

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

Lívia Vieira Teixeira

**ANÁLISE CRÍTICA DAS ROTULAGENS E INSTRUÇÕES DE USO DE TESTES
ELISA PARA O DIAGNÓSTICO DA COVID-19 NO CONTEXTO DA PANDEMIA**

Rio de Janeiro

2021

Lívia Vieira Teixeira

ANÁLISE CRÍTICA DAS ROTULAGENS E INSTRUÇÕES DE USO DE TESTES ELISA
PARA O DIAGNÓSTICO DA COVID-19 NO CONTEXTO DA PANDEMIA

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: Dra. Marisa Coelho Adati

Preceptor: MSc. Álvaro da Silva Ribeiro

Rio de Janeiro

2021

Catálogo na Fonte

Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde

Biblioteca

Teixeira, Livia Vieira

Análise crítica das rotulagens e instruções de uso de testes ELISA para o diagnóstico da COVID-19 no contexto da pandemia. / Livia Teixeira. - Rio de Janeiro: INCQS/FIOCRUZ, 2021. 54 f. : fig. ; graf.

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

Tutora: Marisa Adati.

Preceptor: Álvaro Ribeiro.

1. Infecções por Coronavírus. 2. Ensaio de Imunoabsorção Enzimática. 3. Rotulagem de Produtos. 4. Instrução de uso. 5. Vigilância Sanitária. I. Título.

Critical analysis of the labeling and instructions for use of ELISA tests for the diagnosis of COVID-19 in the context of the pandemic

Lívia Vieira Teixeira

ANÁLISE CRÍTICA DAS ROTULAGENS E INSTRUÇÕES DE USO DE TESTES ELISA
PARA O DIAGNÓSTICO DA COVID-19 NO CONTEXTO DA PANDEMIA

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..

Aprovado em 24/02/2021

BANCA EXAMINADORA

M.^a Renata Faria de Carvalho

Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde

Dr.^a Helena Cristina Balthazar Guedes Borges

Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde

M.e Jarbas Emílio dos Santos

Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde

M.e Álvaro da Silva Ribeiro – (Preceptor)

Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde

À minha família e aos colegas do
LSH, com toda a minha gratidão.

AGRADECIMENTOS

São muitas pessoas especiais que fazem parte dessa jornada e que tenho enorme gratidão. Primeiramente, gostaria de agradecer à Deus por guiar todos os meus caminhos e à minha família por todo amor, cuidado e apoio. Ao meu pai Antonio Roberto, minha mãe Nelva, meu irmão Leonardo e meu namorado Lucas todo o meu amor e reconhecimento. Vocês são essenciais na minha vida, minha rede de apoio.

Aos meus queridos colegas do Laboratório de Sangue e Hemoderivados do INCQS, onde fui recebida com muito carinho e tive a oportunidade de me desenvolver. Em especial gostaria de agradecer a minha tutora Dra Marisa Adati pelo acolhimento. Ao meu orientador MSc. Álvaro pela ajuda na elaboração deste trabalho. Caique de Assis, Danielle Deslandes, Danielle Vigo, Gabriella Macedo, Helena Guedes, Ismael de Freitas, Jorge Possas, José Roberto Niemeyer, Lidiana Lira, Margaret Guimarães, Maria Olívia Adati, Marli Melo, Renata Malachini, Roberto do Passo, Rogério da Cunha, Sabrina Alberti, Valéria Mendonça e Yasmin Rosa, obrigada pelos ensinamentos, parceria e pelos bons momentos que passamos juntos. Agradeço também aos meus colegas residentes que me acompanharam nessa etapa. Sem dúvidas, vocês tornaram essa fase mais leve e divertida!

Aproveito também para agradecer à Pós-Graduação e aos professores do INCQS por todo o suporte nesses dois anos. Agradeço aos profissionais da SUBVISA-RJ, sobretudo aos do Centro em Vigilância em Saúde e à Rosália do Centro de Estudos. Obrigada por todos os ensinamentos!

Também gostaria de agradecer ao Ministério da Saúde, à Fundação Oswaldo Cruz ao Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde pelo programa de Residência Multiprofissional em Saúde na Área Vigilância Sanitária com Ênfase na Qualidade de Produtos, Ambientes e Serviços, no qual fiz parte e que esse trabalho finaliza o ciclo para a obtenção do título de Especialista em Vigilância Sanitária.

Muito obrigada!

RESUMO

O ano de 2020 foi marcado pela doença causada pelo novo coronavírus (COVID-19). Essa tem como agente etiológico o vírus SARS-CoV-2 que se espalhou rapidamente por todos os continentes. Dados sobre a pandemia da COVID-19 revelam que 105.764.730 pessoas foram contaminadas em todo o mundo, sendo 9.497.795 casos no Brasil (06/02/2021). O diagnóstico da doença é realizado através das metodologias dos tipos molecular e sorológica. Dentre os testes sorológicos, os ensaios imunoenzimáticos (ELISA) são os mais utilizados em laboratórios e possuem maior sensibilidade diagnóstica em comparação a outras metodologias desse tipo, como, por exemplo, os testes rápidos. No Brasil, a importação e fabricação nacional de produtos para diagnóstico *in vitro* são reguladas pela Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) Nº 36/2015 da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), na qual dispõe, entre outros aspectos, sobre registro, rotulagem e instrução de uso dessa classe de produtos. Devido a COVID-19 ser considerada uma Emergência de Saúde Pública de Importância Internacional (ESPII), novas legislações foram implantadas para o enfrentamento da pandemia, como a Lei Nº 13.979/2020, RDC Nº 348/2020 e RDC Nº 379/2020. O objetivo desse trabalho foi avaliar o cumprimento dos requisitos de rotulagem e instruções de uso preconizados na RDC Nº 36/2015 nos produtos da metodologia ELISA para COVID-19 recebidos para análise no Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde (INCQS) no período de 30 de abril até 31 de dezembro de 2020, considerando o contexto excepcional da pandemia. Os *kits* diagnósticos analisados são referentes às análises controle e fiscal, modalidades para fins de monitoramento e fiscalização, respectivamente. Os dados obtidos foram confrontados com os Artigos 34º e 35º 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. Também foi possível verificar que o controle de qualidade de *kits* diagnósticos para COVID-19 configura importante ação de vigilância sanitária.

Palavras-chave: COVID-19. ELISA. Rotulagem. Instrução de uso. Vigilância sanitária.

ABSTRACT

The year 2020 was marked by the new coronavirus disease (COVID-19). This disease has SARS-CoV-2 as an etiologic agent that has spread rapidly across all continents. Data about the COVID-19 pandemic reveals that 105.764.730 people were infected worldwide, with 9.497.795 cases in Brazil (2021/02/06). The diagnosis is realized using molecular and serological methods. The diagnosis of the disease is made using methodologies of molecular and serological types. Among serological tests, immunoenzymatic tests (ELISA) are the most used in laboratories and have a greater diagnostic sensitivity compared to other methodologies of this type, such as rapid tests. In Brazil, the importation and national manufacture of in vitro diagnostics products are regulated by the Resolution of the Collegiate Board (RDC) N° 36/2020 of the National Sanitary Surveillance Agency (ANVISA), which informs, among other aspects, about registration, labeling and instructions for use regarding this class of products. Due to the fact that COVID-19 is considered a Public Health Emergency of International Concern, new legislation were created to face the pandemic, such as Law N° 13.979/2020, RDC N° 348/2020 and RDC N° 379/2020. The goal of this study was to evaluate the compliance with the labeling and instruction for use requirements, implemented by RDC N° 36/2020 in the ELISA methodology products for COVID-19 received by the National Institute of Quality Control (INCQS) between the period of the of april 30 and december 31, 2020, considering an exceptional pandemic context. The diagnostic kits examined refer to the control and fiscal analyzes, modalities used for monitoring and inspection purposes, respectively. The data obtained were compared with Articles 34 and 35 of the referred legislation for further critical analysis. It was observed that despite the absence of some information requested in this Resolution, none were a limitation to the execution of the test procedures and interpretation of the results. It was also possible to verify that the quality control of diagnostic kits for COVID-19 is an important health surveillance action.

Keywords: COVID-19. ELISA. Labeling. Instruction for use. Sanitary surveillance.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 - Representação do vírus SARS-CoV-2.....	13
Figura 2 - Evolução gráfica da COVID-19 até a Semana Epidemiológica 5 de 2021 (31/01 até 06/02) no mundo. A - Casos novos da COVID-19. B - Óbitos pela COVID-19.	15
Figura 3 - Registro da média-móvel da COVID-19 até a Semana Epidemiológica 5 de 2021 no Brasil. A – Casos novos da COVID-19. B - Óbitos pela COVID-19.....	17
Figura 4 - Evolução da COVID-19.....	18
Figura 5 - Princípios da metodologia ELISA.....	20
Gráfico 1 -Testes analisados no INCQS no período de 30 de abril a 31 de dezembro de 2020, da metodologia ELISA para COVID-19, quanto aos critérios de desempenho. ...	33
Gráfico 2 - Rotulagem primária - Análise dos itens da RDC N° 36/2015 Art.34° §2° por produto.	34
Gráfico 3 - Rotulagem primária - Análise da RDC N° 36/2015 Art.34° §2° por item.....	35
Gráfico 4 - Rotulagem secundária - Análise dos itens da RDC N° 36/2015 Art.34° §1° por produto.	37
Gráfico 5 - Rotulagem secundária - Análise da RDC N° 36/2015 Art.34° §1° por item. .	37
Gráfico 6 - Instrução de uso - Análise dos itens da RDC N° 36/2015 Art.35° por produto..	41
Gráfico 7 - Instrução de uso - Análise da RDC N° 36/2015 Art.35° por item.	42

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

2019-nCoV	Novo coronavírus 2019
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
BPF	Boas Práticas de Fabricação
CLIA	Quimioluminescência
COVID-19	Doença do novo coronavírus 2019
DI	Departamento de Imunologia
E	Proteína do envelope
ELISA	Imunoensaios enzimáticos
EUA	Estados Unidos da América
EMA	European Medicines Agency
ES	Espírito Santo
FDA	Food and Drug Administration
FIOCRUZ	Fundação Oswaldo Cruz
H1N1	Vírus Influenza A
IgA	Imunoglobulina do tipo A
IgM	Imunoglobulina do tipo M
IgG	Imunoglobulina do tipo G
IMDRF	International Medical Device Regulators Forum
INCQS	Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde
LSH	Laboratório de Sangue e Hemoderivados
M	Proteína de membrana

MERS-CoV	Vírus da Síndrome Respiratória do Oriente Médio
MG	Minas Gerais
MS	Ministério da Saúde
N	Proteína do nucleocapsídeo
NMPA	National Medical Products Administration
OMS	Organização Mundial de Saúde
PB	Paraíba
PE	Pernambuco
PMDA	Pharmaceuticals and Medical Devices Agency
RDC	Resolução Diretoria Colegiada
RJ	Rio de Janeiro
RNA	Ácido Ribonucleico
RT-PCR	Reação em Cadeia da Polimerase – Transcriptase Reversa
S	Proteína <i>spike</i>
SARS-CoV	Vírus da Síndrome Respiratória Aguda Grave
SARS-CoV-2	Vírus da Síndrome Respiratória Aguda Grave 2
SC	Santa Catarina
SP	São Paulo

