

NOTA TÉCNICA Nº 127/2024/SEI/GRECS/GGTES/DIRE3/ANVISA

Processo nº 25351.923279/2022-66

Atualização das orientações acerca da realização de testes de análises clínicas para a confirmação da infecção pelo vírus *Monkeypox* (MPXV)

1. RELATÓRIO

Monkeypox (MPOX), também conhecida com varíola dos macacos, é uma doença causada pelo *Monkeypox virus* (MPXV), do gênero *Orthopoxvirus* e família *Poxviridae*. A essa família, também pertencem os vírus da varíola e o vírus vaccínia, a partir do qual a vacina contra varíola foi desenvolvida.

O nome deriva da espécie em que a doença foi inicialmente descrita em 1958. Trata-se de uma doença zoonótica viral, cuja transmissão para humanos pode ocorrer por meio do contato com animal silvestre ou humano infectado ou com material corporal humano contendo o vírus. Apesar do nome, é importante destacar que os primatas não humanos (macacos) podem ser acometidos pela doença, mas não são reservatórios do vírus. Embora o reservatório seja desconhecido, os principais animais prováveis são pequenos roedores (esquilos, por exemplo) naturais das florestas tropicais da África Central e Ocidental.

Com a evolução do cenário epidemiológico global, a Organização Mundial da Saúde - OMS declarou o surto de MPOX uma Emergência de Saúde Pública de Importância Internacional em 23 de julho de 2022, elevando o nível de preocupação com a doença e apontando a necessidade de ampliação da capacidade para contenção da sua transmissão nos países. A Organização Pan-Americana da Saúde/Organização Mundial da Saúde (OPAS/OMS) recomendou que os Estados-Membros garantam a identificação adequada dos casos suspeitos, a coleta de amostras e a implementação de protocolos de detecção molecular, em Laboratórios Nacionais de Referência, de acordo com a capacidade existente. Quando necessário, pode ser considerado o envio de amostras a um Laboratório de Referência nacional ou mundial.

No Brasil, o Ministério da Saúde monitora as notificações nacionais e internacionais de casos relacionados ao MPXV, investiga os casos suspeitos e elabora de documentos técnicos para fomentar ações públicas. Uma sala de situação tem atuado na padronização das informações e na orientação dos fluxos de notificação e investigação para as Secretarias de Saúde Estaduais, Municipais e do Distrito Federal, bem como para os Laboratórios Centrais e de Referência de Saúde Pública. Além disso, foi ativado o Centro de Operações de Emergência em Saúde Pública Nacional para o MPOX (COE), em 29 de julho de 2022, sob coordenação da Secretaria de Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde. O COE tem como objetivo organizar a atuação rápida e integrada do SUS para resposta à doença no país e as estratégias essenciais estão centradas na disponibilização de tratamentos, imunização e diagnóstico oportuno para contenção da doença em território nacional.

Em 2022, a Anvisa foi demandada pelo COE para elaborar orientações referentes à metodologia própria (*in house*), a fim de que o diagnóstico laboratorial esteja em consonância com a metodologia utilizada e validada pelo laboratório. A Agência então publicou a NOTA TÉCNICA Nº 18/2022/SEI/GGTES/DIRE3/ANVISA, com orientações acerca da realização de testes de análises clínicas para a confirmação da infecção pelo MPXV. À época, a legislação vigente para o funcionamento de laboratórios clínicos era a RESOLUÇÃO-RDC Nº 302, de 13 de outubro de 2005.

Em 2023, houve uma queda significativa no número de casos e na gravidade dos surtos devido ao aumento da conscientização pública, implementação de campanhas de vacinação e medidas de controle. Essa conjuntura levou a OMS a declarar o fim da emergência de saúde pública global em maio de 2023. No Brasil, o COE foi desmobilizado após a declaração da OMS.

Em 14 de agosto de 2024, a OMS voltou a declarar a *MPOX* como uma Emergência de Saúde Pública de Importância Internacional, devido ao aumento significativo de casos, especialmente na República Democrática do Congo e em países vizinhos na África, onde a doença se disseminou rapidamente. Essa nova onda inclui uma cepa mais transmissível do vírus, o que gerou preocupações globais sobre o controle da disseminação. Em resposta ao anúncio da OMS, o Ministério da Saúde mobilizou o COE novamente.

