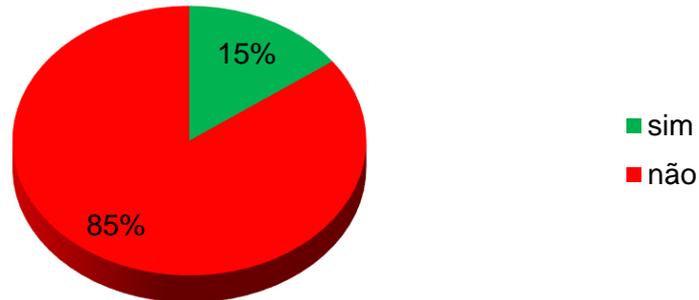
O parágrafo 2 do artigo 34 da legislação vigente referente aos itens que devem constar nos rótulos das embalagens primárias dos TRs analisados, são itens necessários para a identificação, armazenamento e rastreabilidade destes produtos (BRASIL, 2015; BRASIL, 2019).

4.3.1 Quanto ao uso da língua portuguesa

Ao analisar a rotulagem das embalagens primárias dos testes rápidos quanto ao uso da língua portuguesa, pode-se observar que apenas três dos vinte TRs ou 15% do total, atendeu a este critério. Esta norma é obrigatória por se tratar da língua oficial

do Brasil, país onde os produtos foram registrados para comercialização. Observar o Gráfico 6 e Tabela 2.

Gráfico 6 – Análise dos rótulos das embalagens primárias dos testes rápidos de COVID-19 quanto ao uso da língua portuguesa



Fonte: O autor, 2020.

4.3.2 Quanto ao atendimento aos itens da legislação

Dentre os vinte testes rápidos analisados neste trabalho, apenas o TR 20 não atendeu aos quatro itens exigidos pela legislação vigente. O item 4 não atendido por este TR, se refere à presença de informações sobre o correto armazenamento do produto. A presença desta informação é de extrema importância, visto que o armazenamento incorreto do produto pode interferir no desempenho e conseqüentemente, no resultado obtido. Observar o Gráfico 7 e Tabela 2.

Gráfico 7 – Análise das embalagens primárias dos testes rápidos de COVID-19 quanto aos itens avaliados no artigo 34 da RDC 36/2015 complementada pela RDC 270/2019

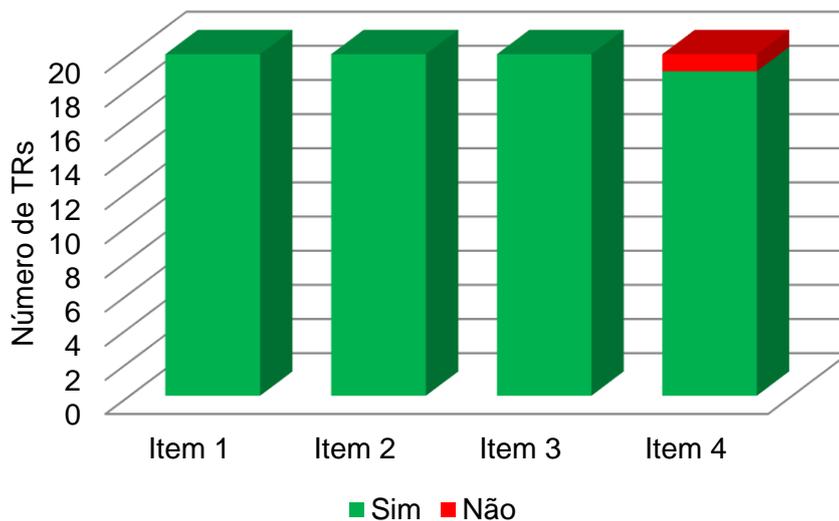


Fonte: O autor, 2020.

Dos quatro itens avaliados da legislação em questão, três (Item 1,2 e 3) ou 75% do total foram atendidos de forma completa pelos 20 TRs avaliados, estes itens se referem ao nome, lote e data de validade do produto, respectivamente (Gráfico 8 e Tabela 2).

O item 4 referente às informações sobre armazenamento foi atendido por 95% dos TRs. Entretanto, as informações necessárias para a identificação, como o nome do produto e rastreabilidade como o número de lote, estavam presentes em todas as embalagens primárias dos testes rápidos analisados (BRASIL, 2015; BRASIL, 2019).