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	12
1.1 Pandemia da COVID-19	12
1.2 Fisiopatologia da COVID-19	13
1.3 Epidemiologia da COVID-19	14
1.3.1 Panorama Mundial.....	14
1.3.2 Cenário brasileiro.....	15
1.4 Diagnóstico da COVID-19	17
1.5 Produtos para a saúde no Brasil	20
1.5.1 Registro de produtos para diagnóstico <i>in vitro</i> no Brasil.....	21
1.5.2 Produtos para saúde no contexto da pandemia da COVID-19.....	22
1.6 Justificativa	24
2 OBJETIVOS	26
2.1 Objetivo geral	26
2.2 Objetivos específicos	26
3 METODOLOGIA	27
3.1 Primeira etapa: triagem do grupo de estudo	27
3.1.1 Levantamento do quantitativo de kits da metodologia ELISA recebidos para análise.....	27
3.1.2 Seleção dos kits de ELISA quanto ao resultado dos laudos analíticos	27
3.2 Segunda etapa: análise das rotulagens primária e secundária frente a RDC nº 36/2015	28
3.2.1 Rotulagem primária	29
3.2.2 Rotulagem secundária.....	29
3.3 Terceira etapa: análise das instruções de uso frente a RDC nº 36/2015	30
4 RESULTADOS E DISCUSSÃO	33
4.1 Triagem do grupo de estudo	33
4.2 Análise da rotulagem	34
4.2.1 Rotulagem primária	34
4.2.2 Rotulagem secundária.....	36

4.3 Análise da instrução de uso.....	39
5 CONCLUSÃO	46
REFERÊNCIAS.....	47
APÊNDICE A - ROTULAGEM PRIMÁRIA: MODELO DA PLANILHA UTILIZADA PARA A TABULAÇÃO DOS DADOS	51
APÊNDICE B - ROTULAGEM SECUNDÁRIA: MODELO DA PLANILHA UTILIZADA PARA A TABULAÇÃO DOS DADOS	52
APÊNDICE C – INSTRUÇÃO DE USO: MODELO DA PLANILHA UTILIZADA PARA A TABULAÇÃO DOS DADOS	53

1 INTRODUÇÃO

1.1 PANDEMIA DA COVID-19

A emergência de novas doenças está relacionada com a interação entre questões biológicas inerentes à evolução, como alterações genéticas em espécies, e aspectos como a demografia e ecologia. Somados ao grande fluxo de pessoas entre países, essas condições facilitam a rápida disseminação de uma doença, podendo ocasionar pandemias. Segundo Morse (1995), doenças emergentes possuem duas etapas: a implantação do agente no hospedeiro, que pode ser de outra espécie, e a implantação e disseminação desse agente na população (MORSE, 1995).

Ao longo da história, algumas doenças tiveram essa característica, como foi o caso em 2009 da infecção respiratória causada pelo vírus Influenza A (H1N1), que possui origem suína, mas infectou humanos (MACHADO, 2009). Em 2020, o mundo lidou com uma nova doença que ganhou grandes proporções e se espalhou por todos os continentes. Em 12 de janeiro de 2020, a Organização Mundial de Saúde (OMS) anunciou que sua representação na China foi notificada sobre casos de pneumonia de origem até então desconhecida em 31 de dezembro de 2019 (OMS, 2020a).

Pacientes admitidos em um hospital em Wuhan, Hubei, China, em dezembro de 2019 apresentaram sintomas típicos de pneumonia viral, sendo os mais comuns febre, tosse e mialgia. Nesses, foi excluído o diagnóstico de doenças virais como as causadas pelos vírus *influenza*, *adenovirus*, *parainfluenza*, *coronavirus* da Síndrome Respiratória Aguda Grave (SARS-CoV) e *coronavirus* da Síndrome Respiratória do Oriente Médio (MERS-CoV), dentre outras viroses conhecidas (HUANG et al., 2020).

Frente a esse cenário na saúde, foi realizada uma grande investigação epidemiológica e clínica para detectar o agente etiológico desse grupo de pacientes. O resultado dessa busca foi o isolamento, em amostras do trato respiratório, de um novo tipo de coronavirus (2019-nCoV) (ZHU et al., 2020). Esse recebeu o nome de vírus da Síndrome Respiratória Aguda Grave 2 (SARS-CoV-2) e os casos de infecção causados por ele foram nomeados como doença do novo coronavirus 2019 (COVID-19) (PARK, 2020).

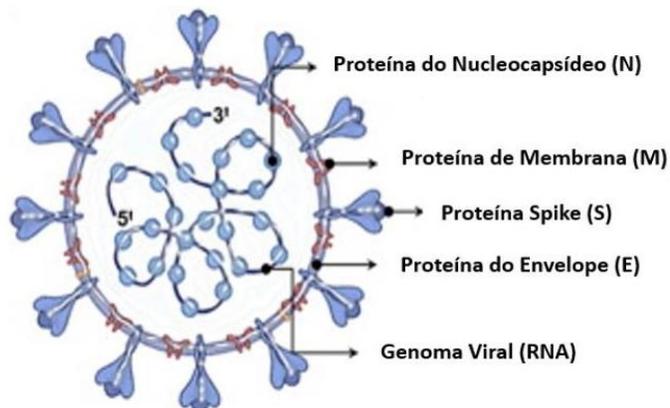
Em 30 de janeiro de 2020, a COVID-19 foi considerada Emergência de Saúde Pública de Importância Internacional (ESPII) pela OMS, devido à sua presença em 19 países na ocasião. Com o crescente aumento dos registros de pessoas infectadas, esse mesmo Órgão declarou, em 11 de março de 2020, que essa doença atendia aos critérios de uma pandemia (OPAS, 2020).

1.2 FISIOPATOLOGIA DA COVID-19

A COVID-19 tem como agente etiológico o vírus SARS-CoV-2, pertencente a Ordem *Nidovirales*, Família *Coronaviridae*, subfamília *Coronavirinae* e gênero *Betacoronavirus*, sendo, portanto, do gênero de coronavírus já conhecidos como o SARS-CoV e MERS-CoV. Estruturalmente é um vírus envelopado e seu material genético é uma fita simples de ácido ribonucleico (RNA) positiva (BOOPATHI; POMA; KOLANDAIVEL, 2020).

A estrutura do vírus, Figura 1, compreende quatro proteínas que possuem grande importância na infecção e replicação viral, sendo elas a proteína *spike* (S), proteína do nucleocapsídeo (N), proteína do envelope (E) e proteína de membrana (M) (YANG et al., 2020). Em relação à infectividade, a proteína S desempenha papel chave. O seu formato espiculado e localização estratégica na superfície viral facilita a ligação do vírus com os receptores do hospedeiro, propiciando a infecção viral (CHEN; LIU; GUO, 2020).

Figura 1 - Representação do vírus SARS-CoV-2



Fonte: Traduzido e adaptado de AFZAL, 2020.

A patogenicidade da COVID-19 possui diferentes pontos. Um deles é o dano à célula do hospedeiro por lise celular devido à replicação viral, após o vírus se ligar ao receptor do hospedeiro e se fundir a ele. Outro importante aspecto é a disfunção no sistema imune causada pelo SARS-CoV-2, sobretudo pelo aumento de mediadores inflamatórios e citocinas de forma exacerbada. A “tempestade” de citocinas tem sido discutida como importante fator na progressão e avaliação da gravidade da doença (YANG et al., 2020).

Em relação à sintomatologia, as manifestações clínicas variam de leves até graves ou podem estar ausentes, o que configura o caso de indivíduos assintomáticos. Os sintomas variam de intensidade com a gravidade do quadro e podem incluir tosse, dor de garganta, rinorreia, dor de cabeça, febre, falta de ar, dor muscular e até mesmo sintomas gastrointestinais, como diarreia, náusea e vômito (BRASIL, 2020a).

Por se tratar de um vírus respiratório, a transmissão da COVID-19 ocorre principalmente por essa via. Gotículas com partículas virais expelidas por indivíduos contaminados, assim como fômites desses pacientes e objetos compartilhados contaminados são importantes meios de transmissão dessa doença. Nesse sentido, o isolamento de indivíduos infectados, o distanciamento social, o uso de máscaras em locais coletivos e a desinfecção de superfícies e objetos são comportamentos fundamentais para minimizar o risco de infecção pelo SARS-CoV-2, assim como a sua propagação (OMS, 2020b).

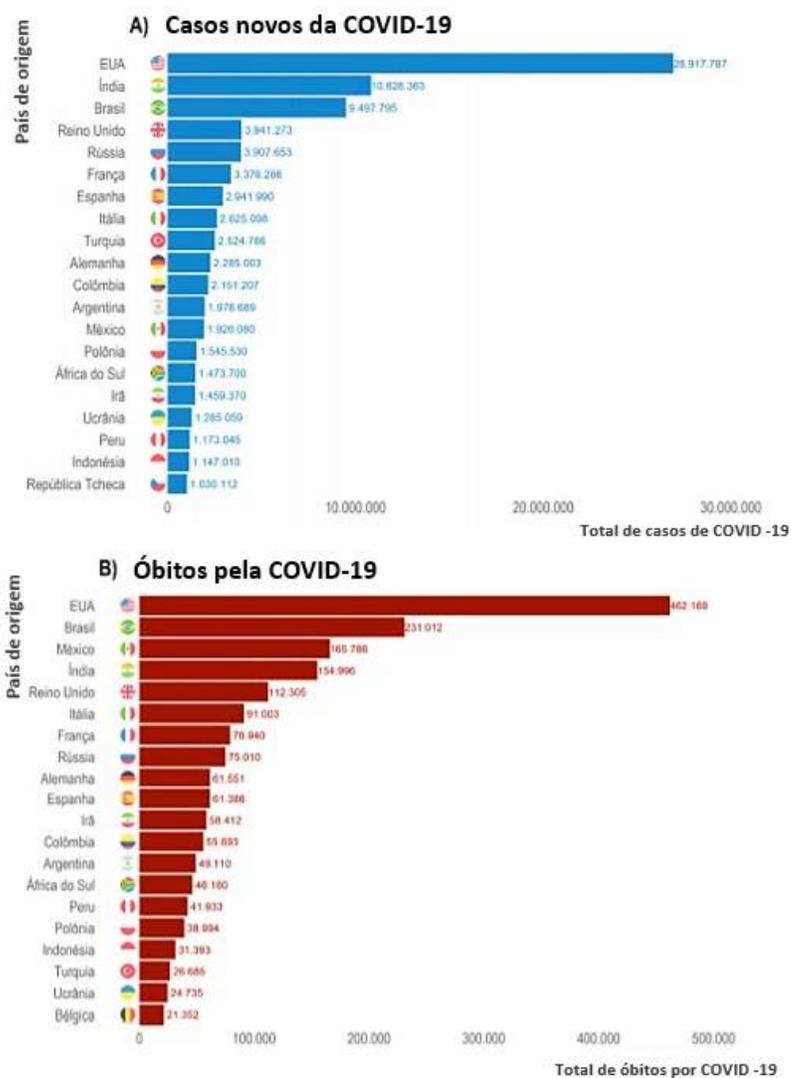
1.3 EPIDEMIOLOGIA DA COVID-19

1.3.1 Panorama Mundial

Segundo o Boletim Epidemiológico Nº 49 do Ministério da Saúde (MS), o número de indivíduos infectados apontado pelo levantamento global em relação à COVID-19 foi de 105.764.730 casos, sendo reportados 2.309.346 óbitos (06/02/2021) (Figura 2). Os países com maior número de casos registrados foram os Estados Unidos da América (EUA), seguidos de Índia e Brasil (Figura 2A). Em relação ao número de óbitos, os

maiores registros foram reportados nos EUA, Brasil e México (Figura 2B) (BRASIL, 2021).

Figura 2 - Evolução gráfica da COVID-19 até 06/02/2021 no mundo. A - Casos novos da COVID-19. B - Óbitos pela COVID-19



Fonte: Adaptado de BRASIL, 2021.

