

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

Renata Malachini Maia

**TESTES MOLECULARES PARA O DIAGNÓSTICO DA COVID-19: AVALIAÇÃO
DAS INSTRUÇÕES DE USO SEGUNDO A RDC N° 36/2015**

Rio de Janeiro

2022

Renata Malachini Maia

TESTES MOLECULARES PARA O DIAGNÓSTICO DA COVID-19: AVALIAÇÃO DAS
INSTRUÇÕES DE USO SEGUNDO A RDC Nº 36/2015

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 a obtenção do título de Especialista por ter concluído o Curso de Residência Multiprofissional em Saúde na Área de Vigilância Sanitária com Ênfase na Qualidade de Produtos, Ambientes e Serviços.

Tutora: Marisa Coelho Adati
Preceptora: Helena C. B. G. Borges

Rio de Janeiro

2022

Catálogo na Fonte
Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde
Biblioteca

Maia, Renata

Testes moleculares para o diagnóstico da COVID-19: avaliação das instruções de uso segundo a RDC N°36/2015. / Renata Maia. - Rio de Janeiro: INCQS/FIOCRUZ, 2022.

69 f. : 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, 2022.

Tutor: Marisa Coelho Adati.

Preceptora: Helena Cristina Balthazar Guedes Borges.

Bibliografia: Inclui Bibliografias.

1. COVID-19. 2. Testes moleculares. 3. swab nasofaríngeo. 4. VTM. I. Título.

Molecular tests for the diagnosis of COVID-19: evaluation of instructions for use according to RDC N°36/2015.

Renata Malachini Maia

TESTES MOLECULARES PARA O DIAGNÓSTICO DA COVID-19: AVALIAÇÃO DAS
INSTRUÇÕES DE USO SEGUNDO A RDC Nº36/2015

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 a obtenção do título de Especialista por ter concluído o Curso de Residência Multiprofissional em Saúde na Área de Vigilância Sanitária com Ênfase na Qualidade de Produtos, Ambientes e Serviços.

Aprovada em: 24/02/2022

BANCA EXAMINADORA

Dra. Renata Faria de Carvalho

Instituto Nacional em Controle de Qualidade em Saúde

MSc. Sabrina Alberti Nóbrega de Oliveira

Instituto Nacional em Controle de Qualidade em Saúde

MSc. Jarbas Emílio dos Santos

Instituto Nacional em Controle de Qualidade em Saúde

Dra. Helena Cristina Balthazar Guedes Borges – Orientadora

Instituto Nacional em Controle de Qualidade em Saúde

Dra. Marisa Coelho Adati - Tutora

Instituto Nacional em Controle de Qualidade em Saúde

Dedico este trabalho à minha família, as minhas tutora e preceptora, e aos profissionais que
contribuíram para o seu desenvolvimento.

AGRADECIMENTOS

Inicialmente gostaria de agradecer a minha tutora Marisa Coelho Adati e a minha preceptora Helena Cristina Balthazar Guedes Borges, pelos exemplos de profissionais de excelência, por toda a atenção, paciência e suporte durante esse tempo de trabalho juntas. Agradeço pelos ricos ensinamentos e contribuição para a realização deste trabalho.

Aos profissionais do Laboratório de Sangue e Hemoderivados do INCQS, por todo o aprendizado, troca de experiências, amizade e contribuição para que esse trabalho fosse desenvolvido.

À minha família por todo o apoio, companheirismo e suporte para o cumprimento de mais essa etapa na minha vida.

À coordenação de pós-graduação em Vigilância Sanitária por toda a atenção, cuidado e paciência para resolver possíveis pendências.

Aos professores do INCQS pelos ensinamentos adquiridos.

Aos colegas de residência pela amizade e companheirismo durante este período.

Ao INCQS por ser minha segunda casa nesses últimos dois anos e pela oportunidade de realizar este curso.

À banca examinadora por aceitar o convite e contribuir com o trabalho.

Sonhos determinam o que você quer.
Ação determina o que você conquista.
Aldo Novak

RESUMO

Em 2020, a Organização Mundial da Saúde (OMS) 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. O diagnóstico da doença é realizado através das metodologias dos tipos molecular e sorológica. Atualmente, os testes moleculares são considerados padrão-ouro para o diagnóstico da doença. O uso de meio de transporte viral (VTM) é comumente utilizado para preservação da amostra de *swab* após coleta de material biológico para técnicas moleculares. No Brasil, a RDC N° 36/2015 (Resolução da Diretoria Colegiada) dispõe entre outros aspectos, sobre registro, rotulagem e instrução de uso de produtos para diagnóstico *in vitro* reguladas pela da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). O objetivo desse trabalho foi avaliar o cumprimento dos requisitos nas instruções de uso preconizados na RDC N° 36/2015 e avaliar o uso de meio de transporte viral (VTM) na preservação de partículas virais em *swab* nasofaríngeo, para realização de testes moleculares para COVID-19 recebidos para análise no Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde (INCQS) no período de maio a de dezembro de 2020. Foram selecionados um total de 16 produtos. Os dados obtidos foram confrontados com o Artigo 35° da referida legislação para posterior análise crítica. Foi observado que apesar da ausência de algumas informações solicitadas nessa Resolução, nenhuma foi limitante para a execução dos procedimentos de ensaio e interpretação dos resultados. Não houve diferença em relação ao desempenho entre os produtos que preconizam o uso de VTM e os que não preconizam ou não informaram. O controle da qualidade dos testes para diagnóstico da COVID-19 configura importante ação de vigilância sanitária.

Palavras-chave: COVID-19, testes moleculares, *swab* nasofaríngeo, VTM.

ABSTRACT

In 2020, the World Health Organization (WHO) 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 health system collapse and reduce the number of deaths. COVID-19 is caused by new coronavirus (SARS-CoV-2), and transmission occurs through contact with droplets contaminated by the virus. Disease diagnosis is carried out through molecular and serological methods. Molecular tests are considered the gold standard in laboratories and have greater diagnostic sensitivity and specificity compared to other methodologies, such as serological tests. The use of viral transport medium (VTM) is commonly used to preserve swab sample after collection of biological material. In Brazil, importation and national manufacture of in vitro diagnostic products are regulated by Resolution of the Collegiate Board (RDC) N° 36/2015 of the National Health Surveillance Agency (ANVISA), which provides, among other aspects, for registration, labeling and use instruction of these products. The aim of this work was evaluate the compliance with requirements for instructions for use recommended in RDC received at the National Institute for Quality Control in Health (INCQS), from May to December 2020. A total of 16 products were selected. Data obtained were compared with Article 35° of the aforementioned legislation for further critical analysis. It was observed that despite the absence of some information requested in this Resolution, none was limiting for test procedures execution and results interpretation. There was no difference of performance between products that advocate VTM use and those that do not or did not inform. Quality control of diagnosis tests of COVID-19 is an important health surveillance action.

Keywords: COVID-19, molecular tests, nasopharyngeal *swab*, VTM.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 - Semelhança do novo coronavírus com coronavírus de morcego, pangolin; vírus SARS; vírus MERS e coronavírus do resfriado comum.	17
Figura 2 - Representação esquemática da estrutura do SARS-CoV-2.	18
Figura 3 - Replicação viral do SARS-CoV-2.	20
Figura 4 – Origem e modos de transmissão da COVID-19.	22
Figura 5 - Características clínicas da COVID-19.	25
Figura 6 - Distribuição global de casos de COVID-19.....	29
Figura 7 - Número de casos novos e óbitos causados por COVID-19 no Brasil por data de notificação.	30
Figura 8 – Método ideal de testagem de acordo com o período de início dos sintomas.	31
Figura 9 - Diagrama de um teste rápido de antígeno.	32
Figura 10 - Detecção de ácido nucleico para diagnóstico de SARS-CoV-2.	33
Figura 11 – Coleta com <i>swab</i> nasofaríngeo e meio de transporte viral.	34
Quadro 1- Itens contidos no Artigo 35º da RDC Nº 36/2015 referente as instruções de uso...44	
Gráfico 1 - Análise das instruções de uso quanto ao uso da língua portuguesa.	47
Gráfico 2 – Análise dos itens da RDC Nº 36/2015 Artigo 35º por produto.	48
Gráfico 3 - Análise das instruções de uso dos testes moleculares para COVID-19 quanto aos itens avaliados no Artigo 35º da RDC Nº 36/2015.	49

Quadro 2 - Quantitativo de produtos que não cumpriram ou cumpriram parcialmente os itens do Artigo 35º da RDC Nº 36/2015.	49
Quadro 3 - Informações contidas nas IU de uso analisadas quanto ao armazenamento das amostras após coleta, uso de VTM e desempenho do produto.	52
Gráfico 4 - Utilização de meio de transporte viral nas IU dos testes moleculares.	53
Gráfico 5 - Desempenho dos testes moleculares analisados.	54

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Quantitativo de produtos selecionados referentes ao período de maio a dezembro de 2020.	46
Tabela 2 – Itens considerados não aplicáveis aos testes moleculares analisados.	47
Tabela 3 – Quantitativo dos produtos analisados quanto ao uso de VTM e o desempenho obtido.	55

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
BPF	Boas Práticas de Fabricação
CoV	Coronavírus
COVID-19	<i>Coronavirus disease 2019</i>
Ct	Limiar de ciclo
ECMO	Oxigenação por membrana extracorpórea
ERGIC	Compartimento intermediário do retículo endoplasmático-Golgi
EUA	Estados Unidos da América
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
HE	Hemaglutinina-esterase
IgA	Imunoglobulina do tipo A
IgM	Imunoglobulina do tipo M
IgG	Imunoglobulina do tipo G
IU	Instruções de uso
LSH	Laboratório de Sangue e Hemoderivados
MERS-COV	Síndrome Respiratória do Oriente Médio
NAAT	Teste de Amplificação de Ácido Nucléico
OMS	Organização Mundial de Saúde
ORF	Fase de leitura aberta
kDa	Kilodalton
RT-qPCR	Reação em cadeia da polimerase com transcriptase reversa em tempo real
RDC	Resolução da Diretoria Colegiada
RNA	Ácido ribonucleico
TC	Tomografia computadorizada
UTI	Unidade de Terapia Intensiva
SARS-COV	Síndrome Respiratória Aguda Grave
VTM	Meio de transporte viral

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	16
1.1 Histórico da COVID-19 e situação atual	16
1.2 Estrutura viral	17
1.3 Replicação viral	19
1.4 Transmissão	20
1.4.1 Transmissão nosocomial	23
1.4.2 Transmissão materna	24
1.5 Manifestações clínicas	24
1.6 Tratamento e prevenção	26
1.7 Epidemiologia	28
1.7.1 Panorama mundial	28
1.7.2 Situação atual no Brasil	29
1.8 Diagnóstico	30
1.8.1 Teste para detecção de anticorpos	31
1.8.2 Teste rápido imunocromatográfico para pesquisa de antígeno viral	32
1.8.3 Reação em cadeia da polimerase (RT-PCR)	32
1.9 Vigilância Sanitária de produtos para diagnóstico <i>in vitro</i> no Brasil	37
1.10 Análise dos produtos para diagnóstico molecular da COVID-19	38
1.11 Justificativa	40
2 OBJETIVOS	41
2.1 Objetivo geral	41
2.2 Objetivos específicos	41
3 METODOLOGIA	42
3.1 Identificação e seleção dos testes moleculares para diagnóstico da COVID-19 avaliados no LSH	42
3.2 Análise das instruções de uso dos testes moleculares, em atendimento aos itens definidos pela RDC N° 36/2015	43
3.3 Análise das condições de armazenamento das amostras e uso de meio de transporte viral (VTM)	45
3.4 Análise do desempenho dos produtos (sensibilidade e especificidade)	45
3.5 Análise do desempenho dos produtos em relação ao uso ou não de VTM	45

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO	46
4.1 Análise da instrução de uso dos testes moleculares destinados ao diagnóstico da COVID-19	46
4.1.1 Quanto ao uso da língua portuguesa	46
4.1.2 Quanto ao atendimento aos itens da legislação	47
4.1.3 Quanto ao armazenamento das amostras e uso de meio de transporte viral.....	51
4.2 Quanto ao desempenho dos produtos (sensibilidade e especificidade)	53
4.2.1 Quanto ao desempenho dos produtos em relação ao uso ou não de VTM	54
5 CONCLUSÕES	58
6 PERSPECTIVAS	59
REFERÊNCIAS	60
APENDICE A	70
APÊNDICE B	72

1 INTRODUÇÃO

1.1 Histórico da COVID-19 e situação atual

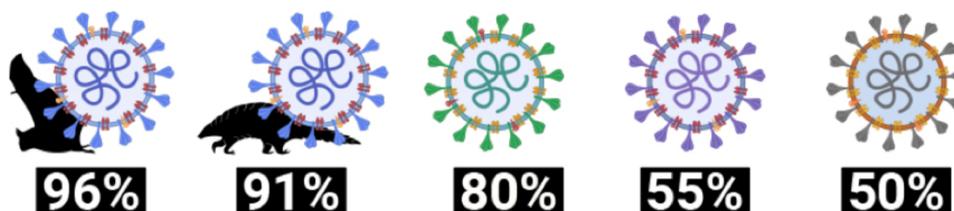
A palavra coronavírus (CoV) é derivada da palavra “corona” que significa “coroa” em latim. O CoV foi descoberto durante a década de 1960. O grupo de estudo sobre o coronavírus sob o Comitê Internacional de Taxonomia Viral usou o princípio da genômica comparativa para avaliar e particionar as proteínas replicativas em fases de leitura abertas (ORF) para identificar os fatores que diferenciam CoV em diferentes classificações de clados. Os coronavírus são a segunda principal causa de resfriado comum, após os rinovírus. São responsáveis por uma série de infecções do trato respiratório humano, que variam de resfriado leve a síndrome de dificuldade respiratória grave. Atualmente, cerca de sete coronavírus já foram descritos (HCoVs): HCoV-229E, HCoV-OC43, HCoV-NL63, HCoV-HKU1, SARS-COV (síndrome respiratória aguda grave), MERS-COV (síndrome respiratória do Oriente Médio) e mais recente, novo coronavírus, que no início foi temporariamente nomeado 2019-nCoV e, posteriormente em 11 de fevereiro de 2020, denominado de SARS-CoV-2. Os tipos mais graves que resultaram em pandemias em grande escala no passado são a SARS (em 2002–2003) e a MERS (em 2012). O novo coronavírus é responsável por causar a doença COVID-19 (OPAS, 2022), considerada uma ameaça emergente à saúde global (UMAKANTHAN et al., 2020).

A Organização Mundial de Saúde (OMS) foi alertada em 31 de dezembro de 2019, sobre diversos casos de pneumonia na cidade de Wuhan, província de Hubei, na República Popular da China. No dia 07 de janeiro de 2020, as autoridades chinesas confirmaram o surgimento de uma nova cepa de coronavírus (CoV), que não havia sido antes identificada em seres humanos (OPAS, 2022). A epidemia de COVID-19, desde então, se espalhou rapidamente para a Tailândia, Japão, Coreia do Sul, Cingapura e Irã nos primeiros meses. Isso foi seguido por uma ampla disseminação viral em todo o mundo, incluindo Espanha, Itália, Estados Unidos da América (EUA), Emirados Árabes Unidos e Reino Unido, fato que levou a OMS declarar o surto de COVID-19 como uma pandemia. Em 6 de maio de 2020, surtos e infecções esporádicas em humanos resultaram em 3.732.046 casos confirmados e 261.517 mortes (UMAKANTHAN et al., 2020). Atualmente, o mundo conta com um total de 298.915.721 milhões de casos e 5.469.303 milhões de mortes registradas. O Brasil registrou nos primeiros dias de

janeiro de 2022, um total de 22.351.104 de casos e 619.513 mortes, ocupando terceiro lugar no ranking mundial, apenas atrás dos EUA e Índia em número de casos e óbitos (OMS, 2022).

Acredita-se que a atual pandemia de COVID-19, tenha surgido de um hospedeiro animal. A COVID-19 é causada pelo vírus SARS-CoV-2, cujo genoma compartilha 96% de semelhança com o betacoronavírus isolado de um morcego em 2013 (RaTG13). A sequência do domínio de ligação ao receptor do SARS-CoV-2, que é fundamental para a infecção do hospedeiro, também compartilha uma semelhança de alta sequência com o betacoronavírus isolado de um pangolim malaio. Observaram que 5 dos aminoácidos compartilhados exclusivamente entre SARS-CoV-2 e pangolin-CoV ocorrem nos principais locais envolvidos na ligação ao hospedeiro. Portanto, especula-se que o SARS-CoV-2 se originou em morcegos e passou por vários eventos de recombinação à medida que migrava para outros mamíferos (Figura 1) (SALIAN et al., 2021).

Figura 1 - Semelhança do novo coronavírus com coronavírus de morcego; pangolin; vírus SARS; vírus MERS e coronavírus do resfriado comum.



Fonte: WEIZMANN BRASIL, 2022.

