



## NOTA TÉCNICA Nº 18/2022/SEI/GGTES/DIRE3/ANVISA

Processo nº 25351.923279/2022-66

Orientações acerca da realização de testes de análises clínicas para a confirmação da infecção pelo vírus Monkeypox (MPXV)

### 1. RELATÓRIO

*Monkeypox* é uma doença causada pelo *Monkeypox vírus* (MPXV), do gênero *Orthopoxvirus* e família *Poxviridae*. À essa família, também pertencem os vírus da varíola, 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 (como 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 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.

Nesse sentido, a Organização Pan-Americana da Saúde/Organização Mundial da Saúde (OPAS/OMS) recomenda 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.

O Ministério da Saúde, por meio da Sala de Situação instalada em 23 de maio, monitora as notificações de casos de MPXV no mundo e, no Brasil, além do monitoramento também é realizada a investigação dos casos, assim como a elaboração de documentos técnicos para fomentar ações públicas. A sala 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.

Não obstante, com a mudança do cenário epidemiológico global e nacional, foi ativado o Centro de Operações de Emergência em Saúde Pública Nacional para o *Monkeypox* (COE-Monkeypox), em 29 de julho de 2022. Nesse sentido, o Ministério da Saúde, por meio da Secretaria de Vigilância em Saúde, vem coordenando o COE-Monkeypox, com vistas a organizar a atuação do SUS para resposta à doença no país. No âmbito do COE, as estratégias essenciais estão centradas na disponibilização de tratamentos, imunização e diagnóstico oportuno para contenção da doença em território nacional.

No âmbito do diagnóstico, a Anvisa foi demandada pelo Centro de Operação de Emergência (COE) para Monkeypox, a fim de que fossem elaboradas orientações referentes à metodologia própria (*in house*), a fim de que o diagnóstico laboratorial para Monkeypox esteja em consonância com a metodologia utilizada e validada pelo laboratório. Segundo os membros do COE,

houve relatos de que estão sendo liberados laudos com diagnósticos específicos para Monkeypox, quando, na verdade, a metodologia empregada seria para detecção do Orthopoxvirus.

O objetivo desta Nota Técnica é fornecer orientações acerca das normas sanitárias relacionadas ao desenvolvimento de metodologia própria (*in house*) para a investigação laboratorial de Monkeypox vírus.

## 2. ANÁLISE

### 2.1 Das Metodologias Próprias (*in house*)

A Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 302, de 13 de outubro de 2005, dispõe sobre o Regulamento Técnico para funcionamento de laboratórios clínicos (RDC nº 302/2005). Nessa norma, é regulamentado o funcionamento do laboratório clínico no que diz respeito às condições gerais de organização, recursos humanos, infraestrutura, equipamentos e instrumentos laboratoriais, produtos para diagnóstico de uso *in vitro*, gerenciamento de resíduos e biossegurança.

A citada normativa traz, ainda, a seguinte definição para metodologia própria, *in house*:

4.31 Metodologia própria em laboratório clínico (*in house*): Reagentes ou sistemas analíticos produzidos e validados pelo próprio laboratório clínico, exclusivamente para uso próprio, em pesquisa ou em apoio diagnóstico.

Ademais, dispõe sobre os critérios que devem ser observados quando da realização dessa metodologia:

5.5.5 O laboratório clínico que utilizar metodologias próprias – *In House*, deve documentá-las incluindo, no mínimo:

- a) descrição das etapas do processo;
- b) especificação e sistemática de aprovação de insumos, reagentes e equipamentos e instrumentos.
- c) sistemática de validação.

5.5.5.1 O laboratório clínico deve manter registro de todo o processo e especificar no laudo que o teste é preparado e validado pelo próprio laboratório.

Dessa forma, o uso da metodologia *in house* é permitido de forma irrestrita, desde que cumpridos os requisitos normativos. É importante destacar 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.