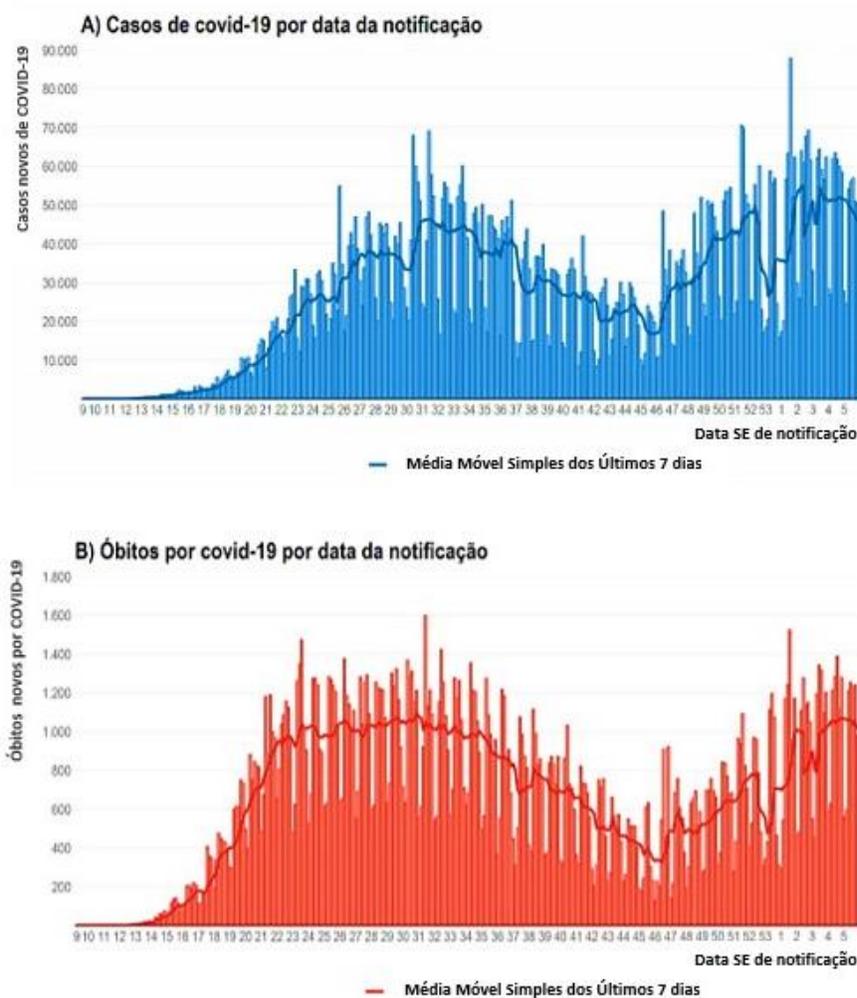
1.3.2 Cenário brasileiro

O primeiro caso confirmado de um brasileiro infectado pelo novo coronavírus ocorreu em 26 de fevereiro de 2020. Tratava-se de um senhor de 61 anos residente de

São Paulo (SP) com registro de viagem para a Itália. Na ocasião, o Brasil possuía 20 casos suspeitos, distribuídos nos seguintes estados: Espírito Santo (ES), Minas Gerais (MG), Paraíba (PB), Pernambuco (PE), Rio de Janeiro (RJ), SP e Santa Catarina (SC) (BRASIL, 2020b).

A evolução do número de infectados pelo SARS-CoV-2 no Brasil está apresentada na Figura 3. Os registros ilustrados a seguir compreendem até a Semana Epidemiológica 5 de 2021 (31/01 a 06/02) e refletem a média-móvel do número de infectados (Figura 3A) e de óbitos (Figura 3B). O total de indivíduos com a COVID-19 no Brasil nesse período foi de 9.497.795, sendo 231.012 óbitos. Em relação ao número de pessoas contaminadas com o SARS-CoV-2, o maior registro ocorreu em 07/01/2021 e refletiu 87.843 casos. Já as notificações sobre os óbitos, o maior registro ocorreu em 29/07/2020, no qual foram reportados 1.595 óbitos (BRASIL, 2021).

Figura 3 - Registro da média-móvel da COVID-19 até a Semana Epidemiológica 5 de 2021 no Brasil. A – Casos novos da COVID-19. B - Óbitos pela COVID-19



Fonte: Secretarias Estaduais de Saúde. Dados atualizados em 6/2/2021, às 18h, sujeitos a revisões.

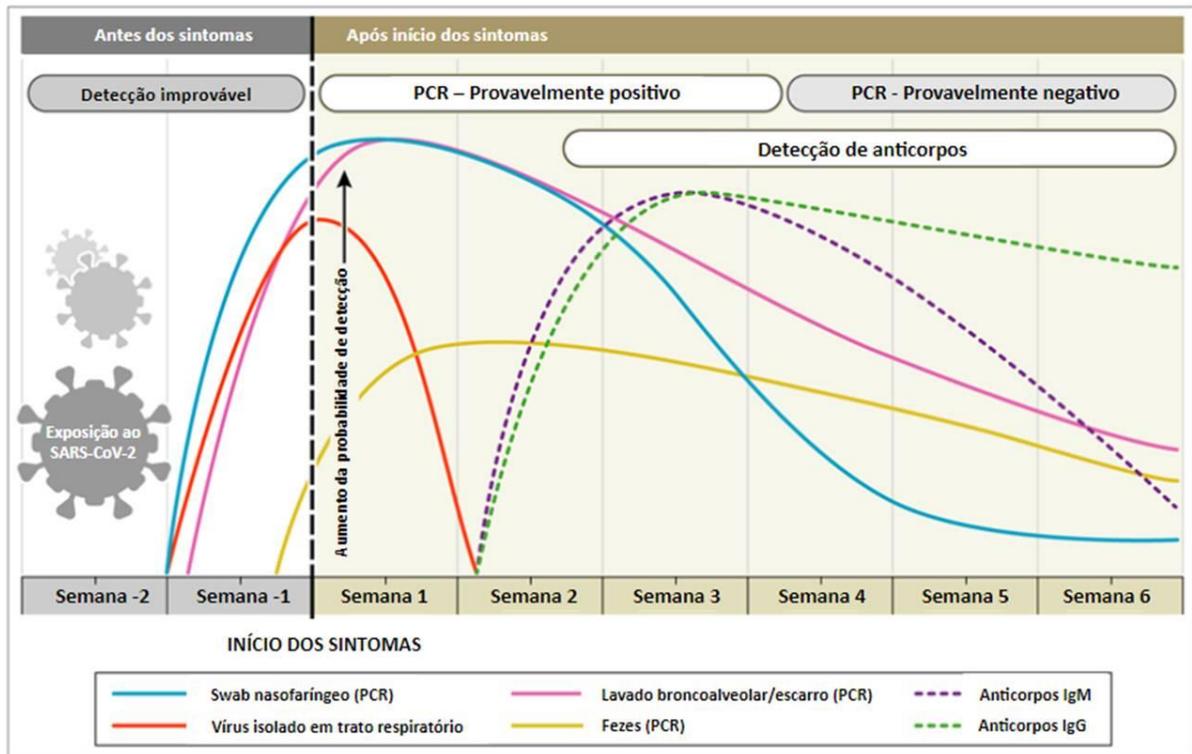
Fonte: Adaptado de BRASIL, 2021.

1.4 DIAGNÓSTICO DA COVID-19

O diagnóstico laboratorial da COVID-19 conta com duas importantes metodologias: molecular e sorológica, sendo cada uma delas aplicável a determinada fase da doença. O perfil de evolução esperado é apresentado na Figura 4. Nota-se que a identificação por método molecular é mais provável na primeira semana após o aparecimento dos sintomas, enquanto a detecção sorológica é mais tardia, e sua

indicação se dá após a segunda semana das manifestações clínicas (SETHURAMAN; JEREMIAH; RYO, 2020).

Figura 4 - Evolução da COVID-19



Fonte: Traduzido e adaptado de SETHURAMAN; JEREMIAH; RYO, 2020.

Dado a emergência de uma nova doença, juntamente com o desconhecimento inicial sobre o seu comportamento, o desenvolvimento de testes para a sua detecção foi ferramenta fundamental para o diagnóstico e para a vigilância epidemiológica da população.

Os testes moleculares são considerados padrão ouro para a identificação do vírus SARS-CoV-2, sobretudo a técnica conhecida como Reação em Cadeia da Polimerase – Transcriptase Reversa (RT-PCR), visto que o método busca identificar o material genético viral (BRASIL, 2020c). O princípio do teste RT-PCR consiste em amplificar uma sequência genética específica de ácido desoxirribonucleico (DNA) utilizando a enzima transcriptase reversa, a partir de RNA encontrado em amostras biológicas (GHANNAM; VARACALLO, 2020).

Os testes sorológicos na COVID-19 são utilizados para identificação de anticorpos. Dentre eles estão os testes imunocromatográficos (testes rápidos), de neutralização, imunoenaios enzimáticos (ELISA) e quimioluminescência (CLIA). Metodologias que avaliam a presença de anticorpos contra a COVID-19 em pessoas expostas ao SARS-CoV-2 são fundamentais para o controle epidemiológico da população (GHAFFARI; MEURANT; ARDAKANI, 2020),(ARUN KRISHNAN et al., 2020).

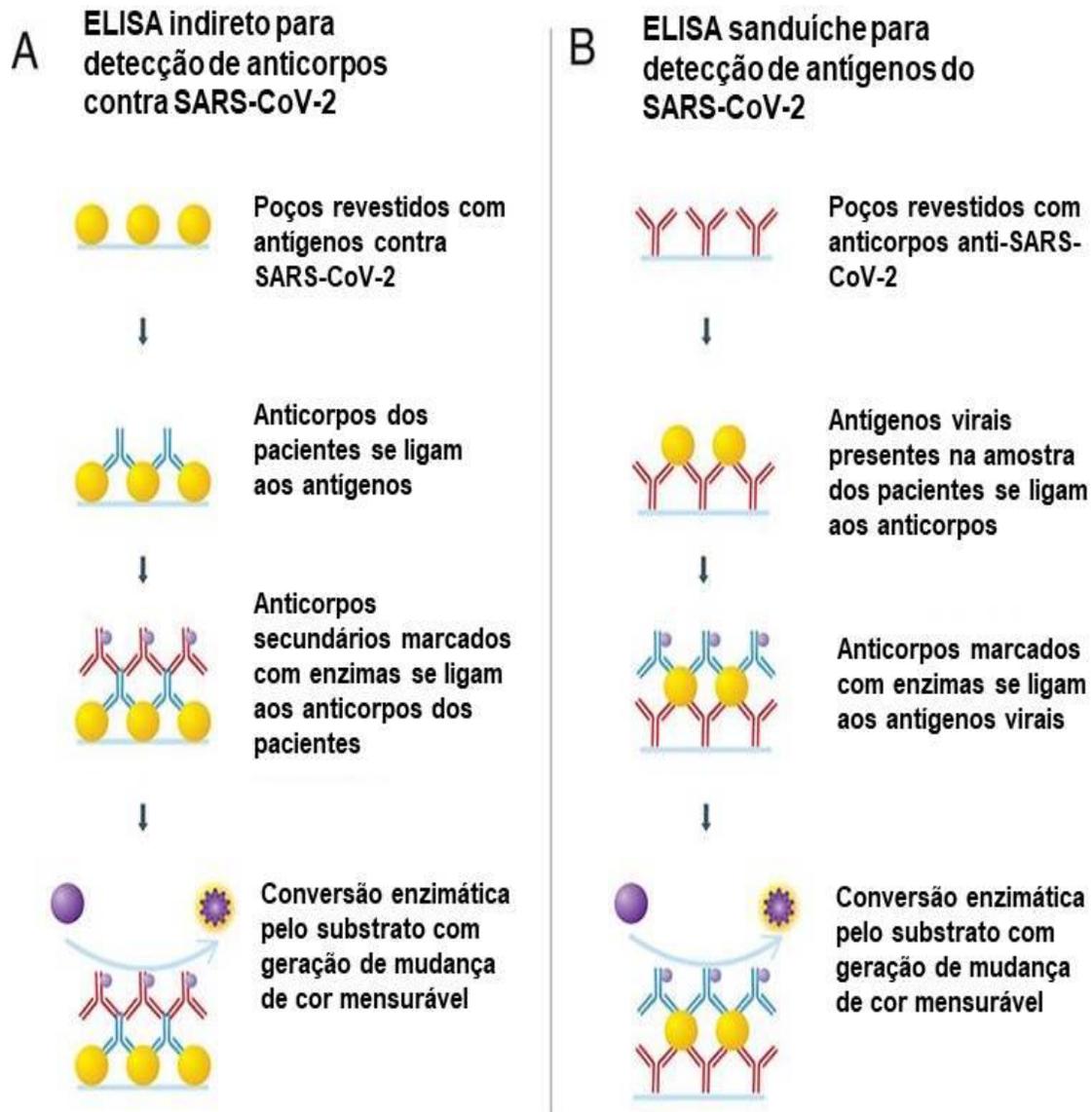
Dentre os testes sorológicos, os testes rápidos, que são qualitativos, possuem a vantagem do diagnóstico simples e rápido, já que não utilizam equipamentos complexos e necessitam apenas de um profissional treinado para a sua execução. São conhecidos como Testes Laboratoriais Remotos (TLR) (GHAFFARI; MEURANT; ARDAKANI, 2020).

