

VOTO Nº 263/2022/SEI/DIRE3/ANVISA

Processo nº 25351.922808/2022-12

Expediente nº 4620791/22-9

Trata de análise da solicitação conjunta da Secretaria de Vigilância em Saúde, do Ministério da Saúde - SVS/MS, e do Instituto Bio-Manguinhos/Fiocruz para autorização de excepcionalidade para uso de kits moleculares não registrados na Anvisa para diagnóstico laboratorial da Monkeypox de forma imediata e emergencial.

Área responsável: Gerência-Geral de Tecnologia de Produtos para Saúde (GGTPS) e Gerência-Geral de Tecnologia em Serviços de Saúde (GGTES)

Relator: Alex Machado Campos

1. RELATÓRIO

Trata o presente de análise da solicitação conjunta da Secretaria de Vigilância em Saúde, do Ministério da Saúde-SVS/MS, e do Instituto Bio-Manguinhos/Fiocruz para autorização de excepcionalidade para uso de kits moleculares não registrados na Anvisa para diagnóstico laboratorial da Monkeypox de forma imediata e emergencial.

Em 23 de julho passado, a Organização Mundial da Saúde (OMS) declarou que o surto provocado por *Monkeypox* constitui uma Emergência de Saúde Pública de Importância Internacional (ESPII). O Diretor-Geral da OMS, Tedros Adhanom Ghebreyesus, determinou que o surto de varíola de macacos que afeta diversos países constitui Emergência de Saúde Pública de Importância Internacional (PHEIC, na sigla em inglês), em consonância com o Regulamento Sanitário Internacional (RSI), de 2005. Essa foi a sétima PHEIC desde a adoção desse instrumento e a terceira que permanece em vigor, ao lado de COVID-19 e do vírus da pólio.

Na conferência de imprensa, o Diretor Geral da OMS informou que haviam sido publicadas recomendações sobre o tema para quatro grupo de países: aqueles que não possuem registro de casos entre a população humana ou que não detectaram nenhum novo caso nos últimos 21 dias; países que registraram casos importados da doença e transmissão entre seres humanos; aqueles que constataram transmissão da doença entre animais e humanos; e países com capacidade de manufatura de diagnóstico, vacinas e terapias.

Entre as recomendações para o segundo grupo (entre os quais estaria o Brasil), encontram-se a implementação de resposta coordenada para parar a transmissão e proteger grupos vulneráveis; engajar e proteger as comunidades afetadas; intensificar a vigilância e as respostas de saúde pública; fortalecer o gerenciamento clínico e a prevenção e o controle em hospitais e clínicas; acelerar a pesquisa sobre o uso de vacinas, terapias e outras

ferramentas; e recomendações específicas sobre viagens internacionais.

Nesse sentido, o Ministério da Saúde, por meio da Secretaria de Vigilância em Saúde, vem coordenando o Centro de Operações de Emergência por Monkeypox (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.

Assim, diante da necessidade de definir estratégias para aprimorar a resposta à situação de ESPII, direcionadas à disponibilização de tratamentos, imunização e diagnóstico para a contenção da doença, a SVS/MS solicitou, por meio do Ofício nº 1203/2022/SVS/MS (SEI 2020398), de 17 de agosto de 2022, autorização de excepcionalidade para o uso de kits para diagnóstico laboratorial para Monkeypox, que compõem 24.000 reações, a saber:

- Kit Molecular Monkeypox (MPXV) Bio-Manguinhos;
- Kit Molecular 5 Plex OPV/MPXV/VZV/MOCV/RP Bio-Manguinhos.

O objetivo da solicitação, conforme disposto no citado ofício, é descentralizar a realização do diagnóstico da Monkeypox para a Rede de Laboratórios Centrais de Saúde Pública (Lacen) e propiciar o diagnóstico mais oportuno com a redução do tempo de liberação de resultado ao paciente.

De acordo com o Ministério da Saúde, importantes esforços da Fiocruz foram empreendidos no sentido de disponibilizar insumos para o diagnóstico de *Monkeypox* a ser performado pela Rede Nacional de Laboratórios Centrais – Rede Lacen.

Nessa esteira, foram submetidos à Anvisa, pela Fiocruz no dia 10 de agosto, dois pedidos de registro de kit molecular para *Monkeypox*: expedientes nº 4533982/22-1 - Kit Molecular Monkeypox (MPXV) Bio-Manguinhos e nº 4535713/22-7 - Kit Molecular 5Plex OPV/MPXV/ VZV/ MOCV/ RP Bio-Manguinhos.