1.2 Estrutura viral

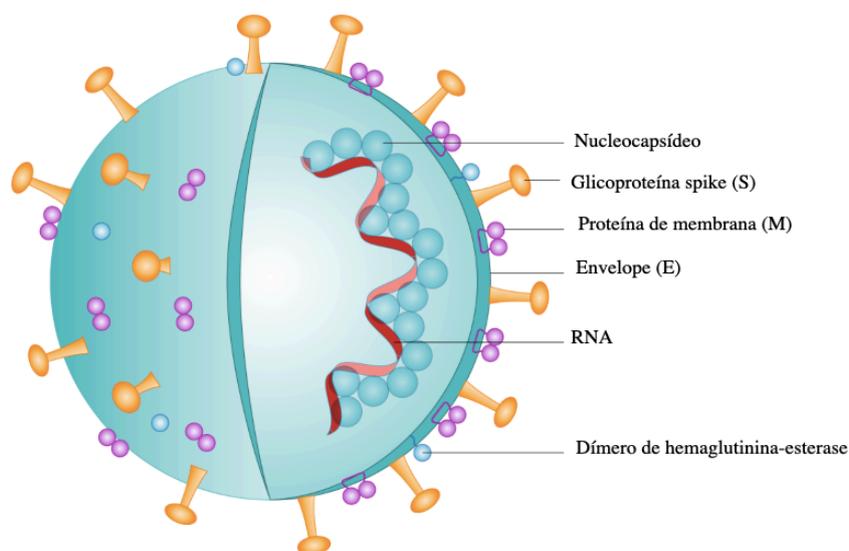
CoV são vírus de RNA da subfamília *Coronavirinae*. Eles pertencem à família *Coronaviridae* e à ordem *Nidovirales* (nido em latim para 'ninho'). A ordem *Nidovirales* é composta pelas famílias *Coronaviridae*, *Arteriviridae*, *Mesovirididae* e *Roniviridae*. As características dos *Nidovirales* são as seguintes: (1) contêm genomas muito grandes para vírus de RNA, (2) são altamente replicativos devido à organização genômica conservada, (3) exibem várias atividades enzimáticas únicas e (4) têm extensa mudança de matriz de leitura ribossomal devido à expressão de vários genes não estruturais. A família *Coronaviridae* possui duas subfamílias: *Coronavirinae* e

Torovirinae. A subfamília *Coronavirinae* consiste em 4 gêneros alfa CoV, beta CoV, gama CoV e delta CoV com base na estrutura genômica (UMAKANTHAN et al. 2020).

Os CoV são vírus de RNA de fita única positivos com envelope, tendo os maiores genomas de RNA viral conhecidos, de 8,4 – 12 kDa de tamanho. Os genomas virais são compostos pelos terminais 5' e 3'. O terminal 5' constitui uma parte importante do genoma e contém quadros de leitura abertos, que codificam proteínas responsáveis pela replicação viral. O terminal 3' contém as cinco proteínas estruturais, a saber, a proteína *spike* (S), a proteína de membrana (M), a proteína do nucleocapsídeo (N), a proteína do envelope (E) e a proteína hemaglutinina-esterase (HE) (Figura 2). A proteína S medeia uma ligação e fusão entre o vírus e a membrana da célula hospedeira e também entre as células infectadas e as células não infectadas adjacentes. Eles são os principais indutores de anticorpos neutralizantes em uma vacina (UMAKANTHAN et al. 2020).

A proteína N forma complexos de RNA que auxiliam na transcrição e montagem do vírus. A proteína M é a proteína estrutural mais abundante e também define a forma do envelope viral. A proteína E é a mais enigmática e a menor das principais proteínas estruturais, que é altamente expressa dentro da célula infectada durante o ciclo de replicação viral. A proteína HE é responsável pela ligação ao receptor e especificidade do hospedeiro (UMAKANTHAN et al., 2020).

Figura 2 - Representação esquemática da estrutura do SARS-CoV-2.



Fonte: Adaptado de: FLORINDO et al. 2020.

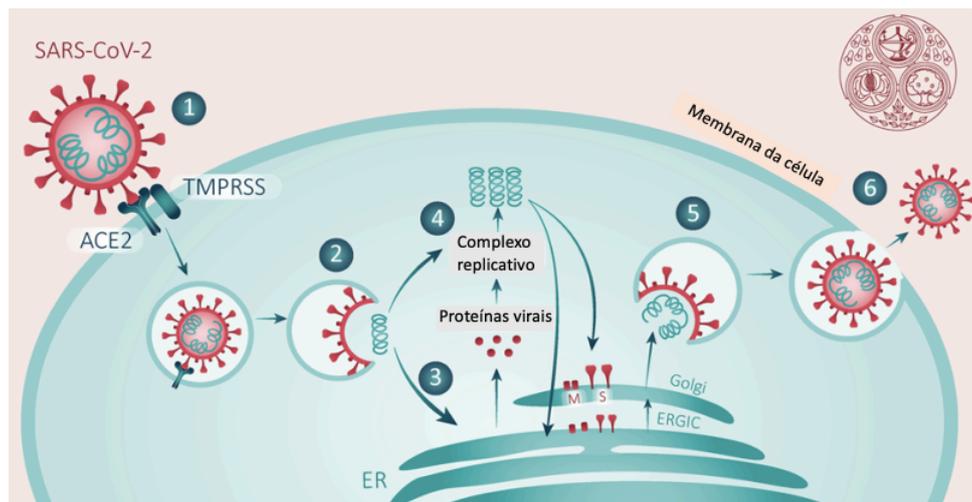
1.3 Replicação viral

Após a ligação ao receptor, o vírus deve acessar o citoplasma da célula. Ocorre clivagem proteolítica dependente de ácido da proteína S por uma catepsina, TMPRSS2, seguida pela fusão das membranas viral e celular. A clivagem da proteína S ocorre em dois sítios dentro da porção S2 da proteína, com a primeira clivagem para separar o domínio de ligação ao receptor e os domínios de fusão da proteína S e a segunda para expor o peptídeo de fusão (clivagem em S2) (V'KOVSKI et al. 2021).

A fusão geralmente ocorre dentro de endossomas acidificados, mas alguns coronavírus podem se fundir na membrana plasmática. Em seguida, o gene da replicase viral, consiste em duas fases de leitura abertas que codificam duas poliproteínas, pp1a e pp1ab. Essas poliproteínas contêm todas as proteínas não estruturais do vírus que são essenciais para a replicação intracelular. As poliproteínas são clivadas para formar proteínas individuais por proteases, incluindo uma ou duas proteases semelhantes a papaína e uma protease do tipo serina, a principal protease (M). Muitos dessas proteínas se montam no complexo replicase-transcriptase que replica o RNA viral (WARD et al., 2020).

Após a replicação e a síntese de RNA viral, as proteínas estruturais virais S, E e M são traduzidas e inseridas no retículo endoplasmático (RE). Essas proteínas movem-se para o compartimento intermediário do retículo endoplasmático-Golgi (ERGIC), onde os genomas virais encapsidados pela proteína N brotam nas membranas do ERGIC contendo proteínas estruturais virais, formando vírus maduros (Figura 3) (V'KOVSKI et al., 2021; WARD et al., 2020).

Figura 3 – Replicação viral do SARS-CoV-2.



Fonte: Adaptado de WARD et al. 2020. (1) A proteína de superfície do vírus se liga ao receptor ACE2, uma proteína de superfície celular. A enzima TMPRSS2, auxilia a entrada do vírus. (2) O vírus libera seu RNA. (3) O RNA é traduzido em proteínas pela maquinaria da célula. (4) Algumas dessas proteínas formam um complexo de replicação para produzir mais RNA. (5) Proteínas e o RNA é montado em um novo vírus no complexo de Golgi e (6) liberado.

1.4 Transmissão

A transmissão precoce do SARS-CoV-2 em Wuhan em dezembro de 2019 foi inicialmente ligada ao Mercado Atacadista de Frutos do Mar de Huanan e foi sugerida como a fonte do surto (WU, MCGOOGAN 2020, LI et al., 2020). No entanto, a transmissão comunitária pode ter ocorrido antes disso (NISHIURA, LINTON, AKHMETZHANOV, 2020). Mais tarde, a transmissão contínua de humano para humano propagou o surto. É geralmente aceito que o SARS-CoV-2 é mais transmissível que o SARS-CoV e o MERS-CoV; no entanto, a determinação de um número de reprodução preciso (R_0) para COVID-19 ainda não é possível, pois muitas infecções assintomáticas não podem ser contabilizadas com precisão neste estágio (PETERSEN et al., 2020).

Notavelmente, a maior parte da transmissão de SARS-CoV-2 de humano para humano no início na China ocorreu em grupos familiares e, em outros países, grandes surtos também ocorreram em outros ambientes, como comunidades de trabalhadores migrantes, matadouros e frigoríficos, indicando a necessidade de isolamento de pessoas infectadas (CHAN et al., 2020). A transmissão hospitalar não foi a principal fonte de

transmissão na China devido à implementação de medidas de controle de infecção em ambientes clínicos. Em contraste, um alto risco de transmissão nosocomial foi relatado em algumas outras áreas. Por exemplo, um estudo de coorte em Londres revelou que 44% dos profissionais de saúde da linha de frente de um hospital estavam infectados com SARS-CoV-2 (HOULIHAN, et al., 2020).

As gotículas respiratórias são as principais vias de transmissão. O SARS-CoV-2 pode ser transmitido a uma pessoa saudável se ela tiver contato com a pessoa infectada ou qualquer um de seus pertences, incluindo roupas e maçanetas. No entanto, a transmissão pode ser evitada mantendo uma distância de 2 metros entre duas pessoas, usando máscaras ao sair e o isolamento de pessoas infectadas (YESUDHAS et al., 2021).

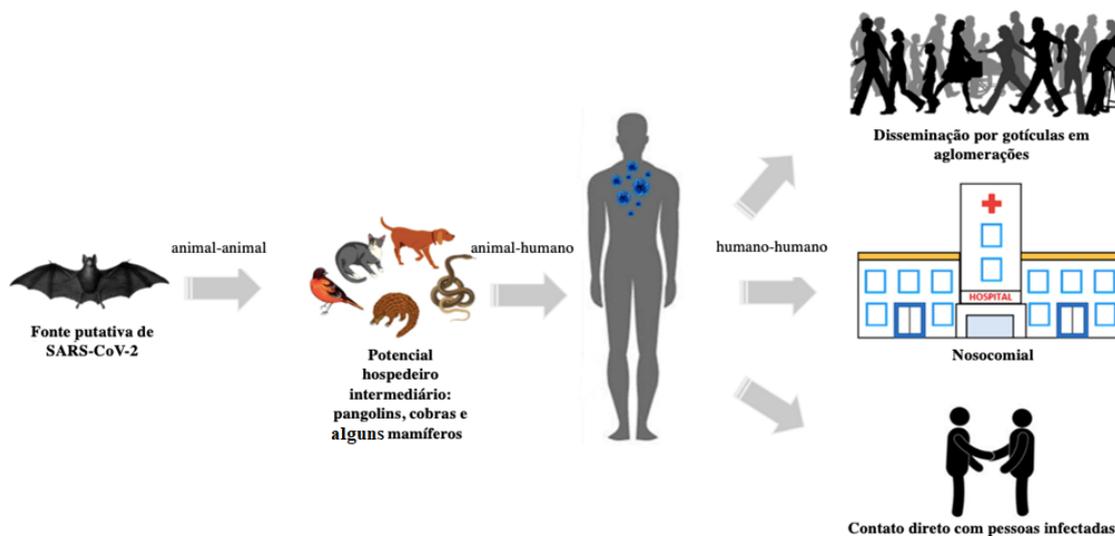
A transmissão de pessoa para pessoa ocorre por meio de rotas comuns, como transmissão direta, transmissão por contato e transmissões aéreas por meio de aerossóis e durante procedimentos médicos. Tosse, espirro, inalação de gotículas, contato com as mucosas oral, nasal e ocular são os modos comuns de disseminação. A eliminação viral ocorre a partir do trato respiratório, saliva, fezes e urina, resultando em outras fontes de disseminação do vírus. A carga viral é maior e de maior duração em pacientes com COVID-19 grave. A disseminação de COVID-19 de pacientes para trabalhadores de saúde e comissários de bordo que estiveram em contato próximo com os pacientes infectados também é relatada (UMAKANTHAN et al., 2020).

O período de incubação do SARS-CoV-2 é de 1 a 12 dias, no entanto, o período médio é de 4 dias. Os sintomas mais comuns são febre (43% na admissão e 88,7% durante a internação), tosse (67,8%), diarreia (3,8%) e fadiga. O SARS-CoV-2 foi detectado na saliva, sangue, escarro e urina antes do desenvolvimento da pneumonia viral, e alguns pacientes não desenvolvem pneumonia. Pessoas assintomáticas são fontes potenciais de infecção por SARS-CoV-2, que controlam a dinâmica de transmissão (GUAN et al., 2020).

Conforme determinado recentemente, a transmissão do COVID-19 foi identificada como originária de morcegos, mas pode ter sido originalmente transmitida aos seres humanos por meio de outros animais intermediários potencialmente provenientes do mercado local de frutos do mar na cidade de Wuhan, província de Hubei, China. Para que o SARS-CoV-2 seja transmitido para humanos, um hospedeiro intermediário deve sempre estar presente, pois CoVs derivados de morcegos raramente

infectam humanos. Pangolins selvagens chineses e malaios foram testados para coronavírus do tipo SARS-CoV-2, com a maioria testando reagente (Figura 4) (XIAO et al., 2020; SHARMA, FAROUK, LAL, 2021).

Figura 4 – Origem e modos de transmissão da COVID-19.



Fonte: Adaptado de SHARMA, FAROUK, LAL 2021.

A alta transmissibilidade do SARS-CoV-2 pode ser atribuída às características virológicas únicas do SARS-CoV-2. A transmissão do SARS-CoV ocorre principalmente logo após o início da doença e atinge o pico após a gravidade da doença. No entanto, a carga viral do SARS-CoV-2 em amostras do trato respiratório superior é maior durante a primeira semana de sintomas e, portanto, o risco de disseminação do vírus pela faringe é muito alto no início da infecção (ZOU et al., 2020, WOLFEL et al., 2020). Postulou-se que as infecções não documentadas poderiam ser responsáveis por 79% dos casos relatados devido à alta transmissibilidade do vírus durante a doença leve ou o período assintomático. Um paciente com COVID-19 espalha vírus em gotículas líquidas durante a fala. No entanto, partículas menores e muito mais numerosas, conhecidas como partículas de aerossol, podem permanecer no ar por um longo tempo e depois penetrar profundamente nos pulmões quando inaladas por outra pessoa (VAN et al., 2020), porém não foram evidenciados claramente como via de infecção.

Além disso, a transmissão do vírus através da superfície ocular e a presença prolongada de RNA viral SARS-CoV-2 em amostras fecais também foram documentadas. Os coronavírus podem persistir em superfícies inanimadas por dias, o que também pode ser o caso do SARS-CoV-2 e pode representar um risco prolongado de infecção (KAMPF et al. 2020). Esses achados explicam a rápida disseminação geográfica da COVID-19, e as intervenções de saúde pública para reduzir a transmissão trarão benefícios para mitigar a epidemia, como se mostrou bem-sucedido na China e em vários outros países, como a Coreia do Sul (CHINAZZI et al., 2020; HU et al., 2020).

1.4.1 Transmissão Nosocomial

Os hospitais são conhecidos por serem uma das fontes de transmissão secundária do SARS-CoV-2, pois hospedam um grande número de indivíduos infectados. No caso do COVID-19, a contaminação viral em quartos de hospital onde pacientes com COVID-19 estão sendo atendidos foi relatada como possível modo de transmissão (CAI et al., 2020), apesar de nesses casos ser difícil descartar a transmissão respiratória do vírus, devido ao contato muito próximo dos profissionais de saúde e pacientes, ainda mais com lotação de leitos e alta rotatividade.

À medida que o SARS-CoV-2 se espalha por gotículas e fômites, é importante que os setores de saúde considerem cuidadosamente os métodos a serem incorporados à prática para controlar a transmissão potencial em ambientes nosocomiais. Além da descontaminação de áreas comuns, equipamentos e autoproteção, controles de precaução podem ser tomados para evitar uma possível disseminação durante procedimentos médicos. Como o SARS-CoV-2 é encontrado em gotículas respiratórias e abundantemente presente nas secreções nasofaríngeas e salivares, são necessárias considerações ao realizar procedimentos orais, como endoscopias e atendimento odontológico. Mais recentemente, foi destacado que o SARS-CoV-2 foi detectado nas amostras fecais de pacientes infectados, indicando a capacidade do SARS-CoV-2 de proliferar no trato digestivo e o potencial para a via de transmissão fecal-oral (CHEUNG et al. 2020). Portanto, cuidados adicionais devem ser tomados ao realizar procedimentos médicos como colonoscopias, pois pode ocorrer contato com amostras fecais do paciente (SANTARPIA et al., 2020; SOETIKNO et al., 2020).