Gráfico 8 – Análise dos itens de rotulagens primárias segundo a RDC 36/2015 complementada pela RDC 270/2019 em relação aos testes rápidos



Fonte: O autor, 2020.

4.4 Análise da rotulagem das embalagens secundárias dos testes rápidos de COVID-19 quanto ao cumprimento dos itens da RDC nº 36 de 2015 complementada pela RDC nº 270 de 2019

A rotulagem das embalagens secundárias dos testes rápidos para diagnóstico da COVID-19 foram analisadas considerando a legislação vigente. Os quinze itens que compõem o parágrafo 1 do artigo 34 desta RDC, foram nomeados com o termo “item” e numerados sequencialmente de 1 a 15 (Tabela 3). Do total de 15 itens avaliados, 2 (13%) não se aplicam aos testes rápidos analisados, por não serem

destinados ao público leigo (item 8) e nem de uso estéril (item 12) (BRASIL, 2015; BRASIL, 2019).

Os itens da legislação vigente avaliados, correspondentes às rotulagens das embalagens secundárias, definem itens necessários para a correta identificação do produto, como o nome comercial do produto, nome do fabricante, lote, data de validade, formas para entrar em contato com o responsável, temperatura de armazenamento, riscos biológicos ao usuário, dentre outros, e que, obrigatoriamente, precisam estar em português (BRASIL, 2015; BRASIL, 2019).

Tabela 3 - Análise dos itens das rotulagens das embalagens secundárias dos testes rápidos (TRs) para diagnóstico *in vitro* da COVID-19 segundo a legislação vigente

Lista de verificação para embalagens secundárias para produto para diagnóstico <i>in vitro</i> - RDC 36/2015 complementada pela RDC 270/2019	TR 01	TR 02	TR 03	TR 04	TR 05	TR 06	TR 07	TR 08	TR 09	TR 10	TR 11	TR 12	TR 13	TR 14	TR 15	TR 16	TR 17	TR 18	TR 19	TR 20
Língua portuguesa	não	sim	não	sim	não	sim	não	sim	sim	sim	sim	não	não	sim	sim	sim	não	não	sim	sim
Item 1	sim																			
Item 2	sim																			
Item 3	sim																			
Item 4	+/-	sim	sim	+/-	+/-	sim	não	sim	não	não	sim	sim								
Item 5	não	sim	sim	não	não	sim	não	sim	não	sim	sim	sim	não	sim	sim	sim	não	não	sim	sim
Item 6	não	sim	sim	não	não	sim	não	não	não	sim	não	não	sim	sim	sim	não	não	não	sim	sim
Item 7	sim	não																		
Item 9	sim																			
Item 10	sim																			
Item 11	sim	não																		
Item 13	sim	não	não	não	não	sim	não	sim	não	sim	não	sim	não	não	não	sim	não	não	não	não
Item 14	sim	não	não	sim	não															
Item 15	sim	sim	sim	+/-	+/-	sim	+/-	+/-	+/-	sim	+/-	sim	+/-	sim						

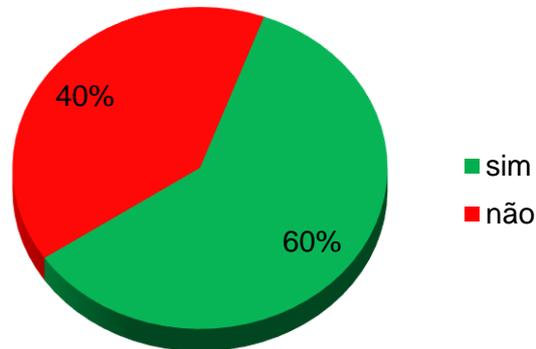
Fonte: O autor, 2020.

Legenda: sim – item atendido, não – item não atendido, +/- item atendido parcialmente.

4.4.1 Quanto ao uso da língua portuguesa

Dentre os testes rápidos analisados, 60% (12 TRs) apresentaram rótulos das embalagens secundárias em português e 40% (8 TRs) em inglês (Gráfico 9 e Tabela 3). Em um dos produtos analisados, a rotulagem secundária apresentava uma mistura de informações em inglês e português. O artigo 34 da RDC 36/2015 complementada pela RDC 270/2019 determina que as rotulagens dos produtos de saúde comercializados no Brasil, precisam utilizar a língua portuguesa por se tratar da língua oficial do país.

