

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA
Gerência-Geral de Monitoramento de Produtos Sujeitos à Vigilância
Sanitária
Gerência de Tecnovigilância

Boletim Informativo de Tecnovigilância - BIT

Elaboração, distribuição e informações:

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA

Gerência-Geral de Monitoramento de Produtos Sujeitos à Vigilância Sanitária

Gerência de Tecnovigilância

SIA Trecho 5, Área Especial 57, Bloco D, 1º Andar CEP: 71205-050 – Brasília/DF Tel.: (61) 3462-5444

Site: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/fiscalizacao-e-monitoramento/tecnovigilancia>

E-mail: tecnovigilancia@anvisa.gov.br

Apoio:

Universidade Federal de Campina Grande – UFCG

Laboratório de Avaliação e Desenvolvimento de Biomateriais do Nordeste – CERTBIO

Fonte de Financiamento: TED 002/2023

Coordenação-geral e organização:

Marcus Vinícius Lia Fook

Suédina Maria de Lima Silva

Elaboração:

Lívia Neves Marques

Patrícia Marinho Sampaio

Rafaella Resende de Almeida

Revisão:

Stela Candioto Melchior

Colaboração:

Maria Glória Vicente

Víctor Alexandre Vilarins Cardoso da Silva

Revisão ortográfica:

Rômulo Feitosa Navarro

1. Vigilância Sanitária. 2. Vigilância pós-comercialização. 3. Tecnovigilância. 4. Testes para Dengue. 5. Kits de Diagnóstico. 6. Dengue

Apresentação

Seja bem-vindo ao nosso Boletim Informativo de Tecnovigilância (BIT), que abordará informações de vigilância pós-comercialização dos kits reagentes para diagnóstico *in vitro* da dengue (kits de diagnóstico).

A dengue se expandiu globalmente, sendo uma grande preocupação de saúde pública em todas as regiões tropicais e subtropicais do mundo. O aumento da demanda para a detecção precoce e acompanhamento do estado clínico da doença incentivou a iniciativa privada a desenvolver e disponibilizar no mercado nacional e internacional testes de diagnóstico *in vitro* mais sensíveis e específicos. As informações de vigilância pós-comercialização desses kits de diagnóstico são valiosas para empresas, distribuidores/importadores, profissionais de saúde, pacientes e entes do Sistema Nacional de Vigilância Sanitária (SNVS). Essas informações garantem a observância das melhores práticas em segurança e desempenho, assegurando que indivíduos infectados pelo vírus da dengue (DENV) recebam cuidados adequados, e que os dados epidemiológicos sejam precisos, permitindo a implementação eficiente de políticas públicas em saúde.

Nesse sentido, a Anvisa reitera a importância do monitoramento pós-mercado pela avaliação contínua desses produtos no mercado nacional. Essa prática busca a melhoria na segurança e no desempenho dos kits para diagnóstico da dengue no Brasil, minimizando os riscos à saúde pública.

Boa leitura!

Equipe Técnica do Laboratório de Avaliação e Desenvolvimento de Biomateriais do Nordeste (CERTBIO), da Universidade Federal de Campina Grande (UFCG)

Vigilância Sanitária e Tecnovigilância

A Vigilância Sanitária é a forma mais complexa de existência da Saúde Pública, pois suas ações, de natureza eminentemente preventiva, perpassam todas as práticas de promoção, proteção, recuperação e reabilitação da saúde, atuando sobre fatores de risco associados a produtos, insumos e serviços a circulação internacional e nacional de transportes, cargas e pessoas. Os saberes e práticas da Vigilância Sanitária se situam num campo de convergência de várias disciplinas e áreas do conhecimento humano, tais como química, farmacologia, epidemiologia, sociologia política, direito, economia, administração pública, planejamento e gerência, biossegurança, bioética e outras. De todas essas disciplinas e áreas, a Vigilância Sanitária se alimenta e se beneficia, no sentido de ganhar mais eficácia, eficiência e qualidade. A divulgação deste conhecimento é o conjunto de atividades realizadas com a finalidade de aproximar o público para a produção científica emanada dos princípios da Vigilância Sanitária. Nesse sentido, a finalidade de um relatório de pesquisa é a de comunicar os processos desenvolvidos e os resultados obtidos dirigidos a um leitor ou público-alvo específico. Os relatórios são poderosas ferramentas de análise que fornecem valiosos conhecimentos sobre o desempenho de um processo que auxilia nas decisões estratégicas, principalmente na saúde pública. Desta forma, o Boletim Informativo de Tecnovigilância, apresenta os dados obtidos quanto ao tratamento e análise das queixas técnicas dos kits para diagnóstico in vitro da dengue, registrados no Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária- Notivisa e, contribuindo com a qualidade, eficiência e eficácia quanto a circulação de produtos no mercado nacional.

Marisa Coelho Adati, PhD- INCQS-Fiocruz
Helena Cristina Balthazar Guedes Borges- PhD- INCQS-Fiocruz.