As unidades de terapia intensiva (UTI) hospitalares têm se deparado com desafios na ascensão da pandemia de COVID-19. Ao lado da urgência em atender a demanda de saúde, outro desafio tem sido minimizar a transmissão do vírus de pacientes internados em UTI com COVID-19 para outros pacientes e profissionais do hospital. Para superar isso, medidas foram recomendadas e aplicadas aos regulamentos da UTI, incluindo o gerenciamento da capacidade da UTI, carga de trabalho da equipe e infraestrutura para prevenção de infecções. O manejo clínico de pacientes graves com COVID-19 requer cuidados adequados na desinfecção de itens não descartáveis que entram em contato com mais de um paciente, como ventiladores e leitos de UTI, para reduzir as chances de transmissão de fômites (PHUA et al., 2020; SHARMA, FAROUK, LAL, 2021).

1.4.2 Transmissão Materna

O potencial de transmissão vertical intrauterina de mães grávidas para seus filhos foi relatado como negativo em nove mães grávidas positivas para SARS-CoV-2. Todos os nove recém-nascidos foram testados para o SARS-CoV-2 e foram relatados como negativos para o vírus. Além disso, amostras de leite materno, líquido amniótico e sangue do cordão umbilical coletadas dos pacientes também apresentaram resultados negativos para o vírus (CHEN et al., 2020; SHARMA, FAROUK, LAL, 2021).

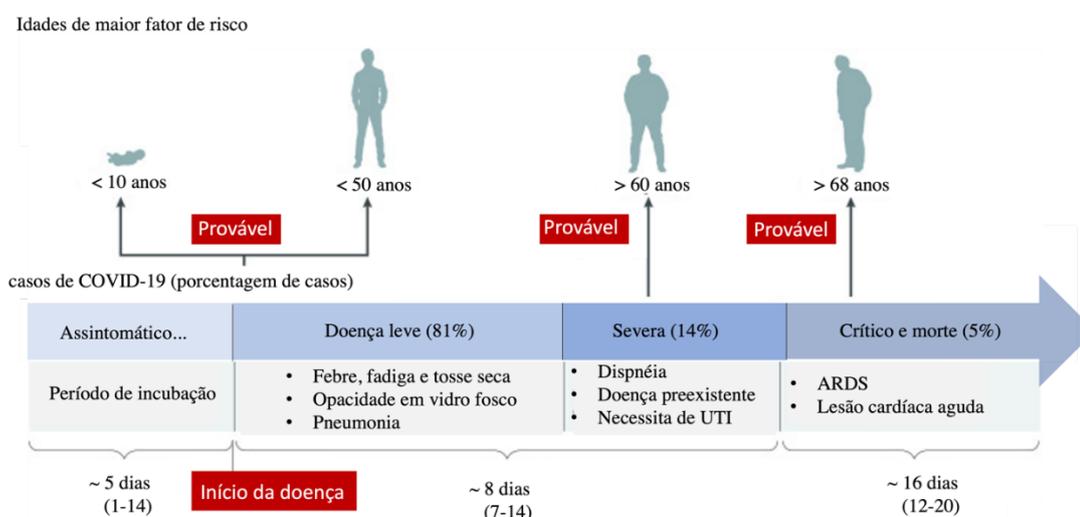
1.5 Manifestações clínicas

A patogênese da infecção por SARS-CoV-2 em humanos se manifesta como sintomas leves a insuficiência respiratória grave. Ao se ligar às células epiteliais no trato respiratório, o SARS-CoV-2 começa a se replicar e migrar para as vias aéreas e entra nas células epiteliais alveolares nos pulmões. A rápida replicação do SARS-CoV-2 nos pulmões pode desencadear uma forte resposta imune. A síndrome da tempestade de citocinas causa síndrome do desconforto respiratório agudo e insuficiência respiratória, que é considerada a principal causa de morte em pacientes com COVID-19 (HUANG et al., 2020). Pacientes com idade mais avançada (> 60 anos) e com doenças preexistentes graves têm maior risco de desenvolver síndrome do desconforto respiratório agudo e óbito, enquanto a maioria dos jovens e crianças tem apenas doenças leves (sem pneumonia ou pneumonia leve) ou são assintomáticos (HU et al., 2021).

As alterações histopatológicas em pacientes com COVID-19 ocorrem principalmente nos pulmões. As análises histopatológicas mostraram dano alveolar difuso bilateral, formação de membrana hialina, descamação de pneumócitos e depósitos de fibrina nos pulmões de pacientes com COVID-19 grave. A inflamação exsudativa também foi mostrada em alguns casos. Ensaio de imunohistoquímica detectaram o antígeno SARS-CoV-2 nas vias aéreas superiores, epitélio bronquiolar e epitélio da glândula submucosa, bem como em pneumócitos tipo I e tipo II, macrófagos alveolares e membranas hialinas nos pulmões (HU et al., 2021).

Os sintomas típicos da doença são febre, tosse seca e fadiga e, em casos mais graves, dispnéia. A doença grave geralmente se desenvolve em 8 dias após o início dos sintomas e a doença crítica e a morte ocorrem em 16 dias (Figura 5) (HU et al., 2020). Sintomas menos comuns incluem produção de escarro, cefaleia, hemoptise, diarreia, anorexia, dor de garganta, dor no peito, calafrios e náuseas e vômitos em estudos de pacientes na China. Distúrbios do olfato e paladar também foram relatados por pacientes na Itália. A maioria das pessoas apresentou sinais de doenças após um período de incubação de 1 a 14 dias (mais comumente em torno de 5 dias), e dispneia e pneumonia se desenvolveram em um tempo médio de 8 dias após o início da doença (HU et al., 2021, WU et al., 2020).

Figura 5 - Características clínicas da COVID-19. SDRA, síndrome do desconforto respiratório agudo; UTI, unidade de terapia intensiva.



Fonte: Adaptado de HU et al., 2021.

Parece que todas as idades da população são suscetíveis à infecção por SARS-CoV-2, e a idade média de infecção é de cerca de 50 anos (GUAN et al. 2020). No entanto, as manifestações clínicas diferem com a idade (LU et al. 2020). Notavelmente, o risco de doença não foi maior para as mulheres grávidas. No entanto, foi relatada evidência de transmissão transplacentária de SARS-CoV-2 de uma mãe infectada para um recém-nascido, embora tenha sido um caso isolado (CHEN et al., 2020).

Em um relato de 72.314 casos na China, 81% dos casos foram classificados como leves, 14% foram casos graves que necessitaram de ventilação em unidade de terapia intensiva (UTI) e 5% foram críticos (ou seja, os pacientes apresentavam insuficiência respiratória, choque séptico e/ou disfunção ou falência de múltiplos órgãos) (WU, MCGOOGAN, 2020). Na admissão, a opacidade em vidro fosco foi o achado radiológico mais comum na tomografia computadorizada (TC) de tórax (WANG et al., 2020). A maioria dos pacientes também desenvolveu linfopenia acentuada, semelhante ao observado em pacientes com SARS e MERS, e os não sobreviventes desenvolveram linfopenia mais grave ao longo do tempo. Em comparação com pacientes não internados em UTI, os pacientes internados em UTI apresentaram níveis mais elevados de citocinas plasmáticas, o que sugere um processo imunopatológico causado por uma tempestade de citocinas (HUANG et al., 2020). Nesta coorte de pacientes, cerca de 2,3% das pessoas morreram em um tempo médio de 16 dias desde o início da doença. Homens com mais de 68 anos apresentaram maior risco de insuficiência respiratória, lesão cardíaca aguda e insuficiência cardíaca que levou à morte, independentemente de história de doença cardiovascular. A maioria dos pacientes se recuperou o suficiente para receber alta do hospital em 2 semanas (HU et al., 2020, WANG et al., 2020).

1.6 Tratamento e prevenção

Atualmente, não há medicamentos ou terapias clinicamente aprovados pelo FDA dos EUA para o tratamento do COVID-19. As abordagens tradicionais de descoberta de medicamentos são demoradas e os métodos de tentativa e erro geralmente são ineficazes. Devido às exigências regulatórias para avaliar a segurança e eficácia do medicamento, o tempo necessário para desenvolver um novo medicamento leva, em média, de uma a duas décadas. Uma abordagem racional para superar as altas taxas de falha sustentadas e o tempo e os custos envolvidos na pesquisa e desenvolvimento para

trazer um novo medicamento ao mercado é redirecionar os medicamentos existentes com base na semelhança dos mecanismos da doença para os medicamentos alvo (PUSHPAKOM et al., 2019). Além disso, os medicamentos reaproveitados têm a vantagem de menores custos e tempo de desenvolvimento por causa de seus dados farmacocinéticos, toxicológicos e de segurança previamente disponíveis. Tomando o reaproveitamento como estratégia primária, muitos ensaios clínicos randomizados de medicamentos conhecidos estão em andamento em pacientes com COVID-19 (MAJUMDER, MINKO, 2021).

Os tratamentos gerais incluem tratamentos de suporte e repouso. Essas ações garantem a ingestão energética diária suficiente e monitoram os sinais vitais, como saturação de oxigênio, frequência respiratória e frequência cardíaca (XU et al., 2019). Quanto aos pacientes com COVID-19 leve, o tratamento sintomático como antitérmicos para febre e dor, nutrição adequada e reidratação são recomendados pela OMS. No entanto, a antibioticoterapia ou profilaxia não é recomendada, pois o uso generalizado de antibióticos pode levar a uma maior taxa de resistência e aumentar a carga de doenças e mortes durante a pandemia de COVID-19. Se os pacientes estão sofrendo de hipoxemia refratária, a OMS recomenda a oxigenação por membrana extracorpórea (ECMO) para eles (MAJUMDER, MINKO, 2021).

Com uma melhor compreensão do genoma do SARS-CoV-2, a maioria das estratégias no desenvolvimento de vacinas visa a sequência de codificação da proteína S ou antígenos derivados da proteína S SARS-CoV-2. Atualmente, as plataformas de produção de vacinas para SARS-CoV-2 incluem vacina viva atenuada, vacina de vírus inativado, vacina de subunidade, vacina baseada em vetor viral, vacina de DNA e vacina de RNA (MAJUMDER, MINKO, 2021).

Atualmente, há uma falta de tratamento eficaz para o COVID-19. A melhor maneira de reduzir a chance de infecção é realizar as medidas de prevenção, como vacinação, manter uma boa higiene pessoal, usar máscara médica e evitar ir a lugares lotados. A manutenção de uma distância interpessoal de 2 metros pode ser considerada uma medida significativa para minimizar o risco de transmissão. Um estudo recente mostrou que o uso de máscara facial em toda a comunidade pode controlar o COVID-19, reduzindo a emissão de saliva infectada e gotículas respiratórias de indivíduos assintomáticos ou com sintomas leves (TAO-HSIN TUNG et al., 2021).

Para os profissionais de saúde, as precauções padrão com o uso adequado de equipamentos de proteção individual (EPI), como luvas, avental, proteção para os olhos,

máscara facial e respirador N95 ao realizar procedimentos geradores de aerossóis, podem reduzir o risco de infecção (TAO-HSIN TUNG et al., 2021).

Para os governos, a detecção, isolamento e o tratamento precoces são significativos para impedir a propagação do vírus e a recuperação de casos positivos. A aplicação do sistema de rastreamento geográfico on-line e mapeamento de casos de COVID-19 usando análise de *big data* permite rastreamento oportuno e eficaz e superdisseminador de mapeamento na comunidade para monitoramento e resposta a epidemias (TAO-HSIN TUNG et al., 2021).

Dessa forma, quanto mais o vírus da COVID-19 circular, através da movimentação e infecção das pessoas, mais oportunidades terá de sofrer mutações. Portanto, a coisa mais importante que as pessoas podem fazer é reduzir o risco de exposição ao vírus e se vacinar contra a COVID-19 (com todas as doses necessárias, segundo o esquema de vacinação), continuar a usar máscaras, manter a higiene das mãos, deixar os ambientes bem ventilados sempre que possível, evitar aglomerações e reduzir ao máximo o contato próximo com muitas pessoas, principalmente em espaços fechados (OPAS, 2021).

1.7 Epidemiologia

1.7.1 Panorama mundial

O vírus se espalhou rapidamente para mais de 200 países, com 12,2 milhões de casos confirmados e 555.000 mortes registradas em 11 de julho de 2020. Os padrões de vida normais foram muito afetados pelo vírus como resultado dos pedidos de isolamento e quarentena. O impacto da doença do Sars-CoV-2 (COVID-19) coloca grandes desafios não só à sistemas de saúde, mas também para a economia global. Em meados de 10 de julho de 2020, aproximadamente 23.000 novos casos por dia foram reportados. Os EUA apresentaram mais de 3 milhões de casos confirmados (Figura 6) (SUMIRTANURDIN, BARLIANA, 2021).

Em 26 de novembro de 2021, a OMS designou a variante da COVID-19 B.1.1.529 como uma variante de preocupação denominada Ômicron. Essa variante apresenta um grande número de mutações, algumas das quais preocupantes. As outras variantes de preocupação ainda estão em circulação e são: Alfa, Beta, Gama e Delta. A

situação global ao final de janeiro de 2022 era de um total de 376.478.335 casos confirmados e 5.666.064 óbitos registrados no mundo (OPAS, 2021; BRASIL, 2022).

Figura 6 - Distribuição global de casos de COVID-19.

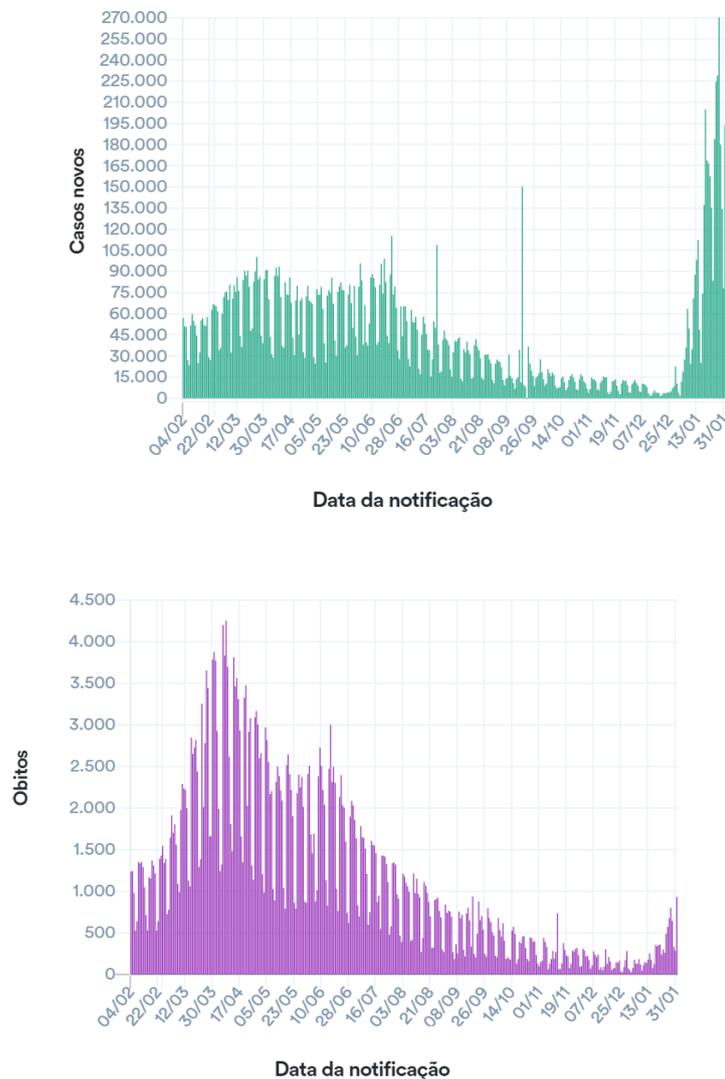


Fonte: Adaptado de SUMIRTANURDIN, BARLIANA, 2021.

1.7.2 Situação atual no Brasil

O Brasil registrou até o final de janeiro de 2022 um total de 25.620.209 casos de COVID-19 confirmados, 193.465 casos novos com uma incidência de 12191,6/100 mil habitantes. Quanto ao número de óbitos confirmados foi registrado um total de 628.067 óbitos acumulados, 929 casos novos, uma letalidade de 2,5% e mortalidade de 298,9%. A figura 7 mostra a situação atual do número de casos novos e óbitos registrados no país por data de notificação. Percebe-se que houve um aumento considerável de casos no começo de 2022, enquanto que as mortes apresentaram um declínio nos meses finais de 2021 seguido de leve aumento em janeiro de 2022 (BRASIL, 2022).

Figura 7 - Número de casos novos e óbitos causados por COVID-19 no Brasil por data de notificação.



Fonte: BRASIL, 2022.

1.8 Diagnóstico

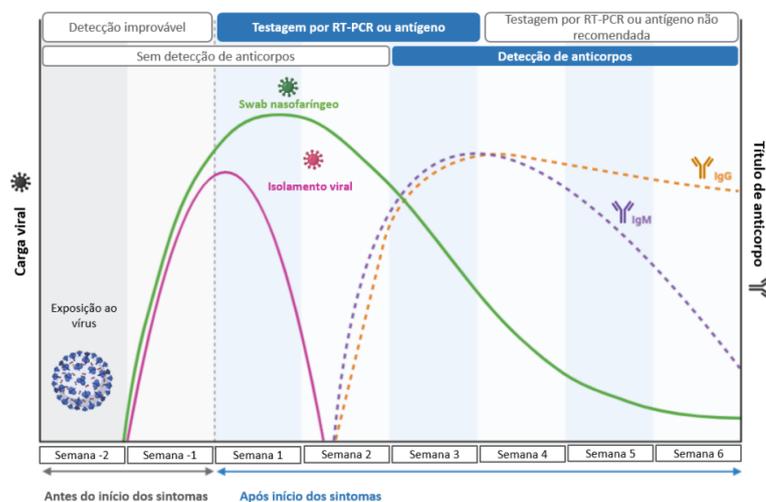
O diagnóstico precoce é crucial para controlar a propagação do COVID-19. Os testes diagnósticos oferecidos comercialmente hoje no Brasil para Covid-19 incluem as técnicas moleculares de amplificação de ácido nucleico de SARS-CoV-2 por PCR em tempo real (RT-qPCR) e os testes imunológicos (teste rápido ou sorologia clássica para detecção de anticorpos) (BRASIL, 2020).