Gráfico 9 – Análise das embalagens secundárias dos testes rápidos de COVID-19 quanto ao uso da língua portuguesa



Fonte: O autor, 2020.

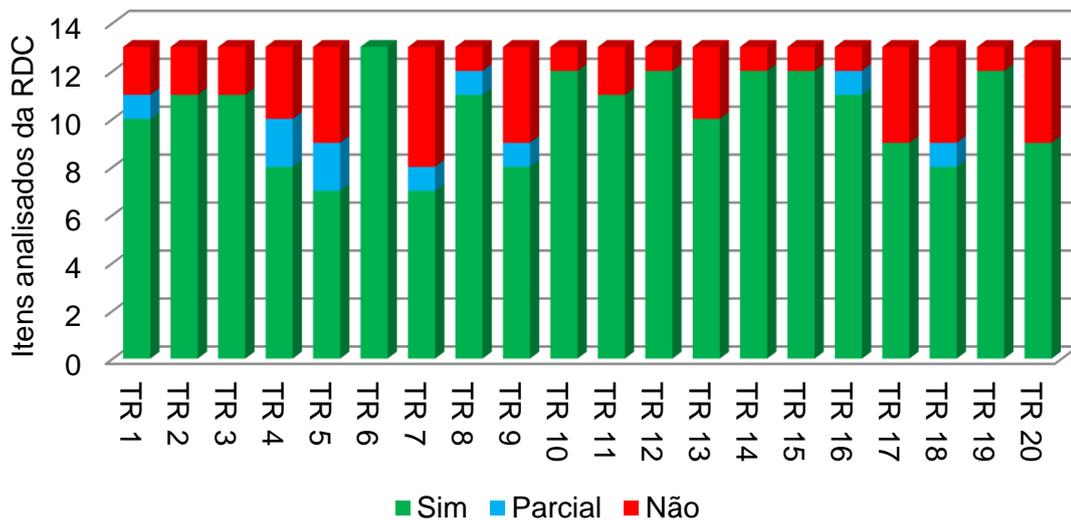
4.4.2 Quanto ao atendimento aos itens da legislação referentes às rotulagens das embalagens secundárias

Dentre as rotulagens secundárias dos testes rápidos analisados de acordo a RDC 36/2015 complementada pela RDC 270/2019, apenas o TR 6 atendeu a todos os itens exigidos. Do total de rótulos secundários avaliados 25% (TR 10, 12, 14, 15 e 19) atenderam a 92% dos itens aplicáveis aos testes rápidos estabelecidos pela RDC. Os itens não atendidos foram o item 6 (número de notificação, cadastro ou registro junto à ANVISA); ou o item 13 (alertas ou precauções a serem adotadas pelo usuário do produto).

Do total de rótulos secundários analisados, 10% (TR 8 e 16) atenderam a 85% da legislação vigente, exceto o item 6, inicialmente, não exigido para testes de COVID-19, devido à situação emergencial causada por esta doença.

O item 15 (presença da relação dos componentes que constituem o conjunto do produto, informando as respectivas quantidades) foi atendido parcialmente por estes 10% de produtos, devido à ausência da descrição de todos os componentes do produto, informando a quantidade de apenas alguns (Gráfico 10 e Tabela 3) (BRASIL, 2015; BRASIL, 2019).

Gráfico 10 – Análise das embalagens secundárias dos testes rápidos de COVID-19 quanto aos itens avaliados no artigo 34 da RDC 36/2015 complementada pela RDC 270/2019