Resumo

A dengue é uma arbovirose que evoluiu de uma doença esporádica para uma ameaça à saúde pública em todas as regiões tropicais e subtropicais, com epidemias ocorrendo pela introdução/reintrodução dos diferentes sorotipos. O aumento do número de casos no mundo estimulou o desenvolvimento e a disponibilização de testes para diagnóstico *in vitro* (IVD) (kits de diagnóstico) da doença. A avaliação contínua desses produtos ofertados ao mercado nacional se faz necessária, não só no momento do registro (análise prévia), mas por meio da realização de análise controle (pós-comercialização), ampliando assim a qualidade, a segurança e a confiabilidade dos produtos para diagnóstico da dengue. As informações aqui apresentadas são referentes a coleta de dados qualitativa e retrospectiva, envolvendo notificações de queixas técnicas (QT) de kits reagentes de diagnóstico *in vitro* para detecção da dengue (DENV), encaminhadas ao Sistema Nacional de Vigilância Sanitária (SNVS), por meio do Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária (Notivisa), no período de 2012 a 2023. Foram identificadas 51 notificações, sendo 50 reportadas como produto com suspeita de desvio da qualidade e 1 notificação relacionada à suspeita de práticas irregulares. Os relatos foram provenientes, principalmente, das regiões Sudeste (28; 58,9%) e Centro-oeste (12; 23,5%) do país. As empresas apresentaram o maior número de notificações (20; 39,21%), seguido da Anvisa (14; 27,45%) e de estabelecimentos de assistência à saúde (6; 11,76%). As QT relatadas são, em sua maioria, falso-negativo, falso-positivo (16; 32,0%), falso-negativo (15; 30,0%) e nove (18,0%) não possuíam informações. Os resultados destacam a importância do monitoramento contínuo e do aprimoramento do sistema de Tecnovigilância da Anvisa para garantir a qualidade das notificações e a segurança no uso de kits de diagnóstico *in vitro* da dengue, visando à proteção e à promoção da saúde pública.

Palavras-chave: Vigilância Sanitária. Vigilância Pós-comercialização. Tecnovigilância. Testes para Dengue. Kits de Diagnóstico. Dengue

1. Introdução

A dengue é uma arbovirose causada pelo mosquito *Aedes aegypti* e constitui ameaça à saúde pública em todas as regiões tropicais e subtropicais do mundo, em função do seu perfil endêmico-epidêmico, com epidemias de elevada magnitude, caracterizadas por altas incidência e letalidade. Essa enfermidade expandiu-se globalmente impulsionada pelas mudanças climáticas, pelo aumento da circulação de pessoas e da urbanização somadas à insuficiência de programas de controle de seus vetores. Apesar da circulação simultânea dos três arbovírus da dengue (DENV), chikungunya (CHIKV) e zika (ZIKV) no Brasil, o DENV é o arbovírus com maior número de notificações, com predomínio dos sorotipos 1 e 2, na última década (1).

Em 2023, foi detectada a circulação simultânea dos quatro sorotipos DENV-1, DENV-2, DENV-3 e DENV-4, e foi observado aumento de casos de dengue não apenas no Brasil, mas na Região das Américas, levando a Organização Pan-Americana da Saúde/Organização Mundial da Saúde (OPAS/OMS) a emitir, em fevereiro de 2024, um alerta epidemiológico reiterando seu chamado aos Estados Membros para que intensificassem os esforços e as ações de controle do mosquito *Aedes aegypti* além de dar continuidade às ações de vigilância, de diagnóstico e de tratamento oportuno dos casos de dengue (1, 2).

Em março de 2024, o Brasil enfrentava uma epidemia de dengue. O *Aedes aegypti* estava amplamente distribuído no território nacional, com registro de infestação em 5.296 (91,7%) municípios do país (3). Segundo dados do Centro de Operações de Emergências (COE) para Dengue do Ministério da Saúde (MS), até o dia 20 de março de 2024, no Brasil já haviam sido registrados mais de 1,9 milhão de casos suspeitos de dengue, com 656 mortes confirmadas e outras 1.025 em investigação. Mesmo antes do período de pico da doença, que ocorre entre abril e maio, os números de 2024 já se aproximavam daqueles assinalados em todo o ano de 2023, no qual o país bateu o recorde de mortes pelo vírus (1.094 óbitos) e superou a marca de 1,6 milhão de notificações de infecções de dengue no país.

Com a disseminação da dengue pelo mundo, a demanda por kits de diagnóstico, que sejam sensíveis e específicos, torna-se fundamental para auxiliar a prática clínica e as ações de vigilância e de controle. Esses kits permitem uma

atuação preventiva na expansão de surtos e de epidemias, entretanto a sensibilidade e a especificidade podem variar consideravelmente e dependem do estágio e do tipo de infecção (primária ou secundária) e do sorotipo infectante. Assim, foi disponibilizada nos mercados nacional e internacional uma grande variedade de testes para diagnóstico *in vitro* (kits de diagnóstico) (4, 5). Dentre os métodos diagnósticos oferecidos, está disponível a utilização dos ensaios imunocromatográficos, conhecidos como testes rápidos (TR). São testes amplamente empregados na detecção do antígeno (Ag) NS1 e de anticorpos (Ac) das classes G (IgG) e M (IgM) em muitos serviços públicos e privados de saúde. São rápidos e de simples execução, possuem baixo custo comparativo, quando utilizados em populações numerosas além de serem convenientes para distribuição nos locais mais distantes dos principais centros de saúde (6, 7).

Avaliações de desempenho têm demonstrado valores de sensibilidade e de especificidade discordantes dos declarados pelos fabricantes, implicando a possibilidade da ocorrência de resultados falso-negativos (FN) e falso-positivos (FP). Em amostras de indivíduos assintomáticos ou acometidos com a forma mais severa da doença, resultados FN podem acarretar a ausência de tratamento adequado e risco à saúde. Por outro lado, resultados falso-positivos (FP) resultam no tratamento incorreto, possivelmente devido à infecção por outro *Flavivírus* (8, 9).

