



Ministério Público da União
Ministério Público do Distrito Federal e Territórios
Promotoria de Justiça Criminal de Defesa dos Usuários dos Serviços de Saúde - Pró - Vida

PROMOTORIA DE JUSTIÇA CRIMINAL DE DEFESA DOS USUÁRIOS DOS SERVIÇOS DE SAÚDE PRÓ-VIDA

Referência: COVID-19/meios diagnósticos laboratoriais.

NOTA TÉCNICA

1. Trata-se de uma compilação de dados referentes à COVID-19, lastreada, principalmente, na publicação conjunta de entidades médicas nacionais¹ - GRUPO FORÇA COLABORATIVA COVID-19 BRASIL: Orientações sobre Diagnóstico, Tratamento e Isolamento de Pacientes com COVID-19. Versão 01, Data: 13/04/2020 – em função da vasta bibliografia apresentada, notadamente artigos do primeiro semestre de 2020 que refletem um posicionamento atualizado sobre a pandemia. Também foram trazidos dados das publicações do Ministério da Saúde², destacando-se o “Especial Vigilância Epidemiológica Laboratorial. Boletim Epidemiológico 12 – COE COVID-19 – 19 de abril de 2020”.

2. O objetivo final dessa Nota Técnica é apresentar os meios diagnósticos laboratoriais disponíveis para a identificação da doença, bem como verificar se os testes disponibilizados pelo Governo do Distrito Federal (GDF) se enquadram nos critérios de validação estabelecidos pela Agência de Vigilância Sanitária (ANVISA).

3. **No início de dezembro de 2019, os primeiros casos de pneumonia de etiologia desconhecida foram identificados na cidade de Wuhan, província de Hubei na China.** O patógeno foi identificado como um novo vírus RNA envelopado, classificado como betacoronavírus e denominado atualmente de coronavírus-2 associado à Síndrome Respiratória Aguda Grave – SARS-CoV-2, com similaridade filogenética ao SARS-CoV. Casos de infecções respiratórias têm sido documentadas em hospitais e na comunidade. A doença causada pelo SARSCoV-2 foi então denominada

¹ Associação Brasileira dos Profissionais em Controle de Infecções e Epidemiologia Hospitalar (ABIH), Sociedade Brasileira de Infectologia (SBI) Comitê de Infecção Relacionada à Assistência à Saúde (SBI), Associação de Medicina Intensiva Brasileira (AMIB), Sociedade Brasileira de Anestesiologia (SBA), Colégio Brasileiro de Radiologia (CBR), Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia (SBPT), Instituto de Medicina Tropical – IMT USP, Sociedade Brasileira de Endoscopia Digestiva (SOBED) e Sociedade Brasileira de Nefrologia.

² Brasil. Ministério da Saúde. Centro de Operações de Emergência em Saúde Pública. Doença pelo Coronavírus 2019. Especial Vigilância Epidemiológica Laboratorial. Boletim Epidemiológico 12 – COE COVID-19 – 19 de abril de 2020.



Ministério Público da União
Ministério Público do Distrito Federal e Territórios
Promotoria de Justiça Criminal de Defesa dos Usuários dos Serviços de Saúde - Pró - Vida

como Doença por Coronavírus 19 (COVID-19), e declarada pela Organização Mundial da Saúde (OMS) como uma Emergência Internacional de Saúde Pública³.

4. Dados dos primeiros 425 casos confirmados de Pneumonia pelo SARS-CoV-2 mostram média do período de incubação de 5,2 dias, podendo se estender até 12,5 dias. Estudos posteriores demonstraram período de incubação de até 14 dias seguindo a exposição, com a maioria ocorrendo entre 4 e 5 dias^{4,5}. A partir de estudo de modelagem sobre dados de transmissão, estimou-se que os sintomas se desenvolvem em 2,5% dos indivíduos infectados dentro de 2,2 dias, e em 97,5% dos indivíduos infectados dentro de 11,5 dias. A média do período de incubação foi de 5,1 dias⁶. Há evidência de transmissão durante o período de incubação, no qual a doença se apresenta de forma leve ou inespecífica⁷.

5. São descritas 4 possíveis fontes de transmissão, seja por gotícula, contato ou aerossol⁸: 1) Transmissão por pessoas sintomáticas; 2) Transmissão pré-sintomas; 3) Transmissão por assintomáticos; e 4) Transmissão através de superfícies contaminadas. Sugere-se que entre 30 a 50% das transmissões ocorram de indivíduos em período pré-sintomático (48% em Singapura, 62% em Tianjin, China e 44% em outros países). Quando a transmissão ocorre antes dos sintomas, torna-se difícil controlar a epidemia apenas com isolamento dos sintomáticos. A transmissão por indivíduos assintomáticos e a mediada por ambiente contaminado permanece incerta⁹. A taxa de transmissão, a partir de indivíduo sintomático, varia segundo a localidade e respectivas medidas para controle de infecções, podendo ser de 1% a 5% entre os milhares de contactantes íntimos de casos confirmados na China, ou taxa de ataque de 0,45% nos EUA^{10,11,12}.

6. Dados dos primeiros 425 casos confirmados de Pneumonia pelo SARS-CoV-2 evidenciaram média de idade de 59 anos, variando de 15 a 89 anos e predomínio do

³ Spellberg, B. *et al.* Community Prevalence of SARS-CoV-2 Among Patients With Influenzalike Illnesses Presenting to a Los Angeles Medical Center in March 2020. *JAMA* (2020). doi:10.1001/jama.2020.4958.

⁴ Zhou, F. *et al.* Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet (London, England)* **395**, 1054–1062 (2020).

⁵ Fang, L. *et al.* Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus-Infected Pneumonia. *Lancet Respir. Med.* (2020). doi:10.1056/NEJMoa2001316.

⁶ Cascella, M., Rajnik, M., Cuomo, A., Dulebohn, S. C. & Di Napoli, R. Features, Evaluation and Treatment Coronavirus (COVID-19). in (2020).

⁷ Rothe, C. *et al.* Transmission of 2019-nCoV Infection from an Asymptomatic Contact in Germany. *The New England journal of medicine* **382**, 970–971 (2020).

⁸ Fang, L. *et al.*, *Op. cit.*

⁹ Clinical management of severe acute respiratory infection when COVID-19 is suspected. Available at: [https://www.who.int/publications-detail/clinicalmanagement-of-severe-acute-respiratory-infection-when-novel-coronavirus-\(ncov\)-infection-is-suspected](https://www.who.int/publications-detail/clinicalmanagement-of-severe-acute-respiratory-infection-when-novel-coronavirus-(ncov)-infection-is-suspected). (Accessed: 13th April 2020).

¹⁰ Fang, L. *et al.*, *Op. cit.*

¹¹ Rothe, C. *et al.*, *Op. cit.*

¹² Wang, D. *et al.* Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients with 2019 Novel Coronavirus Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA - J. Am. Med. Assoc.* (2020). doi:10.1001/jama.2020.158.



Ministério Público da União
Ministério Público do Distrito Federal e Territórios
Promotoria de Justiça Criminal de Defesa dos Usuários dos Serviços de Saúde - Pró - Vida

sexo masculino (56%)^{13,14,15}. Análise publicada posteriormente, referente a um total de 1099 pacientes com COVID-19 confirmados laboratorialmente, provenientes de 552 hospitais em 30 Províncias da China apontaram média de idade de 47 anos, variando de 35 a 58 anos, e 0,9% abaixo de 15 anos de idade, com 41,9% dos pacientes do sexo feminino¹⁶. Entre todos os pacientes, 23,7% tinham, pelo menos, uma doença pré-existente (HAS e DPOC)¹⁷. Cerca de 3,5% eram profissionais da área da saúde¹⁸. A infecção em crianças parece ser menos frequente e, quando ocorre, deve cursar com sintomas leves¹⁹.

7. O quadro clínico da infecção varia desde quadros oligo/assintomáticos a pneumonia grave, incluindo Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG) e Choque. Não se conhece a frequência das infecções assintomáticas, as quais ainda podem ter alterações clínicas como padrão de infiltrado pulmonar atípico à tomografia computadorizada de tórax (20%) ou padrão de infiltrado em vidro fosco (50%). Estudo avaliando 131 pacientes com síndrome gripal em um centro de emergência na Califórnia (EUA) identificou 7 pacientes positivos para SARS-CoV-2, o que representou 5,3%, com média de idade 38 anos, média de duração dos sintomas de 4 dias, o que incluiu febre, mialgia e tosse; todos os pacientes tiveram doença leve e tiveram testes negativos (PCR-GeneXpert) para influenza e vírus sincicial respiratório. Para as formas clínicas sintomáticas, dentre 1099 pacientes com COVID-19 confirmados laboratorialmente provenientes de 552 hospitais em 30 Províncias da China, a febre estava presente em 43,8% dos pacientes à admissão, porém se desenvolvendo em 88,7% durante a hospitalização. O segundo sintoma mais comum foi tosse (67,8%); náusea ou vômito (5,0%) e diarreia (3,8%), menos comuns. Outros sintomas menos comuns incluem cefaleia, dor de garganta e rinorreia. Distúrbios do olfato e paladar, como anosmia e disgeusia, foram relatados em 19% dos casos de COVID-19, mas não há subsídios para se considerar característica peculiar da doença. Pneumonia representa a manifestação clínica mais séria da infecção, caracterizada por febre, tosse, dispneia e infiltrados pulmonares presentes bilateralmente aos exames de imagens. Os pacientes que cursam com pneumonia desenvolvem dispneia após uma média de 5 dias do início dos sintomas,

¹³ Huang, C. *et al.* Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* **395**, 497–506 (2020).

