Testes rápidos para o diagnóstico da COVID -19.

Clarice Petramale. Médica, ex-Presidente da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (Conitec), consultora do Fórum Nacional de Saúde do CNJ.

Motivação:

Recentemente recebemos a notícia de que dezessete kits específicos para o diagnóstico do novo coronavírus (SARS-CoV2) e da COVID-19 haviam sido aprovados pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa).

A notícia alvissareira movimentou as áreas da saúde interessadas em saber mais sobre a acurácia desses testes, suas indicações, preços e disponibilidade para o comércio. Na tentativa de responder a essas questões elaboramos a presente nota.

Para melhor entender esse assunto, incluímos informações sobre o contexto em que testes diagnósticos foram desenvolvidos e produzidos para auxiliar o diagnóstico do novo coronavírus e da COVID 19, bem como informações sobre a disponibilidade de testes no Brasil, e suas possíveis indicações e limitações.

A pesquisa para a elaboração desta Nota Técnica se apoiou em notícias da imprensa, devidamente confirmadas por buscas a sites institucionais como da Anvisa, do MS e FDA, realizadas até 28/3/2020. Em vista do alto pico de inovação nessa área, pode haver necessidade de atualização desta nota em curto espaço de tempo.

Testes diagnósticos para identificar o novo coronavírus e a COVID 19

Com a pandemia de coronavírus SARS-Cov-2 se alastrando pelo mundo, a demanda por testes diagnósticos aumentou exponencialmente. Multiplicaram-se os testes disponíveis no mercado, porém estes ainda carecem de validação pela OMS e também parecem ter, no computo geral, capacidade de produção insuficiente em face à demanda mundial.

Depois do repto da OMS, lançado em 16/3/2020 para que os países membros intensificassem a testagem para a COVID 19, a corrida aos testes disparou. A ampla testagem das populações parece permitir, se adotada em fase inicial da epidemia, que se estabeleçam isolamentos seletivos, ao invés de um isolamento total (lockdown), este difícil de ser mantido e com impactos excessivos para a economia.

Os primeiros testes desenvolvidos e lançados, já em janeiro de 2020 foram os biomoleculares de identificação do SARS-CoV-2.(1) Foram seguidos pelos testes sorológicos baseados nos anticorpos IgM e IgG produzidos pelos doentes e portadores assintomáticos da COVID 19, e passaram a ser disponíveis a partir do final de fevereiro.

Testes biomoleculares baseados em PCR

Um dos primeiros testes de PCR foi desenvolvido no Instituto Charité, em Berlim, em janeiro de 2020. Foi usada a metodologia de reação em cadeia da polimerase com transcrição reversa em tempo real (rRT-PCR), e formou a base de 250.000 kits para distribuição pela Organização Mundial da Saúde (OMS) aos países com transmissão do SARS- CoV-2.

Em seguida, em 28/01/2020 a empresa sul-coreana Kogenebiotech lançou um kit de detecção de SARS-CoV-2 baseado em PCR (PowerChek Coronavirus) que identifica o gene "E" compartilhado por todos os beta-coronavírus e o gene RdRp específico para SARS-CoV-2. (1)

Como todo teste diagnóstico, também os testes baseados em PCR têm limitações e indicações. Um teste positivo indica que o vírus está presente na amostra coletada (orofaringe ou nasal) em quantidade mínima necessária para a sua detecção, porém ele pode não estar viável. O teste PCR positivo não consegue informar se a pessoa desenvolverá a COVID-19, ou se será um portador assintomático do vírus. Um teste negativo não exclui que a pessoa tenha ou que tenha tido a COVID-19, apenas indica que não há vírus presente na amostra testada. Assim, a busca de novos testes baseados em anticorpos que auxiliassem na confirmação diagnóstica entrou no radar da inovação em saúde no mundo.

Em vista de suas características o teste PCR está indicado na presença de sintomas e sinais clínicos suspeitos de serem devidos à COVID 19. Deve ser usado na fase inicial da doença que é quando há abundância de vírus presentes nas mucosas orofaríngeas e nasais dos doentes. Conforme a disponibilidade também pode ser usado para testar os contatos de um caso confirmado para COVID-19 visando ampliar o isolamento social. (3)

Como desvantagem, o método é caro, demorado (2 a 48 horas) e demanda recursos humanos treinados e logística complexa, que limitam seu uso em muitas partes do mundo.