Os testes de neutralização, por outro lado, necessitam de um aparato laboratorial mais complexo e com nível de biossegurança elevado, uma vez que se utilizam do vírus e de cultura celular para avaliar a ação dos anticorpos dos pacientes *in vitro* (GHAFFARI; MEURANT; ARDAKANI, 2020).

O método CLIA é capaz de quantificar anticorpos em amostras biológicas. Ele avalia a presença de anticorpos pela detecção da variação da luz emitida pelas amostras sensibilizadas, conhecida como luminescência (GHAFFARI; MEURANT; ARDAKANI, 2020) (XU et al., 2020).

O ELISA é uma das metodologias mais utilizadas em laboratório no diagnóstico sorológico. Usualmente, se utiliza de uma fase sólida revestida com antígenos ou anticorpos que receberá a amostra para análise. Após os procedimentos do ensaio, é possível detectar e medir a variação de cor gerada no processo (Figura 5) (CARTER et al., 2020). O ensaio imunoenzimático é capaz de analisar múltiplas amostras e comumente possui etapas automatizadas em sua execução. No caso da COVID-19, esse método é utilizado para detecção de anticorpos, que são as imunoglobulinas dos tipos A (IgA), M (IgM) e/ou G (IgG) (LOU et al).

Figura 5 - Representação da metodologia ELISA. A – ELISA indireto. B – ELISA sanduíche



Fonte: Traduzido e adaptado de CARTER et al., 2020.

1.5 PRODUTOS PARA A SAÚDE NO BRASIL

A regulação de produtos para a saúde, na qual estão inseridos os produtos para diagnóstico *in vitro*, engloba a Lei Nº 6.360/1976. Dentre outras informações sobre essa classe de produtos, salienta-se que nenhum produto que cabe a tal Lei poderá ser industrializado, exposto à venda ou comercializado sem que tenha o registro concedido pelo MS (BRASIL, 1976).

A Lei Nº 8.080/1990, conhecida como Lei Orgânica da Saúde, define em seu Art. 6º §1º:

Entende-se por vigilância sanitária um conjunto de ações capaz de eliminar, diminuir ou prevenir riscos à saúde e de intervir nos problemas sanitários decorrentes do meio ambiente, da produção e circulação de bens e da prestação de serviços de interesse da saúde, abrangendo:

I - o controle de bens de consumo que, direta ou indiretamente, se relacionem com a saúde, compreendidas todas as etapas e processos, da produção ao consumo (BRASIL, 1990).

O Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde (INCQS), órgão técnico da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), desempenha sua função no controle de qualidade de *kits* diagnósticos, como os utilizados para o diagnóstico da COVID-19, configurando importante ação de vigilância sanitária. A ANVISA tem a competência legal para conceder o registro para esses tipos de produto no Brasil (ANVISA, 2015).

1.5.1 Registro de produtos para diagnóstico *in vitro* no Brasil

O registro dessa categoria de produtos é regido pela Resolução Diretoria Colegiada (RDC) Nº 36/2015 da ANVISA, que teve parte do seu texto modificado pela RDC Nº 270/2019, que em seu conteúdo:

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 (ANVISA, 2015).

Segundo a legislação vigente, como parte exigida para a concessão do registro, é necessário o atendimento aos itens referentes a rotulagem e instrução de uso. Esses possibilitam a identificação correta do produto e de suas partes, assim como a orientação adequada dos procedimentos do ensaio a ser executado.

Como parte do processo de registro, o desempenho desses produtos de Classes III e IV é avaliado pelo INCQS, no Laboratório de Sangue e Hemoderivados (LSH) quanto aos requisitos sensibilidade e especificidade (ANVISA, 2015).

1.5.2 Produtos para saúde no contexto da pandemia da COVID-19

A pandemia do novo coronavírus alterou em caráter excepcional a conduta sobre importação e registro em relação aos produtos para saúde. Em 6 de fevereiro de 2020 foi promulgada a Lei Nº 13.979/2020 na qual dispôs sobre medidas para enfrentamento da ESPIL decorrente da COVID-19. Essa Lei contemplou medidas sobre a importação e distribuição de insumos para saúde necessários ao enfrentamento da pandemia. No Art. 3º, que teve redação dada pela Lei Nº 14.006/2020, no Inciso VIII, item a, foi determinada:

VIII – autorização excepcional e temporária para a importação e distribuição de quaisquer materiais, medicamentos, equipamentos e insumos da área de saúde sujeitos à vigilância sanitária sem registro na Anvisa considerados essenciais para auxiliar no combate à pandemia do coronavírus, desde que:

a) registrados por pelo menos 1 (uma) das seguintes autoridades sanitárias estrangeiras e autorizados à distribuição comercial em seus respectivos países:

1. Food and Drug Administration (FDA);
2. European Medicines Agency (EMA);
3. Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (PMDA);
4. National Medical Products Administration (NMPA) (BRASIL, 2020d).

Em relação aos registros dos *kits* diagnósticos para o diagnóstico da COVID-19, a RDC Nº 348 de 17 de março de 2020 em seu Art. 2º §1º, determinou que a concessão de registro se estabeleceria quando ficasse configurada a indicação terapêutica específica para prevenção, tratamento ou diagnóstico *in vitro* para SARS-CoV-2. Entretanto, de acordo com o Art. 12º dessa mesma Resolução, está condicionado que:

Os registros concedidos nas condições desta Resolução terão a validade de 1 (um) ano, exceto para os produtos que se enquadrarem exclusivamente no art. 11, que terão a concessão regular de validade de registro de produtos para saúde de 10 (dez) anos (ANVISA, 2020a).

Além disso, os produtos que se enquadram em tal categoria e estão em conformidade com o Art. 12º, devem apresentar na rotulagem externa dos produtos o termo “Aprovado para Uso Emergencial”, até o momento que seja aprovada a modificação no registro, de acordo com §3º do Art. em questão (ANVISA, 2020a).

Em 30 de abril de 2020, foi promulgada a RDC Nº 379/2020, com validade de 180 dias, 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 ESPII relacionada ao SARS-CoV-2” (ANVISA, 2020b). Considerando que *kits* de diagnóstico são insumos fundamentais na testagem da população, eles foram contemplados. O Art. 9º dessa RDC determina:

Fica permitida a importação e aquisição de equipamentos de proteção individual, ventiladores pulmonares, circuitos, conexões e válvulas respiratórios, monitores paramétricos e outros dispositivos médicos, essenciais para o combate à COVID-19, novos e não regularizados pela Anvisa, desde que regularizados e comercializados em jurisdição membro do International Medical Device Regulators Forum (IMDRF), por órgãos e entidades públicas e privadas, bem como serviços de saúde, quando não disponíveis para o comércio de dispositivos semelhantes regularizados na Anvisa (ANVISA, 2020b).

Inclusive, no §7º desse mesmo Art. foi promulgado que:

Os responsáveis pelas importações de kits para diagnóstico nos termos do caput devem enviar em um prazo máximo de 5 (cinco) dias, contados da data do desembarço da carga, uma amostra de, no mínimo, 100 unidades de cada lote importado para análise do Instituto Nacional de Controle de Qualidade – INCQS (ANVISA, 2020b).

Dessa maneira, *kits* diagnósticos para o enfrentamento da pandemia foram disponibilizados no mercado nacional, cabendo ao INCQS realizar a análise desses produtos relativos à COVID-19 nas modalidades de análise controle ou fiscal, segundo a legislação. De acordo com a Lei Nº 6.360/1976, esses tipos de análise possuem fins de monitoramento e fiscalização, respectivamente (BRASIL, 1976).

Apesar da singularidade nos processos de importação e registro dos *kits* diagnósticos destinados à COVID-19, em relação a outras patologias, a RDC Nº 348/2020 determina em seu Art. 10º que “as petições de registro deverão ser instruídas com a documentação prevista na Resolução de Diretoria Colegiada - RDC Nº 36, de 26 de agosto de 2015” (ANVISA, 2020a).

1.6 JUSTIFICATIVA

Os testes sorológicos são importantes para avaliar a imunidade de uma população, por detectarem anticorpos. No caso da COVID-19, esse dado auxilia na tomada de decisão sobre políticas de manejo da doença (GHAFFARI; MEURANT; ARDAKANI, 2020). No Brasil, a importação e distribuição de *kits* de diagnóstico são reguladas pela Lei Nº 6.360/1976 que em seu Art. 12º determina:

Nenhum dos produtos de que trata esta Lei, inclusive os importados, poderá ser industrializado, exposto à venda ou entregue ao consumo antes de registrado no Ministério da Saúde (BRASIL, 1976).

De acordo com a RDC Nº 36/2015 no Art.17º, os produtos de diagnóstico *in vitro* pertencentes a classe de risco I estão sujeitos a notificação, enquanto os da classe de risco II estão sujeitos a cadastro. Já os produtos pertencentes às classes III e IV, de acordo com o Art. 18º, estão sujeitos ao registro na ANVISA. Os *kits* 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. Ademais, nos requisitos sobre registro dessa categoria de produtos, o Art. 19º, apresenta a exigência de alguns itens, dentre eles os descritos nos Incisos VI e VII, que dispõem:

VI - para os produtos enquadrados nas classes de risco III e IV, comprovante de Certificação em Boas Práticas de Fabricação e Controle emitido pela ANVISA ou comprovante de protocolo de solicitação de Certificado de BPF; e

VII - quando exigido, relatório de análise prévia considerada satisfatória, realizada por unidade da Rede Nacional de Laboratórios de Saúde Pública conforme previsto no inciso IV, art. 16 da Lei nº 6.360, de 23 de setembro de 1976 (ANVISA, 2015).

Na análise prévia executada pelo INCQS são avaliados os atributos de sensibilidade e especificidade dos produtos. O controle de qualidade desses produtos é uma importante ação de vigilância sanitária, alinhada a missão institucional do INCQS.

Entretanto, 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 (BRASIL, 2020d).

Nesse sentido, o controle de qualidade de *kits* empregados no diagnóstico sorológico da COVID-19, como os da metodologia ELISA, 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 sem registro.

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 rotulagem e 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, objeto desse trabalho, contribui como ação de vigilância sanitária.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Avaliar o cumprimento dos requisitos de rotulagem e instrução de uso preconizados na RDC Nº 36/2015 (com as alterações previstas pela RDC Nº 270/2019) da metodologia ELISA para diagnóstico da COVID-19 analisados no período de 30 de abril a 31 de dezembro de 2020 recebidos no INCQS.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Selecionar através de estudo retrospectivo os testes da metodologia ELISA para COVID-19 que obtiveram laudo analítico satisfatório para sensibilidade e especificidade no período proposto;
- Analisar as rotulagens, primária e secundária, dos testes ELISA para diagnóstico da COVID-19, conforme a RDC Nº 36/2015;
- Analisar as instruções de uso que acompanham os testes ELISA para diagnóstico da COVID-19, conforme a RDC Nº 36/2015.