O objetivo desta Nota Técnica é atualizar as orientações constantes na NOTA TÉCNICA Nº 18/2022/SEI/GGTES/DIRE3/ANVISA, relacionadas ao desenvolvimento de metodologia própria (*in house*) para a investigação laboratorial do *MPXV*, à luz da nova legislação sanitária vigente.

2. ANÁLISE

2.1. Da legislação sanitária vigente

Desde a publicação da NOTA TÉCNICA Nº 18/2022/SEI/GGTES/DIRE3/ANVISA a norma sanitária federal que regulamenta os serviços de laboratórios clínicos foi atualizada. Assim, é importante notar que a RESOLUÇÃO DA DIRETORIA COLEGIADA - RDC Nº 786, de 5 de maio de 2023, revogou a RESOLUÇÃO-RDC Nº 302, de 13 de outubro de 2005.

Ainda em outubro de 2023, a nova norma foi alterada em alguns pontos pela RESOLUÇÃO DA DIRETORIA COLEGIADA - RDC Nº 824, de 26 de outubro de 2023.

Portanto, a RDC/Anvisa nº 786/2023, alterada pela RDC/Anvisa nº 824/2023, é a normativa sanitária vigente que dispõe sobre os requisitos técnico-sanitários para o funcionamento de Laboratórios Clínicos, de Laboratórios de Anatomia Patológica e de outros Serviços que executam as atividades relacionadas aos Exames de Análises Clínicas (EAC) e dá outras providências.

O link para acesso à versão consolidada da RDC/Anvisa nº 786/2023 é: https://antigo.anvisa.gov.br/documents/10181/5919009/RDC_786_2023_COMP.pdf/0fac8bb3-cbc8-4d28-9c32-9a9897306533.

2.2. Das Metodologias Próprias (*in house*)

A RDC/Anvisa nº 786/2023 estabelece a seguinte definição para metodologia própria, também chamada metodologia *in house*:

"XXVII - metodologia própria (in house): metodologia analítica, reagentes ou sistemas analíticos desenvolvidos, produzidos e validados pelo Serviço Tipo III para uso em seu ambiente, podendo ser aplicada em pesquisa ou em apoio ao diagnóstico e terapêutico;"

Segundo a RDC, o Serviço Tipo III pode ser o laboratório clínico ou o laboratório de anatomia patológica.

A respeito da metodologia própria, a RDC/Anvisa nº 786/2023 define diversos requisitos específicos, a saber:

"Art. 96. Quando for utilizada Metodologia Própria, o Serviço Tipo III deve garantir a rastreabilidade de todos os insumos, reagentes e demais componentes utilizados na análise.

(...)

Subseção I

Da Metodologia Própria

Art. 129. Somente o Serviço Tipo III pode desenvolver e utilizar Metodologia Própria.

Art. 130. O Serviço Tipo III que utilizar Metodologia Própria deve documentá-la, incluindo, no mínimo:

I - descrição das etapas do processo;

II - rastreabilidade de todos os produtos e insumos utilizados;

III - especificação e sistemática de aprovação de insumos, reagentes, equipamentos e instrumentos;

IV - sistemática de validação de etapas e procedimentos, volume de reagentes, tipos de material biológico, materiais necessários, forma de interpretação dos resultados; e

V - determinação da sensibilidade e especificidade das metodologias.

Parágrafo único. O Serviço Tipo III pode utilizar como componente do procedimento de ensaio por Metodologia Própria, materiais de uso laboratorial geral e reagentes isolados comercializados como insumos para fabricação de produtos, bem como, outros rotulados internacionalmente como Research Use Only (RUO), Analytic Specific Reagent (ASR) ou Investigational Use Only (IUO).

Art. 131. O serviço Tipo III deve especificar no laudo quais resultados foram obtidos por Metodologia Própria.

Art. 132. Fica proibido ao Serviço Tipo III comercializar, repassar, doar ou entregar para consumo reagentes ou qualquer produto proveniente de Metodologia Própria.

§ 1º O disposto no caput não se aplica à disponibilização de reagentes e materiais para uso na fase pré-analítica pelo Serviço Tipo II vinculado.

§ 2º O Serviço Tipo III pode repassar ou ceder o conhecimento científico, fruto do desenvolvimento de metodologia própria.

Art. 133. Todas as atividades relacionadas às fases do processo operacional de execução da Metodologia Própria devem ocorrer no serviço que a desenvolveu.