¹⁴ Lescure, F.-X. *et al.* Clinical and virological data of the first cases of COVID-19 in Europe: a case series. *Lancet Infect. Dis.* (2020). doi:10.1016/S1473-3099(20)30200-0.

¹⁵ Ferretti, L. *et al.* Quantifying SARS-CoV-2 transmission suggests epidemic control with digital contact tracing. *Science* (2020). doi:10.1126/science.abb6936.

¹⁶ Cao, B. *et al.* A Trial of Lopinavir-Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19. *N. Engl. J. Med.* (2020). doi:10.1056/NEJMoa2001282.

¹⁷ Fang, L., Karakiulakis, G. & Roth, M. Are patients with hypertension and diabetes mellitus at increased risk for COVID-19 infection? *Lancet Respir. Med.* (2020). doi:10.1016/s2213-2600(20)30116-8.

¹⁸ Return-to-Work Criteria for Healthcare Workers | CDC. Available at: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/return-to-work.html>. (Accessed: 13th April 2020).

¹⁹ Milton, D. K. *et al.* Brief Communication Respiratory virus shedding in exhaled breath and efficacy of face masks. doi:10.1038/s41591-020-0843-2.



Ministério Público da União
Ministério Público do Distrito Federal e Territórios
Promotoria de Justiça Criminal de Defesa dos Usuários dos Serviços de Saúde - Pró - Vida

podendo chegar a 8 dias. Não há sinais ou sintomas específicos que possam distinguir COVID-19 de outras infecções respiratórias virais²⁰.

8. São descritos os sinais e sintomas mais frequentes, registrados dentre 138 pacientes infectados com pneumonia: febre (99%), astenia (70%), tosse seca (59%), anorexia (40%), mialgia (35%), dispneia (31%) e secreção respiratória (27%). Febre pode não estar presente em todos os casos²¹. Apresentações atípicas têm sido descritas em indivíduos idosos e com comorbidades, os quais podem ter retardo na apresentação da febre e sintomas respiratórios.

9. Classificação Clínica da COVID-19: 1) Assintomáticos: somente testes sorológicos, principalmente o IgG, realizados em grande parte da população permitirão dizer qual o percentual da população que foi infectada, sem ficar doente; 2) Doença leve a moderada: caracterizada por quadro clínico de resfriado, síndrome gripal ou pneumonia leve, sem necessidade de oxigenioterapia ou internamento hospitalar. Representam cerca de 80% dos pacientes sintomáticos e letalidade em torno de 0,1%, quando ocorre em jovens sem fatores de risco de complicações. Dependendo da faixa etária (idosos) e comorbidades (cardiopatias, diabetes, neoplasia, pneumopatia) aumenta o risco de evoluírem para doença grave. 3) Doença grave: Em adultos: febre e/ou infecção respiratória mais frequência respiratória 23 incursões por minuto, dispneia e/ou Saturação de Oxigênio < 93% em ar ambiente; Em crianças: tosse ou dificuldade na respiração mais cianose central ou SatO₂ < 90% ou dispneia grave (gemência e/ou tiragem intercostal). 4) Doença crítica: são os pacientes com insuficiência respiratória grave por hipoxemia que necessitam de ventilação mecânica (SRAG, síndrome respiratória aguda grave) e/ou pacientes em choque séptico. Representam cerca de 5% dos casos sintomáticos e letalidade, dependendo da idade e comorbidades pode chegar a 50%.

10. A média de idade de adultos hospitalizados variou de 49 a 56 anos em Wuhan, enquanto na China 87% dos hospitalizados tinham entre 30 e 79 anos. O exame físico do paciente pode não apresentar alterações. A presença de taquidispneia (frequência respiratória acima de 20 respirações por minuto), crepitações à ausculta respiratória, taquicardia e cianose são sinais de alarme para pensar na possibilidade de se estar diante de uma condição clínica mais grave, como Pneumonia ou Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG). Outros sinais de gravidade são a hipotensão arterial e a medida da saturação de oxigênio abaixo de 95%. Esta reavaliação deve ser feita inicialmente por contato telefônico, se possível, como forma de evitar que o paciente saia do período de isolamento domiciliar. Vale salientar a dissociação observada entre a queixa de dispneia e a oxigenação aferida. Na maioria das vezes, a hipóxia é maior que a percebida pelo

²⁰ Grasselli, G., Pesenti, A. & Cecconi, M. Critical Care Utilization for the COVID-19 Outbreak in Lombardy, Italy: Early Experience and Forecast During an Emergency Response. *JAMA* (2020). doi:10.1001/jama.2020.4031.

²¹ Zhou, F. *et al.*, *Op. cit.*



Ministério Público da União
Ministério Público do Distrito Federal e Territórios
Promotoria de Justiça Criminal de Defesa dos Usuários dos Serviços de Saúde - Pró - Vida

paciente, tornando importante a utilização da oximetria como medida objetiva de acompanhamento²².

11. Dentre um total de 1099 pacientes com COVID-19, a categorização clínica à admissão mostrou que 926 (84%) pacientes tinham forma leve da doença, enquanto forma grave se apresentou em 173 (16%) pacientes. Pacientes com formas mais graves eram, pelo menos, 7 anos mais velhos quando comparados com aqueles que desenvolveram formas mais brandas da doença (38,7% x 21%). A taxa de hospitalização situa-se em 19%. O espectro de gravidade da COVID-19 varia desde quadros clínicos leves (maior parte dos casos) até formas graves com necessidade de cuidados intensivos. Segundo dados do Chinese Center for Disease Control and Prevention, que incluiu 44.500 infecções confirmadas, podemos ter doença leve sem ou com leve pneumonia em 81% dos casos; doença grave em 14% dos casos e requer hospitalização e doença crítica com falência respiratória (necessidade de ventilação mecânica - VM), choque e disfunção múltipla de órgãos em 5%²³.

12. Fatores de risco para doença grave incluem doença cardiovascular, diabetes mellitus, hipertensão arterial sistêmica (HAS), doença pulmonar crônica, doença renal crônica, neoplasias. Indivíduos de qualquer faixa etária podem cursar com Síndrome Respiratória Aguda Grave pelo coronavírus 2 (SARS-CoV-2), embora seja mais comum em adultos de meia idade e idosos. A idade é um fator de risco importante para doença grave, complicações e óbito²⁴. Além da SRAG, outras complicações têm sido descritas seguindo a infecção por SARS-CoV-2, como arritmias (17%), miocardite aguda, (7%) e choque. (9%). Alguns pacientes podem cursar com resposta inflamatória intensa, similar à síndrome de liberação de citocinas e persistirem com febre, elevação de marcadores inflamatórios e citocinas pró-inflamatórias, cujas alterações têm sido associadas aos quadros graves e fatais da doença²⁵.

13. **Para auxiliar tanto na suspeita diagnóstica de COVID-19**, quanto no diagnóstico diferencial é necessário ter o conhecimento sobre etiologias virais de Pneumonias/SRAG (Síndrome Respiratória Aguda Grave), bem como de dados epidemiológicos. Se disponível, o ideal seria realizar para todo caso de SRAG o painel viral incluindo a pesquisa de SARS-CoV-2. É possível ter coinfeção SARS-CoV-2 e outros vírus respiratórios. É possível SRAG ser causada por outros vírus que não SARS-CoV-2.

14. Os últimos 10 a 15 anos nos ensinaram que os vírus respiratórios não são “apenas” causadores de infecções de vias aéreas superiores (faringite, rinossinusite, laringite), mas também de infecções das vias aéreas inferiores, incluindo bronquiolite, bronquite, pneumonia e até de SRAG (Síndrome Respiratória Aguda Grave), denominada em inglês como SARS (Severe Acute Respiratory Syndrome), que correspondem aos

²² Grasselli, G., Pesenti, A. & Cecconi, M., *Op. Cit.*

²³ Cascella, M., Rajnik, M., Cuomo, A., Dulebohn, S. C. & Di Napoli, R., *Op. cit.*

²⁴ Zhou, F. *et al.*, *Op. cit.*

²⁵ Cascella, M., Rajnik, M., Cuomo, A., Dulebohn, S. C. & Di Napoli, R., *Op. cit.*



Ministério Público da União
Ministério Público do Distrito Federal e Territórios
Promotoria de Justiça Criminal de Defesa dos Usuários dos Serviços de Saúde - Pró - Vida

casos de pneumonia grave, que levam à insuficiência respiratória, necessitando de ventilação mecânica e apresentam alta letalidade²⁶. Além das epidemias causadas por coronavírus, os vírus da influenza, com destaque para o H1N1 em 2009, são os principais vírus respiratórios causadores de SRAG. Outros vírus respiratórios, como o VSR - vírus sincicial respiratório (RSV em inglês, Respiratory Syncytial Virus) e os rinovírus também como causadores de pneumonia viral comunitária²⁷.