3 METODOLOGIA

O presente trabalho é um estudo longitudinal e retrospectivo desenvolvido no LSH, Departamento de Imunologia (DI), INCQS – Fundação Oswaldo Cruz (FIOCRUZ). Os dados obtidos são provenientes das análises controle e fiscal de testes diagnósticos da metodologia ELISA para detecção de anticorpos da COVID-19 encaminhados no período de 30 de abril a 31 de dezembro de 2020 ao LSH. A execução do trabalho foi dividida em três etapas, descritas a seguir.

3.1 PRIMEIRA ETAPA: TRIAGEM DO GRUPO DE ESTUDO

3.1.1 Levantamento do quantitativo de kits da metodologia ELISA recebidos para análise

Para realização dessa etapa foram consultadas as seguintes fontes:

- Os cadernos de registros de *kits* de diagnóstico, documento interno do LSH, onde são registrados todos os produtos recebidos para análise;
- Planilhas divulgadas digitalmente pela ANVISA intituladas “Monitoramento pós-mercado da qualidade de dispositivos pra diagnóstico *in vitro* da COVID-19: análises laboratoriais” e “Fila completa de produtos de diagnóstico *in vitro* para COVID-19” na plataforma MICROSOFT® POWER BI® (ANVISA, 2020c) (ANVISA, 2020d).

A identificação e contabilização dos *kits* foram registradas utilizando o programa MICROSOFT® EXCEL® 2019.

3.1.2 Seleção dos kits de ELISA quanto ao resultado dos laudos analíticos

Os produtos foram selecionados de acordo com o resultado do laudo de análise emitido pelo INCQS. O presente estudo avaliou a rotulagem e instrução de uso dos produtos satisfatórios quanto aos parâmetros de sensibilidade e especificidade. Foram

considerados satisfatórios os produtos que apresentaram esses valores superiores ou iguais aos declarados pelo fabricante na instrução de uso, caso contrário, foram considerados como insatisfatórios.

3.2 SEGUNDA ETAPA: ANÁLISE DAS ROTULAGENS PRIMÁRIA E SECUNDÁRIA FRENTE A RDC Nº 36/2015

Para análise, foram construídas planilhas no MICROSOFT® EXCEL® 2019 (Apêndices A e B) utilizando as informações de cada produto avaliado, baseados nos incisos descritos da RDC Nº 36/2015 no Art. 34º 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.

Vale ressaltar que um item da RDC Nº 36/2015 alvo deste trabalho foi alterado pela RDC Nº 270/2019 e tal mudança foi contemplada. Trata-se do item VI referente à rotulagem secundária, sendo a redação dada em 26/08/2015:

- VI - Número de registro ou cadastro junto à ANVISA precedido da sigla MS;

Modificada em 28/02/2019 por:

- VI – Número de notificação, cadastro ou registro junto à ANVISA.

De acordo com a Lei Nº 6.360/1976, entende-se como rótulo:

Identificação impressa ou litografada, bem como os dizeres pintados ou gravados a fogo, pressão ou decalco, aplicados diretamente sobre recipientes, vasilhames, invólucros, envoltórios, cartuchos ou qualquer outro protetor de embalagem (BRASIL, 1976).

A rotulagem deve estar em língua portuguesa ou apresentar simbologia apropriada. A rotulagem pode ser classificada em primária ou secundária (externa)

(BRASIL, 2015). A seguir, estão descritos o conteúdo dos itens avaliados nesse trabalho, divididos por tipo de rotulagem.

3.2.1 Rotulagem primária

Os incisos utilizados para a confecção da tabela estão presentes no Art. 34º §2º da referida legislação, enumerados a seguir:

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

3.2.2 Rotulagem secundária

Os incisos utilizados para a confecção da tabela estão presentes no Art. 34º §1º da Resolução em questão, enumerados a seguir:

- I – Nome técnico ou nome comercial do produto;
- II – Detalhamento necessário para permitir que o usuário identifique o produto e seu uso;
- III – Razão social e endereço do fabricante legal;
- IV – Razão social, endereço e CNPJ do solicitante;
- V – Nome do responsável técnico, com sigla e número de inscrição na autarquia profissional;
- VI – Número de notificação, cadastro ou registro junto à ANVISA;
- VII – Indicação de que o produto é para “uso em diagnóstico *in vitro*”;
- VIII – Quando destinado ao público leigo, as expressões “Leia cuidadosamente as instruções de uso antes de realizar o teste” e “Autoteste para (especificar, parâmetro ou condição a que se propõe o teste), sem fins diagnósticos”;

- **IX** – Número, código de lote ou número de série, precedido pelo termo que o identifique, ou por simbologia equivalente;
- **X** – Indicação inequívoca da data até a qual o produto pode ser usado, exceto para instrumentos;
- **XI** – Indicação de condições de armazenamento, podendo ser mencionadas também condições específicas de transporte e/ou manuseio;
- **XII** – Se o produto é fornecido estéril, indicação de sua condição e do método de esterilização;
- **XIII** – Alertas ou precauções a serem adotadas pelo usuário do produto;
- **XIV** – Quando relevante, se o produto é de uso único e se existe risco potencial de reuso, indicação de tal fato;
- **XV** – Relação dos componentes que constituem o conjunto do produto, informando as respectivas quantidades.

3.3 TERCEIRA ETAPA: ANÁLISE DAS INSTRUÇÕES DE USO FRENTE A RDC Nº 36/2015

Semelhante ao processo de análise das rotulagens foi construída uma planilha (Apêndice C) no MICROSOFT® EXCEL® 2019 utilizando as informações apresentadas nas instruções de uso que acompanharam a embalagem de cada produto. Essa análise foi baseada nos incisos descritos na RDC Nº 36/2015 no Art. 35º e critérios em relação ao cumprimento desses itens. Os resultados obtidos foram compilados para comparação entre os produtos e posterior análise crítica. Abaixo, estão descritos os critérios adotados para análise.

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

De acordo com a RDC Nº 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 tabela estão enumerados a seguir:

- **I** - Nome técnico ou nome comercial do produto;
- **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 Cliente);
- **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 das 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 do 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;

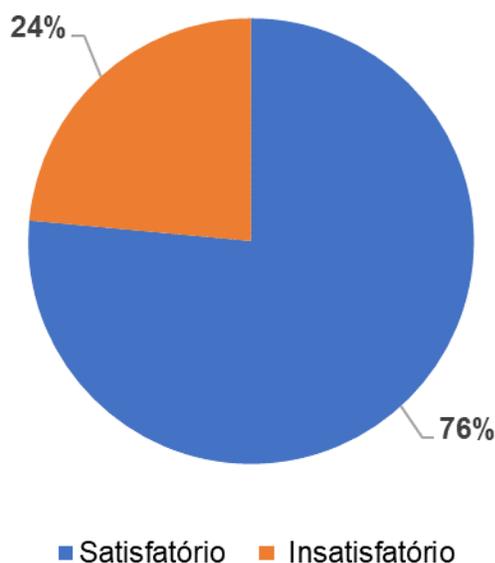
- **XVIII** - Quando relevante, requisitos de instalações especiais (como sala limpa) ou treinamento especial (como em segurança contra radiação) ou qualificações específicas do usuário do produto;
- **XIX** - Se o produto é fornecido estéril, instruções de como agir se a embalagem estiver danificada 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 de garantia da qualidade do produto.

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

4.1 TRIAGEM DO GRUPO DE ESTUDO

Todos os testes sorológicos da metodologia ELISA para a COVID-19 no período de 30 de abril a 31 de dezembro de 2020 foram contabilizados e divididos em dois grupos, de acordo com o desempenho de sensibilidade e especificidade: satisfatórios e insatisfatórios. O Gráfico 1 ilustra a proporção entre os grupos. A análise realizada apresentou 76% dos testes satisfatórios e 24% insatisfatórios. Para esse cálculo foram considerados produtos com lotes distintos e os produtos de mesmo número de lote foram contabilizados somente uma vez. Considerando o universo dos produtos satisfatórios analisados, 13 produtos foram selecionados para avaliação.

Gráfico 1 - Testes analisados no INCQS no período de 30 de abril a 31 de dezembro de 2020, da metodologia ELISA para COVID-19, quanto aos critérios de desempenho



Fonte: LSH, 2020.

Os produtos com laudo analítico insatisfatório foram excluídos da avaliação. A escolha pelos produtos satisfatórios se deve ao fato desses estarem aptos a serem

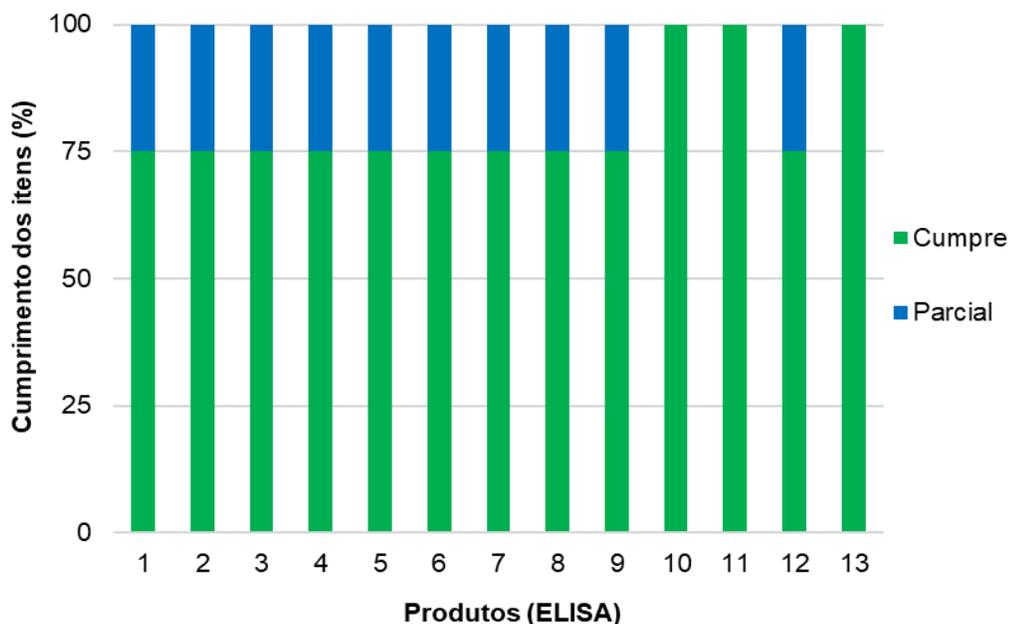
comercializados no mercado nacional, com base nos critérios de desempenho sobre a sensibilidade e especificidade após a avaliação pelo INCQS.

4.2 ANÁLISE DA ROTULAGEM

4.2.1 Rotulagem primária

O Gráfico 2, a seguir, apresenta a análise da RDC N° 36/2015 Art.34° §2° por produto da metodologia ELISA avaliado. Vale recordar que essa categoria, rotulagem primária, possui 4 itens a serem cumpridos por tal legislação. Nota-se que apenas 3 (23%) produtos (10, 11 e 13) cumpriram 100% dos itens correspondentes, enquanto 10 produtos (1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 e 12) cumpriram de forma parcial 25% dos 4 itens.