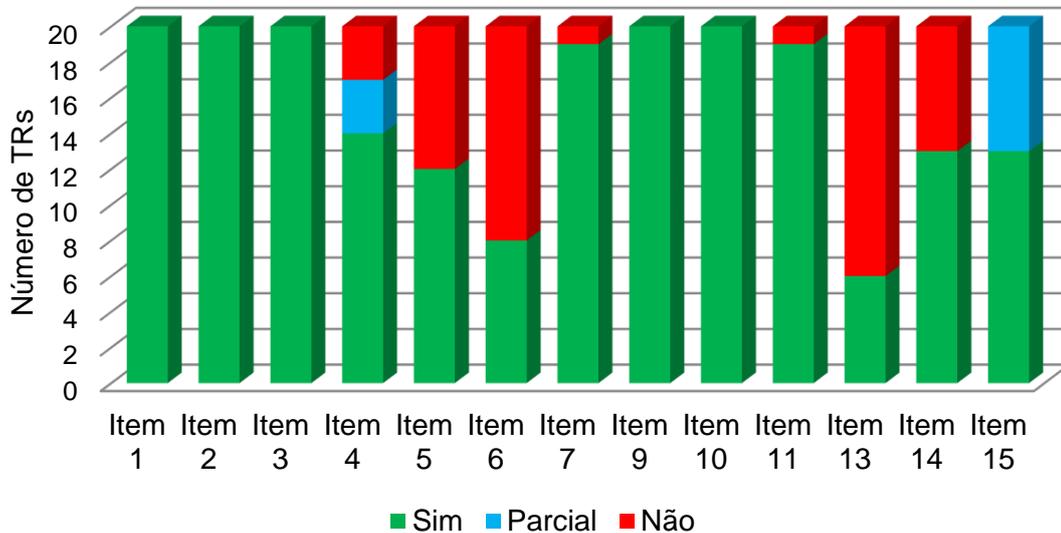


Fonte: O autor, 2020.

Dezenove (95%) rótulos de embalagens secundárias dos TRs analisados não atenderam em sua totalidade os itens estabelecidos pela legislação vigente. Entretanto, informações essenciais para a identificação do teste, como o nome técnico ou comercial; para a rastreabilidade do produto, como o nome do fabricante, lote e a data de validade, foram atendidas por todos os TRs analisados (BRASIL, 2015; BRASIL, 2019).

Cinco itens (itens 1, 2, 3, 9 e 10) foram atendidos em sua totalidade pelas rotulagens secundárias de todos os TRs. Dois itens analisados (item 7 e 11) não foram atendidos pelo TR 20. No entanto, dentre os itens não cumpridos pelo TR20, está o item 11, que obriga a indicação de condições de armazenamento do produto; sendo uma informação essencial, visto que o armazenamento incorreto do produto pode influenciar o seu funcionamento. O item 13 não foi atendido por 70% das rotulagens secundárias avaliadas, pois não incluíram na embalagem secundária informações sobre alertas ou precauções a serem adotadas pelo usuário do produto (Gráfico 11 e Tabela 3) (BRASIL, 2015; BRASIL, 2019).

Gráfico 11 – Análise dos itens do primeiro parágrafo do artigo 34 da RDC 36/2015 complementada pela RDC 270/2019 em relação ao número total de TR



Fonte: O autor, 2020.

É importante salientar que o artigo 31 da RDC 36/2015 complementada pela RDC 270/2019 exige rótulos com indicações claras sobre o fabricante e nome do produto, assim como informações que garantam a segurança do usuário e a eficácia do produto (BRASIL, 2015; BRASIL, 2019).

Nenhum dos testes rápidos avaliados atendeu na totalidade aos itens da RDC 36/2015 complementada pela RDC 270/2019 aplicáveis às instruções de uso. Um total de 95% dos rótulos das embalagens primárias apresentavam todos os itens aplicáveis aos testes rápidos. No que diz respeito às embalagens secundárias 95% dos produtos analisados não atenderam a todos os itens da legislação.

A ausência do cumprimento dos critérios estabelecidos pela legislação vigente podem sujeitar estes produtos a fiscalização sanitária, como determinado pela Lei nº 5.991/73, capítulo VII, que estabelece critérios para a realização de análise fiscal, um recurso utilizado em caso de denúncia de irregularidades de produtos para a saúde e realizado por laboratórios credenciados como o LSH do INCQS.

A emergência de saúde pública internacional relacionada ao SARS-CoV-2 e a necessidade de rápida disponibilidade destes produtos para diagnóstico da COVID-19 impôs condições extraordinárias e temporárias para fabricação, importação e aquisição de testes para diagnóstico da doença, estabelecidos na RDC nº 379/2020.

Os responsáveis legais por estes produtos não sofreram sanções referentes as discordâncias em relação aos itens da RDC 36/2015 complementada pela RDC 270/2019 devido ao estado de calamidade pública.

Com o fim da situação pandêmica causada pelo novo coronavírus, os responsáveis pelos produtos deverão realizar as devidas correções para se adequarem aos itens estabelecidos pela RDC 36/2015 complementada pela RDC 270/2019.