1.8.1 Teste para a detecção de anticorpos

Os testes imunológicos (sorológicos) para detecção de anticorpos permitem conhecer o perfil sorológico da população, identificando a resposta imunológica (produção de anticorpos IgA, IgM e/ou IgG) do indivíduo em relação ao vírus SARS-CoV-2. Entretanto, possui uso limitado para diagnóstico da COVID-19 uma vez que, devido às características da infecção, fornece diagnóstico tardio, geralmente oito dias após o início dos sintomas. Atualmente, podem ser realizados por vários tipos de metodologias – imunocromatografia (teste rápido), ensaio imunoenzimático (ELISA), quimioluminescência (Clia) ou eletroquimioluminescência (Eclia), imunofluorescência indireta (pouco usados neste caso), sendo que os testes baseados nos métodos ELISA e quimioluminescência (realizados dentro de ambiente laboratorial através de técnicas automatizadas) apresentam desempenho analítico superior aos testes imunocromatográficos (testes rápidos) (SECRETARIA DE ESTADO DE SAÚDE, 2021).

A dinâmica da resposta imunológica nas infecções por SARS-CoV-2 é atípica, com aparecimento quase simultâneo dos anticorpos IgM e IgG (Figura 8). Portanto, não há vantagem na identificação isolada de IgG e IgM ou na detecção de anticorpos totais. Além disso, a detecção de IgM isolado, sem detecção de IgG, é incomum e pode ser indicativa de resultado falso positivo (SECRETARIA DE ESTADO DE SAÚDE, 2021).

Figura 8 – Método ideal de testagem de acordo com o período de início dos sintomas.

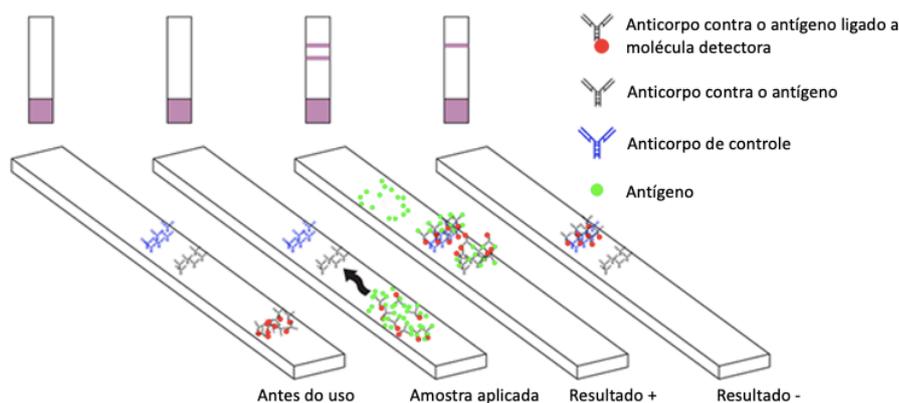


Fonte: SECRETARIA DE ESTADO DE SAÚDE, 2021.

1.8.2 Teste rápido imunocromatográfico para pesquisa de antígeno viral

Os testes de antígeno são testes imunológicos que detectam proteínas do vírus, e indicam a presença de uma infecção viral aguda (atual). São de execução simples, não exigindo estrutura laboratorial complexa, podendo ser realizado no local de atendimento do paciente. São utilizados para o diagnóstico na fase aguda da doença (geralmente recomendado do 1º ao 7º dia após início dos sintomas) e realizados a partir de diferentes amostras clínicas (esfregaço nasofaríngeo ou nasal, saliva, escarro) com resultados sendo liberados em aproximadamente 15 minutos. A amostra é aplicada à tira de teste e se o antígeno estiver presente, ele é ligado por anticorpos marcados com moléculas detectoras, bem como anticorpos imobilizados na linha de teste mais abaixo na tira (Figura 9) (SECRETARIA DE ESTADO DE SAÚDE, 2021).

Figura 9 - Diagrama de um teste rápido de antígeno.



Fonte: Adaptado de CAMPBELL, 2020.

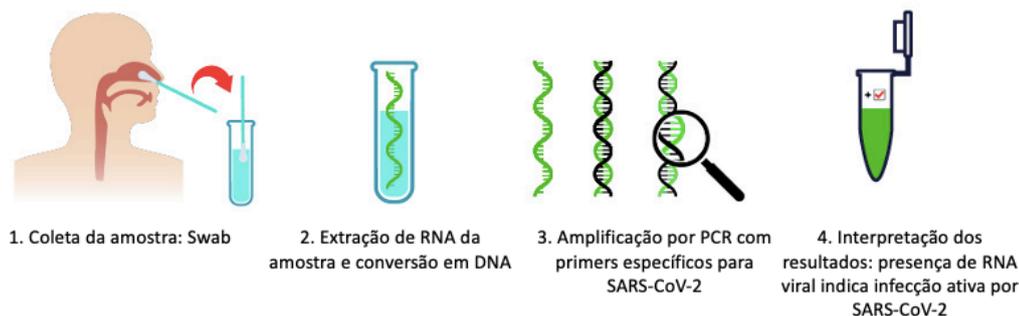
1.8.3 Reação em cadeia da polimerase em tempo real (RT-qPCR)

O NAAT (Teste de Amplificação de Ácido Nucléico) é a tecnologia de escolha para fazer um diagnóstico de uma infecção ativa por COVID-19. A OMS recomenda que o diagnóstico laboratorial seja realizado utilizando testes moleculares, que visam à detecção do RNA do SARS-CoV-2 em amostras do trato respiratório por RT-qPCR em tempo real (reação em cadeia da polimerase em tempo real precedida de transcrição reversa). Até o momento, este permanece sendo o teste laboratorial padrão-ouro para o diagnóstico da COVID-19 em pacientes sintomáticos na fase aguda (entre o 3º e 7º dia de doença, preferencialmente). (PATEL, JERNIGAN, 2020; SECRETARIA DE

ESTADO DE SAÚDE, 2021). Os ensaios têm como alvo os genes do nucleocapsídeo (N), envelope (E), *spike* (S), regiões na primeira janela de leitura aberta (ORF1a e ORF1b), além da RNA polimerase dependente de RNA (RdRp) do SARS-CoV-2. Idealmente, dois alvos de genes independentes devem ser utilizados, pois o desempenho de ensaios de alvo único pode ser afetado por mutações virais (OMS, 2020). Outras técnicas de NAAT, como a amplificação isotérmica mediada por loop (LAMP) foram desenvolvidas (CARTER, GARNER, 2020; YAN, CUI, HUANG, 2020).

A metodologia é em geral realizada em três etapas: extração do RNA, transcrição reversa para obtenção do DNA complementar (cDNA) e a reação em cadeia da polimerase em tempo real. A detecção da amplificação do material genético é realizada em tempo real pela medida da fluorescência emitida pelo fluoróforo. (Figura 10) (CHU, PAN, CHENG, 2020, ZHOU et al., 2020).

Figura 10 - Detecção de ácido nucleico para diagnóstico de SARS-CoV-2.



Fonte: Adaptado de SOCIEDADE AMERICANA DE MICROBIOLOGIA, 2020.

O limiar de ciclo (Ct) dos ensaios de refere-se ao número de ciclos necessários para amplificar o RNA viral para atingir um nível detectável. O valor de Ct está inversamente relacionado ao nível relativo de RNA viral em uma amostra. Os valores de Ct não são padronizados para quantificar a concentração viral e entre plataformas de RT-PCR (LAI, LAM, 2021).

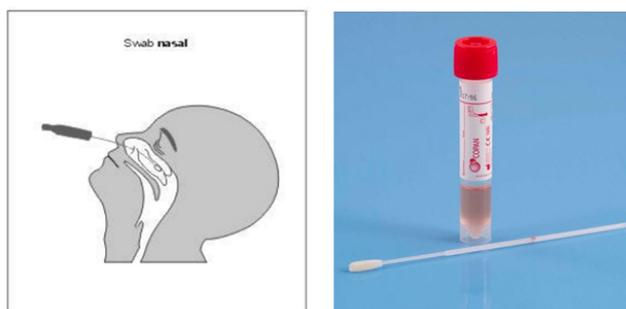
Para a execução do ensaio é necessária a coleta de amostras obtidas da nasofaringe em *swab*, que devem ser acondicionados em solução salina ou meio de transporte viral, de acordo com o preconizado pelo fabricante dos testes. O momento da coleta e armazenamento da amostra é crucial e deve ser realizado apenas por profissional de saúde treinado para que não haja alterações na viabilidade da amostra e

consequentemente alteração no resultado final. Para o diagnóstico de infecções recentes por SARS-CoV-2, o CDC (*Centers of Disease Control and Prevention*) recomenda o uso de *swabs* estéreis para a coleta de amostras do trato respiratório superior, tanto para garantir a segurança do paciente quanto para preservar a integridade da amostra. As amostras devem ser manuseadas de forma asséptica, o congelamento e descongelamento repetidos, podem reduzir a recuperação de organismos viáveis (CDC, 2021a).

Os *swabs* de alginato de cálcio são tóxicos para muitos vírus envelopados e podem interferir nos testes de anticorpos fluorescentes e, portanto não devem ser usados para a coleta de amostras. Os *swabs* de madeira podem conter toxinas e formaldeídos e não devem ser usados, pois inativam o vírus e inibem a PCR. As amostras devem ser mantidas em refrigeração após a coleta (2°C – 8°C) (CDC, 2021a).

Segundo o CDC, os *swabs* utilizados devem ser do tipo Rayon e estéreis. O *swab* deve ser introduzido na cavidade nasal (cerca de 5 cm), direcionando-o para cima (direção dos olhos), com uma angulação de 30° a 45° em relação ao lábio superior (Figura 11). Após a coleta, deve ser removido e imediatamente introduzido em tubo para transporte e preservação da amostra até o momento do uso. É possível ser utilizado o Meio de Transporte Viral (VTM - meio rosa) ou alternativamente solução salina para o diagnóstico do RT-PCR (CDC, 2021a; RODINO et al., 2020).

Figura 11 – Coleta com *swab* nasofaríngeo e meio de transporte viral.



Fonte: SECRETARIA DE SAÚDE, 2020; MEDICAL EXPO, 2022.

Amostras de *swab* de nasofaringe ou orofaringe são também utilizadas como matriz de análise para detecção do antígeno do SARS- CoV-2 nos testes rápidos, além de material genético nas técnicas moleculares. Essas amostras podem ser divididas em:

- ◆ Amostras de *swab* de nasofaringe frescos, coletados no momento do teste, na sua maioria negativas;

- ◆ Amostras de *swab* verdadeiro positivas (com RT-qPCR positivo), congeladas sem Meio de Transporte Viral (VTM);
- ◆ Amostras de *swab* verdadeiro positivas (com RT-qPCR positivo), congeladas com Meio de Transporte Viral (VTM).

O VTM destina-se ao transporte e manutenção de amostras clínicas contendo vírus para análises laboratoriais, trata-se de uma solução contendo: soro fetal bovino; gentamicina e anfotericina B, conforme o procedimento n. DSR-052-5: Preparação do meio de transporte viral do CDC. As amostras que contêm vírus vivos podem ser direcionadas a um laboratório para diagnóstico ou confirmação da doença do paciente. O VTM contém meio líquido especial para manter a amostra úmida e o vírus em condição viável até que possa ser investigado adequadamente no laboratório. (CDC, 2019).

Assim como o VTM, o sistema de Meio de Transporte Universal (UTM-RT) Copan destina-se à coleta, transporte, manutenção e armazenamento por congelamento de amostras clínicas contendo microrganismos como vírus, clamídias, micoplasma e ureaplasma para análises laboratoriais (CDC, 2019).

O sistema de Transporte Viral Universal da BD[®] é estável a temperatura ambiente, que mantém a viabilidade (e infectividade) de vírus clinicamente importantes. A formulação deste meio inclui proteínas para estabilização, antibióticos para minimizar a contaminação bacteriana e fúngica, e um tampão para manter o pH neutro (CDC, 2019).

O meio de transporte eNAT[™] é composto à base de tireocianato de guanidina que estabiliza o RNA e o DNA de vírus, e permite o manuseio seguro da amostra graças à sua inativação da viabilidade microbiana. Como o principal objetivo das técnicas de amplificação de ácidos nucleicos é detectar uma vasta gama de doenças infecciosas, a integridade dos ácidos nucleicos das amostras clínicas durante o transporte e armazenamento deve ser preservada. Além disso, contém um detergente e um desnaturante proteico que impede a proliferação microbiana e assegura a preservação do RNA e do DNA a temperatura ambiente até 4 semanas e até 6 meses a -20°C (MEDICAL EXPO, 2022).

O eSwab[™] é um sistema de coleta e transporte multifuncional adequado para ensaios moleculares. É capaz de eluir toda a amostra para o meio fornecendo alíquotas

de suspensão de amostra líquida que podem ser usadas para executar vários testes de um único espécime coletado de um paciente (MEDICAL EXPO, 2022).

Após a amostra ser coletada e acondicionada no meio VTM seguindo o procedimento do fabricante, ela pode ser investigada por culturas virais, testes moleculares, testes por imunofluorescência direta e testes rápidos para pesquisa de antígenos. O VTM foi desenvolvido seguindo os padrões de controle do CDC (CDC, 2021b).

A técnica RT-qPCR tem como primordiais características a alta sensibilidade e agilidade nos resultados, usando-se RNA viral retirado do lavado broncoalveolar, escarro, *swab* nasofaríngeo, ou *swab* orofaríngeo. Entretanto, a metodologia apresenta limitações em relação a efetividade da coleta, dependente da qualidade e quantidade de RNA viral colhido do paciente, a variação de carga viral de SARS-Cov-2 no trato respiratório de organismo para organismo, sendo os aspectos da fase pré-analítica, os principais interferentes nos resultados. Desta forma, demonstra-se complementar no diagnóstico da COVID-19, indicada majoritariamente para investigação de pacientes na fase aguda da doença, correspondente ao intervalo entre 7 a 10 dias da janela diagnóstica, o que limita o tempo apto ao emprego da técnica (HAN et al., 2020; TRINDADE, 2021; ZHANG et al., 2020).

A detecção molecular pode ser afetada por fatores como, coleta inadequada, condições de transporte e período de infecção divergentes do preconizado nas instruções de uso dos produtos de diagnóstico. Uma análise precoce ou tardia da amostra, pode levar a alta taxa de resultados inconclusivos ou falso-negativos. No entanto, apesar das limitações existentes, a RT-qPCR constitui-se como uma técnica robusta, bem protocolada e aceita pela comunidade médica (BORDI et al., 2020; TRINDADE, 2021).

Outros métodos como a tomografia computadorizada de tórax (TC) vem sendo adotados para confirmar o diagnóstico de COVID-19 quando a carga viral decai de seu nível máximo, e resultados falsos negativos podem ser comuns. Pacientes com COVID-19 apresentaram características típicas na TC inicial, incluindo opacidades em vidro fosco multilobares bilaterais com distribuição periférica ou posterior (KANNE, 2020). Finalmente, os testes sorológicos SARS-CoV-2 que detectam anticorpos para a proteína N ou S podem complementar o diagnóstico molecular, particularmente nas fases tardias após o início da doença ou para estudos retrospectivos (GUO et al., 2020).

1.9 Vigilância Sanitária de produtos para diagnóstico *in vitro* no Brasil

A disponibilização de produtos para o diagnóstico da COVID-19 no mercado brasileiro, depende de aprovação pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Os medicamentos e dispositivos médicos a serem importados devem ser pré-qualificados pela OMS ou possuir regularização válida em um país que possua uma autoridade regulatória pré-determinada. Em todos os casos, deve-se apresentar o comprovante de cumprimento das Boas Práticas de Fabricação (BPF), ou documento equivalente (ANVISA, 2022).