Para fins de regularização na Anvisa, os produtos para diagnóstico *in vitro* são classificados em classes de risco baseadas na indicação de uso especificada pelo fabricante, nos conhecimentos técnico, científico ou médico do usuário, na importância da informação fornecida ao diagnóstico e no impacto do resultado para o indivíduo e a saúde pública. As classes são definidas da seguinte forma: Classe I (baixo risco para o indivíduo e saúde pública), Classe II (médio risco para o indivíduo e/ou baixo risco para a saúde pública), Classe III (alto risco para o indivíduo e/ou médio risco para a saúde pública) e Classe IV (alto risco para o indivíduo e saúde pública). De acordo com o Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) Nº 830, de 6 de dezembro de 2023, produtos das Classes I e II estão sujeitos a notificação, enquanto os das Classes III e IV estão sujeitos a registro (10).

No que diz respeito ao registro dos produtos destinados ao diagnóstico da dengue, pertencentes a Classe III de risco assim como para os demais produtos desta classe, faz-se necessário o cumprimento dos requisitos regulamentares dessa Resolução (10). Desde maio de 2016, como parte do processo de obtenção

ou revalidação do registro, os produtos destinados ao diagnóstico da dengue passaram a ser submetidos à análise prévia pelo Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde (INCQS), pertencente à Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz). A análise prévia é um requisito que poderá ser exigido pela autoridade sanitária conforme previsto na Lei nº 6.360, de 23 de setembro de 1976 e na RDC Nº 830/2023. O deferimento da petição de registro depende do laudo de análise satisfatório do INCQS e do cumprimento dos requisitos determinados na legislação vigente (10, 11).

Ademais, a coleta contínua de informações sobre a performance desses produtos é essencial para aprimorar e garantir a efetividade do controle sanitário implementado. A informação desempenha um papel fundamental na condução adequada de qualquer atividade, sendo uma necessidade permanente no setor de saúde, auxiliando no estabelecimento de políticas públicas gerais e específicas, garantindo uma abordagem eficaz na proteção e promoção da saúde pública. Sendo assim, uma das ações que contribuem significativamente para a segurança sanitária é o sistema de informação organizado nas diferentes esferas de gestão, que utiliza simultaneamente diversas tecnologias de intervenção em articulação com os vários atores do Sistema Nacional de Vigilância Sanitária (SNVS) (12).

As crescentes inovações tecnológicas em todas as áreas de atuação da vigilância sanitária têm evidenciado a necessidade de fortalecer a vigilância pós-uso/pós-comercialização, atualmente conhecida como Vigipós, por meio da monitorização de eventos adversos (EA) e queixas técnicas (QT) relacionadas aos produtos sob vigilância sanitária. Para atender essa demanda, foi desenvolvido o Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária (Notivisa), instituído pela Portaria de Consolidação Nº 4, de 28 de setembro de 2017 (13).

O Notivisa é um sistema informatizado, desenvolvido pela Anvisa, com o objetivo de receber notificações de incidente, EA e QT relacionadas ao uso de produtos sob vigilância sanitária, permitindo um melhor entendimento dos riscos associados aos produtos comercializados no país, auxiliando nas ações de regulação sanitária e promovendo a proteção da saúde pública (14, 15).

Nesse sentido, as informações aqui apresentadas referem-se às notificações de Tecnovigilância relacionadas a queixas técnicas (QT) de kits reagentes para diagnóstico *in vitro* da dengue, baseadas nos dados enviados ao Sistema Nacional de Vigilância Sanitária (SNVS) pelo sistema Notivisa entre 14 de

novembro de 2012 e 1 de dezembro de 2023. Esse período inclui os desafios e as limitações impostos pela pandemia de Covid-19, que impactaram a coleta e a análise de dados epidemiológicos de dengue no Brasil, especialmente durante os anos de 2020 e 2021, devido às mudanças nos protocolos e no foco das atividades de saúde pública e das instituições reguladoras. Essas informações destacam a importância do monitoramento contínuo e do aprimoramento do sistema de tecnovigilância para garantir a qualidade das notificações e a segurança no uso desses kits, visando à proteção e à promoção da saúde pública.

2. Notificações de queixas técnicas de kits reagentes para diagnóstico *in vitro* da dengue (kits de diagnóstico)

Foram registradas 51 notificações de queixas técnicas (QT) no período de 2012 a 2023, sendo 50 relacionadas aos kits de diagnóstico *in vitro* da dengue e 1 registrada como artigo médico-hospitalar (Figura 1).



Figura 1 – Resumo das notificações para kits de diagnóstico *in vitro* da dengue, enviadas ao sistema Notivisa, no período de 2012 a 2023. Fonte: ANVISA; Sistema Notivisa (dados atualizados até 04/03/2024).

A Figura 2 apresenta a distribuição anual de 2012 a 2023 das QT de kits reagentes para diagnóstico *in vitro* da dengue. No período de 2012 a 2014, foi registrado 1 relato de QT por ano. Ressalte-se a inexistência de notificações no ano de 2015 e um aumento expressivo das notificações no ano de 2016, quando comparado aos anos anteriores. Esse dado pode ser justificado em função de uma reestruturação no processo de obtenção ou de revalidação do registro de produtos destinados ao diagnóstico da dengue, que passou a ser submetido à análise prévia pelo Instituto Nacional de Qualidade em Saúde (INCQS/Fiocruz).