5 CONCLUSÕES

- As instruções de uso dos testes rápidos analisados, apesar de não terem atendido a todos os itens da RDC 36/2015 complementada pela RDC 270/2019, apresentaram as informações essenciais para a realização do ensaio e interpretação dos resultados.
- As embalagens primárias dos testes rápidos avaliados, em sua maioria, atenderam à todas os itens estabelecidos pela legislação vigente. Com a presença dos itens essenciais para a identificação e para a rastreabilidade do produto estavam presentes.
- As embalagens secundárias dos testes rápidos avaliados, em sua maioria, não atenderam a todos os itens estabelecidos pela RDC 36/2015 complementada pela RDC 270/2019. No entanto, assim como nas embalagens primárias, todas as informações essenciais para a identificação e para a rastreabilidade do produto foram contempladas.

REFERÊNCIAS

ABREU, M. M. V. **Produtos para diagnóstico de uso in vitro no Brasil: uma avaliação do cenário na ANVISA dos últimos cinco anos (2004-2008)**. 2009. 68f. Monografia (Especialização em Vigilância Sanitária) - Escola Nacional de Saúde Pública, Diretoria Regional de Brasília, Fundação Oswaldo Cruz, Brasília, 2009).

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (Brasil). **COVID-19: painel de produtos para diagnóstico**. Brasília: ANVISA, 2020d. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2020/covid-19-painel-de-produtos-para-diagnostico>. Acesso em: 11 dez. 2020d.

BHAVANA, V. *et al.* COVID-19: pathophysiology, treatment options, nanotechnology approaches, and research agenda to combating the SARS-CoV2 pandemic. **Life Sciences**, v. 261, p. 118336, 2020.

BOHN, M. K. *et al.* Pathophysiology of COVID-19: mechanisms underlying disease severity and progression. **Physiology**, v. 35, n. 5, p. 288–301, 2020.

BORGES, G. M.; CRESPO, C. D. Aspectos demográficos e socioeconômicos dos adultos brasileiros e a COVID-19: uma análise dos grupos de risco a partir da Pesquisa Nacional de Saúde, 2013. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 36, n. 10, 2020.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº 185 de 22 de outubro de 2001. Aprova o Regulamento Técnico que consta no anexo desta Resolução, que trata do registro, alteração, revalidação e cancelamento do registro de produtos médicos na Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA. **Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil**. Poder Executivo, Brasília, DF, 2001. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2001/rdc0185_22_10_2001.pdf. Acesso em: 11 dez. 2020.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº 206 de 17 de novembro de 2006. Estabelece Regulamento Técnico de Produtos para Diagnóstico de uso in vitro e seu Registro, Cadastramento, e suas alterações, revalidações e cancelamentos. **Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil**. Poder Executivo, Brasília, DF, de 20 de novembro de 2006, Seção nº 222.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº 36 de 26 de agosto de 2015. Dispõe sobre a classificação de risco, os regimes de controle de 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. **Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil**. Poder Executivo, Brasília, DF, de 27 de agosto de 2015, Seção 1, p.43.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº 211 de 22 de janeiro de 2018. Dispõe sobre o prazo de validade do registro de dispositivos médicos. **Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil**. Poder Executivo,

Brasília, DF, de 23 de janeiro de 2018, Seção 1, p. 20. Disponível em: https://www.in.gov.br/web/guest/materia/-/asset_publisher/Kujrw0TZC2Mb/content/id/2048579/do1-2018-01-23-resolucao-rdc-n-211-de-22-de-janeiro-de-2018-2048575. Acesso em: 11 dez. 2020.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº 270 de 28 de fevereiro de 2019. Dispõe sobre a migração do regime de cadastro para o regime de notificação dos dispositivos médicos de classe de risco I. **Diário Oficial da União**. Poder Executivo, Brasília, DF, 2019, Seção 1, p. 68. Disponível em: https://www.in.gov.br/materia/-/asset_publisher/Kujrw0TZC2Mb/content/id/65638625/do1-2019-03-01-resolucao-da-diretoria-colegiada-rdc-n-270-de-28-de-fevereiro-de-2019-65638448. Acesso em: 11 dez. 2020.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. 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. **Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil**. Poder Executivo, Brasília, DF, de 18 de março de 2020, Seção 1, p. 59. Disponível em: <https://www.in.gov.br/en/web/dou/-/resolucao-rdc-n-348-de-17-de-marco-de-2020-248564332>. Acesso em: 12 dez. 2020a.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº 379 de 30 de abril de 2020. Altera a Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 356, de 23 de março de 2020, que dispõe, de forma extraordinária e temporária, sobre os requisitos para a fabricação, importação e aquisição de dispositivos médicos identificados como prioritários para uso em serviços de saúde, em virtude da emergência de saúde pública internacional relacionada ao SARS-CoV-2. **Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil**. Poder Executivo, Brasília, DF, de 30 de abril de 2020, Seção 1, p. 90. Disponível em: <https://www.in.gov.br/en/web/dou/-/resolucao-rdc-n-379-de-30-de-abril-de-2020-254764712>. Acesso em: 12 dez. 2020b.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº 445 de 10 de dezembro de 2020. **Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil**. Define os critérios e os procedimentos extraordinários e temporários para obtenção da anuência excepcional para aplicação retroativa de ampliação de prazo de validade de produtos para diagnóstico in vitro registrados conforme as disposições da Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 348, de 17 de março de 2020. Poder Executivo, Brasília, DF, de 10 de dezembro de 2020c, Seção 1, p. 1-2.