Importante observar, ainda, que, de acordo com a RDC nº 302/2005, o termo Validação é definido como:

4.41 Validação: Procedimento que fornece evidências de que um sistema apresenta desempenho dentro das especificações da qualidade, de maneira a fornecer resultados válidos

É de conhecimento da comunidade científica a dificuldade de desenvolvimento de testes de biologia molecular para diagnóstico diferencial do vírus Monkeypox frente a outros vírus do gênero Orthopoxvirus. Dadas as semelhanças entre as sequências gênicas, os *primers* descritos na literatura científica não são exclusivos para identificar a espécie Monkeypox. Portanto, a hibridização cruzada com vários membros do gênero Orthopoxvirus é recorrente nos testes de PCR em Tempo Real. Diante desta evidência, os órgãos de saúde emitiram orientações de como proceder para realizar um diagnóstico diferencial de vírus Monkeypox, a saber: o Ministério da Saúde do Brasil, por meio da sala de Situação de Monkeypox; a World Health Organization – “Laboratory testing for the monkeypox virus – 2022” e Center For Disease Control and Prevention - CDC. Atualmente, estão registrados na Anvisa dois kits para diagnóstico *in vitro* para Monkeypox, quais sejam, KIT MOLECULAR MULTIPLEX OPXV/ MPXV/ VZV/ RP BIO-MANGUINHOS<sup>1</sup> e KIT MOLECULAR MONKEYPOX (MPXV) BIO-MANGUINHOS<sup>2</sup>.

Com o alerta de casos suspeitos e confirmados de Monkeypox se expandindo na Europa, fora da África que é o local endêmico da doença, a Coordenação-Geral de Laboratórios de Saúde Pública

do Departamento de Articulação Estratégica de Vigilância em Saúde da Secretaria de Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde (CGLAB/DAEVS/SVS-MS), em articulação com o Centro Colaborador para o diagnóstico laboratorial dos Orthopoxvirus no Brasil, quais sejam, o Laboratório de Biologia Molecular de Vírus do Instituto de Biofísica Carlos Chagas Filho e Laboratório de Virologia Molecular do Instituto de Biologia da Universidade Federal do Rio de Janeiro (LBMV/IBCCF/UFRJ e LVM/IB/UFRJ), coordenado pela Profa. Dra. Clarissa Damaso, organizou o diagnóstico laboratorial por meio do Protocolo validado pelo CDC e indicado pela OMS, como também orientou para a expansão da Rede Nacional de Laboratórios de Saúde Pública (RNLSP).

Desse modo, com o estabelecimento da Sala de Situação no Ministério da Saúde, em 23 de maio de 2022, o Brasil estruturou, tecnicamente, quatro (04) Laboratórios de Referência para o diagnóstico do Monkeypox, por biologia molecular. Com a mudança do cenário epidemiológico global e ativação do Centro de Operações de Emergência em Saúde Pública Nacional para o Monkeypox (COE-Monkeypox) em 29 de julho de 2022, o Ministério da Saúde expandiu o diagnóstico laboratorial para 8 (oito) Laboratórios de Referência (Fiocruz/RJ, UFRJ, FUNED/MG, IAL/SP, LACEN/DF, IEC/PA, LACEN/RS e FIOCRUZ/AM), tendo em vista a atual situação de saúde pública existente no país.

O Plano de Contingência Nacional para Monkeypox, elaborado pelo COE Monkeypox, define como caso confirmado o caso suspeito com resultado laboratorial "Positivo/Detectável" para *Monkeypox virus* (MPXV) por diagnóstico molecular (PCR em tempo real - qPCR e/ou Sequenciamento). No âmbito dos citados laboratórios, conforme exposto, é utilizado o protocolo do CDC. Entretanto, destaca-se que a metodologia embasada nesse protocolo deve ser validada por qualquer laboratório, público ou privado, que a utilize. Logo, faz-se necessário reforçar que os laboratórios que realizam testes para Monkeypox vírus, por meio de metodologias próprias ou cedidas (como é o caso do CDC), são os responsáveis por validar o protocolo do teste, bem como os *primers* utilizados, a fim de garantir que o diagnóstico apresentado se refira ao Monkeypox vírus e não a outra espécie do gênero *Orthopoxvirus*.