15. Vale ressaltar que, mesmo utilizando os mais modernos testes diagnósticos da Microbiologia Moderna, com foco principal na pesquisa de vírus e bactérias, um estudo apontou que em 62% de 2.259 pacientes americanos internados com pneumonia comunitária não foi possível definir o diagnóstico etiológico. A identificação (isolamento) de um patógeno responsável se deu em 38% dos casos. Destaca-se que, em 23% do total, um ou mais vírus foram isolados; em 11% dos casos uma bactéria foi isolada; em 3% co-infecção vírus + bactéria; e em 1% fungo ou micobactéria. Entre os patógenos mais frequentemente isolados, destacaram-se: Rinovírus em 11% do total de pacientes, vírus da influenza 6% e *Streptococcus pneumoniae* (pneumococo) 5%.

16. Fica claro que, aplicando-se o estudo na pandemia atual do novo coronavírus (SARSCoV-2), surge a expectativa que em muitos casos de pneumonia e Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG), não será possível definir o diagnóstico etiológico. Além disso, vários coronavírus, descobertos inicialmente em aves domésticas na década de 30, causam doença respiratória, gastrointestinal, hepática e neurológica nos animais. Até hoje, sete desses “coronavírus” causam doença nos humanos. Quatro desses sete causam mais frequentemente os sintomas de resfriado comum. Os coronavírus 229E e OC43 causam resfriado comum; dois novos sorotipos, NL63 e HUK1, também foram associados ao resfriado comum. Raramente, pode haver infecção grave do trato respiratório inferior, como pneumonia, principalmente nas crianças, nos idosos e nos pacientes imunocomprometidos.

17. SARS-CoV-2 é o novo coronavírus identificado como agente etiológico da doença pelo coronavírus 2019 (COVID-19) que começou em Wuhan, na China, no final de 2019 e se espalhou por todo o mundo. Até 5/04/2020 foram confirmados 1.237.420 casos no mundo, com 67.260 óbitos (5,43% de letalidade), sendo 10.361 casos no Brasil com 447 óbitos (4,31% de letalidade). Lembrando que a letalidade é menor do que as apresentadas anteriormente nos países que testam pacientes menos graves (pacientes com resfriado e “síndrome gripal”, sem pneumonia)²⁸. Mers-CoV (do inglês “Middle East Respiratory Syndrome”), foi identificado inicialmente em abril de 2012 na Arábia Saudita e, posteriormente, em outros países do Oriente Médio – Catar, Emirados Árabes

²⁶ Jain, S. *et al.* Community-Acquired Pneumonia Requiring Hospitalization among U.S. Adults. *N. Engl. J. Med.* **373**, 415–427 (2015).

²⁷ Machado, A. A. Infecção pelo vírus Influenza A (H1N1) de origem suína. Como reconhecer, diagnosticar e prevenir. *J. Bras. Pneumol.* **35**, 464–469 (2009).

²⁸ Xie, M. & Chen, Q. Insight into 2019 novel coronavirus - an updated interim review and lessons from SARS-CoV and MERS-CoV. *Int. J. Infect. Dis.* (2020). doi:10.1016/j.ijid.2020.03.071.



Ministério Público da União
Ministério Público do Distrito Federal e Territórios
Promotoria de Justiça Criminal de Defesa dos Usuários dos Serviços de Saúde - Pró - Vida

Unidos e Jordânia. Outros casos identificados fora da Península Arábica, incluindo alguns casos na Europa e na África, tinham histórico de viagem ou contato recente com viajantes procedentes de países do Oriente Médio. Até 22 de maio de 2014, quando o número de casos diminuiu sensivelmente, tinham sido confirmados laboratorialmente 681 casos pela OMS (Organização Mundial de Saúde) com 204 óbitos (letalidade de aproximadamente 30%). Nenhum caso foi notificado no Brasil. SARS-CoV foi identificado pela primeira vez na China no fim de 2002 como a causa de um surto da síndrome respiratória aguda grave (SRAG ou SARS). Entre 2002 e 2003, 8000 casos foram notificados (a maioria na China) e cerca de 800 mortes (letalidade de 10%). Nenhum caso foi notificado no Brasil.

18. **Para se definir um diagnóstico de COVID19** é preciso estar pautado em um tripé formado pelas informações clínico-epidemiológicas, os exames laboratoriais de diagnóstico (RT-PCR e/ou sorologia) e a tomografia computadorizada; os quais precisam ser cuidadosamente ponderados a fim de se fechar diagnóstico.

19. Quanto à COVID19, o período de incubação é de até 14 dias, com média de 4-5 dias. Sinais e sintomas incluem febre (83%-99%), tosse (59-82%), astenia (44-70%), anorexia (40%), mialgia (11-35%), dispneia (31-40%), secreção respiratória (27%), perda de paladar e/ou olfato (mais de 80%). A dispneia deve ser um sinal de alerta, devendo-se checar a oximetria digital e, se alterada, colher gasometria arterial. A média de idade dos casos de pneumonia situa-se entre 47-59 anos. A apresentação clínica pode variar de doença leve a moderada, que inclui “síndrome gripal” e leve, sem necessidade de oxigenioterapia ou internamento hospitalar, representando aproximadamente 80% dos casos sintomáticos; uma doença grave em torno de 15 % dos casos, que incluem os pacientes com pneumonia e hipoxemia, e necessitam hospitalização; e, por fim, uma doença crítica com falência respiratória (necessidade de ventilação mecânica - VM), choque séptico e disfunção múltipla de órgãos em 5%. Além do quadro clínico, alguns achados laboratoriais podem ser encontrados, como p. ex., linfocitopenia que está presente em 83,2% dos pacientes, trombocitopenia em 36,2% e leucopenia em 33,7%.

20. Quanto aos exames complementares de imagem, a tomografia computadorizada de alta resolução (TCAR) do tórax não deve ser usada, isoladamente, para diagnóstico de COVID-19, nem tampouco deve ser realizada isoladamente para rastreamento da doença. Para os pacientes sintomáticos moderados que não tenham acesso a testes laboratoriais ou com PCR negativo, o papel da tomografia computadorizada vem sendo cada vez mais valorizado em associação com a orientação clínica. Nos pacientes hospitalizados, sintomáticos, com quadro moderado ou grave, a tomografia computadorizada pode ser indicada, especialmente para avaliar suspeita de complicações como tromboembolia pulmonar, sobreposição de infecção bacteriana entre outros, além de auxiliar no descarte de outros diagnósticos diferenciais²⁹.

²⁹ Kim, H. Outbreak of novel coronavirus (COVID-19): What is the role of radiologists? *European radiology* (2020). doi:10.1007/s00330-020-06748-2.



Ministério Público da União
Ministério Público do Distrito Federal e Territórios
Promotoria de Justiça Criminal de Defesa dos Usuários dos Serviços de Saúde - Pró - Vida

21. Os achados da TCAR dependem da fase da doença. Contados a partir do início dos sintomas, os achados serão mais frequentes nas fases, intermediária (3 a 6 dias) e tardia (a partir de 7 dias), sendo este um dos fatores que explicam a variabilidade da sensibilidade relatada até aqui, entre 60 a 96%. Existe uma classificação do nível de suspeição da doença em função dos achados tomográficos (CO-RADS).

22. Por fim, para um caso ser considerado suspeito de COVID19, a suspeição clínica deve ser levantada para os casos de febre e/ou sintomas do trato respiratório em pessoas que residem ou sejam procedentes de áreas com transmissão comunitária ou contato íntimo com caso suspeito ou confirmado para COVID-19. Ainda para os casos de pacientes com doença respiratória grave, quando nenhum outro agente etiológico foi identificado.

23. Caso o paciente apresente os sintomas, o profissional de saúde poderá solicitar exames laboratoriais: **(1) De biologia molecular (RT-PCR em tempo real) que diagnostica tanto a COVID-19, a Influenza ou a presença de Vírus Sincicial Respiratório (VSR); (2) Imunológico (teste rápido) que detecta, ou não, a presença de anticorpos em amostras coletadas somente após o sétimo dia de início dos sintomas.**

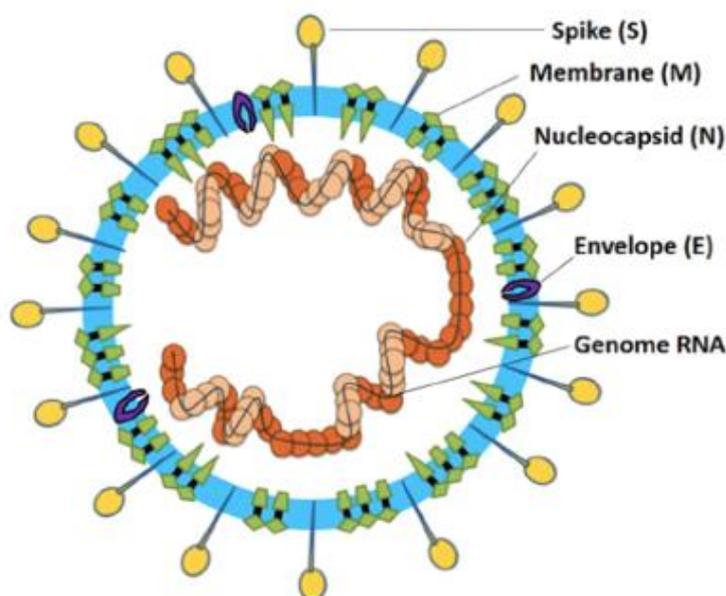
24. O padrão ouro em se tratando de vírus, é a cultura de tecido, onde o antígeno, ou seja, o vírus é isolado. Com o advento da engenharia genética e a genética reversa, atualmente o padrão ouro é a reação em cadeia da polimerase (PCR), que detecta o ácido nucleico, no caso em tela, RNA+.