Acerca do pleito ora em análise, o Ofício nº 1203/2022/SVS/MS (SEI 2020398) foi encaminhado à Terceira Diretoria por correspondência eletrônica, em 17/08. No dia 18/08, em atenção ao pedido de excepcionalidade, esta Terceira Diretoria se manifestou por meio de e-mail (SEI 2020408) endereçado ao Departamento de Emergências em Saúde Pública DEMSP/SVS/MS, solicitando mais informações para subsidiar a avaliação das áreas técnicas e da Diretoria Colegiada da Anvisa. Foi realizada sugestão de informações complementares a serem apresentadas à Agência, conforme transcrito a seguir:

- Destacar o volume de amostras represadas e a indisponibilidade de outras alternativas para realização dos exames;
- Mencionar, como referenciais ao pedido, a proposta de uso nos termos da NOTA TECNICA CONJUNTA N° 001/2016 no âmbito da aplicação de produtos rotulados como RUO em metodologias in house por laboratórios clínicos e seguindo-se procedimentos de validação pelos laboratórios que irão receber os testes;
- Critérios para seleção e acompanhamento dos laboratórios que receberão os testes em caráter de excepcionalidade;
- No de testes a serem disponibilizados;
- Compromisso de monitoramento do uso pela Fiocruz e MS;
- Destacar que o MS tem ciência de que os referidos kits ainda estão sob processo de análise para registro, mas que, na ausência de alternativas para o diagnóstico, o uso dos referidos testes poderá auxiliar a rede no diagnóstico (ou triagem?) dos casos suspeitos;
- Esclarecer qual será a estratégia do MS para utilização dos testes em termos de diagnóstico

de pacientes.

Em resposta, a SVS/MS encaminhou à Anvisa a Nota Técnica nº 88/2022 – CGLAB/DAEVS/SVS/MS (SEI 2022816), de 22 de agosto de 2022, cujo teor compreende considerações acerca da apresentação clínica da doença, epidemiologia no mundo e no Brasil, situação do diagnóstico laboratorial no País e justificativa para o pedido de excepcionalidade.

Conforme aduz o Ministério da Saúde, atualmente, no País, estão estruturados tecnicamente oito (08) Laboratórios de Referência para o diagnóstico da Monkeypox, por biologia molecular, que têm se demonstrado limitados na capacidade de atender à crescente demanda, gerando um quantitativo de solicitações de exames represadas.

Na citada Nota Técnica, foi informado que a descentralização do diagnóstico para os Laboratórios Centrais de Saúde Pública (Lacen), utilizando os kits supracitados, será monitorada e avaliada por meio do Sistema de Gerenciador de Ambiente Laboratorial (Sistema GAL), que confere rastreabilidade das amostras e processos laboratoriais, bem como garante a qualidade e sigilo na emissão dos resultados/laudos.

Ademais, de acordo com o Ministério, como estratégia para garantia da qualidade e confiabilidade no resultado/laudo emitido após realização do exame com os kits supracitados, será realizado um controle de qualidade interno baseado em análise multivariada, considerando o *Cycle Threshold* (CT) dos controles positivos de cada kit utilizado, bem como o CT das reações das amostras.

Adicionalmente ao cenário descrito, há o agravante de não existir, até o momento, teste comercial ou kit para o diagnóstico da Monkeypox registrado pela Anvisa.

O Ministério da Saúde informou, ainda, que, com a expansão de casos suspeitos e confirmados fora da África, local endêmico para Monkeypox, a Coordenação-Geral de Laboratórios de Saúde Pública do Ministério da Saúde (CGLAB/DAEVS/SVS-MS), em articulação o Laboratório de Biologia Molecular de Vírus do Instituto de Biofísica Carlos Chagas Filho e o Laboratório de Virologia Molecular do Instituto de Biologia da Universidade Federal do Rio de Janeiro (LBMV/IBCCF/UFRJ e LVM/IB/UFRJ), organizou o diagnóstico laboratorial por meio do Protocolo validado pelo Centro de Controle e Prevenção de Doenças dos Estados Unidos (CDC) e indicado pela Organização Mundial da Saúde (OMS), como também orientou para a expansão da Rede Nacional de Laboratórios de Saúde Pública (RNLSP).