Nesse contexto, outra questão relevante é a descrição do resultado do teste no laudo laboratorial. Se, porventura, a metodologia própria (*in house*) desenvolvida e validada pelo laboratório clínico não for capaz de diferenciar o *Monkeypox virus* de outros vírus do gênero *Orthopoxvirus*, é necessário que o resultado relatado no laudo esteja de acordo com as limitações da metodologia empregada no teste. Nesse caso, o resultado deve ser descrito em referência aos *Orthopoxvirus*, em detrimento ao Monkeypox virus.

Adicionalmente, destaca-se que houve a publicação da Portaria GM/MS Nº 3.328, de 22 de agosto de 2022, que altera a Portaria de Consolidação GM/MS nº 4, de 28 de setembro de 2017, para dispor sobre a obrigatoriedade de notificação ao Ministério da Saúde de todos os resultados de testes diagnóstico para detecção do Monkeypox vírus realizados por laboratórios da rede pública, rede privada, universitários e quaisquer outros, em todo o território nacional. Logo, nota-se a importância de serem realizados testes com diagnósticos condizentes com as metodologias validadas pelos laboratórios, que tenham a capacidade de detectar, de maneira diferencial, o vírus Monkeypox, a fim de minimizar o risco de ocorrerem resultados falso positivos.

## 2.2 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 Artigo 6º, Parágrafo 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 Anvisa. Neste contexto, 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 infraestrutura e o funcionamento desses serviços de saúde.

No contexto do desenvolvimento de metodologia própria (*in house*), cabe ao órgão de vigilância sanitária local a verificação do cumprimento dos requisitos da RDC 302/2005. Assim, faz parte das ações de fiscalização dos laboratórios clínicos a análise da documentação que obrigatoriamente deverá ser elaborada em cumprimento ao item 5.5.5 do Anexo da referida Resolução.

Logo, cabe ao órgão de vigilância sanitária local, caso constatado que o estabelecimento fiscalizado tenha cometido infração sanitária, aplicar as sanções previstas na Lei nº 6.437, de 20 de agosto de 1977, que configura infrações à legislação sanitária federal, estabelece as sanções respectivas e dá outras providências.

Adicionalmente, importante destacar que, no âmbito da Lei nº 9.782/1999, a Anvisa poderá assessorar, complementar ou suplementar as ações estaduais, municipais e do Distrito Federal para o exercício do controle sanitário.

### 3. CONCLUSÃO

Diante do exposto, enfatizamos a necessidade do atendimento ao disposto no Anexo da RDC 302/2005, no que se refere ao cumprimento dos critérios para o desenvolvimento da metodologia própria (*in house*), especialmente quanto ao registro da validação dessas metodologias. Ademais, faz-se importante destacar que o preenchimento do laudo laboratorial deve ocorrer em consonância com a capacidade de diferenciação do Monkeypox vírus dos outros vírus do gênero Orthopoxvirus.

Por fim, reafirmamos que a responsabilidade pela verificação do cumprimento das normas que regulamentam os laboratórios clínicos e aplicação das sanções legais, no caso do seu descumprimento, é, primariamente, do órgão de vigilância sanitária local, podendo a Anvisa assessorar, complementar ou suplementar as ações estaduais, municipais e do Distrito Federal para o exercício do controle sanitário.

1. <https://consultas.anvisa.gov.br/#/saude/q/?numeroRegistro=80142170062>

2. <https://consultas.anvisa.gov.br/#/saude/q/?numeroRegistro=80142170063>



Documento assinado eletronicamente por **Giselle Silva Pereira Calais, Gerente-Geral de Tecnologia em Serviços de Saúde**, em 13/10/2022, às 07:38, 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](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 **2076338** e o código CRC **069BC276**.