25. O diagnóstico laboratorial dos vírus em geral, depende essencialmente do conhecimento da estrutura viral bem como de seu material genético (Figura1). No caso do SARS-CoV-19, o material genético é RNA+, a estrutura viral que protege o ácido nucleico viral está bem estabelecida graças a genética reversa.



Ministério Público da União
Ministério Público do Distrito Federal e Territórios
Promotoria de Justiça Criminal de Defesa dos Usuários dos Serviços de Saúde - Pró - Vida

Figura1. Estrutura viral do COVID-19.



Fonte: Li G et al. Coronavirus infections and immune responses. J Med Virol. 2020, 92(4):424-432.

26. **RT- PCR (Reverse transcription polymerase chain reaction)**. Trata-se da detecção do SARS-CoV-2 por meio da amplificação de sequências conservadas do vírus. O teste é baseado no protocolo do Hospital *Charite* de Berlim e recomendado pela Organização Mundial da Saúde (OMS). Outros protocolos também estão disponíveis, como o desenvolvido pelo CDC, EUA. Apresentam especificidade próxima a 100%, mas sensibilidade dependente da amostra coletada e do período da doença em que o paciente se encontra e varia de 63 a 92%. Algumas alterações no protocolo do Hospital *Charite* podem ser implementadas para melhorar a sensibilidade do teste, modificando os alvos, como a substituição do RdRP2 pelo HKU ou pelo gene N que tem maior performance para confirmação da detecção do gene E, utilizado para screening^{30,31}.

27. RT-PCR é uma tecnologia pela qual as moléculas de RNA são convertidas em suas sequências complementares de DNA (cDNA) por transcriptases reversas, seguido pela amplificação do cDNA recém-sintetizado por procedimentos padrão de PCR. Esta abordagem para estudar a expressão gênica é universalmente conhecida como RT-PCR, devido ao papel da transcriptase reversa (RT) na síntese de cDNA de primeira cadeia. RT-PCR é um processo de duas etapas. Envolve a transcrição reversa de RNA purificado

³⁰ Liu, R. *et al.* Positive rate of RT-PCR detection of SARS-CoV-2 infection in 4880 cases from one hospital in Wuhan, China, from Jan to Feb 2020. *Clin. Chim. Acta.* **505**, 172–175 (2020).

³¹ Vogels, C. B. F. *et al.* Analytical sensitivity and efficiency comparisons of SARS-COV-2 qRT-PCR assays. (2020).



Ministério Público da União
Ministério Público do Distrito Federal e Territórios
Promotoria de Justiça Criminal de Defesa dos Usuários dos Serviços de Saúde - Pró - Vida

por transcriptase reversa, por meio de um método apropriado para iniciação e amplificação de cDNA de primeira cadeia, utilizando alguma variante de PCR.

28. Além do estudo qualitativo da expressão gênica, RT-PCR pode ser utilizado para quantificação de RNA, tanto em termos relativos quanto absolutos, incorporando qPCR na técnica. A técnica combinada, descrita como RT-PCR quantitativa ou RT-PCR em tempo real (algumas vezes chamada RT-PCR quantitativa em tempo real), é frequentemente abreviada como qRT-PCR, RT-qPCR, ou RRT-PCR. Em comparação com outros métodos de quantificação de RNA, como o Northern blot, o RT-qPCR é considerado o ensaio mais sensível para a detecção de níveis de RNA. É frequentemente usado na análise de expressão de genes únicos ou múltiplos e padrões de expressão para identificar infecções e doenças.

29. As técnicas de RT-PCR e RT-qPCR estão descritas no SIGTAP³² como: “consiste na extração de DNA, seguida da amplificação da sequência de DNA de interesse por primers específicos, através da ação da enzima DNA polimerase, com visualização em gel após eletroforese (PCR clássico), ou diretamente pela dinâmica da reação de PCR (qPCR), podendo ser antecedida por tratamentos prévios que permitam verificação do estado de metilação (PCR sensível a metilação e QPCR sensível a metilação).

30. A detecção do vírus SARS-CoV-2 por Reação em Cadeia da Polimerase com Transcrição Reversa com reação de amplificação em tempo real (RT-PCR em tempo real ou RT-qPCR) permanece sendo o teste laboratorial de escolha (padrão-ouro). A PCR ou Reação em Cadeia da Polimerase se tornou a pedra angular da biologia molecular moderna em todo o mundo. A PCR Real Time (qPCR ou PCR em Tempo Real) é uma forma avançada da Reação em Cadeia da Polimerase que maximiza o potencial da técnica. Como o nome sugere, a PCR Real Time é uma técnica usada para monitorar o progresso de uma reação de PCR em tempo real. Ao mesmo tempo, uma quantidade relativamente pequena de produto de PCR (DNA, cDNA ou RNA) pode ser quantificada.

31. A PCR Real Time baseia-se na detecção da fluorescência emitida por uma molécula repórter que aumenta à medida que a reação avança. O aumento da fluorescência ocorre devido ao acúmulo do produto de PCR (fragmento alvo) a cada ciclo de amplificação. A PCR Real Time facilita o monitoramento da reação à medida que ela progride. Pode-se detectar quantidades extremamente mínimas de ácido nucleico do patógeno investigado e quantificar o produto final com precisão. Além disso, não há necessidade do processamento pós-PCR, como ocorre no PCR convencional, fator esse que evita contaminação e economiza recursos e tempo. Estas vantagens da técnica de PCR Real Time baseada em fluorescência revolucionaram completamente a abordagem da quantificação do DNA e RNA baseada em PCR. Os testes de PCR Real Time são fáceis de executar, apresentam sensibilidade e especificidade bastante elevadas, e fornecem escopo para automação.

³² Sistema de Gerenciamento da Tabela de procedimentos, medicamentos e OPM do SUS.



Ministério Público da União
Ministério Público do Distrito Federal e Territórios
Promotoria de Justiça Criminal de Defesa dos Usuários dos Serviços de Saúde - Pró - Vida

32. Amostras colhidas de swab de nasofaringe apresentam sensibilidade menor que amostras de escarro e lavado bronco-alveolar. (1) Wang et cols. Encontraram positividade de 63% em swabs de nasofaringe, 72% em escarros e 93% em lavados bronco-alveolares. O RT-PCR detectou o SARS-CoV-2 em apenas 29% das amostras de fezes e 1% das de sangue³³. Para garantir o melhor desempenho do RT-PCR, deve-se atentar a técnica de coleta da amostra, com material adequado e acondicionamento adequado para transporte imediato até a área técnica e não deixar a amostra em temperatura ambiente³⁴.

33. A cinética viral na COVID-19 também impacta no desempenho do teste: pacientes com COVID-19 parecem ter excreção viral diminuída nos três primeiros dias de sintomas, com aumento na positividade do teste do 4-6º dia de sintomas. Observa-se RT-PCR detectável em nasofaringe por períodos de 6 a 30 dias. Crianças podem manter a PCR nas fezes positivas por período maior que 30 dias. Não foram observadas amplificações cruzadas com outros coronavírus endêmicos (HCoV-229E, -NL63, -OC43, -HKU1)³⁵. Metodologias de RT-PCR automatizadas e do tipo *Point of Care* estão sendo lançadas por várias empresas e em breve estarão disponíveis para utilização.

34. O teste RT-PCR apresenta uma sensibilidade em torno de 63%, quando colhido em swab nasal/orofaringe. Portanto, RT-PCR negativo não afasta o diagnóstico de COVID-19. A critério clínico, considerar repeti-lo e/ou realizar teste sorológico, este a partir da 2ª semana de sintomas. Testes sorológicos podem auxiliar, porém tem maior sensibilidade após 7-9 dias de sintomas. Até o momento, não existem testes validados que possam ser utilizados com segurança. É mandatória a divulgação desta informação para a população geral que terá acesso ao teste. Se as condições pré-analíticas forem as ideais, bem como o momento de realização do teste, RT-PCR é considerado o método padrão ouro. Todo paciente com resfriado ou “síndrome gripal” deve permanecer por 14 dias em isolamento respiratório, uma vez que COVID-19 deve ser suspeitado.

35. Um único resultado não detectado com RT-PCR para SARS-CoV-2 não exclui o diagnóstico da COVID-19. Vários fatores como coleta inadequada da amostra, tipo de amostra biológica, tempo decorrido entre a coleta e o início dos sintomas, e oscilação da carga viral podem influenciar o resultado do exame. Sempre que houver discordância com o quadro clínico epidemiológico, o exame de RT-PCR deve ser repetido em outra amostra do trato respiratório. A sensibilidade de diferentes amostras biológicas para detecção do SARS-CoV2 varia. Um estudo que avaliou 1070 amostras de 250 pacientes com COVID 19, observou os seguintes valores de sensibilidade para as diferentes

³³ Wang, W. *et al.* Detection of SARS-CoV-2 in Different Types of Clinical Specimens. *JAMA* (2020). doi:10.1001/jama.2020.3786.

³⁴ Lippi, G., Simundic, A.-M. & Plebani, M. Potential preanalytical and analytical vulnerabilities in the laboratory diagnosis of coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Clin. Chem. Lab. Med.* (2020). doi:10.1515/cclm-2020-0285.