BRASIL. Lei nº 5.991, de 17 de dezembro de 1973. Dispõe sobre o controle sanitário do comércio de drogas, medicamentos, insumos farmacêuticos e correlatos, e dá outras providências. **Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil**. Poder Executivo, Brasília, DF, 19 dez. 1973. Seção 1, p. 13049. Disponível em: http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/l5991.htm. Acesso em: 11 dez. 2020.

BRASIL. Lei nº 6.360, de 23 de setembro de 1976. Dispõe sobre a vigilância sanitária a que ficam sujeitos os medicamentos, as drogas, os insumos farmacêuticos e correlatos, cosméticos saneantes e outros produtos, e dá outras providências. **Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil**. Poder Executivo, Brasília, DF, 24 set.1976. seção 1, p. 12647. Disponível em: http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/l6360.htm. Acesso em: 10 dez. 2020.

BRASIL. Lei nº 6.437, de 20 de agosto de 1977. Configura infrações à legislação sanitária federal, estabelece as sanções respectivas, e dá outras providências. **Base Legislação da Presidência da República**. Disponível em: <https://legislacao.presidencia.gov.br/atos/?tipo=LEI&numero=6437&ano=1977&ato=4ado3ZE9UNnRVT7ca>. Acesso em: 10 Dez. 2020.

BRASIL. Lei nº 8.080, de 19 de setembro de 1990. Dispõe sobre as condições para a promoção, proteção e recuperação da saúde, a organização e o funcionamento dos serviços correspondentes e dá outras providências. **Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil**. Brasília, 1990. Disponível em: http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/l8080.htm. Acesso em: 10 dez. 2020.

BRASIL. Portaria SVS nº 08 de 23 de janeiro de 1996. Dispõe sobre o registro de produtos para diagnóstico de uso in vitro na Secretaria de Vigilância Sanitária. **Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil**. Brasília, 1996.

BRASIL. Lei nº 9.782 de 26 de janeiro de 1999. Define o Sistema Nacional de Vigilância Sanitária, cria a Agência Nacional de Vigilância Sanitária, e dá outras providências. **Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil**. Brasília, 1999. Disponível em: http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/L9782.htm. Acesso em: 10 dez. 2020.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Linha do tempo coronavírus**. MS, 2020. Disponível em: <https://coronavirus.saude.gov.br/linha-do-tempo/#dez2019>. Acesso em: 12 Dez. 2020e.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Perguntas e respostas**. Brasília: MS, 2020. Disponível em: <https://coronavirus.saude.gov.br/index.php/perguntas-e-respostas>. Acesso em: 13 dez. 2020f.

BRASIL. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. **Diretrizes para diagnóstico e tratamento da COVID-19 (MS)**. Brasília: SCTIE, 2020h. Disponível em: <https://portaldeboaspraticas.iff.fiocruz.br/atencao-mulher/diretrizes-para-diagnostico-e-tratamento-da-covid-19-ms/>. Acesso em: 15 dez. 2020h.

CDC. Centers for Disease Control and Prevention. **CDC 2019-Novel Coronavirus (2019-nCoV) Real-Time RT-PCR Diagnostic Panel**. Atlanta: CDC, 2020.