A redução do quantitativo de notificações nos anos de 2019 a 2021 pode ter ocorrido devido ao redirecionamento e à intensificação das medidas de saúde implementadas para conter a propagação da Covid-19. Entretanto, em 2023, observou-se um aumento expressivo de QT, que representaram 27% do total registrado.

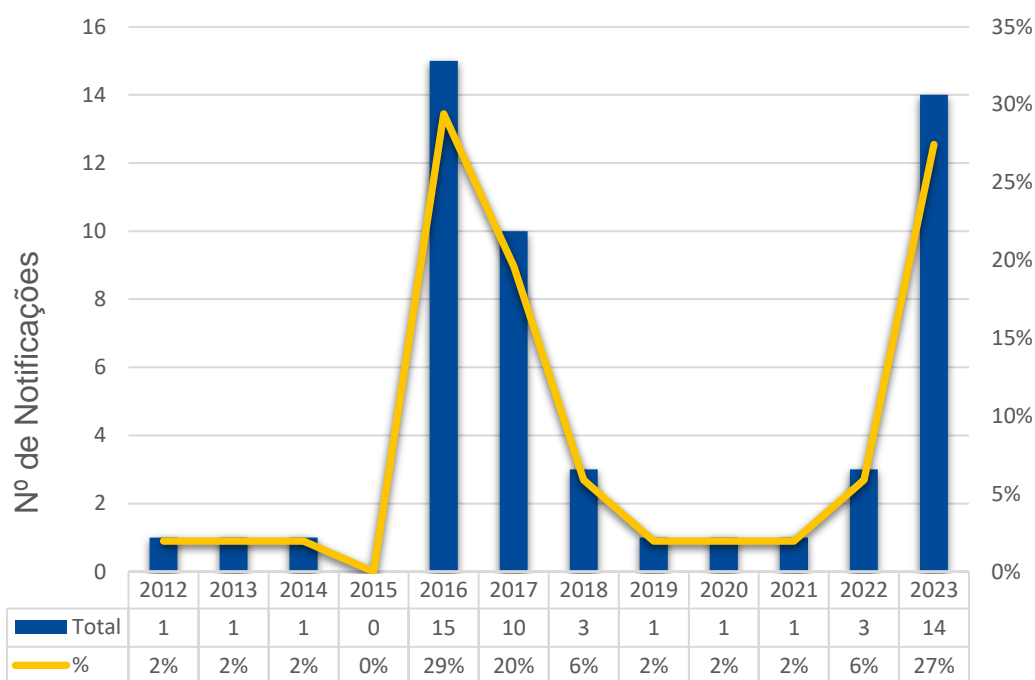


Figura 2 – Frequências absoluta e relativa das notificações de queixas técnicas de kits reagentes para diagnóstico *in vitro* da dengue – Fonte: ANVISA; Sistema Notivisa (dados atualizados até 04/03/2024).

Conforme apresentado na Tabela 1, das 51 notificações de queixas técnicas (QT) recebidas, a região Sudeste destacou-se, com o estado do Rio de Janeiro (RJ) sendo o principal notificante, responsável por 29,41% das notificações. A seguir, na região Centro-Oeste, o estado de Mato Grosso (MT) foi o principal notificante, com 17,65% das notificações. Destaca-se que, durante este período, a região Norte não registrou nenhuma notificação no sistema, e 13 Unidades Federativas (UF) não enviaram notificações.

Tabela 1 – Distribuição das notificações por região e por Unidade Federativa (UF) – Brasil, 2012-2023.

UF	Número de notificações												Total	%
	2012	2013	2014	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023			
Nordeste														
MA					1								1	1,96
RN				1									1	1,96
PE					1								1	1,96
BA				1								1	2	3,92
Sudeste														
MG	1		3									3	7	13,73
ES			1										1	1,96
RJ				13	1							1	15	29,41
SP					1	1			1	1	1		5	9,80

Sul													
PR					2	1						3	5,88
SC					1							1	1,96
RS						1					1	2	3,92
Centro-Oeste													
MS									1			1	1,96
MT		1								2	6	9	17,65
GO											1	2	3,92
Total	1	1	4	15	7	3	1	2	3	14	51	100,0	

Fonte: ANVISA; Sistema Notivisa (dados atualizados até 04/03/2024).

O maior percentual de notificações de queixas técnicas (QT) foi atribuído a três principais responsáveis: empresas (20 notificações; 39%), Anvisa (14 notificações; 27%) e estabelecimentos de serviços de saúde (6 notificações; 12%) (Tabela 2).

Tabela 2 – Distribuição anual das notificações por tipo de notificante – Brasil, 2012-2023.

	Tipo de notificante												Total	%
	2012	2013	2014	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023			
Empresa	1	1			5	2		1		2	8	20	39	
Anvisa				13			1					14	27	
Estabelecimento de assistência à saúde			1	1	3				1			6	12	
Visa estadual				1							2	3	6	
Visa municipal					1					1	1	3	6	
Núcleo de segurança do paciente					1						1	2	4	
Laboratório de análises clínicas						1						1	2	
Hospital Sentinela											1	1	2	
Hospital											1	1	2	
Total	1	1	1	15	10	4	1	1	1	3	14	51	100,0	

Fonte: ANVISA; Sistema Notivisa (dados atualizados até 04/03/2024).

Conforme estabelecido pela Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) N° 67, de 21 de dezembro de 2009, é obrigatório que as empresas detentoras de registro submetam ao SNVS notificações envolvendo dispositivos médicos. Esse requisito justifica o elevado número de notificações registradas pelas empresas e demonstra uma abordagem avançada de vigilância sanitária. Tal comportamento reflete a responsabilidade da empresa com a qualidade e o cumprimento dos requisitos reguladores, tendo em vista sua obrigação quanto à melhoria contínua dos processos, à redução dos riscos sanitários e ao aumento da segurança dos produtos disponibilizados aos consumidores (16).