³⁵ Corman, V. M. *et al.* Detection of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) by real-time RT-PCR. *Euro Surveill. Bull. Eur. sur les Mal. Transm. = Eur. Commun. Dis. Bull.* **25**, (2020).



Ministério Público da União
Ministério Público do Distrito Federal e Territórios
Promotoria de Justiça Criminal de Defesa dos Usuários dos Serviços de Saúde - Pró - Vida

amostras testadas por RT PCR: lavado broncoalveolar 93%, escarro 72%, swab nasal 63%, swab de orofaringe 32%, fezes 29%, sangue 1% e urina 0%³⁶.

36. Como o intervalo de tempo para o pico dos níveis virais na COVID-19 ainda é desconhecido, o tempo ótimo para a coleta das amostras biológicas para o diagnóstico da infecção não foi estabelecido. Um estudo chinês descreveu que 3,0% de 167 pacientes com evidência de COVID-19 na tomografia de tórax inicialmente apresentaram RT-PCR negativa. Posteriormente, o swab de todos os pacientes converteu a positivo, em um intervalo médio de 5 a 7 dias³⁷.

37. Por fim, um estudo publicado com uma série de casos demonstrou que a carga viral de pacientes nos quais foram realizadas múltiplas coletas de swab de orofaringe e nasofaringe oscila ao longo do tempo. Um mesmo paciente pode apresentar o vírus detectado na amostra coletada em um dia e não detectado em amostra coletada em outro dia³⁸. Portanto, eventualmente, a coleta de múltiplas amostras, de locais e tempo diferentes durante a evolução da doença, pode ser necessária para o diagnóstico da COVID-19. Importante lembrar que o teste avalia a presença de RNA viral na amostra. A persistência do exame positivo não significa necessariamente que o paciente ainda está infectado. O período que os pacientes permanecem infectantes ainda não está totalmente esclarecido e a utilização dos testes para liberação do paciente do isolamento respiratório deve ser avaliada criteriosamente pelos motivos acima descritos.

38. **Teste rápido molecular (rRT-PCR).** Para melhorar a capacidade de resposta da rede pública de laboratórios também serão disponibilizados testes rápidos moleculares para processamento em plataforma automatizada, a mesma utilizada na Rede de Teste Rápido da Tuberculose. O teste realiza detecção qualitativa in vitro de ácido nucleico do SARS-CoV-2, por PCR em tempo real automatizado, tem como alvos: genes E e N2 em amostras de Swab nasofaríngeo e/ou Aspirado/lavado nasal de indivíduos suspeitos da COVID-19. Além disso, realiza a homogeneização da amostra, descontaminação e inativação, extração, amplificação e detecção do RNA do SARS-CoV-2, impedindo contaminação cruzada e reduzindo o risco para o profissional, permitindo seu uso em laboratórios de baixa complexidade.

39. Esses testes moleculares baseiam-se na detecção de sequências únicas de RNA viral, com confirmação por sequenciamento de ácidos nucleicos, quando necessário. Para o diagnóstico molecular da COVID-19, até o momento, os genes virais alvo do SARS-CoV-2 são: N, E, S e RdRP. Entre alguns protocolos existentes para detecção desses genes, o que tem sido adotado pela maior parte dos países e recomendado pela Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS/OMS) é o protocolo internacional desenvolvido pelo Instituto Charité/Berlim.

³⁶ JAMA. 2020 Mar 11. doi: 10.1001/jama.2020.3786.

³⁷ Xingzhi Xie et al. Radiology, <https://doi.org/10.1148/radiol.2020200343>.

³⁸ N Engl J Med, 382 (12), 1177-1179.



Ministério Público da União
Ministério Público do Distrito Federal e Territórios
Promotoria de Justiça Criminal de Defesa dos Usuários dos Serviços de Saúde - Pró - Vida

40. Embora a recomendação para confirmação laboratorial dos casos seja a detecção de dois marcadores genéticos diferentes (gene E seguido pelo gene RdRP, conforme descrito anteriormente para o protocolo de Charité), uma vez que a circulação do vírus seja estabelecida e disseminada em uma determinada área/país, não é mais necessário executar a PCR para ambos os genes. Portanto, a confirmação pode ser implementada através da detecção de um único marcador genético, se as curvas e outros parâmetros de garantia de qualidade forem satisfatórios. As recentes representações científicas demonstram que o gene E possui sensibilidade um pouco maior que o gene RdRP, por isso recomendamos priorizar o gene E como marcador de escolha.

41. Toda a reação é realizada dentro da câmara do cartucho (entenda cartucho como teste), sem a interferência do usuário durante o processo, ou seja, o processamento da amostra é realizado, simultaneamente, de forma independente, das etapas de extração e quantificação do material genético através da metodologia de PCR em tempo real em um único local.

42. O princípio do procedimento se inicia com a coleta da amostra por swab nasofaríngeo e/ou aspirado/lavado nasal (etapa 1). Após a coleta, inserir o swab imediatamente (se necessário, cortar o excesso do cabo) em 2-3 mL de solução fisiológica a 0,9% estéril ou meio de transporte universal viral (UTM ou VTM) (etapa 2) e manter imediatamente sob refrigeração (2 a 8°C) (5). No momento de realização do teste, a amostra deve ser misturada por inversão do tubo 5 vezes e usando a pipeta de transferência fornecida (etapa 3), a amostra é transferida para a câmara do cartucho (etapa 4). O cartucho é carregado na plataforma automatizada, que realizará o processamento da amostra por PCR em tempo real para detecção de RNA viral.

43. **Testes sorológicos.** De forma geral, os testes sorológicos visam detectar anticorpo específico produzido pelo corpo humano contra o vírus SARS-CoV-2 ou detectar antígeno desse vírus. Para isso, os métodos sorológicos são desenvolvidos para detecção de anticorpos IgG e IgM ou detecção de antígenos específicos do vírus, alguns por ensaios imunoenzimáticos (ELISA) e imunocromatográficos (teste rápido), imunofluorescência (IF) e outros por quimioluminescência (CLIA).

44. Atualmente, muitas empresas têm desenvolvido testes sorológicos para diagnosticar COVID-19 e estão apresentando seus produtos para compra no mercado. A reação cruzada com outros coronavírus pode ser um desafio, pois os testes sorológicos comerciais e não comerciais ainda estão em aprimoramento. As pesquisas sorológicas podem ajudar na investigação de um surto em andamento e na avaliação retrospectiva da taxa de ataque ou extensão da epidemia em determinado território.

45. Nos casos em que os testes rRT-PCR são negativos e há uma forte ligação epidemiológica à infecção por COVID-19, amostras de soro sequenciais (na fase aguda e convalescente) podem apoiar o diagnóstico quando os testes sorológicos validados estiverem disponíveis. As amostras de soro podem ser armazenadas para esses fins.



Ministério Público da União
Ministério Público do Distrito Federal e Territórios
Promotoria de Justiça Criminal de Defesa dos Usuários dos Serviços de Saúde - Pró - Vida

Alguns estudos com dados sorológicos do COVID-19 em amostras clínicas foram publicados.

46. Sorologia é a detecção de anticorpos das classes IgA, IgM e IgG contra o SARS-CoV2 por meio da técnica de ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay). A detecção do anticorpo da classe IgA parece ser mais sensível que a do IgM em casos de COVID-19, com 92.7% e 85.4% de positividade, respectivamente. A detecção destes anticorpos de fase aguda parece se iniciar em torno do 5º dia de sintomas e podem ter positividade cruzada pela infecção por outros vírus ou vacinação contra a influenza. O anticorpo IgG aparece com 10-18 dias de sintomas e tem uma positividade de 67-78%. Um teste rápido (Imunocromatográfico) chinês capaz de detectar anticorpos das classes IgM e IgG, apresentou sensibilidade 87% e especificidade de 91%. Outro teste rápido VivaDiag™ COVID-19 IgM/IgG Rapid Test Lateral Flow (LFIA) utilizado na Itália não apresentou reatividade cruzada com outros coronavírus, mas apresentou sensibilidade menor que 20% quando testado em pacientes com PCR positivo.

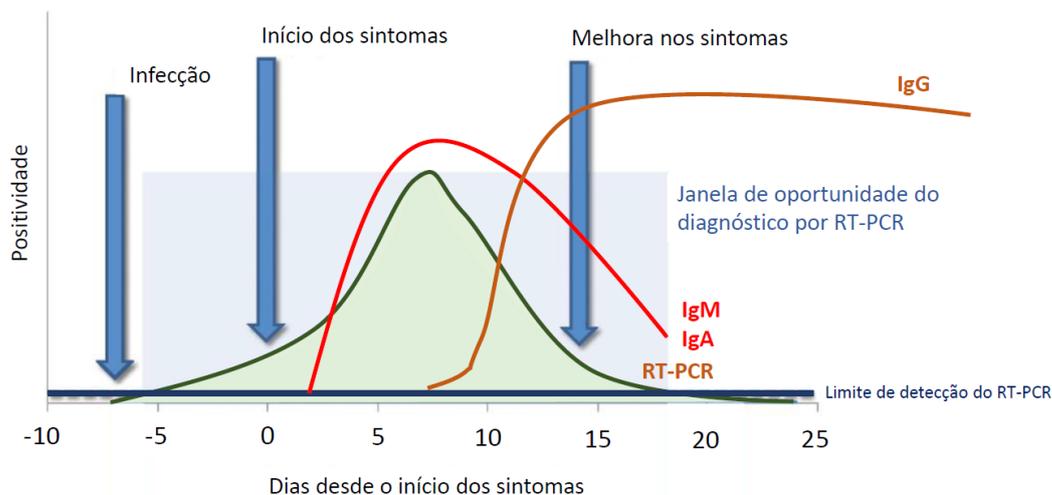
47. Testes sorológicos com metodologias convencionais como ELISA e Químio ou eletroluminescência e métodos rápidos imunocromatográficos necessitam ser validados quanto à sua aplicabilidade clínica, além de definição do momento de sua maior sensibilidade para serem recomendados na prática clínica. Os testes demonstram em sua validação inicial um valor preditivo positivo elevado, porém com valor preditivo negativo baixo na fase aguda de doença (primeiros 7 dias de sintomas), não podendo ser utilizados para exclusão de doença em pacientes sintomáticos. Ainda não existem dados para indicação de utilização destes testes para diagnóstico precoce, podendo ser utilizados para diagnóstico tardio em pessoas que tiveram quadro clínico respiratório sem etiologia confirmada. Presença de IgG positiva pode ser utilizada como confirmação de doença prévia de COVID-19.