Ressaltou, também, que, com o estabelecimento da Sala de Situação em 23 de maio de 2022, o Brasil estruturou quatro Laboratórios de Referência para o diagnóstico da *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 oito Laboratórios de Referência (Fiocruz/RJ, UFRJ, FUNED/MG, IAL/SP, LACEN/DF, IEC/PA, LACEN/RS e FIOCRUZ/AM) (SEI 2020412).

Enumeram que, do total de exames laboratoriais solicitados (N=33.706) para o diagnóstico da *Monkeypox*, 37,0% (N=12.446) ainda estão em processo de análise (aguardando triagem mais aqueles em análise), 36,4% foram realizados e 26,6% cancelados. Ou seja, de acordo com o Ministério da Saúde, **existem mais exames represados do que aqueles que já foram liberados.**

Dado o exposto, considerando o aumento no número de casos notificados e confirmados de Monkeypox no Brasil, o conseqüente volume na demanda pelos exames

laboratoriais e diante da Nota Técnica Conjunta nº 001/2016 ANVISA, que versa sobre a possibilidade de aplicação de produtos rotulados como RUO (*research use only*) em metodologias *in house* por laboratórios clínicos, o Ministério concluiu que se faz necessário o pedido para conferir autorização de excepcionalidade para uso imediato e emergencial das 24.000 reações, aproximadamente, compreendendo os kits moleculares para diagnóstico laboratorial da Monkeypox, a saber: 4533982/22-1 (Kit Molecular Monkeypox – MPXV (Bio-Manguinhos) e 4535713/22-7 (Kit Molecular 5Plex OPV/ MPXV/ VZV/ MOCV/ RP (Bio-Manguinhos), que ainda encontram-se em análise para aprovação de registro.

Este é o breve relatório. Passo à análise.

2. ANÁLISE

A varíola dos macacos é uma zoonose causada pelo vírus *Monkeypox*, do gênero *Orthopoxvirus*, pertencente à família *Poxviridae*. A essa família também pertencem os vírus da varíola e o vírus *Vaccinia*, a partir do qual a vacina contra varíola foi desenvolvida.

Trata-se de uma doença viral, causada pelo vírus *monkeypox*, que foi detectada pela primeira vez em 1958, em macacos usados para pesquisa em um laboratório na Dinamarca. Em seguida, ocorreram casos em outras colônias de roedores nos Estados Unidos na década de 1960. O nome da doença vem daí. Mas o primeiro caso de *monkeypox* encontrado em humanos veio a ser detectado em 1970, em crianças na República Democrática do Congo, na África. Nas décadas de 1980 e 1990, o número de casos veio subindo lentamente, mas como eles só ocorriam na África não havia estatísticas certas. A existência de casos subnotificados na África é provável, pois, clinicamente, é uma doença semelhante à varíola normal, causada por outro vírus, o vírus da varíola.

Em 2003, houve o primeiro surto em humanos fora do continente africano. Foi um surto em 11 estados americanos causados pelo vírus *monkeypox* encontrado em roedores importados da África, vendidos em petshop no Texas, que deixou cerca de 50 pessoas infectadas e durou cerca de um ano. A partir daí, ocorreram casos esporádicos no mundo associados à viagem para a África, mas nunca houve um surto maior de transmissão secundária, ou seja, de uma pessoa para outra, de forma tão contínua quanto presenciado atualmente.

A infecção por *Monkeypox virus* não é uma infecção sistêmica. A clínica é bem similar à varíola humana, porém com baixas taxas de transmissão secundária e de letalidade (normalmente em torno de 1%, mas podendo chegar até 8%, dependendo do subgrupo do *Monkeypox virus*). O período de incubação é de 2 a 17 dias, podendo se estender até 21 dias, quando se segue o período prodromico de sintomas gripais como febre, mal-estar, dor de garganta. Com a elevação da temperatura, segue uma linfadenopatia pronunciada, com a apalpação clara de gânglios cervicais ou sub-mandibulares, axilares ou ainda inguinais, uni ou bi-lateralmente.

Em seguida, vem o período de *rash* cutâneo com lesões em 4 fases claras: máculas, pápulas, vesículas e pústulas, com progresso pelas fases de forma simultânea. As lesões pustulares são tipicamente umbilicadas com reentrância (depressão) central, muito típicas de poxviroses. Após 2 a 3 semanas, as pústulas secam e as crostas caem, deixando a região de pele despigmentada. A partir desse momento, não há mais risco de transmissão. A transmissão se dá por via respiratória próxima por meio de gotículas de secreção respiratória ou contato direto com o material das pústulas, assim como por fômites. Nos casos recentes de infecção, a via provável que está sendo investigada é a sexual.