Apesar da notificação não ser uma atribuição do SNVS, a Anvisa figura como segundo maior notificador, concentrando 27% (n = 14) das notificações registradas. Destas, 13 notificações se referem a laudos de análise encaminhados pelo INCQS, fruto de um projeto de pesquisa. Tendo em vista que a vigilância sanitária capta relato de problemas de outras fontes, estas são inseridas no sistema de notificação para que seja possível que todos os entes do sistema tenham acesso e possam desenvolver suas ações de vigilância pós-comercialização (17).

Apesar dos laboratórios de análises clínicas exercerem um papel fundamental na segurança dos pacientes e na avaliação do desempenho dos produtos, eles registraram apenas 1 notificação em 2018. Isto corrobora os achados de Frois e Oliniski (18), na análise das notificações de Tecnovigilância registradas no Notivisa em que verificaram um baixo número de notificações associadas aos dispositivos de diagnóstico *in vitro* (IVD). Os autores destacaram a necessidade de maior envolvimento no processo de identificação de possíveis problemas.

Embora a região Sudeste componha o maior número de hospitais da Rede Sentinela, ela foi quase ausente em notificar ao sistema, com apenas 1 notificação no ano de 2023, proveniente da Unidade Federativa (UF) do Rio de Janeiro (RJ).

Tanto as Visas estadual quanto a municipal registraram apenas 3 notificações no período observado (2012 a 2023). Cabe ressaltar que o principal papel das Visas (nos diferentes níveis) não é o de notificação, mas, sim, o de gestão dos dados. Nos processos de trabalho estabelecidos e pactuados na Visa, cabe aos entes locais o acompanhamento das notificações, tendo em vista que a descentralização proporciona que os espaços decisórios relacionados às políticas sociais e de saúde sejam conformados de maneira mais próximo da população, de forma que as decisões possam ser adotadas de acordo com a realidade local, sendo mais oportuna e específica (15).

O baixo percentual de notificações sugere que há falta ou pouca clareza na definição de atribuição do notificador em relação à importância do Notivisa como instrumento de interface da informação em vigilância sanitária. Essa constatação complementa e reforça estudos anteriores que, dentre outros fatores, relacionam as subnotificações à necessidade de maior articulação e

pactuação dos entes do SNVS, como também à sensibilização dos profissionais de saúde para o fortalecimento do Notivisa como uma ferramenta para disponibilizar informações relevantes em relação ao risco sanitário (19-23).

2.1 Notificações de queixas técnicas (QT), segundo o tipo do kit reagente para diagnóstico *in vitro* da dengue

As 50 notificações registradas envolvendo produtos para diagnóstico *in vitro* da dengue estão relacionadas aos testes rápidos (TR) (imunocromatográfico) que, conforme reportado por Borges (24), se baseiam na sensibilização de antígenos ou anticorpos conjugados ao ouro coloidal. Esses conjugados têm a função de capturar imunoglobulinas e proteínas específicas do DENV presentes em amostras de soro, plasma ou sangue total do paciente, formando um complexo antígeno-anticorpo. Esse complexo, então, migra por capilaridade ao longo da membrana de nitrocelulose, permitindo a detecção visual da presença do patógeno.

Os testes rápidos são amplamente utilizados para a detecção do antígeno NS1 e dos anticorpos IgM e IgG no diagnóstico da dengue. Eles são de fácil execução, com a maioria dos resultados sendo obtidos em apenas 15 a 20 minutos. Além disso, esses testes oferecem baixo custo quando aplicados em larga escala, sendo particularmente convenientes para distribuição em áreas remotas, distantes dos principais centros de saúde. A rapidez e a praticidade desses testes permitem que tanto os profissionais de saúde quanto os pacientes recebam os resultados no momento do atendimento (8).

A maior parte das notificações de QT relacionadas aos kits refere-se aos TR para detecção do antígeno NS1 (40%) (Figura 3). O teste de antígeno NS1 é capaz de identificar a dengue em sua fase inicial, devendo ser realizado até o quinto dia após o início dos sintomas.

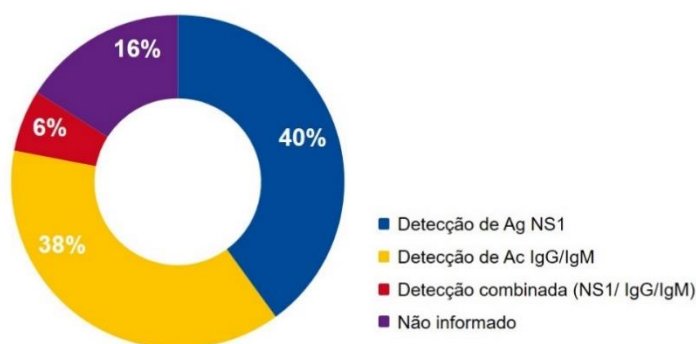


Figura 3 – Notificações por tipo de kit de diagnóstico *in vitro* da dengue – Fonte: ANVISA; Sistema Notivisa (dados atualizados até 04/03/2024).

O teste de sorologia é utilizado para detectar anticorpos produzidos pelo sistema imunológico em resposta à infecção pelo vírus da dengue. Ele é útil para o paciente saber se já teve contato com o vírus no passado, já que os anticorpos (IgM e IgG) são detectados no sangue apenas após alguns dias do início dos sintomas e foram responsáveis por 38% das notificações de QT (25).