Mesmo obedecendo às orientações dos órgãos sanitários de restringir a testagem por PCR apenas aos doentes internados com suspeita do COVID 19, ainda assim a produção de testes está aquém da necessidade, no Brasil e no mundo, causando atrasos importantes na confirmação dos diagnósticos e nesse caso, tornando-os pouco úteis como indicador para a notificação de casos e para isolamento seletivo.

Testes Sorológicos

É possível pesquisar anticorpos produzidos em resposta à infecção COVID 19. Em geral já se tem anticorpos positivos a partir dos primeiros dias do início de uma infecção, no entanto para a COVID 19 esses tempos para o aparecimento e a sustentação de anticorpos ainda não estão bem estabelecidos.

Os testes sorológicos, ou baseados em anticorpos usam uma amostra de soro sanguíneo e podem fornecer resultado positivo, mesmo que o doente ou portador assintomático se recupere e o vírus não seja mais localizado ("cura virológica"). O primeiro teste de anticorpos foi demonstrado por uma equipe do Instituto de Virologia de Wuhan, em 17 de fevereiro de 2020 (1).

Em estudo recente de Guo et als (4) com 208 amostras de soro de doentes confirmados e prováveis com a Covid 19, o tempo médio para a detecção de anticorpos IgM e IgA foi de 5 dias (IC 3-6 dias), enquanto a IgG foi detectada em media após 14 dias (IC 10-18 dias) do início dos sintomas, com uma taxa positiva de 85,4%, 92,7% e 77,9%, respectivamente. Nos casos confirmados e nos casos prováveis de COVID 19, as taxas positivas de

anticorpos IgM foram de 75,6% e 93,1%, respectivamente. A eficiência de detecção pelo IgM ELISA é maior que a do método qPCR após 5,5 dias do início dos sintomas. A taxa de detecção positiva aumenta significativamente (98,6%) quando o teste ELISA IgM é combinado com PCR, em comparação com um único teste PCR (51,9%).

Não foram identificadas reações cruzadas com outras doenças virais exceto com a doença do coronavírus SARS-CoV.

Novos testes sorológicos comerciais rápidos (baseados em imunocromatografia) foram lançados no mercado desde então. Prometem detectar em poucos minutos a presença de imunoglobulinas M e G (IgM e IgG) contra a COVID 19 com apenas uma gota de soro sanguíneo.

Outros testes rápidos baseados em luminescência prometem identificar partículas do SARS- CoV-2 de forma também rápida em amostras de secreções nasais e de orofaringe. Alegam alta especificidade e alta sensibilidade à COVID-19 e assim promovem seus produtos como recursos importantes para o monitoramento dos casos clínicos e também para a avaliação do status epidemiológico de uma população.

No entanto os testes realizados com tais produtos ainda são preliminares. Envolveram estudos com pequeno numero de amostras em seus países de origem, e num intervalo bastante variável, de 8 a 38 dias do inicio da infecção. Assim, os novos testes rápidos carecem de provas de validação externa para uso em outros contextos diferentes dos pesquisados. (5)

Uma Síntese de Evidencias elaborada recentemente pela equipe do NATS do Hospital Sírio Libanês chegou à conclusão de que os testes rápidos podem ser de auxílio ao diagnostico se usados nos primeiros dias da doença, porém ainda há incerteza elevada. (5)

A OMS ainda não emitiu recomendação sobre a aplicabilidade e a confiabilidade dos testes rápidos existentes no mercado nem em quais contextos e indicações poderão ser uteis. Assim, os países que optarem por usá-los de forma intensiva na população terão a tarefa de validá-los para as indicações pretendidas.

Países como o Reino Unido, dão início à validação de testes para uso em profissionais de saúde confirmados ou prováveis de terem infecção pela COVID 19. (6) O governo brasileiro informa que também fará o mesmo.