Gráfico 2 - Rotulagem primária - Análise dos itens da RDC N° 36/2015 Art.34° §2° por produto



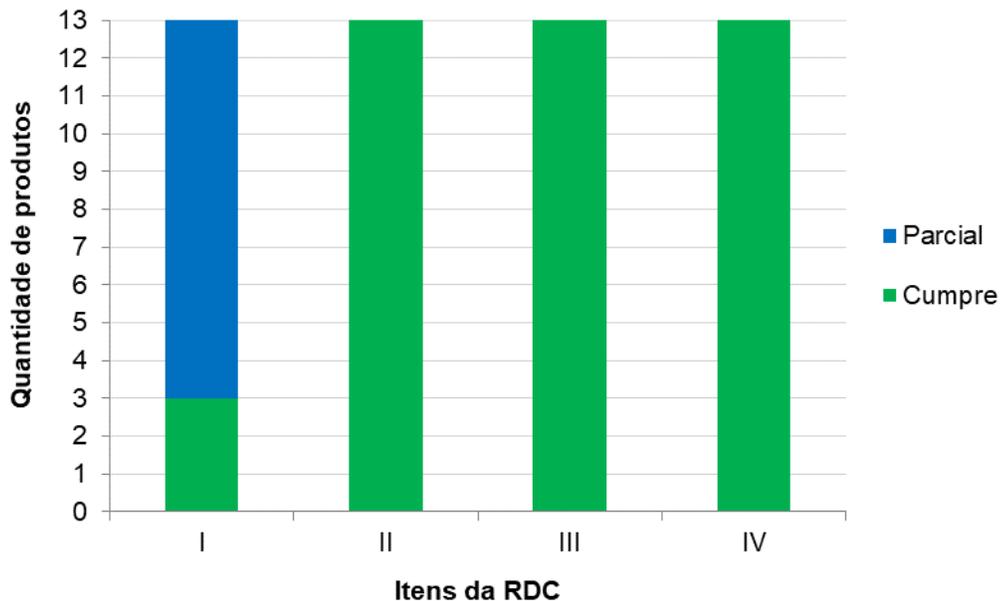
Fonte: LSH, 2020.

A distribuição, em relação aos itens de forma individual, está apresentada no Gráfico 3. Os itens II, III e IV foram cumpridos integralmente por todos os produtos e refletem informações sobre:

- **II** – Número ou código de lote precedido pelo termo que o identifique, ou por simbologia equivalente;
- **III** - Indicação inequívoca da data até a qual o produto pode ser usado com segurança;
- **IV** - Indicação das condições adequadas de armazenamento do produto.

Tais informações são fundamentais para o usuário devido aos aspectos de rastreabilidade (lote), segurança dos resultados obtidos (validade) e preservação (armazenamento) do *kit* diagnóstico. Apesar disso, observa-se que o item I, referente ao “nome técnico ou nome comercial do produto e indicação do componente”, não foi cumprido integralmente por todos os produtos avaliados.

Gráfico 3 - Rotulagem primária - Análise da RDC N° 36/2015 Art.34° §2° por item



Fonte: LSH, 2020.

Em relação ao item I, o nome técnico ou nome comercial do produto não estava presente em parte dos reagentes, embora a indicação do componente estivesse na rotulagem primária em todos os produtos analisados. A ausência dessa informação pode gerar equívocos durante a execução do teste, uma vez que os reagentes sem a correta identificação do nome técnico/comercial do produto podem ser misturados com

reagentes de outro marcador ou até mesmo de outro *kit* diagnóstico. Tal fato pode interferir na execução do teste, apresentando falsos resultados ou até mesmo inviabilizando a sua execução.

Do total dos produtos analisados frente ao item I, 5 (38,5%) não apresentaram o nome técnico ou comercial em nenhuma rotulagem primária de seus reagentes e outros 5 (38,5%) apresentaram em apenas alguns componentes. Apesar disso, 3 produtos (23%) cumpriram esse item integralmente e apresentaram a correta identificação em todas as rotulagens primárias.

4.2.2 Rotulagem secundária

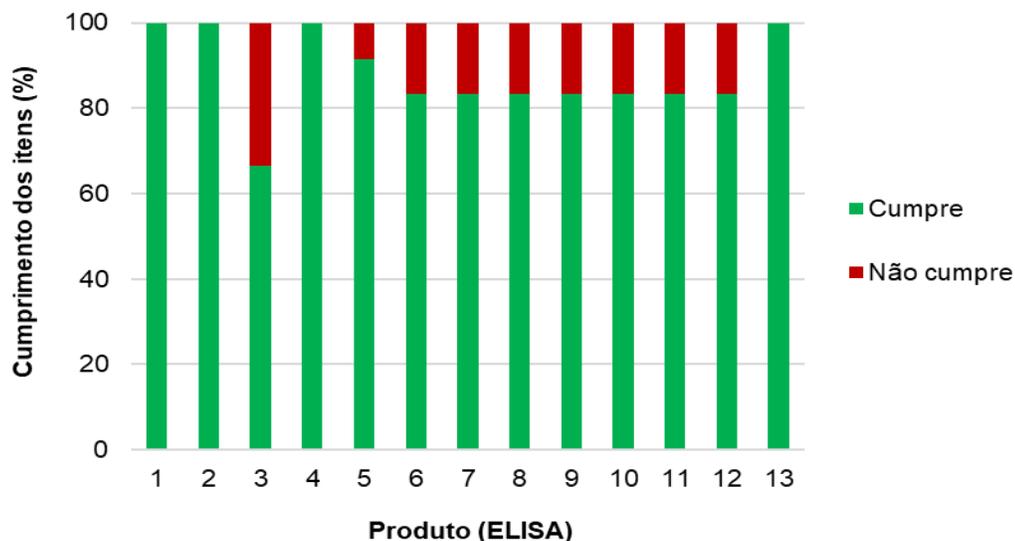
Durante a análise da rotulagem secundária, 3 itens da RDC Nº 36/2015 Art.34º §1º foram caracterizados como não aplicáveis, listados a seguir:

- **VIII** - Quando destinado ao público leigo, as expressões "Leia cuidadosamente as instruções de uso antes de realizar o teste" e "Autoteste para (especificar, parâmetro ou condição a que se propõe o teste), sem fins diagnósticos";
- **XII** - Se o produto é fornecido estéril, indicação de sua condição e do método de esterilização;
- **XIV** - Quando relevante, se o produto é de uso único e se existe risco potencial de reuso, indicação de tal fato.

O item VIII não foi aplicado pelos produtos em questão serem destinados à profissionais especializados e não ao público leigo. Já o item XII foi desconsiderado pelos produtos analisados não serem estéreis. Em relação ao item XIV, os reagentes dos *kits* de ELISA são consumidos durante a execução do teste, assim como a fase sólida, impossibilitando o reuso. Desse modo, 12 itens foram utilizados na análise.

O Gráfico 4 ilustra o cumprimento da legislação utilizada referente à rotulagem secundária. Observou-se que 4 (30,7%) produtos (1, 2, 4 e 13) cumpriram integralmente todos os itens da RDC Nº 36/2020 em relação à rotulagem secundária. O produto 3 cumpriu 66,7% das informações requeridas, o produto 5 teve o valor de 91,7% de cumprimento e os produtos 6 até 12 apresentaram taxa de 83,3% de itens cumpridos.

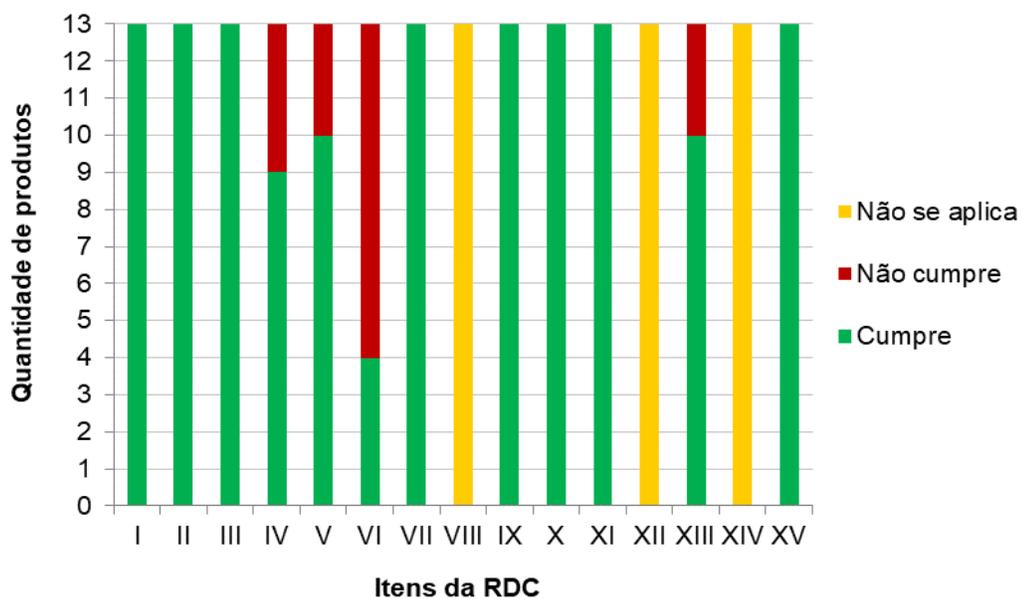
Gráfico 4 - Rotulagem secundária - Análise dos itens da RDC N° 36/2015 Art.34° §1° por produto



Fonte: LSH, 2020.

Em relação à avaliação dos itens sobre a rotulagem secundária, o resultado está apresentado abaixo (Gráfico 5).

Gráfico 5 - Rotulagem secundária - Análise da RDC N° 36/2015 Art.34° §1° por item



Fonte: LSH, 2020.

Nota-se que os itens I, II, III, VII, IX, X, XI e XV foram integralmente cumpridos por todos os produtos. Esses estão relacionados com informações fundamentais para a identificação e funcionamento dos *kits* diagnósticos e seus conteúdos abrangem:

- **I** - Nome técnico ou nome comercial do produto;
- **II** - Detalhamento necessário para permitir que o usuário identifique o produto e seu uso;
- **III** - Razão social e endereço do fabricante legal;
- **VII** - Indicação de que o produto é para "uso em diagnóstico *in vitro*";
- **IX** - Número, código de lote ou número de série, precedido pelo termo que o identifique, ou por simbologia equivalente;
- **X** - Indicação inequívoca da data até a qual o produto pode ser usado, exceto para instrumentos;
- **XI** - Indicação de condições de armazenamento, podendo ser mencionadas também condições específicas de transporte e/ou manuseio;
- **XV** - Relação dos componentes que constituem o conjunto do produto, informando as respectivas quantidades.

Quanto aos itens IV, V e VI, esses fazem referência a informações legais sobre o produto, enumeradas a seguir:

- **IV** - Razão social, endereço e CNPJ do solicitante;
- **V** - Nome do responsável técnico, com sigla e número de inscrição na autarquia profissional;
- **VI** - Número de notificação, cadastro ou registro junto à ANVISA.

Após a análise das rotulagens secundárias, foi verificado que o percentual em relação ao cumprimento desses itens foi de 69,25% para o item IV, 77% para o item V e 30,76% para o item VI. Vale ressaltar que o resultado do item VI foi reflexo da RDC Nº 379/2020. De acordo com essa Resolução os produtos não necessitariam de registro para serem importados e comercializados no país. Apesar de não possuírem o número do registro, todos os produtos que se enquadraram nesse caso faziam menção na

rotulagem a essa não obrigatoriedade, com referência a Resolução. Do total de produtos analisados, 10 (77%) se enquadraram nesse caso no momento que entraram para análise no INCQS. Vale ressaltar que as empresas responsáveis pelos produtos poderiam iniciar o processo de registro e, caso aprovado, tais produtos teriam o número de registro em sua rotulagem posteriormente.

A RDC Nº 348/2020, em seu Art. 12º, dispõe que os registros concedidos nas condições dessa Resolução terão a validade de 1 ano (registro emergencial). Entretanto, para os produtos que atendessem aos critérios determinados no Art. 11º da referida legislação, além das exigências na RDC Nº 36/2015, seria concedido a validade regular de registro de produtos para saúde, que é de 10 anos (registro padrão). O Art. 11º contempla a avaliação da estabilidade dos produtos que cabem à RDC Nº 379/2020 por um período maior do que 6 meses, além de critérios de aceitabilidade estabelecidos (ANVISA, 2020a), (ANVISA, 2020b).