Os testes de diagnóstico combinados, que detectam tanto o antígeno quanto os anticorpos (NS1/IgG/IgM), facilitam o diagnóstico de indivíduos infectados pelo DENV em qualquer fase do curso clínico da doença. Esses testes foram responsáveis por 6% das notificações, porém, em 16% das notificações, o tipo de kit de diagnóstico utilizado não foi especificado. Essa lacuna evidencia a necessidade de um maior detalhamento na descrição das notificações, com o objetivo de fornecer uma base mais sólida para futuras análises e intervenções.

Os resultados dos parâmetros de sensibilidade e especificidade frente a amostras verdadeiramente positivas (VP) e verdadeiramente negativas (VN) informados nos laudos de análise realizados como projeto de pesquisa e recebidos pela Anvisa e inseridos no Notivisa para os 13 kits empregados no diagnóstico sorológico da dengue foram comparados aos valores declarados pelo fabricante. Foram considerados satisfatórios os kits que obtiveram valores de sensibilidade e especificidade iguais ou superiores aos declarados. Os kits diagnósticos com valores inferiores aos declarados pelo fabricante foram considerados insatisfatórios.

2.2 Notificações segundo o tipo e subtipo da queixa técnica (QT)

Para notificar QT no Notivisa, o notificante deve selecionar qual o tipo de problema será registrado, sendo apresentadas as seguintes possibilidades: produto com suspeita de desvio da qualidade; produto com suspeita de estar sem registro, suspeita de empresa sem autorização de funcionamento (AFE); suspeita de produto falsificado; e produto com suspeita de outras práticas irregulares.

Das 51 notificações de QT, 98% foram registradas como produtos com suspeita de desvio da qualidade e 2% das notificações foram reportadas como produto com suspeita de práticas irregulares, devido a um problema no processo de fabricação, em que foi identificada a ausência de informações sobre a data de fabricação do produto (Tabela 4).

Tabela 4 – Distribuição das notificações por tipo de notificante e de queixa técnica – Brasil, 2012-2023.

Notificante x Tipo de Queixa Técnica	Total
Empresa	20
Produto com suspeita de desvio da qualidade	19
Suspeita de outras práticas irregulares	1
Hospital	1
Produto com suspeita de desvio da qualidade	1
Hospital Sentinela	1
Produto com suspeita de desvio da qualidade	1
Estabelecimento de Assistência à Saúde	6
Produto com suspeita de desvio da qualidade	6
Anvisa	14
Produto com suspeita de desvio da qualidade	14
Visa Municipal	3
Produto com suspeita de desvio da qualidade	3
Visa Estadual	3
Produto com suspeita de desvio da qualidade	3
Núcleo de Segurança do Paciente	2
Produto com suspeita de desvio da qualidade	2
Laboratório de Análises Clínicas	1
Produto com suspeita de desvio da qualidade	1
Total Geral	51

Fonte: ANVISA; Sistema Notivisa (dados atualizados até 04/03/2024).

Salienta-se que apenas os produtos com suspeita de desvio da qualidade podem apresentar subtipos de QT, sendo 7 subtipos, dos quais 5 estão apresentados na Tabela 4. Os demais tipos: suspeita de outras práticas irregulares, suspeita de produto falsificado, produto com suspeita de estar sem registro e suspeita de empresa sem AFE não possuem subtipos de QT (15).

Tabela 3 – Classificação do subtipo de queixa técnica relacionada à suspeita de desvio da qualidade – Brasil, 2012-2023.

Subtipo do Produto com Suspeita de Desvio da Qualidade	Total	%
Subtipo não informado	9	18
Resultado falso-positivo (FP)	7	14
Resultado falso-negativo (FN)	15	30
Aspecto alterado: precipitado, aspecto diferente do escrito ou do usual	2	4
Resultado falso-negativo; Resultado falso-positivo	16	32
Quantidade de unidades menor que a informada na embalagem	1	2
Total Geral	50	100,0

Fonte: ANVISA; Sistema Notivisa (dados atualizados até 04/03/2024).

Em 18% das notificações relacionadas a suspeitas de desvio de qualidade, não foi especificada a classificação do subtipo. Esses dados revelam a ausência de informações essenciais para o entendimento dos problemas associados à qualidade dos produtos notificados. Essa lacuna pode ser resultado da incapacidade do notificante em identificar corretamente o problema ou da falta de correspondência do ocorrido com as opções listadas no formulário do Notivisa. No entanto, é importante destacar que o formulário oferece a opção "Outros", que poderia ter sido utilizada nessas situações.

De acordo com a Tabela 4, os resultados falso-negativo; falso-positivo (32%) e falso-negativo (30%) são os subtipos de QT dos produtos com suspeita de desvios da qualidade mais reportados. Segundo a Classificação da Organização Mundial da Saúde (OMS), os resultados FN de IVD são considerados como eventos graves e resultados FP como moderados, porém ambos podem levar à ausência de tratamento ou tratamentos errôneos, causando danos aos pacientes. Em um resultado FP, o paciente não tem a doença, embora o teste se apresente como positivo. Por outro lado, resultado FN indica que o paciente tem a doença, mas o resultado se revela negativo (26).