A RDC nº 36, de 26 de agosto de 2015, dispõe sobre a classificação de risco, os regimes de controle de notificação e registro e os requisitos de rotulagem e instruções de uso (IU) de produtos para diagnóstico *in vitro*, inclusive seus instrumentos. Esta Resolução se aplica aos produtos para diagnóstico *in vitro* fabricados em território nacional e àqueles fabricados em outros países que venham a ser importados para o Brasil. A RDC define dentre outros:

XII - especificidade analítica: capacidade de um método analítico determinar somente o analito frente a outras substâncias presentes na amostra;

XIII - especificidade clínica: também conhecida como especificidade diagnóstica, corresponde ao percentual de resultados negativos obtidos quando o analito não está presente na amostra, reconhecendo a ausência de uma determinada doença ou condição;

XVIII - instruções de uso: orientações fornecidas pelo fabricante ou detentor do registro ao usuário para a correta utilização do produto com segurança e eficácia;

XXII - matriz: todos os componentes de um sistema de material ou amostra, exceto o analito;

XXVII - produto para diagnóstico *in vitro*: reagentes, calibradores, padrões, controles, coletores de amostra, materiais e instrumentos, usados individualmente ou em combinação, com intenção de uso determinada pelo fabricante, para análise *in vitro* de amostras derivadas do corpo humano, exclusivamente ou principalmente

para prover informações com propósitos de diagnóstico, monitoramento, triagem ou para determinar a compatibilidade com potenciais receptores de sangue, tecidos e órgãos;

XXXVI - sensibilidade analítica: a capacidade de um método analítico obter resultados positivos frente a resultados positivos obtidos pelo método de referência. A menor quantidade do analito que pode ser mensurada;

XXXVII - sensibilidade clínica: percentual de resultados positivos obtidos quando o analito está presente na amostra, reconhecendo a presença de uma determinada doença ou condição;

O Art. 35 descreve os itens obrigatórios que devem conter nas instruções de uso dos produtos (I – XXIV) que devem estar na língua portuguesa.

1.10 Análise dos produtos para diagnóstico da COVID-19

O Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde (INCQS), situado na Fundação Oswaldo Cruz, atua como referência no controle da qualidade de produtos ambientes e serviços vinculados à vigilância sanitária. No INCQS, o Laboratório de Sangue e Hemoderivados (LSH) avalia rotineiramente produtos para o diagnóstico *in vitro* (*kits*) pertencentes às classes de risco III e IV, junto a ANVISA em atendimento a legislação vigente (INCQS, 2022).

Com o contexto emergencial da pandemia do novo coronavírus foram criados atos normativos para o enfrentamento desse momento. Um exemplo foi a autorização de forma excepcional e temporária da importação e distribuição de insumos para a área de saúde sujeitos à vigilância sanitária sem registro na ANVISA, considerados essenciais ao enfrentamento da pandemia. Nesse sentido, o controle de qualidade de *kits* empregados no diagnóstico da COVID-19, como os de metodologias moleculares, por meio de análises controle e fiscal é de grande importância para a saúde pública, sobretudo nessa conjuntura de pandemia e com a autorização temporária e excepcional de insumos para a saúde serem importados e distribuídos em território nacional (BRASIL, 2020).

De acordo com a RDC N° 36/2015 no Art.17º, os produtos de diagnóstico *in vitro* pertencentes a classe de risco I e II estão sujeitos a notificação. Já os produtos pertencentes às classes III e IV, de acordo com o Art. 18º, estão sujeitos ao registro na ANVISA. Os produtos de diagnósticos para COVID-19 são classificados como classe III de risco, por serem produtos de alto risco ao indivíduo e/ou médio risco à saúde pública (ANVISA, 2015). A RDC 423/2020 altera a RDC 27/2011, a RDC 36/2015 e RDC 40/2015 para dispor sobre a extinção do regime de cadastro e migração dos dispositivos médicos de classe II para notificação.

Segundo a legislação vigente, as análises previstas para os produtos submetidos ao sistema de vigilância sanitária estão assim definidas: análise prévia - efetuada em determinados produtos sob regime de vigilância sanitária, a fim de ser verificado se os mesmos podem ser objeto de registro; análise controle - efetuada em produtos sob o regime de vigilância sanitária, após sua liberação ao consumo e destinada a comprovar a conformidade do produto segundo as especificações estabelecidas por ocasião da solicitação do registro e, por fim, a análise fiscal - efetuada sobre os produtos submetidos ao sistema instituído pela legislação, em caráter de rotina, para apuração de infração ou verificação de ocorrência fortuita ou eventual (Lei n° 6.360/76; Lei n° 6.437/77). Na análise realizada pelo LSH/INCQS são avaliados os atributos de sensibilidade e especificidade dos produtos de acordo com os parâmetros declarados nas instruções de uso. São utilizadas amostras em *swabs* frescos, com ou sem VTM quando preconizadas pelo fabricante. Os produtos cujos valores de sensibilidade e/ou especificidade foram superiores ou iguais aos declarados pelo fabricante nas instruções de uso são considerados **SATISFATÓRIOS**. Aqueles que apresentaram valores inferiores são considerados **INSATISFATÓRIOS**.

1.11 Justificativa

Dentro do atual contexto da pandemia de COVID-19, a importância de um diagnóstico correto para a confirmação e exclusão de novos casos é primordial. Os testes moleculares são técnicas precisas e indispensáveis para a identificação do SARS-CoV-2, usados para detectar a carga viral antes mesmo da manifestação dos sintomas.

A avaliação da qualidade de *kits* diagnósticos inclui, dentre outros, o cumprimento de imposições legais em relação à rotulagem e instrução de uso. Tais exigências estão presentes na RDC Nº 36/2015, onde são enumerados requisitos de rotulagem e instrução de uso aplicados a produtos para diagnóstico de uso *in vitro* (ANVISA, 2015).

O cumprimento dos requisitos referentes à instrução de uso possui grande relevância para os profissionais de saúde, pois auxilia na obtenção de informações corretas e completas sobre o produto, evitando equívocos na realização dos testes, preservando a qualidade do produto e minimizando erros técnicos. Dessa forma, a análise crítica desses itens, um dos objetos desse trabalho, contribui como ação de vigilância sanitária.

Um dos procedimentos de rotina no diagnóstico de infecções causadas por vírus envolve a coleta e o transporte de amostra do paciente para o laboratório. Para a realização dos testes moleculares, diferentes tipos de coleta e conservação podem ser utilizados sem prejuízo para o resultado final, permitindo a manutenção da condição viável da amostra até que possa ser investigada adequadamente no laboratório. Dentre eles *swabs* de nasofaringe ou orofaringe, fresco ou congelado ou congelado com VTM (FDA, 2021). Em vista disso, é interessante avaliar o desempenho dos testes moleculares nas diferentes meios de conservação das partículas virais.

A avaliação dos produtos para o diagnóstico da COVID-19 frente a legislação vigente é uma importante ação de vigilância sanitária, alinhada a missão institucional do INCQS.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

Avaliar as instruções de uso que acompanham os testes moleculares para a COVID-19 quanto ao cumprimento dos requisitos da Resolução da Diretoria Colegiada da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (RDC) N° 36 de 2015 e o desempenho dos testes que preconizavam ou não uso de meio de transporte viral (VTM) para preservação das partículas virais.

2.2 Objetivos específicos

- ◆ Selecionar e identificar os testes moleculares para diagnóstico da COVID-19 encaminhados para análise no Laboratório de Sangue e Hemoderivados no período de maio a dezembro de 2020.
- ◆ Analisar o cumprimento dos requisitos da Resolução da Diretoria Colegiada da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (RDC) N° 36 de 2015 nas instruções de uso dos testes moleculares.
- ◆ Analisar as instruções de uso dos testes moleculares quanto à descrição da necessidade da utilização ou não de conservantes para preservação das partículas virais em *swabs* e condições de armazenamento das amostras coletadas.
- ◆ Avaliar o desempenho dos produtos que utilizaram VTM para preservação das amostras de *swab* com aqueles que não preconizam o uso de VTM.

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.

3.1 Identificação e seleção dos testes moleculares para diagnóstico da COVID-19 avaliados 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. Os produtos são cadastrados no sistema HARPYA (plataforma utilizada pelo INCQS) para emissão do laudo de análise e conseqüentemente, a manutenção da rastreabilidade (INCQS, 2012). Utilizando-se os cadernos de registro, como fonte de consulta dos produtos para diagnóstico molecular da COVID-19, encaminhados para análise no período de maio a dezembro de 2020, foram selecionados e codificados com o objetivo de preservar a identificação dos mesmos.

Foram elaboradas duas planilhas para organização e análise dos dados gerados com as seguintes informações:

- ◆ Análise de cumprimento dos termos da RDC N° 36/2015 (Apêndice A).
- ◆ Número de registro de entrada no laboratório, nome do produto, metodologia, fabricante, número de lote, data de validade, data de entrada, valores de sensibilidade e especificidade declarados na IU, resultado obtido, após a análise de desempenho quanto a sensibilidade e especificidade (satisfatório ou insatisfatório), condição de armazenamento, possibilidade de uso de meio de transporte viral (Apêndice B).

3.2 Análise das instruções de uso dos testes moleculares, em atendimento aos itens definidos pela RDC N° 36/2015

Para análise, foi construída uma planilha no MICROSOFT[®] EXCEL[®] 2019 utilizando as informações de cada produto avaliado, baseados nos incisos descritos da RDC N° 36/2015, complementada pela RDC 270/2019, no Art. 35° e critérios referentes ao cumprimento desses itens. Os resultados obtidos foram compilados para comparação entre os produtos e posterior análise crítica. Abaixo estão apresentados os critérios adotados para essa análise.

- ◆ **CUMPRE:** o inciso da RDC em questão foi inteiramente cumprido;
- ◆ **NÃO CUMPRE:** o inciso da RDC em questão não foi cumprido;
- ◆ **PARCIAL:** o inciso da RDC em questão foi cumprido parcialmente;
- ◆ **NÃO SE APLICA:** o inciso da RDC em questão não se aplica a essa metodologia.

De acordo com a RDC N° 36/2015, as instruções de uso devem estar em língua portuguesa e são definidas como: orientações fornecidas pelo fabricante ou detentor do registro ao usuário para a correta utilização do produto com segurança e eficácia (ANVISA, 2015).

Os incisos utilizados para a confecção da planilha estão enumerados no quadro 1 a seguir:

Quadro 1 – Itens contidos no Artigo 35º da RDC Nº 36/2015 referente as instruções de uso.

ITEM Nº	DESCRIÇÃO
I-	Nome técnico ou nome comercial do produto e indicação do componente;
II-	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 (Serviço de Atendimento ao Consumidor);
III-	Finalidade e modo de uso do produto, incluindo indicação de que é para "uso em diagnóstico <i>in vitro</i> ";
IV-	Usuário pretendido, quando aplicável;
V-	Indicações de condições de armazenamento ou de manuseio aplicáveis;
VI-	Princípio de funcionamento do teste ou do instrumento;
VII-	Tipos de amostras ou matrizes a utilizar, quando aplicável;
VIII-	Condições para coleta, manuseio, preparo e preservação de amostras;
IX-	Descrição do produto, incluindo os acessórios e quaisquer limitações para seu uso, como utilização de instrumento dedicado, e se aplicável, versão do software;
X-	Estabilidade em uso do produto, exceto para instrumentos, incluindo condições de armazenamento após abertura de embalagens primárias, bem como condições de armazenamento e estabilidade de soluções de trabalho, quando relevante;
XI-	Detalhes de qualquer tratamento ou manuseio dos produtos antes de estarem prontos para uso, como instalação, reconstituição, calibração, entre outros;
XII-	Quando aplicável, recomendações para procedimentos de controle de qualidade;
XIII-	Procedimento de ensaio, incluindo cálculos e interpretação de resultados;
XIV-	Informação sobre substâncias interferentes ou limitações que podem afetar o desempenho do ensaio;
XV-	Características de desempenho, tais como sensibilidade, especificidade, exatidão e precisão, exceto para instrumentos;
XVI-	Riscos residuais identificados;
XVII-	Intervalos de referência, quando aplicável;
XVIII-	Quando relevante, requisitos de instalações especiais (como sala limpa) ou treinamento especial (como em segurança contra radiação) ou qualificações específicas do usuário do produto;
XIX-	Se o produto é fornecido estéril, instruções de como agir se a embalagem estiver danificada antes do uso;
XX-	Informação de outros produtos, materiais ou instrumentos necessários para a realização do ensaio ou reação;
XXI-	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;
XXII-	Para produtos destinados a usuários leigos, as circunstâncias nas quais o usuário deve consultar um profissional de saúde;
XXIII-	Data de emissão ou última revisão das instruções de uso e, quando apropriado, uma identificação numérica;
XXIV-	Indicação dos termos e condições de garantia da qualidade do produto.

3.3 Análise das condições de armazenamento das amostras e uso de meio de transporte viral (VTM)

Para esta análise, foi construída uma planilha no MICROSOFT[®] EXCEL[®] 2019 utilizando as informações contidas nas instruções de uso (referentes aos Itens V e VII do artigo 35 da RDC N°36/2015) quanto as condições de armazenamento das amostras após coleta e quanto a possibilidade de uso de meio de transporte viral. É importante salientar que as amostras utilizadas em todos os testes realizados para avaliar os *kits*, foram amostras de *swab* de nasofaringe frescos, congeladas com VTM ou congeladas sem VTM.

3.4 Análise do desempenho dos produtos (sensibilidade e especificidade)

Os produtos que apresentaram valores de sensibilidade e especificidade superiores ou iguais aos declarados nas instruções de uso foram considerados satisfatórios. Produtos com valores inferiores aos declarados foram considerados insatisfatórios. O cálculo dos valores percentuais de sensibilidade e especificidade foi realizado de acordo com as equações apresentadas abaixo (GUIMARÃES, 1985):

- ◆ **SENSIBILIDADE** = $VP + FN/VP$, onde VP = verdadeiro positivos e FN = falso negativo;
- ◆ **ESPECIFICIDADE** = $VN + FP/VN$, onde VN = verdadeiros negativos e FP = falso positivo.

3.5 Análise do desempenho dos produtos em relação ao uso ou não de VTM

O desempenho dos produtos que indicavam o uso do VTM foi comparado aos que não indicavam nas IU o uso.

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

No período de maio a dezembro 2020 foram recebidos para análise 17 testes moleculares para o diagnóstico da COVID-19 (3 RT-Lamp e 14 RT-qPCR). Do quantitativo total foram selecionados 16 produtos de lotes distintos, codificados de 1 a 16. Dois produtos apresentaram lotes idênticos e foram contabilizados como apenas um produto (Tabela 1).

Tabela 1 – Quantitativo de produtos selecionados referentes ao período de maio a dezembro de 2020.

Nº do Produto	Metodologia	Nº de lotes analisados
01 a 12/14 e 16	RT-qPCR	14 lotes
13 e 15	RT-LAMP	2 lotes
Total		16 lotes

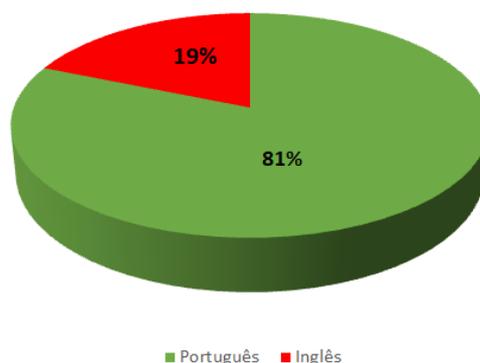
Fonte: LSH, 2022.

4.1 Análise da instrução de uso dos testes moleculares destinados ao diagnóstico da COVID-19

4.1.1 Quanto ao uso da língua portuguesa

Do total de instruções de uso analisadas, 81% (13) atenderam à norma estabelecida pela RDC 36/2015 no Artigo 35, que exige o uso do português na sua redação, como pode ser visto no gráfico 1. Cerca de 19% (3) dos produtos não atenderam à norma e as instruções encontravam-se em inglês quando foram avaliadas pelo INCQS.

Gráfico 1 - Análise das instruções de uso quanto ao uso da língua portuguesa.



Fonte: LSH, 2022.

Apesar de cumprirem 80% dos itens estabelecidos pela RDC, 3 IU encontravam-se apenas na língua inglesa, quando obrigatoriamente deveriam ter a versão em português.

4.1.2 Quanto ao atendimento aos itens da legislação

Foram avaliadas um total de 16 instruções de uso. Em relação à análise dos incisos, alguns itens da RDC em questão, referente ao Artigo 35º foram classificados como não aplicáveis e estão listados na tabela 2 a seguir:

Tabela 2 – Itens considerados não aplicáveis aos testes moleculares analisados.

Itens não aplicáveis
XVII - Intervalos de referência, quando aplicável;
XIX - Se o produto é fornecido estéril, instruções de como agir se a embalagem estiver danificada antes do uso;
XXII - Para produtos destinados a usuários leigos, as circunstâncias nas quais o usuário deve consultar um profissional de saúde.

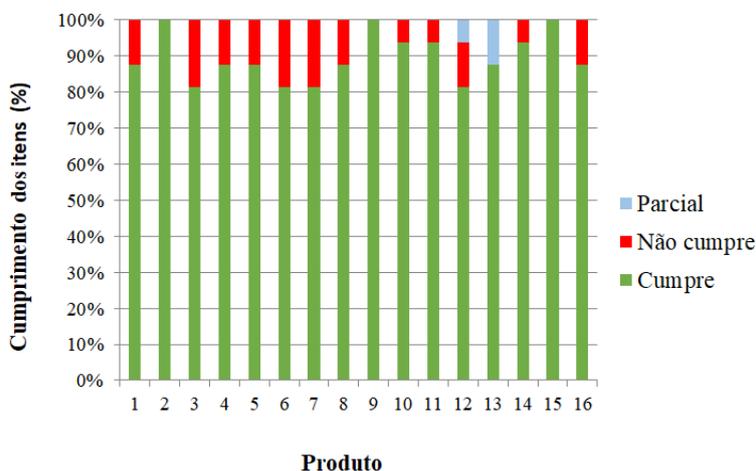
Fonte: ANVISA, 2015.