48. A infecção por SARS-CoV-2 pode ser dividida em três estágios (Figura 2): estágio I, um período de incubação assintomática com ou sem vírus detectável; estágio II, período sintomático não grave com presença de vírus; estágio III, estágio sintomático respiratório grave com alta carga viral. Para o desenvolvimento de uma resposta imune protetora endógena nos estágios de incubação e não severos, o hospedeiro deve estar em boa saúde geral e com um histórico genético apropriado (por exemplo, HLA) que provoque imunidade antiviral específica. Durante a fase aguda da infecção, não são detectados anticorpos neutralizantes. Este tipo de anticorpos é soroconvertido entre os dias 4 e 9 da infecção, com pico de IgM específica no dia 9 após o início da doença e a mudança para IgG na segunda semana. Tomados em conjunto, os achados desta revisão sugerem que os pacientes com COVID-19 desenvolvem respostas IgG/IgM às proteínas SARSCoV-2, especialmente NP e S-RBD, e sugerem que pacientes infectados possam manter seus níveis de IgG, pelo menos por duas semanas. Se o cinético título de anticorpo específico se correlaciona com a gravidade da doença, ainda não foi investigado.



Ministério Público da União
Ministério Público do Distrito Federal e Territórios
Promotoria de Justiça Criminal de Defesa dos Usuários dos Serviços de Saúde - Pró - Vida

Figura 2. Resultado dos métodos diagnósticos nos estágios da infecção por SARS-CoV2.



Fonte: Lippi, G., Simundic, A.-M. & Plebani, M. Potential preanalytical and analytical vulnerabilities in the laboratory diagnosis of coronavirus disease 2019 (COVID-19). Clin. Chem. Lab. Med. (2020). doi:10.1515/cclm-2020-0285.

49. A replicação viral não é estática e existe um tempo que vai desde a adsorção do vírus as células hospedeiras até a liberação de novas partículas virais. O SARS-Cov-19 é liberado da célula por brotamento, e não por lise celular. Após a saída da célula, o vírus adsorve nas células vizinhas e, assim, sucessivamente. Como ainda não há um estudo sobre o tempo da replicação do coronavírus desde a entrada do vírus na célula até a saída da nova partícula viral, o aparecimento de IgM e IgG ainda não está bem definido, embora desde dezembro de 2019, mais de 600 publicações tenham sido colocadas à disposição da Sociedade Científica.

50. A decisão de testar deve basear-se em critérios clínicos e fatores epidemiológicos e vinculados a uma avaliação da probabilidade de infecção. Teste molecular (rRT-PCR) de casos assintomáticos ou contatos com sintomas leves podem ser considerado na avaliação de indivíduos que tiveram contato com um caso de COVID-19. Os protocolos de triagem devem ser adaptados para a situação local. A coleta e testagem rápida de amostras apropriadas de pacientes que atendem à definição de caso suspeito de COVID-19 é uma prioridade para o manejo clínico e controle de surtos e deve ser realizada por um profissional especializado.



Ministério Público da União
Ministério Público do Distrito Federal e Territórios
Promotoria de Justiça Criminal de Defesa dos Usuários dos Serviços de Saúde - Pró - Vida

51. A Organização Mundial de Saúde (OMS)³⁹ orienta que em determinadas situações, os pacientes devem ser testados para outros patógenos respiratórios usando procedimentos laboratoriais de rotina, conforme recomendado no Guia para a Rede Laboratorial de Vigilância de Influenza no Brasil. Testes adicionais não devem atrasar o teste para o COVID-19. Além disso, como coinfeções podem ocorrer, todos os pacientes que atendem à definição de caso suspeito de Síndrome Gripal (SG) ou Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG) devem ser testados para o vírus COVID-19, independentemente de se encontrar outro patógeno respiratório.

52. Em um estudo inicial em Wuhan, o período médio de incubação do COVID-19 foi de 5,2 dias em 425 casos, embora varie amplamente entre indivíduos. A história natural da doença e o tempo de carga viral infectante ainda não está bem descrita, sendo necessárias mais investigações. Embora as amostras respiratórias sejam as mais adequadas, o vírus pode ser detectado em outras amostras, incluindo fezes e sangue. Deve-se atentar para que a pessoa seja informada sobre a coleta e sobre o destino de suas amostras, com o Consentimento Livre e Esclarecido para teste e pesquisas potencialmente futuras, seguindo as regras da CONEP - Comissão Nacional de Ética em Pesquisa.

53. Em áreas onde a COVID-19 está amplamente disseminada, um ou mais resultados negativos de um mesmo caso suspeito não descartam a possibilidade de infecção pelo vírus SARS-CoV-2 e não devem ser usados como única base para tratamento ou outras decisões de gerenciamento de pacientes. Os resultados negativos devem ser combinados com observações clínicas, histórico do paciente e informações epidemiológicas.

54. Vários fatores podem levar a um resultado negativo em um indivíduo infectado, incluindo: (1) Má qualidade da amostra, contendo pouco material do paciente (como controle, considere determinar se existe DNA humano adequado na amostra, incluindo um alvo humano no teste); (2) A amostra foi coletada em uma fase muito precoce (menos de 3 dias) ou tardia (mais de 10 dias) da infecção; (3) A amostra não foi manuseada e enviada adequadamente; e (4) Razões técnicas inerentes ao teste, por exemplo, mutação do vírus ou inibição de PCR.

55. Dessa forma, se um resultado negativo foi obtido de um paciente com alta probabilidade de infecção por SARS-CoV-2, particularmente quando foram analisadas apenas amostras do trato respiratório superior, indica-se, se possível, coletar amostras de vias respiratórias inferiores e testar novamente. É importante destacar que as amostras negativas da COVID-19 por teste molecular e que sejam de pacientes com Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG), devem ser testadas para o diagnóstico de Influenza e outros vírus respiratórios.

³⁹ A Organização Mundial da Saúde não tinha validado nenhum teste sorológico, até abril/2020. Em nota, no dia 08 de abril de 2020, o órgão recomendou o uso de testes rápidos sorológicos somente para fins de pesquisa, a sua utilização para diagnóstico não está indicada nos laboratórios públicos e privados.



Ministério Público da União
Ministério Público do Distrito Federal e Territórios
Promotoria de Justiça Criminal de Defesa dos Usuários dos Serviços de Saúde - Pró - Vida

56. **Em 19/03/2020, as Resoluções RE 776/2020 e RE 777/2020 da ANVISA** aprovaram os primeiros testes rápidos para Covid-19. Visto que uma das etapas do controle sanitário de produtos é o registro junto à Anvisa. Nesta fase, é exigida a apresentação de documentos da empresa, como Autorização de Funcionamento de Empresa (AFE) e Certificação de Boas Práticas de Fabricação (CBPF). Também devem ser apresentados documentos sobre o produto a ser registrado, tais como ensaios clínicos, fluxo de produção, estudo de estabilidade e outros dados que indiquem a sua segurança, qualidade e eficácia. O objetivo é avaliar se o produto é capaz de dar o resultado para o qual foi desenvolvido.

57. Quanto à solicitação de registros de novos produtos de testes para COVID-19, Entre os dias 18 de março e 16 de abril, a Anvisa recebeu 157 solicitações, das quais 39 foram aprovadas (21 são testes rápidos). Outras 51 petições já foram analisadas e se encontram em fase de exigência, quando a Agência solicita informações complementares às empresas para decidir sobre a concessão do registro. Cinco pedidos foram negados e os demais estão em avaliação ou aguardando o início da análise. De acordo com informações do Ministério da Saúde, entre os testes aprovados há os que usam o método **RT-PCR** (sigla em inglês para transcrição reversa seguida de reação em cadeia da polimerase), existem também **testes sorológicos**, que fazem o uso da **metodologia de imunocromatografia** e outras metodologias, como **ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay)** – que se baseia numa reação enzimática – e **imunoensaio quimioluminescente (CLIA)** – que torna a reação antígeno-anticorpo visível por uma reação química; e **imunofluorescência** – no qual a leitura do resultado é feita a partir da fluorescência formada na reação do antígeno com o anticorpo.

58. Os testes rápidos imunocromatográficos precisam ser validados e têm sensibilidade que varia de 20-87% e especificidade de 91%.