Do total de produtos analisados, 3 (23%) não cumpriram o item XIII, referente a “alertas ou precauções a serem adotadas pelo usuário do produto”. Esse tipo de informação apresentada na rotulagem é importante para a segurança do usuário. Aspectos que poderiam ser informados envolvem sobretudo a biossegurança, como a indicação se o produto possui risco biológico e alertas para o manuseio do *kit* diagnóstico, caso necessário. Considerando o universo de produtos que cumpriram o item em questão, a informação foi apresentada tanto de forma escrita e/ou com simbologia internacional. Os dois casos foram considerados, uma vez que a RDC Nº 36/2015 preconiza em seu Art. 32º §1º:

É permitido o uso de simbologia internacional padronizada para rótulos e instruções de uso de produtos para a saúde, conforme a norma ABNT NBR ISO 15223 - "Produtos para a saúde - Símbolos a serem utilizados em rótulos, rotulagem e informações a serem fornecidas de produtos para saúde" (ANVISA, 2015).

4.3 ANÁLISE DA INSTRUÇÃO DE USO

Do total de 13 instruções de uso avaliadas, 3 (23%) estavam no idioma inglês. Entretanto, foi verificado que a versão em português foi apresentada na documentação

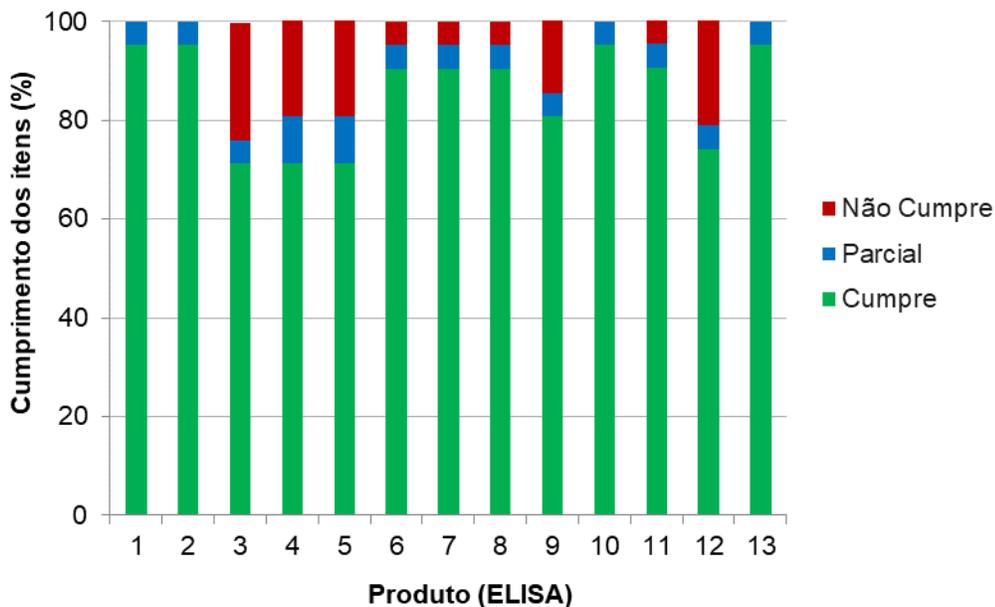
referente a esses produtos à ANVISA. Em relação à análise dos incisos, alguns itens da RDC em questão, referente ao Art. 35º foram classificados como não aplicáveis e estão listados a seguir:

- **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.

O item XVII está relacionado com avaliação de desempenho do produto. Os *kits* de diagnóstico para o coronavírus, como os da metodologia ELISA, 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 imunoenzimáticos avaliados não são estéreis. Por fim, o item XXII não foi aplicado, uma vez que esses testes são destinados a profissionais especializados. Desse modo, apenas 21 itens foram considerados na análise das instruções de uso.

A análise das instruções de uso dos testes ELISA frente a Resolução está representada no Gráfico 6. Em relação aos produtos analisados, nenhum cumpriu de forma integral todos os 21 itens. Entretanto, nenhum dos 3 (23%) produtos com registro deixou de atender aos itens avaliados sendo categorizados como cumprimento parcial. Ao considerar o motivo de não atender de forma completa, foi verificado que 4 (30,75%) produtos (1, 2, 10 e 13) atenderam de forma parcial o item relacionado ao desempenho do produto e 9 (69,25%) produtos (3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 11 e 12) apresentaram itens cumpridos de forma parcial e não cumpridos, que serão apresentados a seguir.

Gráfico 6 - Instrução de uso - Análise dos itens da RDC Nº 36/2015 Art.35º por produto

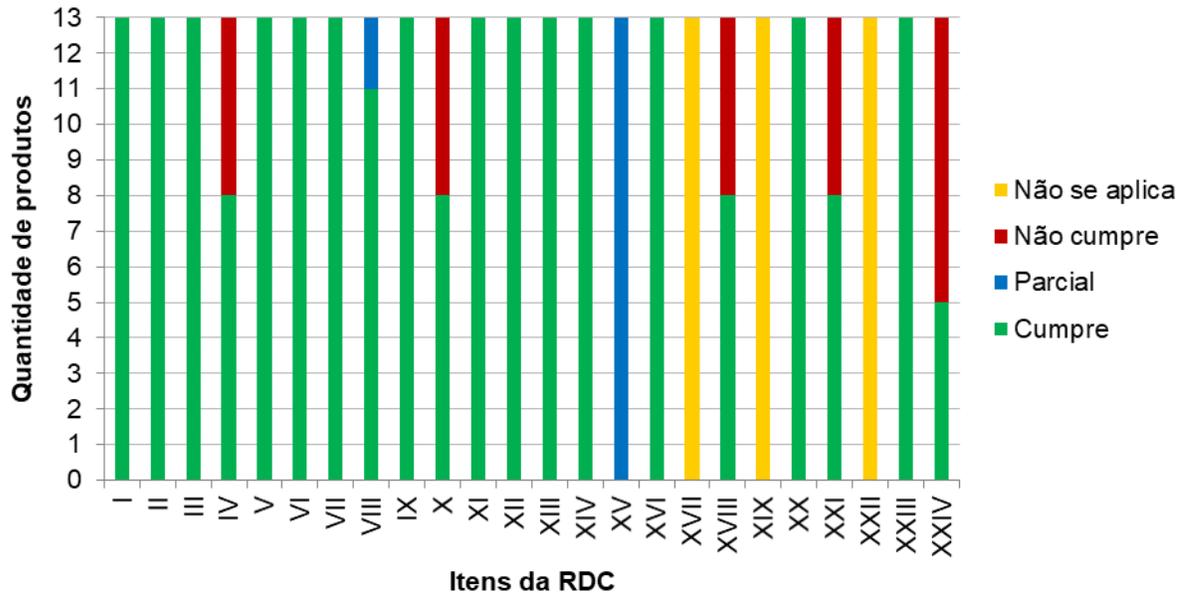


Fonte: LSH, 2020.

O Gráfico 7 ilustra a distribuição da análise realizada em relação aos itens. Vale ressaltar que todos os produtos cumpriram o item XV de forma parcial, referente a “características de desempenho, tais como sensibilidade, especificidade, exatidão e precisão, exceto para instrumentos”. Tal fato foi atribuído a ausência de pelo menos um desses parâmetros. Nenhum dos produtos avaliados apresentou a informação sobre exatidão na instrução de uso. O parâmetro precisão variou de acordo com o produto. Apesar disso, todos apresentaram os valores de sensibilidade e especificidade.

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 da metodologia ELISA, objeto deste trabalho, os valores informados na instrução de uso sobre esses dois aspectos são utilizados para análise de desempenho.

Gráfico 7 - Instrução de uso - Análise da RDC N° 36/2015 Art.35° por item



Fonte: LSH, 2020.

De acordo com os dados obtidos, os itens I, II, III, V, VI, VII, IX, XI, XII, XIII, XIV, XVI, XX e XXIII foram cumpridos integralmente por todos os produtos. Os seus conteúdos contêm as seguintes informações:

- **I** - Nome técnico ou nome comercial do produto;
- **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 Cliente);
- **III** - Finalidade e modo de uso do produto, incluindo indicação de que é para “uso em diagnóstico *in vitro*”;
- **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;
- **IX** - Descrição do produto, incluindo os acessórios e quaisquer limitações para seu uso, como utilização de instrumento dedicado, e se aplicável, versão do software;
- **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 do ensaio, incluindo cálculos e interpretação de resultados;
- **XIV** - Informação sobre substâncias interferentes ou limitações que podem afetar o desempenho do ensaio;
- **XVI** - Riscos residuais identificados;
- **XX** - Informação de outros produtos, materiais ou instrumentos necessários para a realização do ensaio ou reação;
- **XXIII** - Data de emissão ou última revisão das instruções de uso e, quando apropriado, uma identificação numérica.

Considerando os itens da RDC Nº 36/2015, nota-se que esses refletem sobre o funcionamento (III, V, VI e VII) o procedimento (XI e XIII) e informações fundamentais para a execução dos testes (IX, XII, XIV, XVI e XX). Esses dizeres são essenciais para o profissional que irá executar o ensaio analítico. Além disso, há informações legais (I, II e XXIII), que englobam o nome do produto, dados sobre o fabricante e identificação da versão da instrução de uso, que também foram atendidos por todos.

Dois produtos cumpriram de forma parcial o item VIII, não informando como deve ser realizada a coleta e armazenamento da amostra para a execução do teste. A coleta de sangue faz parte da etapa pré-analítica de um exame, representando a fase com maior percentual de erros durante a execução de um ensaio para diagnóstico (LIMA-OLIVEIRA et al., 2009). Nesse sentido, a ausência de todas as informações solicitadas no item VIII pode contribuir para a maior chance de resultados falsos após a execução do teste.

Considerando os itens referentes a:

- **IV** - Usuário pretendido, quando aplicável;
- **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;

- **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;
- **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;
- **XXIV** - Indicação dos termos de garantia da qualidade do produto.

O item IV não foi informado em 5 (38,5%) dos produtos analisados. A relevância desse item está relacionada com o direcionamento do usuário alvo para que seja feita a correta execução do teste, por profissionais que trabalham em laboratórios, por exemplo.

A análise do item X mostrou que 5 produtos (38,5%) não o cumpriram. Esse, por sua vez, se refere a “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”. A sua importância está relacionada com o uso fracionado do produto. Nesse sentido, seria importante que o usuário fosse informado o prazo de estabilidade dos reagentes após o uso, para garantir a confiabilidade do ensaio.

Cinco produtos (38,5%) não cumpriram o item XVIII, relacionado à qualificação do usuário do produto. Neste item também são ponderadas informações sobre instalações especiais. A exigência operacional da metodologia ELISA, sobretudo quando automatizada, envolve equipamentos e instrumentos, mas que são previstos no item XX, e não requisitos de instalações especiais.

O item XXI deixou de ser cumprido por 5 produtos (38,5%). A importância dessa informação sobre o descarte do produto envolve a segurança dos profissionais que irão manipular os descartes e redução de danos ambientais, uma vez que a classificação do resíduo implica em modalidades de descartes específicas.

Já o item XXIV, não foi cumprido por 8 (61,5%) produtos. Demonstrar a garantia da qualidade é um aspecto que reflete a segurança do produto e está relacionado com

Boas Práticas de Fabricação (BPF). De acordo com a RDC N°16/2013, que aborda a questão das BPF para produtos de diagnóstico *in vitro*, define-se como qualidade:

Totalidade de aspectos e características que possibilitam a um produto médico ou produto para diagnóstico de uso *in vitro* atender às exigências de adequação ao uso, incluindo segurança e desempenho (ANVISA, 2013).

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 na instrução de uso analisada, 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*. No presente trabalho foi demonstrado que o controle de qualidade de *kits* diagnósticos para a COVID-19, no caso para a metodologia ELISA, é uma importante ação de vigilância sanitária. As informações previstas na legislação devem ser cumpridas para a segurança do usuário e confiabilidade do produto.