O item XVII está relacionado com avaliação de desempenho do produto. Os produtos de diagnóstico para o coronavírus, inclusive os de metodologias moleculares, não possuem intervalos de referência padrão, por se tratar de uma doença recente. Os valores de referência utilizados são os preconizados na instrução de uso pelo fabricante.

Desse modo, ainda não é possível avaliar o cumprimento desse item e ele foi considerado como não aplicável para esse trabalho. O item XIX, não se elegeu, pois os testes moleculares avaliados não são estéreis. Por fim, o item XXII não foi aplicado, uma vez que esses produtos são destinados a profissionais especializados. Desse modo, apenas 21 itens foram considerados na análise das instruções de uso.

O Gráfico 2 ilustra o cumprimento dos itens da legislação utilizada referente as instruções de uso por produto. Observou-se que 3 (19%) produtos (2, 9 e 15) cumpriram integralmente todos os itens da RDC N° 36/2020 em relação a IU. Os 13 produtos restantes (81%) cumpriram entre 80% – 90% das informações requeridas.

Gráfico 2 - Análise dos itens da RDC N° 36/2015 Artigo 35 por produto.

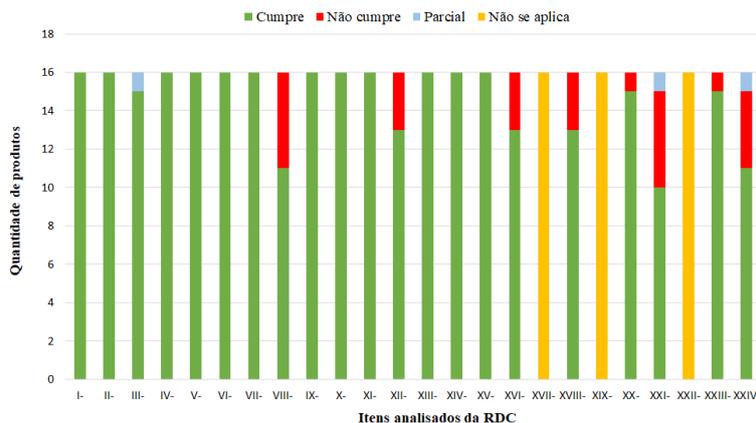


Fonte: LSH, 2022.

No gráfico 3 está representada a análise das instruções de uso quanto ao cumprimento dos itens avaliados no artigo 35 da RDC 36/2015. Os itens I, II, IV, V, VI, VII, IX, X, XI, XIII, XIV e XV foram integralmente cumpridos por todos os produtos. Esses estão relacionados com informações para a identificação e realização da metodologia dos produtos diagnósticos.

Os itens III, VIII, XII, XVI, XVIII, XX, XXI, XXIII e XXIV referentes a finalidade de uso, condições de coleta, preparo, manuseio e preservação de amostras, controle de qualidade, riscos residuais, requisitos especiais, informações de instrumentos necessários mas não fornecidos, descarte do produto, data da emissão da IU e garantia da qualidade, não foram cumpridos ou apresentavam informações incompletas (Quadro 2).

Gráfico 3 - Análise das instruções de uso dos testes moleculares para COVID-19 quanto aos itens avaliados no Artigo 35 da RDC 36/2015.



Fonte: LSH, 2022.

Quadro 2 – Quantitativo de produtos que não cumpriram ou cumpriram parcialmente os itens do Artigo 35º da RDC Nº 36/2015.

Itens da RDC Nº 36/2015	Não cumpre	Parcial
III - Finalidade e modo de uso do produto, incluindo indicação de que é para “uso em diagnóstico in vitro”;	-	1
VIII - Condições para coleta, manuseio, preparo e preservação das amostras;	5	-
XII - Quando aplicável, recomendações para procedimentos de controle de qualidade;	3	-
XVI - Riscos residuais identificados;	3	-
XVIII - Quando relevante, requisitos de instalações especiais (como sala limpa) ou treinamento especial (como em segurança contra radiação) ou qualificações específicas do usuário do produto;	3	-
XX - Informação de outros produtos, materiais ou instrumentos necessários para a realização do ensaio ou reação;	1	-
XXI - 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;	4	1
XXIII - Data de emissão ou última revisão das instruções de uso e, quando apropriado, uma identificação numérica;	1	-
XXIV - Indicação dos termos de garantia da qualidade do produto.	4	1

Fonte: ANVISA, 2015.

Apenas três dos testes avaliados atenderam na totalidade aos itens da RDC 36/2015 complementada pela RDC 270/2019 aplicáveis às instruções de uso. 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. Porém a emergência de saúde pública internacional relacionada ao SARS-CoV-2 e a necessidade de rápida disponibilidade destes produtos para diagnóstico da COVID19 impôs condições extraordinárias e temporárias para fabricação, importação e aquisição de testes para diagnóstico da doença. 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 a situação pandêmica (BRASIL, 2020). Os fabricantes ou importadores são responsáveis pelo produto e pelas informações fornecidas.

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 descreve 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, 2020).

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 legislação vigente.

Ao ter a indicação da garantia de qualidade na instrução de uso, o fabricante atesta que as informações ali prestadas são seguras e os dados sobre desempenho são reais e respaldados pelas BPF. Embora essa informação não tenha sido apresentada em 4 das instruções de uso analisadas, o responsável pelo produto deve apresentar à ANVISA, como parte da documentação para obtenção de registro dos produtos de classe III e IV, a Certificação em BPF (ANVISA, 2015).

A análise crítica das rotulagens e das instruções de uso fornecem informações sobre a qualidade dos produtos disponíveis no mercado nacional, auxiliando no conhecimento sobre a legislação vigente e regulação dos produtos de diagnóstico *in*

vitro. As informações previstas na legislação devem ser cumpridas para a segurança do usuário e confiabilidade do produto. No presente trabalho foi demonstrado que o controle de qualidade de *kits* diagnósticos para a COVID-19, representado aqui pelos testes moleculares, é uma importante ação de vigilância sanitária.

4.1.3 Quanto ao armazenamento das amostras e uso de meio de transporte viral

No referente ao armazenamento e conservação de amostras após a coleta, 100% (16/16) das informações das IU recomendam que as amostras devam ser testadas o mais rápido possível após a coleta, 56% (9/16) das informações correspondem aos produtos que consideram utilizar amostras armazenadas entre 2 a 8°C por um período de 24 a 72 horas, se exceder (manter por períodos curtos) a – 20°C ou (longos) a -70°C. Um total de 12% (2/16) podem ser utilizadas amostras congeladas em diferentes temperaturas. Cerca de 31% (5/16) não informou sobre o armazenamento das amostras após coleta (Quadro 3).

Quadro 3 - Informações contidas nas IU de uso analisadas quanto ao armazenamento das amostras após coleta, uso de VTM e desempenho do produto.

Produto nº	Preservação da amostra	Uso de VTM	Desempenho	
1	2-25°C até 48h, se exceder - 70°C	UTM ou UVT	Satisfatório	
2	- 20°C	Não consta	Satisfatório	
3	Não informado	Não consta	Satisfatório	
4	Não informado	Não consta	Satisfatório	
5	2-8°C até 24h; períodos curtos a - 20°C ou -70°C em longos	Não consta	Satisfatório	
6	2-8°C até 72h, se exceder - 70°C	Não consta	Satisfatório	
7	2-8°C até 72h, se exceder - 70°C	Não consta	Satisfatório	
8	2-8°C até 24h; períodos curtos a - 20°C ou -70°C em longos	Não consta	Satisfatório	
9	2-8°C por até 48h, se exceder a -20°C ou - 70°C	Com ou sem meio	Satisfatório	
10	Não informado	Não consta	Satisfatório	
11	2-8°C até 24h, se exceder -70°C	Não consta	Insatisfatório	
12	Não informado	Não consta	Satisfatório	
13	4°C até 72h, se exceder - 70°C	Não apropriado	Satisfatório	
14	2-8°C até 24h	eSwab™, eNAT e UTM	Satisfatório	
15	2-8°C até 24h	Não apropriado	Satisfatório	
16	Não informado	Não consta	Satisfatório	
Total	-	-	15 satisfatórios	1 insatisfatório

Fonte: LSH, 2022. IU: Instrução de uso.

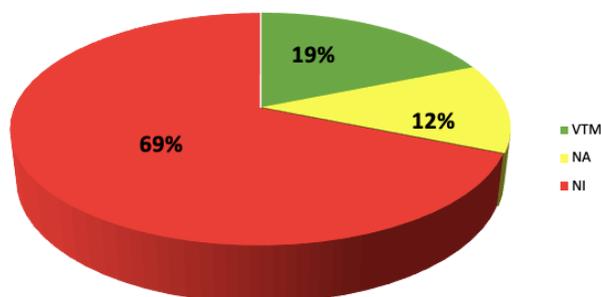
Ao comparar os produtos nº 2, 5, 6, 7, 8 e 11 (6/16 ou 37,5%) as informações constantes da instrução de uso, quanto ao armazenamento e estabilidade das amostras, indicam apenas o resfriamento ou congelamento, não há qualquer informação quanto ao uso ou não, de amostras em VTM. Os produtos nº 3, 4, 10, 12 e 16 (5/16 ou 31,2%) não informam quanto ao armazenamento das amostras, contendo apenas informações referentes a conservação dos reagentes dos *kits*.

Segundo o estudo realizado por Yilmaz e colaboradores (2021), é seguro armazenar amostras RNA positivas do Sars-CoV-2 em temperatura ambiente por até 5 dias. Apenas amostras com cargas virais altas permanecem positivas por até 12 dias, independentemente de serem armazenadas em temperatura ambiente ou 4°C. Amostras negativas não se tornam inválidas se armazenadas no VTM. Foi concluído que é

melhor armazenar amostras no VTM para obter resultados mais confiáveis e evitar repetições de testes e nova coleta de amostras, devido a resultados inválidos.

Do total de produtos avaliados, 19% (3/16) informam a possibilidade de serem utilizadas amostras em VTM. Os sistemas descritos foram: (1) sistema copan UTM-RT (UTM-RT) ou BD® Universal Viral Transport (UVT); (2) com ou sem meio de transporte (dependendo do tipo de amostra); e (3) *eswab*TM, *eNAT*TM e UTM e 12% (2/16) recomendam não usar amostras em VTM e 69% (11/16) não mencionam a utilização de amostras coletadas em VTM (Gráfico 4).

Gráfico 4 - Utilização de meio de transporte viral nas IU.



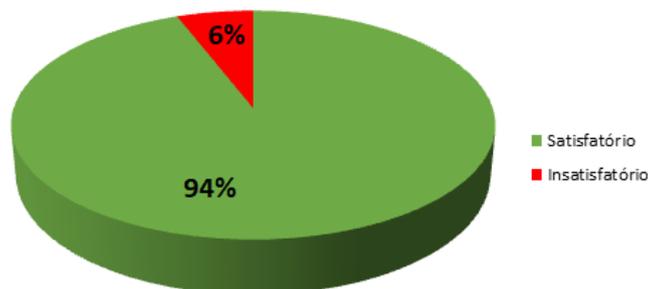
Fonte: LSH, 2022. VTM: Meio de Transporte Viral; NA: Não apropriado o uso; NI: Não informado.

Gokulan e colaboradores indicaram que o método de detecção de RNA em *swab* seco é tão eficiente quanto o método baseado em VTM, quando verificado por até 72 h. O menor Ct das amostras de *swab* seco em comparação com as amostras de VTM sugerem melhor sensibilidade do método dentro de 48 horas. Os resultados sugeriram que as amostras de *swab* secos são estáveis em temperatura ambiente por 24h e a detecção de RNA de SARS-CoV-2 por RT-PCR não mostra variação em VTM.

4.2 Quanto ao desempenho dos produtos (sensibilidade e especificidade)

Os produtos foram contabilizados e divididos em dois grupos, de acordo com o desempenho de sensibilidade e especificidade: satisfatórios e insatisfatórios. Um total de 15 produtos (94%) foram considerados satisfatórios, enquanto 1 foi insatisfatório (6%), apresentando resultados falso positivos, não tendo atingido a especificidade declarada na IU (Gráfico 5).

Gráfico 5 - Desempenho dos testes moleculares analisados.



Fonte: LSH, 2022.

Os parâmetros de sensibilidade e especificidade, inclusive, são dados imprescindíveis para a avaliação de desempenho do produto pelo INCQS. No caso dos *kits* diagnósticos para a COVID-19, como os testes moleculares, objeto deste trabalho, os valores informados na instrução de uso sobre esses dois aspectos foram utilizados para a avaliação da conformidade dos produtos. O critério de aceitabilidade (sensibilidade e especificidade) utilizado pelo laboratório é o definido na instrução de uso do fabricante.

4.2.1 Quanto ao desempenho dos produtos em relação ao uso ou não de VTM

Tanto os produtos que informam a possibilidade de uso de VTM (3/16), quanto os que não recomendavam (2/16) sua utilização foram satisfatórios. Do total de produtos (11/16) que não informaram sobre o uso de VTM, 1 (9%) produto foi insatisfatório após análise, enquanto que os demais foram satisfatórios (91%) (Tabela 3). O produto considerado insatisfatório, não preconizou o uso de VTM em sua IU. Independente de preconizar o uso de VTM (nº 1, 9 e 14) ou não (nº 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 10, 11, 12, 13, 15 e 16) os produtos analisados apresentaram resultados de sensibilidade e especificidade dentro do descrito nas IU.

Tabela 3 – Quantitativo dos produtos analisados quanto ao uso de VTM e o desempenho obtido.

Uso de VTM	N produtos	Resultado
Indica	3	Satisfatório (100%)
Não apropriado (RT-LAMP)	2	Satisfatório (100%)
Não informam	11	10 satisfatórios (91%) 1 insatisfatório (9%)
TOTAL	16	

Fonte: LSH, 2022.

Ao analisar comparativamente os diferentes produtos recebidos para análise sugere evidente que o uso ou não, de amostras acondicionadas e preservadas com VTM, não parece afetar diretamente o resultado analítico. Uma parte das amostras verdadeiro positivas utilizadas nos testes estavam em VTM, caracterizadas através da técnica de RT-PCR.

Além disso, por determinação contida na instrução de uso dos testes, uma parte das amostras de *swab* de nasofaringe utilizadas foram amostras frescas coletadas no momento da análise, totalmente isentas de VTM.

O FDA recomenda o uso de VTM para o transporte de amostras clínicas em testes de RT-PCR para a COVID-19 (FDA, 2021; MEARS et al. 2021). Contudo, um estudo realizado por Nguyen e colaboradores avaliou o teste molecular isotérmico para COVID-19, baseado na tecnologia de reação de amplificação da enzima de corte que tem como alvo o gene *RdRP*. O teste apresentou sensibilidade acima de 98% e valor preditivo negativo de 98,7% em comparação com o ensaio de referência do estudo RT-PCR. Ao comparar o ensaio, usando amostras em VTM, foi observado que a sensibilidade diminuiu para 62,5% e o valor preditivo negativo para 79,7%.

Na instrução de uso dos produtos nº 13 e 15, as informações indicam não ser apropriado o uso de amostras em VTM. Enquanto que os produtos (nº 1 e 14) especificam o tipo de meio de transporte viral adequado. O produto nº 9 declara a possibilidade de uso ou não de VTM.

O produto analisado como insatisfatório (nº11), não informou o uso de VTM em sua IU. Indicou apenas a condição de preservação da amostra após coleta. O produto foi avaliado frente as matrizes de *swabs* frescos e congelados em meio de solução salina. O teste foi reprovado no quesito especificidade, pois apresentou diversos resultados falso positivos em amostras coletadas frescas sabidamente negativas para a COVID-19.

O CDC projetou um painel de diagnóstico de RT-PCR em tempo real de SARS-CoV-2 para minimizar a chance de resultados falso-positivos. A ocorrência de falsos positivos com uma ou mais reações do *primer* e da sonda é indicativa de contaminação da amostra. É importante ressaltar que o controle interno deve ser incluído para ajudar a identificar as amostras que contêm substâncias que podem interferir na extração do ácido nucleico e na amplificação por PCR (CDC 2021b, TAHAMTAN, ARDEBILI 2020).

Resultados falso negativos podem ser obtidos quando a carga viral do SARS-CoV-2 diminui gradualmente desde o início dos sintomas. Portanto, amostras apropriadas e coletadas no período adequado da infecção seriam um fator chave para melhorar a taxa de detecção atual de SARS-CoV-2 (LIU ET AL. 2020).

A coleta e transporte adequados são pontos fundamentais para garantir a máxima chance de confiança nos resultados do teste de PCR para a COVID-19. No que diz respeito ao tipo de amostra a ser coletada, o *swab* nasofaríngeo é considerado o de maior taxa de detecção viral. Muitas das alterações se devem principalmente à erros durante a coleta de *swab* da nasofaringe, temperatura e o tempo de transporte, considerando que o RNA do vírus é extremamente instável e pode se degradar após 24 horas da coleta e/ou diante de condições de transporte inadequadas. Assim como efetivos ciclos de congelamento e descongelamento podem alterar a viabilidade da carga viral presente na amostra. Além disso, contar com um profissional de saúde capacitado para coleta é fundamental (SOCIEDADE BRASILEIRA DE PATOLOGIA CLÍNICA 2020).