Art. 134. A Metodologia Própria deve ter sua adequabilidade demonstrada ao uso pretendido por meio de fundamentação científica e das condições operacionais do Serviço Tipo III, por meio de estudo de validação, guias ou padrões nacionais.

§ 1º O disposto no caput exclui métodos gerais compendiais básicos como medida de pH, entre outros.

§ 2º Não são aceitas as instruções de uso dos produtos rotulados como Research Use Only (RUO) como único subsídio para validação.

Art. 135. O Serviço Tipo III deve elaborar relatório de validação com descrição dos procedimentos, dos materiais necessários e utilizados, dos parâmetros analíticos, dos critérios de aceitação e dos resultados, com detalhamento suficiente para possibilitar sua reprodução e, quando aplicável, sua avaliação estatística".

Dessa forma, o uso da metodologia *in house* é amplamente permitido, desde que cumpridos os requisitos normativos. Destaca-se que o processo de validação é único para cada laboratório clínico. Logo, não é permitida a comercialização, repasse ou cessão de qualquer natureza da metodologia própria para outros laboratórios clínicos, mesmo que pertencentes a uma mesma “rede” laboratorial ou equivalente, constituindo, portanto, uma limitação de uso desse tipo de metodologia.

A RDC/Anvisa nº 786/2023 também define o termo validação como:

"XL - validação: processo estabelecido por evidências documentadas que comprovam que uma atividade específica apresenta conformidade com as especificações predeterminadas e atende aos requisitos da qualidade."

Particularmente em relação às metodologias próprias, a validação é etapa fundamental para a garantia da qualidade e da segurança da análise.

2.3. **Dos desafios para o diagnóstico diferencial do MPXV**

Com o surto de MPOX de 2024, que envolve predominantemente a clade I, a comunidade científica continua a enfrentar desafios no desenvolvimento de testes de biologia molecular baseado na metodologia de PCR para o diagnóstico diferencial do MPXV em comparação com outros vírus do gênero *Orthopoxvirus*. Historicamente, as semelhanças nas sequências genéticas dentro do gênero *Orthopoxvirus* levavam ao uso de *primers* que não eram exclusivos para o diagnóstico de MPOX, resultando em hibridização cruzada com outros vírus do mesmo gênero nos testes de PCR. Conhecimento recentes na

ciência e na tecnologia trouxeram novas abordagens no desenvolvimento dos testes de PCR, concentrando-se em aumentar a especificidade e diminuir as possibilidades de reação cruzadas.

No processo de desenvolvimento de um teste de PCR para o diagnóstico do *MPXV*, é importante adotar critérios cientificamente fundamentados para o desenho e a seleção de *primers*. Isso inclui direcionar a seleção dos *primers* para as regiões mais conservadas do genoma viral para garantir alta especificidade, evitando regiões homólogas entre os vírus do gênero *Orthopoxvirus*, e utilizar ferramentas de desenho de *primers* e bancos de dados atualizados.

Segundo as diretrizes da Organização Mundial da Saúde, a utilização de múltiplos alvos genéticos, tais como *Orthopoxvirus*, é recomendada como uma estratégia eficiente para aprimorar a precisão dos diagnósticos. Esta abordagem multifocal não só melhora a especificidade do teste, mas também facilita a diferenciação precisa do *MPXV* dos demais vírus *Orthopoxvirus*, reduzindo significativamente o risco de resultados falso-positivos ou falso-negativos.

Além disso, é fundamental incorporar controles de reação e controle positivos e negativos no desenvolvimento dos testes de PCR para monitorar a eficiência do teste, detectar possíveis contaminações e garantir a precisão dos resultados. O uso de controles adequados permite validar cada etapa do processo diagnóstico, assegurando a robustez e a confiabilidade dos testes.

Adotar critérios rigorosos no desenvolvimento de teste é essencial para definir claramente a finalidade de uso do produto e identificar suas limitações. Tal abordagem garante que o teste seja projetado para cumprir sua finalidade de uso proposta, ao mesmo tempo em que reconhece suas restrições técnicas e de desempenho. Isso facilita a interpretação precisa dos resultados e a aplicação adequada em estratégias de vigilância e controle em saúde pública.