59. **O teste rápido disponibilizado pelo Ministério da Saúde**, nesse momento, é denominado SARS-CoV-2 Antibody test®, da fabricante Guangzhou Wondfo Biotech Co. LTDA., e detecta anticorpos IgM/IgG contra SARS-CoV-2. Esse teste foi analisado pelo Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde (INCQS), da Fiocruz, e obteve parecer satisfatório. No Brasil, a representante legal da fabricante é a empresa Celer Biotecnologia S/A., que disponibiliza o mesmo teste nacionalmente com o nome ONE STEP COVID-2019 TEST®.

60. Esse teste utiliza amostras de sangue capilar ou venoso. Para a coleta de sangue capilar, recomenda-se a utilização de lancetas disponíveis nos serviços de saúde. A execução e leitura dos resultados devem ser realizadas por profissionais da saúde de nível médio, com supervisão, e/ou de nível superior. O resultado é verificado após 15 minutos da realização do teste, conforme descrito na bula do produto, e verificável no vídeo de treinamento. Por se tratar de teste de detecção de anticorpos, é necessário que ele seja realizado após o sétimo dia do início dos sintomas.



Ministério Público da União
Ministério Público do Distrito Federal e Territórios
Promotoria de Justiça Criminal de Defesa dos Usuários dos Serviços de Saúde - Pró - Vida

61. O ONE STEP COVID-2019 TEST® apresenta 86% de sensibilidade, e 99% de especificidade, se aplicado da maneira e no prazo correto. O resultado do teste isoladamente não confirma nem exclui completamente o diagnóstico de COVID-19. Contudo, em conjunto com as informações clínico-epidemiológicas, é possível que o resultado do teste seja utilizado para qualificar a decisão dos profissionais.

62. No caso da população portadora de condições clínicas de risco, o resultado do teste negativo reduz a chance de que a pessoa esteja infectada pelo SARS-CoV-2. Contudo, é necessário manter acompanhamento clínico próximo. A recomendação do Ministério da Saúde é que pessoas com condições de risco sejam acompanhadas, preferencialmente pelo telefone (TeleSUS/136), a cada 24h, até completar 14 dias do início dos sintomas e ao sinal de piora do quadro clínico, é necessária avaliação presencial imediata, para que seja tomada intervenção apropriada em tempo oportuno. No caso da população economicamente ativa, sem condições de risco, mesmo com o resultado negativo do teste, sugere-se a manutenção do isolamento domiciliar até o limite de 14 dias após o início dos sintomas.

63. O resultado do teste positivo, tanto para portadores de condições crônicas como para a população economicamente ativa, indica a presença de anticorpos contra o SARS-CoV-2, o que significa que houve exposição ao vírus, não sendo possível definir apenas pelo resultado do teste se há ou não infecção ativa no momento da testagem. Ao resultado do teste é imprescindível a identificação de sinais e sintomas de Síndrome Gripal e o juízo clínico subsequente.

64. A seguir, são apresentados os testes certificados pelo Ministério da Saúde até o dia 24/03/2020⁴⁰:

⁴⁰ Agência Nacional de Vigilância Sanitária/ANVISA. Informe de Ações da ANVISA para Enfrentamento à Pandemia. Brasília, 24/03/2020.



Ministério Público da União
Ministério Público do Distrito Federal e Territórios
Promotoria de Justiça Criminal de Defesa dos Usuários dos Serviços de Saúde - Pró - Vida

Consultas

ANVISA - AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA

Consultas / Produtos para Saúde / Produtos para Saúde

Resultado da Consulta

Produto	Registro	Situação
Empresa: ABBOTT LABORATÓRIOS DO BRASIL LTDA - CNPJ: 56.998.701/0001-16		
<input type="checkbox"/> Família Abbott RealTime SARS-CoV-2 EUA	80146502250	Publicado deferimento
Empresa: ADVAGEN BIOTECH LTDA - CNPJ: 22.565.307/0001-72		
<input type="checkbox"/> COVID-19 IgG/IgM LF	81472060020	Publicado deferimento
Empresa: ALERE S/A - CNPJ: 50.248.780/0001-61		
<input type="checkbox"/> BasePoint COVID-19 IgG/IgM	10071770900	Publicado deferimento
Empresa: BECTON DICKINSON INDÚSTRIAS CIRÚRGICAS LTDA. - CNPJ: 21.551.379/0001-06		
<input type="checkbox"/> SARS-CoV-2 S gene for BD Max	10033430795	Publicado deferimento
Empresa: BIO ADVANCE DIAGNOSTICOS LTDA - CNPJ: 09.593.438/0001-03		
<input type="checkbox"/> Teste Rápido OnSite™ COVID-19 IgG/IgM	80524900071	Publicado deferimento
Empresa: BIOMÉDICA EQUIPAMENTOS E SUPRIMENTOS HOSPITALARES LTDA - CNPJ: 01.299.509/0001-40		
<input type="checkbox"/> Família Kit de Detecção por PCR em Tempo Real VASURE SARS-CoV-2	10355870373	Publicado deferimento
Empresa: BIOSYS LTDA - CNPJ: 02.220.795/0001-79		
<input type="checkbox"/> ARIAS COVID-19 Ab	10350840364	Publicado deferimento
Empresa: BRAZIL 3 BUSINESS PARTICIPAÇÕES LTDA me - CNPJ: 10.515.403/0001-27		
<input type="checkbox"/> COVID-19 Real-Time PCR Kit	81491640001	Publicado deferimento
Empresa: CELER BIOTECNOLOGIA S/A - CNPJ: 04.846.613/0001-03		
<input type="checkbox"/> One Step COVID-2019 Test	80537410048	Publicado deferimento
Empresa: CEPALAB LABORATÓRIOS LTDA - CNPJ: 02.248.312/0001-44		
<input type="checkbox"/> COVID-19 IgG/IgM	80258020106	Publicado deferimento

« 1 2 3 4 5 » 10 25 50

Consultas

ANVISA - AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA

Consultas / Produtos para Saúde / Produtos para Saúde

Resultado da Consulta

Produto	Registro	Situação
Empresa: CHEMBIO DIAGNOSTICS BRAZIL LTDA. - CNPJ: 09.449.181/0001-02		
<input type="checkbox"/> DPP® COVID-19 IgM/IgG System	80535240052	Publicado deferimento
Empresa: Cepheid Brasil Importação, Exportação e Comércio de Produtos de Diagnósticos Ltda - CNPJ: 18.628.083/0001-23		
<input type="checkbox"/> Xpert Xpress SARS-CoV-2	81062710038	Publicado deferimento
Empresa: DFL INDÚSTRIA E COMÉRCIO S/A - CNPJ: 33.112.665/0001-46		
<input type="checkbox"/> COVID-19 IgG/IgM test	80141430203	Publicado deferimento
Empresa: DIAGNÓSTICA INDÚSTRIA E COMÉRCIO LTDA - ME - CNPJ: 11.462.456/0001-90		
<input type="checkbox"/> CORONAVÍRUS RAPID TEST	80638720148	Publicado deferimento
Empresa: EBRAM PRODUTOS LABORATORIAIS LTDA - CNPJ: 50.657.402/0001-31		
<input type="checkbox"/> CORONAVÍRUS IgG/IgM (COVID-19)	10159820239	Publicado deferimento
Empresa: EUROIMMUN BRASIL MEDICINA DIAGNOSTICA LTDA - CNPJ: 93.741.726/0001-66		
<input type="checkbox"/> Anti-SARS-CoV-2 ELISA IgA	10338930226	Publicado deferimento
<input type="checkbox"/> Anti SARS-CoV-2 IgG ELISA	10338930227	Publicado deferimento
Empresa: Eco Diagnostica Ltda - CNPJ: 14.633.154/0002-06		
<input type="checkbox"/> ECO F COVID-19 Ag	80954880131	Publicado deferimento
<input type="checkbox"/> COVID-19 IgG/IgM ECO Teste	80954880132	Publicado deferimento
<input type="checkbox"/> COVID-19 Ag ECO Teste	80954880133	Publicado deferimento

« 1 2 3 4 5 » 10 25 50



Ministério Público da União
Ministério Público do Distrito Federal e Territórios
Promotoria de Justiça Criminal de Defesa dos Usuários dos Serviços de Saúde - Pró - Vida