Embora pareça razoável supor que os testes sorológicos podem ser úteis na vigilância epidemiológica (avaliar o status de imunidade de dada população) e na avaliação de cura virológica de profissionais de saúde com a COVID 19, ainda não há estudos publicados confirmando essas premissas.

Ainda, visto o curto tempo de acompanhamento de pessoas com "cura virológica" pela COVID 19, não é possível afirmar se a imunidade adquirida com a 1ª infecção será duradoura ou não e se houver, qual o nível de anticorpos que proverá proteção e por quanto tempo protegerá de uma nova infecção pelo SARS- CoV-2. Novos estudos por períodos mais longos permitirão responder a essas perguntas.

Regulação Sanitária de testes rápidos

Nesse clima de urgência e pressão causadas pela pandemia, agências reguladoras como a FDA e também a Anvisa passaram a autorizar a comercialização de testes rápidos para a COVID 19, mesmo se os fabricantes não dispuserem de todos os documentos obrigatórios exigidos em tempos normais. Nos EUA, a FDA decidiu não avaliar os testes sorológicos. Emitiu uma notificação de registro e delegou aos estados americanos a decisão de testá-los e incorporá-los ou não aos programas estaduais de controle do COVID19. (7)

Da mesma forma que a FDA a Anvisa também adotou um rito prioritário com base na Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) ANVISA 348/ de 17 de março de 2020, que define os critérios e os procedimentos extraordinários e temporários para tratamento de petições de registro de medicamentos, produtos biológicos e produtos para diagnóstico in vitro e mudança pós-registro de medicamentos e produtos biológicos em virtude da emergência de saúde pública internacional decorrente do novo Coronavírus. (8)

Assim, o tempo máximo de análise é de 30 dias e permite autorização registro condicional por 1 ano para kits diagnósticos para a COVID 19, mesmo que os resultados de ensaios clínicos ainda sejam preliminares. (8)

Na secção III do referido documento se lê: (8)

Do Registro de Produtos para Diagnóstico in vitro

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Testes rápidos registrados no Brasil

A Anvisa já emitiu autorização de registro para 17 novos testes, sendo quatro deles baseados em tecnologia PCR para identificação do novo coronavírus; onze são testes sorológicos para detecção de IgG e IgM, anticorpos produzidos durante o episódio da infecção COVID 19; e dois deles são testes de luminescência que detectam partículas virais do SARS-CoV-2 em secreções nasais e orofaríngeas. (9, 10 e 11)

As empresas detentoras do registro em sua maioria são distribuidoras de produto acabado já comercializado em outro país, ou empresas brasileiras que importam a tecnologia e os insumos dos países de origem e os finaliza no Brasil. Conforme a apresentação dos documentos requeridos pela Anvisa, as empresas receberam registros condicionados por 1 ano ou registros regulares por 10 anos. (12, 13)

No entanto, há falta de clareza por parte da ANVISA sobre se os testes rápidos serão exclusivamente utilizados em serviços de saúde sob o gerenciamento do governo federal ou se também poderão ser vendidos diretamente para a comunidade em farmácias, como anunciado recentemente em um site de notícias de tecnologia. (14)

Também não há clareza de como e quando as operadoras de saúde, hospitais e demais estabelecimentos de saúde que atendem à Saúde Suplementar terão acesso aos testes rápidos eventualmente avaliados e recomendados pelo Ministério da Saúde.

A indefinição se explica pelo próprio ritmo frenético da pandemia. No entanto, espera-se que com a chegada do 1º lote de testes sorológicos adquirido pelo MS e previsto para 28/3/2020, que o Ministério da Saúde, o Gestor Nacional da COVID 19 no Brasil, defina as competências e responsabilidades de cada um dos atores da saúde pública e suplementar, se for o caso, na validação e utilização de testes rápidos, sabidamente pouco testados, e que exigem das autoridades sanitárias e das equipes de saúde, cuidados extras na sua validação e correta indicação.

No nosso entendimento, a venda de testes nas farmácias, direto ao consumidor deve ser proibida. A interpretação equivocada ou falha dos resultados poderá alimentar ainda mais o pânico entre a população, provocando desperdício e uso irracional desse recurso tão escasso e ainda pode promover demandas recorrentes aos serviços de saúde que já se encontram no limite máximo de sua capacidade de atendimento.