O VTM é considerado um meio de transporte de alto custo, portanto, um estudo preliminar realizado por Borkakoty e colaboradores, avaliou o uso da salina como alternativa do uso de VTM para o diagnóstico da COVID-19. Este estudo preliminar sugere que a salina estéril é adequada para o isolamento viral, podendo ser utilizada da mesma forma que VTM para a coleta de amostras para diagnóstico de COVID-19 por RT-qPCR.

O conhecimento sobre a Covid-19 é dinâmico e vem sendo construído e ampliado ao longo do tempo (ANVISA 2021). Portanto, o laboratório ao analisar os produtos destinados ao diagnóstico da COVID-19 utiliza amostras frescas, congeladas (em salina ou a seco) e congeladas em VTM, segundo as instruções de uso que acompanham os produtos.

5 CONCLUSÕES

As conclusões do presente estudo, ao analisar as instruções de uso dos 16 testes moleculares, no período de maio a dezembro de 2020 são:

- ◆ As instruções de uso dos testes moleculares 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.
- ◆ Não houve diferença em relação ao desempenho entre os produtos que não informavam, preconizam ou não empregavam o uso de VTM.
- ◆ Independente da matriz de análise (*swab* fresco, congelado e congelado em VTM) utilizada não houve alteração no desempenho dos produtos analisados.

6 PERSPECTIVAS

- ◆ Avaliar a rotulagem dos testes moleculares avaliados segundo a RDC N°36/2015.
- ◆ Avaliar os testes moleculares de COVID-19 analisados em 2021.
- ◆ Avaliar os testes rápidos de antígeno da COVID-19.
- ◆ Publicar os resultados obtidos em periódico indexado.

REFERÊNCIAS

ADMINISTRAÇÃO DE ALIMENTOS E MEDICAMENTOS DOS EUA. **Autorizações de Uso de Emergência**. <https://www.fda.gov/medical-devices/emergency-situations-medical-devices/emergency-use-authorizations> (Acesso em 18 de janeiro de 2020).

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (Brasil). **500 dias ações da ANVISA no enfrentamento à COVID-19**. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/centraisdeconteudo/publicacoes/gestao/relatorio-sobre-os-500-dias-de-acoes-da-anvisa-no-enfrentamento-a-covid-19>. Acesso em: 14 fev 2022.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (Brasil). **Resolução RDC n o 36, de 26 de agosto de 2015**. Dispõe sobre a classificação de risco, os regimes de controle de notificação, cadastro e registro e os requisitos de rotulagem e instruções de uso de produtos para diagnóstico in vitro, inclusive seus instrumentos e dá outras providências. Brasília: ANVISA, 2015. Disponível em: http://www.so.com.br/legislacao_anvisa/2019/RDC_36_2015_revisao_2019.pdf. Acesso em: 27 jan. 2022.

ARONS MM, HATFIELD KM, REDDY SC. **Infecções e transmissão pré-sintomáticas por SARS-CoV-2 em uma unidade de enfermagem qualificada**. *N. Engl. J. Med.* 2020; 382 (22):2081–2090. doi: 10.1056/NEJMoa2008457.

BORKAKOTY B, JAKHARIA A, BALI NK, SARMAH MD, HAZARIKA R, BARUAH G, BHATTACHARYA C, BISWAS D. **Uma avaliação preliminar de solução salina normal como alternativa ao meio de transporte viral para o diagnóstico de COVID-19**. *Indian J Med Res.* 2021 maio;153(5&6):684-688. doi: 10.4103/ijmr.IJMR_4346_20. PMID: 34643568; PMCID: PMC8555596.

BRASIL. Presidência da República. Casa Civil. **Subchefia para Assuntos Jurídicos. Lei n o 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**. Brasília: Governo Federal, [2020]. Disponível em: http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/l8080.htm. Acesso em: 5 jan. 2022.

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. 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-dadiretoria-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 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: 11 fev 2022

BRASIL, 2022. **Coronavírus Brasil.** Disponível em: <https://covid.saude.gov.br/>. Acesso em: 2 fev 2022.

BRASIL. Presidência da República. Casa Civil. Subchefia para Assuntos Jurídicos. 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.** Brasília: Governo Federal, [2027?]. Disponível em: http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/l6360.htm. Acesso em: 22 nov. 2020.

BRASIL. Presidência da República. Casa Civil. Subchefia para Assuntos Jurídicos. Lei nº 6.437, de 20 de agosto de 1977. **Configura infrações à legislação sanitária federal, estabelece as sanções respectivas, e dá outras Providências.** Brasília: Governo Federal. Disponível em: http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/l6437.htm. Acesso em 22 nov. 2020.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº 423 de 16 de setembro de 2020. **Altera a Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 27, de 21 de junho de 2011, a Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 36, de 26 de agosto de 2015, e, Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 40, de 26 de agosto de 2015, para dispor sobre a extinção do regime de cadastro e migração dos dispositivos médicos de classe de risco II para o regime de notificação.** Oficial [da] República Federativa do Brasil. Poder Executivo, Brasília, DF, de 18 de setembro de 2020, Seção 1, p. 110. Disponível em: <https://www.in.gov.br/en/web/dou/-/resolucao-de-diretoria-colegiada-rdc-n-423-de-16-de-setembro-de-2020-278150627>. Acesso em: 25 maio 2022.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº 27 de 21 de junho de 2011. **Dispõe sobre os procedimentos para certificação compulsória dos equipamentos sob regime de Vigilância Sanitária.** Oficial [da] República Federativa do Brasil. Poder Executivo, Brasília, DF, de 21 de junho de 2011, Seção 1, p. 86. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2011/res0027_21_06_2011.html. Acesso em: 25 maio 2022.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº 40 de 26 de agosto de 2015. **Define os requisitos do cadastro de produtos médicos.** Oficial [da] República Federativa do Brasil. Poder Executivo, Brasília, DF, de 27 de agosto de 2015, Seção 1, p. 47. Disponível em: https://www.in.gov.br/materia/-/asset_publisher/Kujrw0TZC2Mb/content/id/32421598/do1-2015-08-27-resolucao-rdc-n-40-de-26-de-agosto-de-2015-32421461. Acesso em: 25 maio 2022.

BORDI L, ET AL. **Diagnóstico diferencial de doença em pacientes sob investigação para o novo coronavírus (SARS-CoV-2)**, Itália, fevereiro de 2020. *Euro Surveill.* 2020; 25 :2000170. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2020.25.8.2000170.

CAI J., SUN W., HUANG J., GAMBER M., WU J., HE G. **Indirect Virus Transmission in Cluster of COVID-19 Cases**, Wenzhou, China, 2020. *Emerg. Infectar. Des.* 2020; **26** doi: 10.3201/eid2606.200412.

CARTER LJ, GARNER LV. **Técnicas de ensaio Smoot JW e desenvolvimento de testes para diagnóstico de COVID-19.** *ACS Cent. Sci.* 2020; 6 (5): 591-605. doi: 10.1021/acscentsci.0c00501.

CENTERS OF DISEASE CONTROL AND PREVENTION. 2019. **Preparation of viral transport médium.** Disponível em: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/downloads/Viral-Transport-Medium.pdf>. Acesso em: 18 jan 2022.

CENTERS OF DISEASE CONTROL AND PREVENTION. 2021a. **Diretrizes provisórias para coleta e manuseio de amostras clínicas para testes covid-19.** Disponível em: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/lab/guidelines-clinical-specimens.html#respiratory>. Acesso em: 7 fev 2022.

CENTERS OF DISEASE CONTROL AND PREVENTION. 2021b. **Informações para Laboratórios sobre o Coronavírus (COVID-19).** Disponível em: https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/lab/index.html?CDC_AA_refVal=https%3A%2F%2Fwww.cdc.gov%2Fcoronaviruss%2F2019-ncov%2Ftab%2Frt-pcr-detection-instructions.html. Acesso em: 9 fev 2022.

CHAN JF, ET AL. **Um grupo familiar de pneumonia associado ao novo coronavírus de 2019 indicando transmissão de pessoa para pessoa: um estudo de um grupo familiar.** *Lanceta.* 2020; 395 :514-523. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30154-9.

CHEN H., GUO J., WANG C., LUO X., YU X., ZHANG W., LI J., ZHAO D., XU D., GONG Q., ET AL. **Características clínicas e potencial de transmissão vertical intrauterina da infecção por COVID-19 em nove gestantes: uma revisão retrospectiva de prontuários.** *Lanceta.* 2020; **395** :809-815. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30360-3.

CHEUNG KS, HUNG IF, CHAN PP, LUNG KC, TSO E., LIU R., NG YY, CHU MY, CHUNG TW, TAM AR, ET AL. **Manifestações gastrointestinais da infecção por SARS-CoV-2 e carga viral em amostras fecais da coorte de Hong Kong e revisão sistemática e meta-análise.** *Gastroenterologia.* 2020 doi: 10.1053/j.gastro.2020.03.065.

CHINAZZI M, ET AL. **O efeito das restrições de viagem na disseminação do novo surto de coronavírus de 2019 (COVID-19).** *Ciência.* 2020; 368 :395-400.

CHU DKW, PAN Y., CHENG SMS. **Diagnóstico molecular de um novo coronavírus (2019-nCoV) causando um surto de pneumonia.** *Clin. Química* 2020; 66 (4):549–555. doi: 10.1093/clinchem/hvaa029.

FLORINDO, HF, KLEINER, R., VASKOVICH-KOUBI, D. *ET AL.* **Abordagens imunomediadas contra COVID-19.** *Nat. Nanotechnol.* **15**, 630-645 (2020). <https://doi.org/10.1038/s41565-020-0732-3>.

FOOD AND DRUG ADMINISTRATION. 2021. **Enforcement Policy for Viral Transport Media During the Coronavirus Disease 2019 (COVID19) Public Health Emergency (Revised).** Disponível em: <https://www.fda.gov/media/140300/download>. Acesso em: 24 jan 2022.

GUAN WJ, NI ZY, HU Y, LIANG WH, OU CQ, HE JX, LIU L, SHAN H, LEI CL, HUI DSC, DU B, LI LJ, ZENG G, YUEN KY, CHEN RC, TANG CL, WANG T, CHEN PY, XIANG J, LI SY, WANG JL, LIANG ZJ, PENG YX, WEI L, LIU Y, HU YH, PENG P, WANG JM, LIU JY, CHEN Z, LI G, ZHENG ZJ, QIU SQ, LUO J, YE CJ, ZHU SY, ZHONG NS; **China Medical Treatment Expert Group for Covid-19.** **Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China.** *N Engl J Med.* 2020 Apr 30;382(18):1708-1720. doi: 10.1056/NEJMoa2002032. Epub 2020 Feb 28. PMID: 32109013; PMCID: PMC7092819.

GUIMARÃES, M. C. S. **Exames de laboratório: sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo.** *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, v. 18, p.117-120, abr./jun. 1985.

Gokulan CG, Kiran U, Kuncha SK, Mishra RK. **Temporal stability and detection sensitivity of the dry swab-based diagnosis of SARS-CoV-2.** *J Biosci.* 2021;46(4):95. doi: 10.1007/s12038-021-00216-9. PMID: 34728592; PMCID: PMC8556569.

GUO L, ET AL. **Perfil da resposta humoral precoce para diagnosticar a doença do novo coronavírus (COVID-19)** *Clin. Infectar. Des.* 2020; 71 :778-785. doi: 10.1093/cid/ciaa310.

HAN H, LUO Q, MO F, LONG L, ZHENG W. **RNA SARS-CoV-2 mais prontamente detectado no escarro induzido do que em zaragatoas da garganta de pacientes convalescentes com COVID-19.** *Lanceta Infect. Des.* 2020; 20 :655-656. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30174-2.

HANSON KE, CALIENDO AM, ARIAS CA, ET AL. Última atualização em 6 de maio de 2020 e publicada online em www.idsociety.org/COVID19guidelines/dx. **Infectious Diseases Society of America Guidelines on the Diagnosis of COVID 19.** www.idsociety.org/COVID19guidelines/dx. HOULIHAN CF, ET AL. **Pico pandêmico de infecção por SARS-CoV-2 e taxas de soroconversão em profissionais de saúde da linha de frente de Londres.** *Lanceta.* 2020; 396 :e6–e7. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31484-7.

HU B, GUO H, ZHOU P, SHI ZL. **Características do SARS-CoV-2 e COVID-19.** *Nat Rev Microbiol.* 2021 mar;19(3):141-154. doi: 10.1038/s41579-020-00459-7. Epub 2020 6 de outubro. PMID: 33024307; PMCID: PMC7537588.

HUANG C, ET AL. **Características clínicas de pacientes infectados com o novo coronavírus de 2019 em Wuhan, China.** *Lanceta.* 2020; 395 :497-506. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5.

IAN M. CAMPBELL. 2020. **Diagram briefly describing the function of medical diagnostic dipsticks.** Disponível em: https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Diagnostic_Medical_Dipstick.png. Acesso em: 18 jan 2022.

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.

INSTITUTO NACIONAL DE CONTROLE DE QUALIDADE EM SAÚDE. 2022. INCQS/Fiocruz analisa vacinas, kits de diagnóstico, álcool em gel e artigos de saúde, além de fornecer instruções técnicas e orientações à população. **Disponível em:** https://www.incqs.fiocruz.br/index.php?option=com_content&view=article&id=2218:na-luta-para-conter-a-pandemia-do-covid-19-incqs-faz-analises-de-kits-de-diagnosticos-de-alcool-em-gel-apreendido-e-orienta-sobre-artigos-de-saude&catid=42&Itemid=132. Acesso em: 2 fev 2022.

KAMPF G, TODT D, PFAENDER S, STEINMANN E. **Persistência de coronavírus em superfícies inanimadas e sua inativação com agentes biocidas.** *J. Hosp. Infectar.* 2020; 104 :246-251. doi: 10.1016/j.jhin.2020.01.022.

KANNE JP, TC do tórax. **Descobertas em 2019 novas infecções por coronavírus (2019-nCoV) de Wuhan, China: pontos-chave para o radiologista.** *Radiologia.* 2020; 295 :16-17. doi: 10.1148/radiol.2020200241.

KIM YI, ET AL. **Infecção e transmissão rápida de SARS-CoV-2 em furões.** *Micróbio Hospedeiro Celular.* 2020; 27 :704-709. doi: 10.1016/j.chom.2020.03.023.

LABORATÓRIO CENTRAL DE SAÚDE PÚBLICA/RS. **Orientações para coleta e transporte de secreção respiratória – 2020.** Disponível em: <https://atencaobasica.saude.rs.gov.br/upload/arquivos/202002/04110353-2020-orientacoes-coleta-amostra-coronavirus-janeiro.pdf>. Acesso em: 2 fev 2022.

LABORCLIN. 2019. **Copan meio de transporte universal (UTM-RT).** Disponível em: <https://www.laborclin.com.br/wp-content/uploads/2019/10/570193-SWAB-503CS01-UTM-330C-3mL-%E2%80%93-COPAN-%E2%80%93-PC-10-UM-90A.pdf>. Acesso em: 2 fev 2022.

LAI CKC, LAM W. **Testes laboratoriais para o diagnóstico de COVID-19.** *Biochem Biophys Res Commun.* 29 de janeiro de 2021;538:226-230. doi: 10.1016/j.bbrc.2020.10.069. Epub 2020 28 de outubro. PMID: 33139015; PMCID: PMC7598306.

LI Q, ET AL. **Dinâmica de transmissão precoce em Wuhan, China, de nova pneumonia infectada por coronavírus.** *N. Engl. J. Med.* 2020; 382 :1199-1207. doi: 10.1056/NEJMoa2001316.

LIU M, LI Q, ZHOU J, AI W, ZHENG X, ZENG J, LIU Y, XIANG X, GUO R, LI X, WU X, XU H, JIANG L, ZHANG H, CHEN J, TIAN L, LUO J, LUO C. **Valor dos tipos de swab e tempo de coleta na detecção de SARS-COV-2 usando o ensaio RT-PCR.** *J Métodos Virol.* 2020 dez; 286:113974. doi: 10.1016/j.jviromet.2020.113974. Epub 2020 16 de setembro. PMID: 32949663; PMCID: PMC7493793.

LU X, ET AL. **Infecção por SARS-CoV-2 em crianças.** *N. Engl. J. Med.* 2020; 382 :1663-1665. doi: 10.1056/NEJMc2005073.

MAJUMDER J, MINKO T. **Desenvolvimentos recentes em abordagens terapêuticas e de diagnóstico para COVID-19.** *AAPS J.* 2021 5 de janeiro;23(1):14. doi: 10.1208/s12248-020-00532-2. PMID: 33400058; PMCID: PMC7784226.

MEARS MJ, Wallace MJ, Yount JS, Fowler LA, Jones PS, Mohler PJ, Wold LE. **Meio de transporte viral para testes COVID-19.** *MétodosX.* 2021;8:101433. doi: 10.1016/j.mex.2021.101433. Epub 2021 30 de junho. PMID: 34226865; PMCID: PMC8242216.