Os problemas com produtos para saúde podem incluir o mau funcionamento, defeitos de fabricação ou matérias-primas. É importante ressaltar que há fatores relacionados ao próprio uso do produto que impactam na acurácia e na precisão do teste, como a ausência ou não clareza das informações nos rótulos, das instruções de uso e da falta de treinamento dos profissionais, como também o período do curso clínico da doença ou condições pré-existentes do paciente (27).

Os problemas relatados pelos notificantes foram classificados com base na ISO 19.218-2 de acordo com os níveis de ocorrência, em Termo de Nível 1 e Termo de Nível 2. O Nível 1 descreve genericamente o problema identificado e o Nível 2, que é um desdobramento do Nível 1, visa descrever o problema/falha de forma mais específica. A codificação qualifica a notificação e auxilia no processo de análise e investigação (28).

Na Tabela 5, observa-se a classificação do Nível 1 de ocorrência, demonstrando que, do total de 50 notificações, a principal ocorrência de Nível 1 está relacionada a “problemas da saída”. Um “problema de saída” é definido como um “problema associado a qualquer desvio do desempenho pretendido para um produto para saúde relacionado ao resultado” como “dados errados ou resultados incorretos dos ensaios”. Essa classificação resultou em um desdobramento para o Nível 2 (Tabela 5), classificado como “resultado incorreto ou inadequado”, que está associado com “resultados finais fornecidos pelo produto para a saúde, que não estão em conformidade com as especificações de seu desempenho-.

Tabela 4 – Queixa Técnica x Nível 1 de Ocorrência – Brasil, 2012-2023.

Queixa Técnica x Nível 1 de Ocorrência	Total
Produto com suspeita de desvio da qualidade	50
Problema de saída	13
Outros	7
Material	1
Função não pretendida	1
Não informado	27
Mecânico	1
Total Geral	50

Fonte: ANVISA; Sistema Notivisa (dados atualizados até 04/03/2024).

Tabela 5 – Queixa Técnica x Nível 2 de Ocorrência – Brasil, 2012-2023.

Queixa Técnica x Nível 2 de Ocorrência	Total
Produto com suspeita de desvio da qualidade	50
Resultado incorreto ou inadequado	13
Outros	6
Ignorado	1
Mensagem incorreta	1
Movimento involuntário	1
Não informado	27
Degradação	1
Total Geral	50

Fonte: ANVISA; Sistema Notivisa (dados atualizados até 04/03/2024).

Dentre as notificações, uma notificação foi classificada no Nível 1 de ocorrência como um problema relacionado ao “material”, que, com base na descrição da notificação, o kit diagnóstico apresentou presença de impurezas e de precipitados no diluente e no Nível 2, foi classificada como “degradação”. Outra notificação foi classificada no Nível 1 como um problema “mecânico”, relacionada a desvio na especificação de desempenho, e, no Nível 2 como “movimento involuntário”.

Foram identificadas 7 notificações classificadas como “Outros” no Nível 1, desdobrando no Nível 2 como “Outros” em 6 casos e “Ignorado” em 1 notificação. Em 27 notificações a classificação do Nível 1 e, conseqüentemente, do Nível 2 de ocorrência não foi informada pelo notificante.

Os dados demonstram a ausência de informações importantes para o entendimento do problema relacionado ao produto notificado. É importante que a classificação inicial da QT seja feita com coerência para que haja uma correta avaliação/interpretação pelo fabricante no processo de investigação do produto notificado.

3. Considerações Finais

As notificações de QT de kits reagentes de diagnóstico *in vitro* para dengue (DENV), registradas no período de 2012 a 2023, evidenciam a necessidade de um monitoramento contínuo e aprimorado desses produtos para garantir a qualidade e segurança no mercado nacional. A maioria das notificações foi relacionada a produtos com suspeita de desvio de qualidade, destacando problemas como resultados falso-negativos e falso-positivos, que podem comprometer a precisão do diagnóstico e o tratamento adequado dos pacientes. Problemas de qualidade identificados em análise laboratorial reforçam a necessidade de rigor na avaliação prévia e na revalidação dos registros bem como na vigilância contínua no processo de utilização. A subnotificação e a insuficiência na qualificação das informações fornecidas indicam a necessidade de programas educacionais para os profissionais de saúde, com maior envolvimento dos serviços de saúde na vigilância no uso deste tipo de dispositivo.