CEVIK, M.; BAMFORD, C.G.G.; HO, A. COVID-19 pandemic—a focused review for clinicians. **Clinical Microbiology and Infection**, v. 26, n. 7, p. 842–847, 2020.

CHIA, W. N. *et al.* Serological differentiation between COVID-19 and SARS infections. **Emerging Microbes & Infections**, v. 9, n. 1, p. 1497–1505, 2020.

CONSELHO NACIONAL DE SECRETÁRIOS DE SAÚDE (Brasil). **Nota técnica - Testes diagnósticos para a identificação do vírus SARS-CoV-2 e para o diagnóstico da COVID -19**. Brasília: CONASS, 2020.

COSTA, E. A. Vigilância Sanitária: saúde e cidadania. *In*: CAMPOS, F. E. de; WERNECK, G. A. F.; TONON, L. M. (org.). **Cadernos de saúde: vigilância sanitária**. Belo Horizonte. MG. COOPMED, 2001. 129 p.

COSTA, E. A.; ROZENFELD, S. Constituição da vigilância sanitária no Brasil. *In*: ROZENFELD, S. (org.). **Fundamentos da vigilância sanitária**. Rio de Janeiro: Ed. Fiocruz, 2000. p. 15-40.

DHAMA, K. *et al.* An update on SARS-CoV-2/COVID-19 with particular reference to its clinical pathology, pathogenesis, immunopathology and mitigation strategies. **Travel Medicine and Infectious Disease**, v. 37, p. 101755, 2020.

ESPEJO, A. P. *et al.* Review of Current Advances in Serologic Testing for COVID-19. **American Journal of Clinical Pathology**, v. 154, n. 3, p. 293–304, 2020.

GUARNER, J. Three Emerging Coronaviruses in Two Decades. **American Journal of Clinical Pathology**, v. 153, n. 4, p. 420–421, 2020.

IMPERIAL COLLEGE LONDON. **Brazil COVID-19 report**. Disponível em: <https://mrc-ide.github.io/global-lmic-reports/BRA/>. Acesso em: 10 Fev. 2021.

INSTITUTO NACIONAL DE CONTROLE DE QUALIDADE EM SAÚDE (Brasil). **Manual de coleta de amostras de produtos sujeitos à vigilância sanitária**. Rio de Janeiro: INCQS/Fiocruz, 2020g. Disponível em: https://www.incqs.fiocruz.br/index.php?option=com_content&view=article&id=1095. Acesso em: 14 Dez. 2020g.

INSTITUTO NACIONAL DE CONTROLE DE QUALIDADE EM SAÚDE (Brasil). **POP 65.3420.016: registros dos ensaios realizados pelo Laboratório de Sangue e Hemoderivados**. Ver. 5. Rio de Janeiro: INCQS, 2012. p. 5-14.

JOHNS HOPKINS UNIVERSITY. School of Medicine. **COVID-19 Map**. Johns Hopkins Coronavirus Resource Center, 2021. Disponível em: <https://coronavirus.jhu.edu/map.html>. Acesso em: 15 Fev. 2021.

KIRTIPAL, N.; BHARADWAJ, S.; KANG, S. G. From SARS to SARS-CoV-2, insights on structure, pathogenicity and immunity aspects of pandemic human coronaviruses. **Infection, Genetics and Evolution**, v. 85, p. 104502, 2020.

KOCZULA, K. M.; GALLOTTA, A. Lateral flow assays. **Essays in Biochemistry**, v. 60, n. 1, p. 111–120, 2016.