MEDICAL EXPO. 2022. **Swab para vírus UTM.** Disponível em: <https://www.medicaexpo.com/pt/prod/copan-italia/product-68105-634277.html>. Acesso em: 2 fev 2022.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. 2020. **Diretrizes para diagnóstico e tratamento da COVID-19.** Disponível em: <https://proqualis.net/sites/proqualis.net/files/Diretrizes%20para%20Diagn%C3%B3stico%20e%20Tratamento%20da%20COVID-19%20-%20vers%C3%A3o3.pdf>. Acesso em: 11 feve 2022.

NISHIURA H, LINTON NM, AKHMETZHANOV AR. **Serial interval of novel coronavirus (COVID-19) infections.** *Int J Infect Dis.* 2020;93:284-286. doi:10.1016/j.ijid.2020.02.060.

NGUYENVAN JC, GERLIER C, PILMIS B, MIZRAHI A, PÉAN DE PONFILLY G, KHATERCHI A, ENOUF V, GANANSIA O, LE MONNIER A. **Avaliação prospectiva do ensaio ID NOW COVID-19 usado como teste no local de atendimento em uma emergência departamento.** *J Clin Virol.* 2021 dez; 145:105021. doi: 10.1016/j.jcv.2021.105021. Epub 2021 30 de outubro. PMID: 34768231; PMCID: PMC8556064.

OPAS. 2022. **Folha informativa sobre COVID-19.** Disponível em: <https://www.paho.org/pt/covid19>. Acesso em: 2 fev 2022.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. **Testes de diagnóstico para SARS-CoV-2.** Orientação provisória 11 de setembro de 2020b. <https://www.who.int/publications/i/item/diagnostic-testing-for-sars-cov-2> (Acessado em 18 jan 2022).

ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DE SAÚDE. **Histórico da pandemia de covid-19. OPAS, 2021.** Disponível em: <https://www.paho.org/pt/covid19/historico-da-pandemia-covid-19>. Acesso em: 13 dez 2021.

PATEL A., JERNIGAN DB. **Resposta inicial de saúde pública e orientação clínica provisória para o novo surto de coronavírus de 2019 - Estados Unidos**, 31 de dezembro de 2019 a 4 de fevereiro de 2020. *MMWR Morb. Mortal. Semanalmente. Rep.* 2020; 69 (5):140–146. doi: 10.15585/mmwr.mm6905e1.

PETERSEN E, ET AL. **Comparando SARS-CoV-2 com SARS-CoV e pandemias de gripe.** *Lanceta Infect. Des.* 2020; 20 :e238–e244. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30484-9.

PHUA J., WENG L., LING L., EGI M., LIM CM, DIVATIA JV, SHRESTHA B., ARABI Y., NG J., GOMERSALL C., ET AL. **Gestão de cuidados intensivos da doença de coronavírus 2019 (COVID-19): Desafios e recomendações.** *Lancet Respir. Med.* 2020; 8 :506-517. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30161-2.

PORTE L., LEGARRAGA P., VOLLRATH V. **Avaliação de um novo teste de detecção rápida baseado em antígeno para o diagnóstico de SARS-CoV-2 em amostras respiratórias.** *Int. J. Infectar. Des. IJID Desligado. Publ. Int. Soc. Infectar. Des.* 2020; 99 :328-333. doi: 10.1016/j.ijid.2020.05.098.

PUSHPAKOM S, IORIO F, EYERS PA, ESCOT KJ, HOPPER S, WELLS A, ET AL. **Reaproveitamento de medicamentos: progresso, desafios e recomendações.** *Nat Rev Drug Discov.* 2019; 18 (1):41–58. doi: 10.1038/nrd.2018.168.

RODINO KG, ESPY MJ, BUCKWALTER SP, WALCHAK RC, GERMER JJ, FERNHOLZ E, BOERGER A, SCHUETZ AN, YAO JD, BINNICKER MJ. **Avaliação de solução salina, solução salina tamponada com fosfato e meio essencial mínimo como alternativas potenciais para meios de transporte viral para teste de SARS-CoV-2.** *J Clin Microbiol.* 26 de maio de 2020;58(6):e00590-20. doi: 10.1128/JCM.00590-20. PMID: 32229604; PMCID: PMC7269412.

SALIAN VS, WRIGHT JA, VEDELL PT, NAIR S, LI C, KANDIMALLA M, TANG X, CARMONA PORQUERA EM, KALARI KR, KANDIMALLA KK. **Transmissão COVID-19, Tratamento Atual e Estratégias Terapêuticas Futuras.** *Mol Pharm.* 2021 1 de março; 18 (3): 754-771. doi: 10.1021 / acs.molpharmaceut.0c00608. Epub 2021 19 de janeiro. PMID: 33464914; PMCID: PMC7839412.

SANTARPIA JL, RIVERA DN, HERRERA V., MORWITZER MJ, CREAGER H., SANTARPIA GW, CROWN K., BRETT-MAJOR D., SCHNAUBELT E., BROADHURST MJ, ET AL. **Potencial de transmissão de SARS-CoV-2 em derramamento viral observado no Centro Médico da Universidade de Nebraska.** *MedRxiv.* 2020 doi: 10.1101/2020.03.23.20039446.

SECRETARIA DE ESTADO DE SAÚDE, GOVERNO DO ESTADO DE MINAS GERAIS. 2021. **Manual do diagnóstico da covid-19.** Disponível em: https://coronavirus.saude.mg.gov.br/images/1_2021/08-agosto/Atualizacao_Manual_de_Diagnostico_5___publicacao.pdf. Acesso em: 2 fev 2022.

SECRETARIA DE SAÚDE DO RIO GRANDE DO SUL. 2020. **Orientações para coleta e transporte de secreção respiratória – 2020**. Disponível em: <https://atencabasica.saude.rs.gov.br/upload/arquivos/202002/04110353-2020-orientacoes-coleta-amostra-coronavirus-janeiro.pdf>. Acesso em: 4 fev 2022.

SHARMA A, AHMAD FAROUK I, LAL SK. **COVID-19: Uma revisão sobre a evolução, transmissão, detecção, controle e prevenção da nova doença de coronavírus**. *Vírus*. 29 de janeiro de 2021;13(2):202. doi: 10.3390/v13020202. PMID: 33572857; PMCID: PMC7911532.

SOCIEDADE AMERICANA DE MICROBIOLOGIA. 2020. **Perguntas frequentes sobre teste COVID-19**. Disponível em: <https://asm.org/Articles/2020/April/COVID-19-Testing-FAQs>. Acesso em: 18 jan 2022.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE PATOLOGIA CLÍNICA. 2020. **Até que ponto o teste RT-PCR é eficaz à COVID-19? A análise do teste foi apresentada no 1º Congresso Virtual da SBPC/ML**. Disponível em: <http://www.sbpc.org.br/noticias-e-comunicacao/ate-que-ponto-o-teste-rt-pcr-e-eficaz-a-covid-19-a-analise-do-teste-foi-apresentada-no-1o-congresso-virtual-da-sbpcml/>. Acesso em: 9 fev 2022.

SOETIKNO R., TEOH AY, KALTENBACH T., LAU JY, ASOKKUMAR R., CABRAL-PRODIGALIDAD P., SHERGILL A. **Considerações sobre a realização de endoscopia durante a pandemia de COVID-19**. *Gastrointest. Endosc.* 2020 doi: 10.1016/j.gie.2020.03.3758.

SUMIRTANURDIN R, BARLIANA MI. **Coronavirus Disease 2019 Vaccine Development: An Overview**. *Viral Immunol.* 2021 Apr;34(3):134-144. doi: 10.1089/vim.2020.0119. Epub 2020 Sep 23. PMID: 32985963.

TAHAMTAN A, ARDEBILI A. **RT-PCR em tempo real na detecção de COVID-19: problemas que afetam os resultados**. *Especialista Rev Mol Diag.* 2020 maio;20(5):453-454. doi: 10.1080/14737159.2020.1757437. Epub 2020 22 de abril. PMID: 32297805; PMCID: PMC7189409.

TAO-HSIN TUNG, XIAO-QING LIN, YAN CHEN, MEI-XIAN ZHANG, JIAN-SHENG ZHU. (2021) **Willingness to receive a booster dose of inactivated coronavirus disease 2019 vaccine in Taizhou, China**. *Expert Review of Vaccines* 0:0, pages 1-7.

TRINDADE NS. **RT-PCR: importância e limitações no diagnóstico da covid-19**. *Brazilian Journal of Development* 2021. DOI:10.34117/bjdv7n8-627.

UMAKANTHAN S, SAHU P, RANADEV AV, BUKELO MM, RAO JS, ABRAHAO-MACHADO LF, DAHAL S, KUMAR H, KV D. **Origin, transmission, diagnosis and management of coronavirus disease 2019 (COVID-19)**. *Postgrad Med J.* 2020 Dec;96(1142):753-758. doi: 10.1136/postgradmedj-2020-138234. Epub 2020 Jun 20. PMID: 32563999.

V'KOVSKI, P., KRATZEL, A., STEINER, S. *ET AL*. **Biologia e replicação do coronavírus: implicações para o SARS-CoV-2**. *Nat Rev Microbiol* **19**, 155-170 (2021). <https://doi.org/10.1038/s41579-020-00468-6>.

VAN DOREMALEN N, ET AL. **Aerossol e estabilidade de superfície do SARS-CoV-2 em comparação com o SARS-CoV-1.** *N. Engl. J. Med.* 2020; 382 :1564-1567. doi: 10.1056/NEJMc2004973.

WANG D, ET AL. **Características clínicas de 138 pacientes hospitalizados com pneumonia infectada pelo novo coronavírus de 2019 em Wuhan, China.** *JAMA.* 2020; 323 :1061-1069. doi: 10.1001/jama.2020.1585.

WARD, P ET AL. (2020). **COVID-19/SARS-CoV-2 Pandemic**, blog da Faculdade de Medicina Farmacêutica, 6 de abril. Disponível em: <https://www.fpm.org.uk/blog/covid-19-sars-cov-2-pandemic/> (Acessado em: 10 jan 2022).

WEIZMANN BRASIL. **Covid-19: os outros números que importam.** Weizmann Brasil, 2022. Disponível em: <http://amigosdoweizmann.org.br/stage/covid-19-os-outros-numeros-que-importam/>. Acesso em: 10 jan 2022.

WOLFEL R, ET AL. **Avaliação virológica de pacientes hospitalizados com COVID-2019.** *Natureza.* 2020 doi: 10.1038/s41586-020-2196-x.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard.** WHO, 2022. Disponível em: <https://covid19.who.int/>. Acesso em: 10 jan 2022.

WU Z, MCGOOGAN JM. **Características e lições importantes do surto da doença de coronavírus 2019 (COVID-19) na China: resumo de um relatório de 72.314 casos do Centro Chinês de Controle e Prevenção de Doenças.** *JAMA.* 2020; 323 :1239-1242. doi: 10.1001/jama.2020.2648.

XIAO K., ZHAI J., FENG Y., XHOU N., ZHANG X., ZOU JJ, NA L., YAQIONG G., XIAOBING L., XUEJUAN S., ET AL. **Isolamento e caracterização de coronavírus do tipo 2019-nCoV de pangolins malaios.** *bioRxiv.* 2020 doi: 10.1101/2020.02.17.951335.

XU XW, WU XX, JIANG XG, XU KJ, YING LJ, MA CL, LI SB, WANG HY, ZHANG S, GAO HN, SHENG JF, CAI HL, QIU YQ, LI LJ. **Achados clínicos em um grupo de pacientes infectados com o novo coronavírus de 2019 (SARS-Cov-2) fora de Wuhan, China: série de casos retrospectiva.** *BMJ.* 2020; 368 :m606. doi: 10.1136/bmj.m606.

YAN C., CUI J., HUANG L. **Detecção rápida e visual do novo coronavírus de 2019 (SARS-CoV-2) por um ensaio de amplificação isotérmica mediada por loop de transcrição reversa.** *Clin. Microbiol. Infectar. Fora. Publ. EUR. Soc. Clin. Microbiol. Infectar. Des.* 2020; 26 (6):773-779. doi: 10.1016/j.cmi.2020.04.001.

YESUDHAS D, SRIVASTAVA A, GROMIHA MM. **Surto de COVID-19: história, mecanismo, transmissão, estudos estruturais e terapêutica.** *Infecção .* 2021;49(2):199-213. doi:10.1007/s15010-020-01516-2

YILMAZ GULEC E, CESUR NP, YESILYURT FAZLIOĞLU G, KAZEZOĞLU C. **Effect of different storage conditions on COVID-19 RT-PCR results.** *J Med Virol.*

2021 Dec;93(12):6575-6581. doi: 10.1002/jmv.27204. Epub 2021 Jul 28. PMID: 34260086; PMCID: PMC8426709.

ZHANG W, ET AL. **Investigação molecular e sorológica de pacientes infectados por 2019-nCoV: implicação de múltiplas rotas de excreção.** *Emerg. Microbios Infectam.* 2020; 9 :386-389. doi: 10.1080/22221751.2020.1729071.

ZHEN W., SMITH E., MANJI R. **Avaliação clínica de três plataformas de amostra para resposta para detecção de SARS-CoV-2.** *J. Clin. Microbiol.* 2020; 58 (8) doi: 10.1128/JCM.00783-20.

ZHOU P, ET AL. **Um surto de pneumonia associado a um novo coronavírus de provável origem de morcego.** *Natureza.* 2020; 579 :270-273. doi: 10.1038/s41586-020-2012-7.

ZOU L, ET AL. **Carga viral SARS-CoV-2 em amostras respiratórias superiores de pacientes infectados.** *N. Engl. J. Med.* 2020; 382 :1177-1179. doi: 10.1056/NEJMc2001737.

APÊNDICE A - INSTRUÇÃO DE USO: MODELO DA PLANILHA UTILIZADA PARA A TABULAÇÃO DOS DADOS

ITEM N°	IDENTIFICAÇÃO		PRODUTO
	DESCRIÇÃO		OBSERVAÇÕES
I-	Nome técnico ou nome comercial do produto e indicação do componente;		
II-	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 (Serviço de Atendimento ao Consumidor);		
III-	Finalidade e modo de uso do produto, incluindo indicação de que é para "uso em diagnóstico in vitro";		
IV-	Usuário pretendido, quando aplicável;		
V-	Indicações de condições de armazenamento ou de manuseio aplicáveis;		
VI-	Princípio de funcionamento do teste ou do instrumento;		
VII-	Tipos de amostras ou matrizes a utilizar, quando aplicável;		
VIII-	Condições para coleta, manuseio, preparo e preservação de amostras;		
IX-	Descrição do produto, incluindo os acessórios e quaisquer limitações para seu uso, como utilização de instrumento dedicado, e se aplicável, versão do software;		
X-	Estabilidade em uso do produto, exceto para instrumentos, incluindo condições de armazenamento após abertura de embalagens primárias, bem como condições de armazenamento e estabilidade de soluções de trabalho, quando relevante;		
XI-	Detalhes de qualquer tratamento ou manuseio dos produtos antes de estarem prontos para uso, como instalação, reconstituição, calibração, entre outros;		
XII-	Quando aplicável, recomendações para procedimentos de controle de qualidade;		
XIII-	Procedimento de ensaio, incluindo cálculos e interpretação de resultados;		
XIV-	Informação sobre substâncias interferentes ou limitações que podem afetar o desempenho do ensaio;		
XV-	Características de desempenho, tais como sensibilidade, especificidade, exatidão e precisão, exceto para instrumentos;		
XVI-	Riscos residuais identificados;		
XVII-	Intervalos de referência, quando aplicável;		

XVIII-	Quando relevante, requisitos de instalações especiais (como sala limpa) ou treinamento especial (como em segurança contra radiação) ou qualificações específicas do usuário do produto;		
XIX-	Se o produto é fornecido estéril, instruções de como agir se a embalagem estiver danificada antes do uso;		
XX-	Informação de outros produtos, materiais ou instrumentos necessários para a realização do ensaio ou reação;		
XXI-	Alertas ou precauções a serem tomadas com relação ao descarte do produto, de seus acessórios e dos consumíveis usados, incluindo riscos de infecção ou <u>microbiológicos, ambientais e físicos</u> ;		
XXII-	Para produtos destinados a usuários leigos, as circunstâncias nas quais o usuário deve consultar um profissional de saúde;		
XXIII-	Data de emissão ou última revisão das instruções de uso e, quando apropriado, uma identificação numérica;		
XXIV-	Indicação dos termos e condições de garantia da qualidade do produto;		
OBSERVAÇÕES			

Fonte: LSH, 2022.

APÊNDICE B - MODELO DA PLANILHA UTILIZADA PARA A TABULAÇÃO DOS DADOS DOS PRODUTOS SELECIONADOS

LA N°	PRODUTO	MÉTODO	FABRICANTE	LOTE N°	VALIDADE	ENTRADA	DECLARADO NA IU	RESULTADOS	CONCLUSÃO	PRESERVAÇÃO DA AMOSTRA	USO DE VTM

Fonte: LSH, 2022.