O registro dos novos produtos na Anvisa é necessário, mas não suficiente para a sua comercialização no país. A oferta dos kits no mercado depende do interesse e da capacidade logística de cada uma das empresas detentoras do registro desses produtos no Brasil. Até o momento não há informação segura de quantos e quais desses testes estarão no mercado, nem de quando isso se dará, a que preço e em que quantidade.

Segundo notícia do portal Brasil.gov de 26/03/2020 o MS terá papel central na seleção e aquisição de testes rápidos, respondendo pela validação e toda a gestão do processo, porém não há clareza se será o gestor exclusivo: (11)

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

Finalmente, o que temos em uso no SUS são os testes diagnósticos baseados em PCR pela metodologia do Instituto Charité de Berlim, conforme recomendação da OMS. São produzidos pelo Instituto Bio-Manguinhos, órgão vinculado a Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz), que fabrica semanalmente cerca de 7 mil testes, quantitativo inferior às necessidades dos estados.

Considerações Finais

- Até o momento o teste PCR com metodologia do Instituto Charité de Berlim é o único avaliado e recomendado pela OMS e Ministério da Saúde do Brasil para identificação do novo coronavírus SARS-CoV-2 e confirmação da COVID 19.
 - Testes rápidos comerciais baseados em PCR e em anticorpos (IgM e IgG) , embora promissores ainda não foram validados nem pela OMS nem pelo Ministério da Saúde do Brasil para essa finalidade.
 - Os estudos disponíveis sobre esses produtos ainda são preliminares e demandam novos estudos clínicos com amostras maiores e tempos de observação mais longos.
- (5)

- A intensificação da testagem da população por meio de uma mescla de testes PCR e sorológicos tem sido preconizada pela OMS nas fases iniciais da epidemia, como uma ferramenta para o isolamento seletivo de doentes de COVID 19 e assintomáticos, visando a frenagem da velocidade de disseminação da pandemia.
- Nas fases de transmissão comunitária do vírus possivelmente essa medida não será mais útil.
- A hipótese de que os testes sorológicos podem confirmar a imunidade de profissionais de saúde infectados pelo coronavírus e garantir seu o retorno ao trabalho em segurança, ainda está por ser demonstrada. Não há estudos nesse contexto e não se sabe qual o nível de anticorpos que será protetor, nem a duração dessa imunidade.
- As agências reguladoras mundiais, incluindo a Anvisa criaram normas especiais para facilitar o registro e comercialização de testes e demais produtos para a COVID 19.
- Dezesete novos testes foram aprovados a partir da publicação da RDC 348 de 17/3/2020 – Anvisa. (8)
- A lista completa e atualizada está no portal da Anvisa. A partir do número do registro se tem acesso às instruções de uso oferecidas por cada um dos fabricantes. (15)
- Embora registrados os testes rápidos para COVID 19 não tem previsão para estarem no mercado brasileiro. Também não se tem ideia de preço de entrada ou da quantidade a ser disponibilizada.
- Em notícia do portal Brasil GOV, é dito que o Ministério da Saúde fará o contato com os fabricantes cujos produtos estão registrados na Anvisa, para os detalhes cruciais de cada produto, quantidade e preço que vão orientar a seleção de testes rápidos para validação de uso no SUS (11)

- A Anvisa não deixa claro se o registro autorizado permitirá ou não que esses testes sejam vendidos diretamente ao consumidor, em farmácias. Essa falha de informação pode gerar uso irracional e grande transtornos aos serviços de saúde.
- Não há informação de como nem em que momento a Saúde Suplementar será incluída na estratégia de validação e uso de testes rápidos que será implantada em breve no SUS.
- Em vista do pico de inovação de tecnologias relacionadas à COVID 19 sugerimos que a presente nota técnica seja atualizada mensalmente.
- No anexo 1 vai a lista dos testes rápidos aprovados pela Anvisa até 27/3/2020, bem como fabricantes e demais informações pertinentes.