5 CONCLUSÃO

- Apesar de alguns itens não terem sido cumpridos em relação às rotulagens primária e secundária, nenhum item faltante foi considerado crítico para a identificação, rastreabilidade e armazenamento dos testes;
- Na análise da instrução de uso, embora alguns itens não tenham sido cumpridos, nenhum foi considerado grave para a correta realização dos testes. Todas as informações prestadas permitem o correto funcionamento dos testes e interpretação dos resultados;
- Os produtos que deixaram de cumprir as determinações da RDC Nº 36/2015 nos requisitos de rotulagem e instrução de uso, não possuíam registro no momento da análise. Caso o processo de registro seja ou tenha sido solicitado, eles devem se adequar aos itens da referida legislação, apresentados nesse trabalho.

REFERÊNCIAS

AFZAL, A. Molecular diagnostic technologies for COVID-19: Limitations and challenges. **Journal of Advanced Research**, v. 26, p. 149–159, 1 nov. 2020.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (Brasil). **Fila completa de produtos de diagnóstico in vitro para COVID-19**. Brasília: ANVISA, 2020d.

Disponível em:

<https://app.powerbi.com/view?r=eyJrljoiNTY5NGJmZWQtMWU3YS00ZTNjLTIIZWUtNmFIZWUyODFkYTQ5liwidCI6ImI2N2FmMjNmLWMzZjMtNGQzNS04MGM3LWI3MDg1ZjVIZGQ4MSJ9>. Acesso em: 31 jan. 2021.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (Brasil). **Monitoramento pós-mercado da qualidade de dispositivos pra diagnóstico in vitro da COVID-19: análises laboratoriais**. Brasília: ANVISA, 2020c. Disponível em:

<https://app.powerbi.com/view?r=eyJrljoiZjQzMDE0NGUtN2M4Yi00NTZiLTliN2MtMzA2YTZkMjcyNDRhliwidCI6ImI2N2FmMjNmLWMzZjMtNGQzNS04MGM3LWI3MDg1ZjVIZGQ4MSJ9>. Acesso em: 8 nov. 2020.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (Brasil). **Resolução RDC nº 16, de 28 de março de 2013**. Aprova o Regulamento Técnico de Boas Práticas de Fabricação de Produtos Médicos e Produtos para Diagnóstico de Uso In Vitro e dá outras providências. Brasília: ANVISA, 2013. Disponível em:

https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2013/rdc0016_28_03_2013.pdf.

Acesso em: 24 jan. 2021.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (Brasil). **Resolução RDC nº 36, de 26 de agosto de 2015**. Dispõe sobre a classificação de risco, os regimes de controle de notificação, cadastro e registro e os requisitos de rotulagem e instruções de uso de produtos para diagnóstico in vitro, inclusive seus instrumentos e dá outras providências. Brasília: ANVISA, 2015. Disponível em:

http://www.so.com.br/legislacao_anvisa/2019/RDC_36_2015_revisao_2019.pdf. Acesso em: 20 set. 2020.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (Brasil). **Resolução RDC nº 348, de 17 de março de 2020**. Brasília: ANVISA, 2020a. Define os critérios e os procedimentos extraordinários e temporários para tratamento de petições de registro de medicamentos, produtos biológicos e produtos para diagnóstico in vitro e mudança pós-registro de medicamentos e produtos biológicos em virtude da emergência de saúde pública internacional decorrente do novo Coronavírus. Disponível em:

<https://www.in.gov.br/en/web/dou/-/resolucao-rdc-n-348-de-17-de-marco-de-2020-248564332>. Acesso em: 30 nov. 2020.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (Brasil). **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. Brasília: ANVISA, 2020b. Disponível em: <https://www.in.gov.br/web/dou/-/resolucao-rdc-n-379-de-30-de-abril-de-2020-254764712>. Acesso em: 24 jul. 2020.

ARUN KRISHNAN, R. *et al.* COVID-19: Current Trends in Invitro Diagnostics. **Indian Journal of Clinical Biochemistry**, p. 1-5, 27 jun. 2020.

BOOPATHI, S.; POMA, A. B.; KOLANDAIVEL, P. Novel 2019 coronavirus structure, mechanism of action, antiviral drug promises and rule out against its treatment. **Journal of Biomolecular Structure & Dynamics**, p. 1-10, 30 abr. 2020.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Boletim Epidemiológico**, n. 2, 10 fev. 2020a. Disponível em: <https://www.saude.gov.br/images/pdf/2020/fevereiro/10/Boletim-epidemiologico-SVS-10fev20-corrigido2.pdf>. Acesso em: 10 abr. 2020.

BRASIL. Ministério da Saúde. Doença pelo Novo Coronavírus 2019- COVID-19. **Boletim Epidemiológico**, n. 3, 21 fev. 2020b. Disponível em: <https://portalarquivos.saude.gov.br/images/pdf/2020/fevereiro/21/2020-02-21-Boletim-Epidemiologico03.pdf>. Acesso em: 14 abr. 2020.

BRASIL. Ministério da Saúde. Doença pelo novo coronavírus. **Boletim Epidemiológico Especial**, n. 49, 12 fev. 2021. Disponível em: https://www.gov.br/saude/pt-br/media/pdf/2021/fevereiro/13/boletim_epidemiologico_covid_49_13fev21.pdf. Acesso em: 13 fev. 2021.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Brasil confirma primeiro caso da doença**. 2020c. Disponível em: <https://www.saude.gov.br/noticias/agencia-saude/46435-brasil-confirma-primeiro-caso-de-novo-coronavirus>. Acesso em: 11 abr. 2020.

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 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. 2020

BRASIL. Presidência da República. Casa Civil. Subchefia para Assuntos Jurídicos. **Lei nº 13.979, de 6 de fevereiro de 2020**. Dispõe sobre as medidas para enfrentamento da emergência de saúde pública de importância internacional decorrente do coronavírus

responsável pelo surto de 2019. Brasília: Governo Federal, 2020d. Disponível em: http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_ato2019-2022/2020/lei/l13979.htm. Acesso em: 24 jul. 2020.

CARTER, L. J. *et al.* Assay Techniques and Test Development for COVID-19 Diagnosis. **ACS Central Science**, v. 6, n. 5, p. 591-605, 27 maio 2020.

CHEN, Y.; LIU, Q.; GUO, D. Emerging coronaviruses: Genome structure, replication, and pathogenesis. **Journal of Medical Virology**, v. 92, n. 4, p. 418-423, abr. 2020.

GHAFFARI, A.; MEURANT, R.; ARDAKANI, A. COVID-19 Serological Tests: How Well Do They Actually Perform? **Diagnostics**, v. 10, n. 7, p. 453, jul. 2020.

GHANNAM, M. G.; VARACALLO, M. Biochemistry, Polymerase Chain Reaction. *In*: STATPEARLS. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2020.

HUANG, C. *et al.* Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, **The Lancet**, v. 395, p. 497-506, 15 fev. 2020.

LIMA-OLIVEIRA, G. DE S. *et al.* Controle da qualidade na coleta do espécime diagnóstico sanguíneo: iluminando uma fase escura de erros pré-analíticos. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, v. 45, n. 6, p. 441-447, dez. 2009.

LOU, B. *et al.* Serology characteristics of SARS-CoV-2 infection after exposure and post-symptom onset. **European Respiratory Journal**, v. 56, n. 2, 1 ago. 2020.

MACHADO, A. A. Infecção pelo vírus Influenza A (H1N1) de origem suína: como reconhecer, diagnosticar e prevenir. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v. 35, n. 5, p. 464-469, maio 2009.

MORSE, S. S. Factors in the emergence of infectious diseases. **Emerging Infectious Diseases**, v. 1, n. 1, p. 7-15, 1995.

ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DE SAÚDE. **OMS afirma que COVID-19 é agora caracterizada como pandemia**. Brasília: OPAS/OMS, 2020. Disponível em: https://www.paho.org/bra/index.php?option=com_content&view=article&id=6120:oms-afirma-que-covid-19-e-agora-caracterizada-como-pandemia&Itemid=812. Acesso em: 31 jan. 2021.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE. **Novel Coronavirus – China**. [S. l.]: OMS, 12 jan. 2020a. Disponível em: <http://www.who.int/csr/don/12-january-2020-novel-coronavirus-china/en/>. Acesso em: 10 abr. 2020.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE. **Coronavirus disease (COVID-19): How is it transmitted?** [S. l.]: OMS, 09 jul. 2020b. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/q-a-detail/coronavirus-disease-covid-19-how-is-it-transmitted>. Acesso em: 25 nov. 2020.

PARK, S. E. Epidemiology, virology, and clinical features of severe acute respiratory syndrome -coronavirus-2 (SARS-CoV-2; Coronavirus Disease-19). **Clinical and Experimental Pediatrics**, v. 63, n. 4, p. 119-124, 2 abr. 2020.

SETHURAMAN, N.; JEREMIAH, S. S.; RYO, A. Interpreting Diagnostic Tests for SARS-CoV-2. **JAMA**, v. 323, n. 22, p. 2249, 9 jun. 2020.

XU, M. *et al.* COVID-19 diagnostic testing: Technology perspective. **Clinical and Translational Medicine**, v. 10, n. 4, p. e158, 2020.

YANG, Y. *et al.* SARS-CoV-2: characteristics and current advances in research. **Virology Journal**, v. 17, n. 1, p. 117, 29 jul. 2020.

ZHU, N. *et al.* A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. **New England Journal of Medicine**, v. 382, n. 8, p. 727–733, 20 fev. 2020.

**APÊNDICE A - ROTULAGEM PRIMÁRIA: MODELO DA PLANILHA UTILIZADA
PARA A TABULAÇÃO DOS DADOS**

		PRODUTOS													OBSERVAÇÕES
		01	02	03	04	05	06	07	08	09	10	11	12	13	
IDENTIFICAÇÃO															
ITEM Nº	DESCRIÇÃO														
I-	Nome técnico ou nome comercial do produto e indicação do componente.														
II-	Número ou código de lote precedido pelo termo que o identifique, ou por simbologia equivalente.														
III-	Indicação inequívoca da data até a qual o produto pode ser usado com segurança.														
IV-	Indicação das condições adequadas de armazenamento do produto.														
OBSERVAÇÕES															

Fonte: A autora, 2021.

APÊNDICE B - ROTULAGEM SECUNDÁRIA: MODELO DA PLANILHA UTILIZADA PARA A TABULAÇÃO DOS DADOS

		PRODUTOS													OBSERVAÇÕES	
		01	02	03	04	05	06	07	08	09	10	11	12	13		
IDENTIFICAÇÃO																
ITEM Nº	DESCRIÇÃO															
I-	Nome técnico ou nome comercial do produto.															
II-	Detalhamento necessário para permitir que o usuário identifique o produto e seu uso.															
III-	Razão social e endereço do fabricante legal.															
IV-	Razão social, endereço e CNPJ do solicitante.															
V-	Nome do responsável técnico, com sigla e número de inscrição na autarquia profissional.															
VI-	número de notificação, cadastro ou registro junto à ANVISA.															
VII-	Indicação de que o produto é para "uso em diagnóstico <i>in vitro</i> ".															
VIII-	Quando destinado ao público leigo, as expressões "Leia cuidadosamente as instruções de uso antes de realizar o teste" e "Autoteste para (especificar, parâmetro ou condição a que se propõe o teste), sem fins diagnósticos".															
IX-	Número, código de lote ou número de série, precedido pelo termo que o identifique, ou por simbologia equivalente.															
X-	Indicação inequívoca da data até a qual o produto pode ser usado, exceto para instrumentos.															
XI-	Indicação de condições de armazenamento, podendo ser mencionadas também condições específicas de transporte e/ou manuseio.															
XII-	Se o produto é fornecido estéril, indicação de sua condição e do método de esterilização.															
XIII-	Alertas ou precauções a serem adotadas pelo usuário do produto.															
XIV-	Quando relevante, se o produto é de uso único e se existe risco potencial de reuso, indicação de tal fato.															
XV-	Relação dos componentes que constituem o conjunto do produto, informando as respectivas quantidades.															
OBSERVAÇÕES																

Fonte: A autora, 2021.