2.4. Das ações de fiscalização

A Lei nº 8.080, de 19 de setembro de 1990, que dispõe sobre as condições para a promoção, proteção e recuperação da saúde, a organização e o funcionamento dos serviços correspondentes e dá outras providências, em seu Art. 6º §1º, estabelece a vigilância sanitária como um conjunto de ações capaz de eliminar, diminuir ou prevenir riscos à saúde e de intervir nos problemas sanitários decorrentes do meio ambiente, da produção e circulação de bens e da prestação de serviços de interesse da saúde, abrangendo 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 e o controle da prestação de serviços que se relacionam direta ou indiretamente com a saúde.

As ações de controle sanitário são desenvolvidas com base no princípio da descentralização político-administrativa, em concordância com o Artigo 7º da Lei nº 8080, de 19 de setembro de 1990, e com a Lei nº 9.782, de 26 de janeiro de 1999, que define o Sistema Nacional de Vigilância Sanitária (SNVS) e cria a Anvisa. De acordo com essas leis, a execução de ações e serviços de vigilância sanitária em serviços de saúde é, prioritariamente, de responsabilidade dos municípios e, em caráter complementar, dos estados.

Portanto, é competência primária dos órgãos de vigilância sanitária locais, municipais, estaduais e do Distrito Federal, a depender da pactuação bipartite, verificar se os laboratórios clínicos atendem ao estabelecido nas normas que regulamentam a organização e o funcionamento desses serviços de saúde.

No contexto do desenvolvimento de metodologia própria (*in house*), a autoridade sanitária competente deve verificar o cumprimento dos requisitos específicos da RDC/Anvisa nº 786/2023, por meio da análise pormenorizada de toda a documentação que evidencia a implementação da Resolução e inspeção das instalações. O serviço de saúde deve conceder livre acesso às instalações e documentos sujeitos à vigilância sanitária, e fornecer todas as informações solicitadas pela autoridade sanitária.

Em caso de constatação de não-conformidades, a autoridade sanitária deve proceder conforme a Lei nº 6437, de 20 de agosto de 1977, que configura infrações à legislação sanitária federal, estabelece as sanções respectivas, e dá outras providências e normativas locais, como os códigos sanitários. Sempre que possível, a Anvisa recomenda a adoção de medidas de educação sanitária, a fim

de estimular o serviço de saúde a aprimorar permanentemente a qualidade e a segurança de seus processos.

Adicionalmente, é importante destacar que, consoante a Lei nº 9.782/1999 e o Art.16 §1º da Lei nº 8080/1990, a Anvisa poderá assessorar, complementar ou suplementar as ações estaduais, municipais e do Distrito Federal para o exercício do controle sanitário dos serviços de saúde.

3. CONCLUSÃO

Diante do exposto, a Anvisa enfatiza a obrigatoriedade de cumprimento da RDC/Anvisa nº 786/2023 pelos laboratórios clínicos, especialmente no tocante aos critérios para o desenvolvimento da metodologia própria (*in house*), sua validação e documentação. Ademais, faz-se importante destacar que o preenchimento do laudo laboratorial deve ocorrer em consonância com a capacidade de diferenciação do MPXV dos outros vírus do gênero *Orthopoxvirus*.

Por fim, a Anvisa, enquanto coordenadora do Sistema Nacional de Vigilância Sanitária, reafirma o compromisso da União, estados, Distrito Federal e municípios com a execução das ações de vigilância sanitária de forma integrada, transparente e célere para a proteção e promoção da saúde da população brasileira.



Documento assinado eletronicamente por **Janaina Lopes Domingos, Especialista em Regulação e Vigilância Sanitária**, em 13/09/2024, às 16:18, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020 http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_ato2019-2022/2020/decreto/D10543.htm.



Documento assinado eletronicamente por **Joao Henrique Campos de Souza, Gerente de Regulamentação e Controle Sanitário em Serviços de Saúde**, em 17/09/2024, às 10:01, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020 http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_ato2019-2022/2020/decreto/D10543.htm.



Documento assinado eletronicamente por **Karen de Aquino Noffs, Gerente-Geral de Tecnologia de Produtos para Saúde**, em 18/09/2024, às 11:56, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020 http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_ato2019-2022/2020/decreto/D10543.htm.



Documento assinado eletronicamente por **Marcia Goncalves de Oliveira, Gerente-Geral de Tecnologia em Serviços de Saúde**, em 18/09/2024, às 16:10, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020 http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_ato2019-2022/2020/decreto/D10543.htm.



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site <https://sei.anvisa.gov.br/autenticidade>, informando o código verificador **3175480** e o código CRC **8AA8B6C6**.