Consultas

ANVISA - AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA

Consultas / Produtos para Saúde / Produtos para Saúde

Resultado da Consulta		
Produto	Registro	Situação
Empresa: Eco Diagnostica Ltda - CNPJ: 14.633.154/0002-06		
<input type="checkbox"/> SARS CoV-2 ECO Detect	80954880134	Publicado deferimento
Empresa: FUNDAÇÃO BAIANA DE PESQ. CIENTIFICA E DESENV. TECNOLOGICO, FORNECIMENTO E DISTRIBUIÇÃO DE MEDICAMENTOS.BAHIAFARMA - CNPJ: 13.078.518/0001-90		
<input type="checkbox"/> Teste Rápido COVID-19 IgG / IgM Bahiafarma	81285200016	Publicado deferimento
Empresa: FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ - CNPJ: 33.781.055/0001-35		
<input type="checkbox"/> TR DPPi® COVID-19 IgM/IgG - Bio-Manguinhos	80142170039	Publicado deferimento
<input type="checkbox"/> Kit MOLECULAR SARS-CoV2 (E/F1) - Bio-Manguinhos	80142170040	Publicado deferimento
Empresa: LABTEST DIAGNOSTICA S/A - CNPJ: 16.516.296/0001-38		
<input type="checkbox"/> Anti-COVID-19 IgG/IgM Rapid Test	10009010356	Publicado deferimento
Empresa: LIFE TECHNOLOGIES BRASIL COMERCIO E INDUSTRIA DE PRODUTOS PARA BIOTECNOLOGIA LTDA - CNPJ: 63.067.904/0001-54		
<input type="checkbox"/> TaqPath™ COVID-19 CE-IVD RT PCR Kit	10358940107	Publicado deferimento
Empresa: LUMIRADIX HEALTHCARE LTDA - CNPJ: 22.940.751/0001-20		
<input type="checkbox"/> LUMIRATEK COVID-19 (IgG/IgM)	81327670112	Publicado deferimento
Empresa: MANDALÁ BRASIL IMPORTAÇÃO E DISTRIBUIÇÃO DE PRODUTO MÉDICO HOSPITALAR LTDA - CNPJ: 09.117.476/0001-81		
<input type="checkbox"/> BIOSYNEX COVID-19 BSS	80686360263	Publicado deferimento
Empresa: MEDLEVENSONH COMÉRCIO E REPRESENTAÇÕES DE PRODUTOS HOSPITALARES LTDA - CNPJ: 05.343.029/0001-90		
<input type="checkbox"/> MedTeste Coronavírus (COVID-19) IgG/IgM (TESTE RÁPIDO)	80560310056	Publicado deferimento
Empresa: MOBIUS LIFE SCIENCE INDÚSTRIA E COMERCIO DE PRODUTOS PARA LABORATÓRIOS LTDA - CNPJ: 04.645.160/0001-49		
<input type="checkbox"/> FAMILIA KIT XGEN MASTER COVID-19 - Kit Master para Detecção do Coronavírus SARS-CoV-2	80502070088	Publicado deferimento

« 1 2 3 4 5 » 10 25 50

Consultas

ANVISA - AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA

Consultas / Produtos para Saúde / Produtos para Saúde

Resultado da Consulta		
Produto	Registro	Situação
Empresa: NUTRIEX IMPORTAÇÃO E EXPORTAÇÃO DE PRODUTOS NUTRICIONAIS E FARMOQUÍMICOS LTDA - CNPJ: 06.172.459/0001-59		
<input type="checkbox"/> Teste Rápido Covid-19 15 minutos Nutriex	80451960214	Publicado deferimento
Empresa: OLTRAMED COMERCIO DE PRODUTOS MEDICOS LTDA - EPP - CNPJ: 14.829.987/0001-66		
<input type="checkbox"/> Diagnostic Kit for IgM/IgG Antibody to Coronavirus (SAR S-CoV-2) (Lateral Flow)	81425780025	Publicado deferimento
Empresa: QR Consulting, Importação e Distribuição de Produtos Médicos Ltda - CNPJ: 19.933.144/0001-29		
<input type="checkbox"/> Família Teste Rápido em Cassete 2019-nCoV IgG/IgM (sangue total/soro/plasma)	81325990117	Publicado deferimento
<input type="checkbox"/> Família AllTest COVID-19 IgG/IgM Teste Rápido (Sangue total/ Soro/Plasma)	81325990118	Publicado deferimento
Empresa: QUIBASA QUÍMICA BÁSICA LTDA - CNPJ: 19.400.787/0001-07		
<input type="checkbox"/> COVID-19 IgG/IgM BID	10269960322	Publicado deferimento
Empresa: ROCHE DIAGNÓSTICA BRASIL LTDA - CNPJ: 30.280.358/0001-85		
<input type="checkbox"/> Família cobas SARS-CoV-2	10287411491	Publicado deferimento
Empresa: VELOZ IMPORTADORA E DISTRIBUIDORA LTDA - EPP - CNPJ: 13.605.812/0001-02		
<input type="checkbox"/> QuickProfile COVID-19 IgG/IgM Combo Test Card	81268670004	Publicado deferimento
Empresa: VIRION DIAGNOSTICA LTDA - CNPJ: 04.762.623/0001-52		
<input type="checkbox"/> SARS-COV-2 RT-PCR KIT	80263710085	Publicado deferimento
Empresa: VR MEDICAL IMPORTADORA E DISTRIBUIDORA DE PRODUTOS MÉDICOS LTDA - CNPJ: 04.718.143/0001-94		
<input type="checkbox"/> MAGLUMI IgG de 2019-nCoV (CLIA)	80102512430	Publicado deferimento
<input type="checkbox"/> MAGLUMI IgM de 2019-nCoV (CLIA)	80102512431	Publicado deferimento

« 1 2 3 4 5 » 10 25 50



Ministério Público da União
Ministério Público do Distrito Federal e Territórios
Promotoria de Justiça Criminal de Defesa dos Usuários dos Serviços de Saúde - Pró - Vida

Consultas
ANVISA - AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA

Consultas / Produtos para Saúde / Produtos para Saúde

Resultado da Consulta

Produto	Registro	Situação
Empresa: VYTTRA DIAGNOSTICOS IMPORTACAO E EXPORTACAO S.A. - CNPJ: 00.904.728/0012-09		
<input type="checkbox"/> Smart Test Covid-19 Vytra	81692610175	Publicado deferimento

1 2 3 4 5

10 25 50

65. **Quanto aos testes rápidos disponibilizados no Distrito Federal** (posição até 29/04/2020), o Parecer Técnico n.º 47 (SEI 38487074) do Processo n.º 00060-00106136/2020-61 com vistas à aquisição em caráter emergencial do material “Testes rápido para detecção qualitativa específica de IgG e IgM e antígeno da COVID-19 para atender a demanda da Rede SES/DF”, estabeleceu que as seguintes propostas se enquadravam ao Projeto Básico (38254980): (1) Proposta (38486809), REVOLLUX RIO COMÉRCIO E SERVIÇOS LTDA; (2) Proposta (38486837), GOYAZES BIOTECNOLOGIA LTDA ME; (3) Proposta (38486868), BRA SOLUTION; (4) Proposta (38486881), PRECISA MEDICAMENTOS; e (5) Proposta (38486919), MILLE COMERCIAL.

66. Quanto às especificações técnicas e à conformidade das propostas com os produtos já registrados na ANVISA:

67. (1) Proposta (38486809), REVOLLUX RIO COMÉRCIO E SERVIÇOS LTDA: Teste rápido para detecção qualitativa específica de IgG e IgM do COVID-19. Teste rápido, através da metodologia de imunocromatografia, destinado a detecção qualitativa específica de IgG e IgM do COVID-19, podendo ser utilizado em amostras de sangue total, soro e plasma; fabricante: Acro Biotech, registro ANVISA: 81325990117.

68. (2) Proposta (38486837), GOYAZES BIOTECNOLOGIA LTDA ME: Coronavírus – COVID-19 Teste rápido em cassete (sangue total/soro/plasma), fabricante: Acro Biotech, registro ANVISA: 81325990117.

69. (3) Proposta (38486868), BRA SOLUTION: Coronavírus – COVID-19 Teste rápido em cassete (sangue total/soro/plasma), fabricante: Acro Biotech, registro ANVISA: 81325990117.

70. (4) Proposta (38486881), PRECISA MEDICAMENTOS: MedTeste Coronavírus (COVID-19) IgG/IgM (TESTE RAPIDO), fabricante: HANGZHOU BIOTEST BIOTECH CO., LTD. - CHINA, REPÚBLICA POPULAR.

71. (5) Proposta (38486919), MILLE COMERCIAL: Covid-19 IgG IgM LF Test - Conjunto para 25 testes, fabricante: Acro Biotech, registro ANVISA: 81325990117.

72. As propostas (1), (2), (3) e (5) representam o mesmo produto – Teste rápido em cassete da Acro Biotech com a metodologia de imunocromatografia – que tem o Registro ANVISA (81325990117) e se encontra na lista de produtos de diagnóstico in vitro para COVID-19 com entrada em 17/03/2020, processo n.º 25351.189190/2020-06, com o



Ministério Público da União
Ministério Público do Distrito Federal e Territórios
Promotoria de Justiça Criminal de Defesa dos Usuários dos Serviços de Saúde - Pró - Vida

nome comercial de *Família Teste Rápido em Cassete 2019-nCoV IgG/IgM (sangue total/soro/plasma)*, Registro n.º 81325990117, com publicação de deferimento.

73. O produto da proposta (4) também consta na lista de produtos de diagnóstico in vitro para COVID-19, com entrada em 17/03/2020, processo n.º 25351.189196/2020-75, com o nome comercial de *MedTeste Coronavírus (COVID-19) IgG/IgM (TESTE RÁPIDO)*, Registro n.º 80560310056, com publicação de deferimento; trata-se de um teste com metodologia de imunocromatografia da HANGZHOU BIOTEST BIOTECH CO..

Brasília, DF, 29 de abril de 2020.

RODRIGO NASCIMENTO DE AVELLAR FONSECA
Perito Médico Legista
Assessor da Provida

MÁRCIO JOSÉ SILVA DE SOUZA
Assessor da Provida
Matrícula/MPDFT 5152-7

Assinado por:

MARCIO JOSE SILVA DE SOUZA - ATVIDA/CPJBSI em 29/04/2020.

RODRIGO NASCIMENTO DE AVELLAR FONSECA - ATVIDA/CPJBSI em 29/04/2020.

.