- KUMAR, M.; AL KHODOR, S. Pathophysiology and treatment strategies for COVID-19. **Journal of Translational Medicine**, v. 18, n. 1, 2020.
- LAI, C-C. *et al.* Extra-respiratory manifestations of COVID-19. **International Journal of Antimicrobial Agents**, v. 56, n. 2, p. 106024, 2020.
- LEE, S. *et al.* Asymptomatic carriage and transmission of SARS-CoV-2: What do we know? **Canadian Journal of Anesthesia/Journal canadien d'anesthésie**, v. 67, n. 10, p. 1424–1430, 2020.
- LI, C. *et al.* Laboratory diagnosis of coronavirus disease-2019 (COVID-19). **Clinica Chimica Acta**, v. 510, p. 35–46, 2020.
- LOBO, A. P. *et al.* COVID-19 epidemic in Brazil: Where are we at? **International Journal of Infectious Diseases**, v. 97, p. 382–385, 2020.
- LOTFI, M.; HAMBLIN, M. R.; REZAEI, N. COVID-19: Transmission, prevention, and potential therapeutic opportunities. **Clinica Chimica Acta**, v. 508, p. 254–266, 2020.
- NAQVI, A. A. T. *et al.* Insights into SARS-CoV-2 genome, structure, evolution, pathogenesis and therapies: Structural genomics approach. **Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease**, v. 1866, n. 10, p. 165878, 2020.
- O'KENNEDY, R.; MURPHY, C. **Immunoassays: development, applications and future trends**. Singapore: Jenny Stanford Publishing, 2017.
- PASCARELLA, G. *et al.* COVID-19 diagnosis and management: a comprehensive review. **Journal of Internal Medicine**, v. 288, n. 2, p. 192–206, 2020.
- PATEL, K. P. *et al.* Transmission of SARS-CoV-2: an update of current literature. **European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases**, v. 39, n. 11, p. 2005–2011, 2020.
- PEIRLINCK, M. *et al.* Outbreak dynamics of COVID-19 in China and the United States. **Biomechanics and modeling in mechanobiology**, v. 19, n. 6, p. 2179–2193, 2020.
- POLAND, G. A.; OVSYANNIKOVA, I. G.; KENNEDY, R. B. SARS-CoV-2 immunity: review and applications to phase 3 vaccine candidates. **The Lancet**, v. 396, n. 10262, p. 1595–1606, 2020.
- SALZBERGER, B. *et al.* Epidemiologie von SARS-CoV-2-Infektion und COVID-19. **Der Internist**, v. 61, n. 8, p. 782–788, 2020.
- SHEERVALILOU, R. *et al.* COVID-19 under spotlight: A close look at the origin, transmission, diagnosis, and treatment of the 2019-nCoV disease. **Journal of Cellular Physiology**, v. 235, n. 12, p. 8873–8924, 2020.

SONG, Y. *et al.* COVID-19 treatment: close to a cure? A rapid review of pharmacotherapies for the novel coronavirus (SARS-CoV-2). **International Journal of Antimicrobial Agents**, v. 56, n. 2, p. 106080, 2020.

TOUMA, M. COVID-19: molecular diagnostics overview. **Journal of Molecular Medicine**, v. 98, n. 7, p. 947–954, 2020.

UEKI, H. *et al.* Effectiveness of Face Masks in Preventing Airborne Transmission of SARS-CoV-2. **mSphere**, v. 5, n. 5, 2020.

VICECONTE, G; PETROSILLO, N. COVID-19 R0: Magic number or conundrum? **Infectious disease reports**, v. 12, n. 1, p.8516, 2020.

ZALZALA, H.H. Diagnosis of COVID-19: facts and challenges. **New Microbes and New Infections**, v. 38, p. 100761, 2020.

WANG, C. *et al.* Chemiluminescent Immunoassay and its Applications. **Chinese Journal of Analytical Chemistry**, v. 40, n. 1, p. 3–10, 2012.

YAO, H. *et al.* Molecular Architecture of the SARS-CoV-2 Virus. **Cell**, v. 183, n. 3, p. 730-738.e13, 2020.

APÊNDICE A – Tabela 4 – Dados dos testes rápidos selecionados para o estudo de acordo com a metodologia, procedência do produto, resultado da análise e tipo de registro

Identificação do produto	TR 01	TR02	TR 03	TR 04	TR 05	TR 06	TR 07	TR 08	TR 09	TR 10	TR11	TR 12	TR 13	TR 14	TR 15	TR 16	TR 17	TR 18	TR 19	TR 20
Procedência do produto	Import	Nac	Import	Nac.	Import															
Tipo de registro	Emerg	Padr.	Padr.	Emerg	Padr.	Emerg	Padr.	Emerg	Emerg	Emerg	Padr.	Padr.	Emerg	Padr.	Padr.	Emerg	Padr.	Emerg	Padr.	Emerg

Fonte: O autor, 2020.

Legenda: Import – o produto foi importado. Nac. – o produto é de procedência nacional. Emerg – o registro solicitado junto à ANVISA é do tipo emergencial (validade de um ano). Padr. – o registro solicitado junto à ANVISA é o tipo padrão (validade de dez anos).