Conclusão

Os testes rápidos para a COVID 19, aprovados pela Anvisa serão avaliados e validados pelo Ministério da Saúde, que indicará em quais situações são uteis e recomendados. Conforme o desfecho dessa etapa, as normativas do Grupo Gestor Nacional da COVID 19 serão disseminadas para estados e municípios.

No nosso entendimento, a menos que as operadoras pretendam participar da fase de validação dos testes rápidos, a Saúde Suplementar deverá aguardar as normas instituídas nos estados, e municípios nos quais opera e cumpri-las em conjunto com os demais estabelecimentos de saúde dessas localidades.

Bibliografia e sites pesquisados

1- Wikipedia

https://en.wikipedia.org/wiki/COVID-19_testing

2- Medscape COVID 19 –

<https://emedicine.medscape.com/article/2500114-overview>

3- Ministerio da Saude do Brasil

<https://coronavirus.saude.gov.br/sobre-a-doenca#definicaodecaso>

4- Profiling early humoral Response to diagnose novel coronavirus - Guo, L et als
21/03/2020

<https://academic.oup.com/cid/advance-article/doi/10.1093/cid/ciaa310/5810754>

5- Sintese de Evidencias NATS HSL: Testes diagnósticos para a COVID 19

https://oxfordbrazilebm.com/wp-content/uploads/2020/03/Testes-Diagnósticos-COVID_19_NATS_HSL-portuguese.pdf

6- NHS – Inicia testes em profissionais de saúde do NHS

https://www.medscape.com/viewarticle/927639#vp_2

7- FDA autorização de emergência para testes do coronavirus

<https://www.fda.gov/media/135659/download>

8- RDC 348 Anvisa 17 de março de 2020 <http://www.in.gov.br/en/web/dou/-/resolucao-rdc-n-348-de-17-de-marco-de-2020-248564332>

9- Noticia Anvisa

http://portal.anvisa.gov.br/noticias/-/asset_publisher/FXrpx9qY7FbU/content/tres-novos-testes-de-covid-19-ganham-autorizacao/219201/

10- Noticia Anvisa :

http://portal.anvisa.gov.br/noticias/-/asset_publisher/FXrpx9qY7FbU/content/covid-19-aprovados-seis-novos-testes/219201/pop_up?inheritRedirect=false&redirect=http%3A%2F%2Fportal.anvisa.gov.br%2Fnoticias%3Fp_p_id%3D101_INSTANCE_FXrpx9qY7FbU%26p_p_lifecycle%3D0%26p_p_state%3Dpop_up%26p_p_mode%3Dview

10- Noticia Portal Brasil.gov

<https://www.gov.br/pt-br/noticias/saude-e-vigilancia-sanitaria/2020/03/anvisa-aprova-oito-novos-testes-de-diagnostico-para-covid-19>

11- Noticia REVISTA Exame

<https://exame.abril.com.br/negocios/anvisa-aprova-uso-de-testes-rapidos-contracoronavirus-o-que-muda/>

12- Noticia Folha- Equilibrio e Saúde

<https://www1.folha.uol.com.br/equilibrioesaude/2020/03/anvisa-da-aval-a-seis-novos-testes-para-diagnostico-do-novo-coronavirus.shtml>

13- Noticia TecMUNDO

<https://www.tecmundo.com.br/ciencia/151430-teste-brasileiro-covid-19-leva-10-min-custara-r-130.htm>

14- Site Anvisa

http://portal.anvisa.gov.br/informacoes-tecnicas13?p_p_id=101_INSTANCE_WvKKx2fhdjM2&p_p_col_id=column-2&p_p_col_pos=1&p_p_col_count=2&_101_INSTANCE_WvKKx2fhdjM2_groupId=3

[3912& 101 INSTANCE WvKKx2fhdjM2_urlTitle=prioridade-de-analise-em-situacoes-de-aumento-da-seguranca-de-uso-dos-produt-1& 101 INSTANCE WvKKx2fhdjM2_struts_action=%2Fasset_publisher%2Fview_content& 101 INSTANCE WvKKx2fhdjM2_assetEntryId=5826107& 101 INSTANCE WvKKx2fhdjM2_type=content](#)