Referências

1. WHO. World Health Organization. Disponível em: <https://www.who.int/emergencies/disease-outbreak-news/item/2023-DON498>. Acesso em 11 abr 2024.
2. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente. Informe Técnico Operacional da Estratégia de Vacinação contra a Dengue em 2024.
3. BRASIL. Ministério da Saúde. Levantamento entomológico de minicípios infestados por *Aedes aegypti*. Dados não publicados. 2023.
4. Muller DA, Depelseñaire AC, Young PR. Clinical and laboratory diagnosis of dengue virus infection. *The Journal of infectious diseases*. 2017;215(suppl_2):S89-S95.
5. Peeling RW, Smith PG, Bossuyt PM. A guide for diagnostic evaluations. *Nature Reviews Microbiology*. 2007;5(Suppl 11):S2-S6.
6. Felix AC, Romano CM, Centrone CdC, Rodrigues CL, Villas-Boas L, Araújo ES, et al. Low sensitivity of NS1 protein tests evidenced during a dengue type 2 virus outbreak in Santos, Brazil, in 2010. *Clinical Vaccine Immunology*. 2012;19(12):1972-6.
7. Sea VRF, Cruz ACR, Gurgel RQ, Nunes BTD, Silva EVP, Dolabella SS, et al. Underreporting of Dengue-4 in Brazil due to low sensitivity of the NS1 Ag test in routine control programs. *PLoS One*. 2013;8(5):e64056.
8. BRASIL. Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente. NOTA TÉCNICA Nº 16/2024-CGLAB/SVSA/MS. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/notas-tecnicas/2024/nota-tecnica-no-16-2024-cglab-svsa-ms>. 2024.
9. Blacksell SD, Bell D, Kelley J, Mammen Jr MP, Gibbons RV, Jarman RG, et al. Prospective study to determine accuracy of rapid serological assays for diagnosis of acute dengue virus infection in Laos. *Clinical Vaccine Immunology*. 2007;14(11):1458-64.
10. BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa. RDC Nº 830, de 6 de dezembro de 2023. Dispõe sobre a classificação de risco, os regimes de notificação e de registro e os requisitos de rotulagem e instruções de uso de dispositivos médicos para diagnóstico in vitro, inclusive seus instrumentos. *Diário Oficial União*. 11 dez 2023.
11. BRASIL. Lei nº 6.360, de 23 de Setembro de 1976. Dispõe sobre a Vigilância Sanitária a que ficam sujeitos os Medicamentos, as Drogas, os Insumos Farmacêuticos e Correlatos, Cosméticos, Saneantes e Outros Produtos, e dá outras Providências. *Diário Oficial da União*: Brasília, DF, 24 set. 1976

12. Branco NMC, Lopes RGA, Silva MF, Romão CMCAP. NOTIVISA e os Laboratórios de Saúde Pública: A interface da informação em Vigilância Sanitária. *Vigilância Sanitária em Debate: Sociedade, Ciência e Tecnologia*. 2015;3(3):130-4.
13. BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria de Consolidação nº 4, de 28 de Setembro de 2017. Consolidação das normas sobre os sistemas e os subsistemas do Sistema Único de Saúde. .
14. ANVISA. NOTIVISA. Apresentação. Brasília: Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/fiscalizacao-e-monitoramento/notificacoes>. Acesso em 28 jul. 2024.
15. BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Gerência Geral de Monitoramento de Produtos. Manual de tecnovigilância: uma abordagem sob a ótica da vigilância sanitária. Gerência de Tecnovigilância. Brasília, DF. 2021.
16. BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa. RDC Nº 67, de 21 de dezembro de 2009. Dispõe sobre normas de tecnovigilância aplicáveis aos detentores de registro de produtos para a saúde no Brasil. *Diário Oficial União*. 23 dez 2009.
17. Melchior SC. Vigilância pós-comercialização de produtos para saúde: questões sobre organização, gestão e implantação no Sistema Nacional de Vigilância Sanitária [Tese de doutorado]: Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca, na Fundação Oswaldo Cruz; 2020.
18. Assunção Frois GRd, Oliniski SR. Tecnovigilância: análise das notificações do Notivisa registradas no estado do Paraná, Brasil. *Vigilância Sanitária em Debate*. 2019;7(4):48-53.
19. Romeu GA, Távora MRF, Costa AKMd, Souza MOB, Gondim APS. Notificação de reações adversas em um hospital sentinela de Fortaleza-Ceará. *Revista Brasileira de Farmácia Hospitalar e Serviços de Saúde*. 2011;2(1).
20. Torres AS, Mota ELA. Notificação de eventos adversos em vigilância sanitária: incompletude das variáveis do NOTIVISA em 2007 E 2008. *Cad saúde colet*,. 2010.
21. Oliveira JRd, Xavier RMF, Santos Júnior AdF. Eventos adversos notificados ao Sistema Nacional de Notificações para a Vigilância Sanitária (NOTIVISA): Brasil, estudo descritivo no período 2006 a 2011. *Epidemiologia e Serviços de Saúde*. 2013;22(4):671-8.
22. Oliveira Morais Ld, Friedrich K, Melchior SC, Silva MF, Gemal AL, Delgado IF. Eventos adversos e queixas técnicas relacionados ao fio para sutura cirúrgica comercializado no Brasil. *Vigilância Sanitária em Debate: Sociedade, Ciência e Tecnologia*. 2013;1(2):35-43.

23. Morais LdO, Friedrich K, Melchior SC, Silva MF, Gemal AL, Delgado IFD. Adverse events and technical complaints related to central venous catheters marketed in Brazil. *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia*. 2013;35:192-7.
24. Borges HCBG. Avaliação dos conjuntos diagnósticos (kits) empregados no diagnóstico sorológico da dengue no Brasil [Tese de doutorado]: Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde Fundação Oswaldo Cruz; 2017.
25. BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Testes de Dengue. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/campanhas/dengue/testes-de-dengue>. Acesso em: 18 mar 2024.
26. WHO. WORLD HEALTH ORGANIZATION. WHO Global Model Regulatory Framework for Medical Devices including in vitro Diagnostic Medical Devices. Geneva, World Health 64 Organization, 2017. Acesso em 26 abr. 2024.
27. ANVISA. Cartilha de notificações em tecnovigilância. Unidade de Tecnovigilância. Gerência-Geral de Tecnologia de Produtos para a Saúde. 2003.
28. ISO/TS. International Organization for Standardization/Technical Specification. ISO/TS n° 19218-2 Medical Devices – Hierarchical coding Structure for adverse Events – Part 2: Evaluation Code, European Standards, ISO/TS, 2012. Disponível em: <https://www.iso.org/obp/ui/#iso:std:iso:ts:19218:-2:ed-1:v1:en>.



MINISTÉRIO DA
SAÚDE