De acordo com o relatório da Organização Mundial da Saúde (OMS), no período

de 15 a 21 de agosto, o número de casos notificados na Região das Américas mostra um contínuo aumento, confirmando as tendências observadas nas últimas semanas. De 1º de janeiro a 22 de agosto de 2022, 41.664 casos de varíola dos macacos confirmados em laboratório e 12 mortes foram registrados e notificados à OMS advindos de 96 países/territórios/áreas em todas as seis regiões da OMS. Desde a última edição deste relatório publicado em 10 de agosto de 2022, foram notificados 13.859 novos casos (aumento de 50%) e 1 novo óbito; e 7 novos países relataram casos. Nos últimos sete dias, 23 países relataram um aumento no número de casos, com o maior aumento relatado nos Estados Unidos da América. Existem 16 países que não relataram novos casos há mais de 21 dias, período máximo de incubação da doença (<https://www.who.int/publications/m/item/multi-country-outbreak-of-monkeypox--external-situation-report--4---24-august-2022>).

Destaco que esta é a primeira vez que casos e cadeias sustentadas de transmissão são relatados em países sem ligações epidemiológicas diretas ou imediatas a áreas da África Ocidental ou Central, onde há países endêmicos (SEI 2020412).

No Brasil, conforme dados apresentados no Informe diário nº 38, de 25 de agosto de 2022, pelo CENTRO DE OPERAÇÕES DE EMERGÊNCIA NACIONAL DE MONKEYPOX, o Brasil já tem registro de 4.216 casos confirmados, distribuídos em 24 estados, 4.858 casos suspeitos e o relato de 01 (um) óbito (<https://www.gov.br/saude/pt-br/composicao/svs/resposta-a-emergencias/coes/monkeypox/atualizacao-dos-casos>).

A confirmação da infecção por Monkeypox deve considerar informações clínicas e epidemiológicas. O diagnóstico diferencial clínico que deve ser considerado inclui outras doenças exantemáticas, como varicela, sarampo, infecções bacterianas da pele, escabiose (sarna), sífilis e reações alérgicas. No Brasil, há a ocorrência da vaccinia bovina, conhecida como varíola bovina, causada pela “vaccinia vírus”, também do gênero *Orthopoxvirus*, cujos sintomas e lesões na pele são muito semelhantes ao quadro descrito para a Monkeypox.

Portanto, este é um diagnóstico a ser considerado a depender do contexto epidemiológico (NOTA TÉCNICA GVIMS/GGTES/ANVISA Nº 03/2022. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/centraisdeconteudo/publicacoes/servicosdesaude/notas-tecnicas/nota-tecnica-gvims-ggtes-dire3-anvisa-no-03-2022-orientacoes-para-prevencao-e-controle-da-monkeypox-nos-servicos-de-saude-2013-atualizada-em-02-06-2022>).

Devido à alta similaridade genômica com outros membros da família Orthopox, o desenvolvimento de testes diagnósticos específicos para Monkeypox é um desafio do ponto de vista tecnológico. É de conhecimento da comunidade científica a dificuldade de desenvolvimento de testes de biologia molecular para diagnóstico diferencial do vírus Monkeypox (MPXV) 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.

Segundo recomendação da OMS, todo indivíduo que se enquadre na definição de caso suspeito de Monkeypox deve ser fazer o teste diagnóstico. A confirmação laboratorial de infecção por Monkeypox é feita por meio da realização de testes de amplificação de ácidos nucleicos (NAAT), como reação em cadeia da polimerase em tempo real (RT-PCR) ou convencional (PCR). O NAAT pode ser genérico para ortopoxvírus (OPXV) ou específico para monkeypoxvírus (MPXV, preferível). A PCR pode ser usada sozinha ou em combinação com o sequenciamento. Alguns protocolos envolvem duas etapas, nas quais a primeira reação de PCR detecta Orthopoxvirus, mas não identifica qual espécie, seguido por uma segunda etapa,

que pode ser baseada em PCR ou utilizar sequenciamento, para detectar especificamente o vírus Monkeypox (*Laboratory testing for the monkeypox virus: Interim guidance*. Organização Mundial da Saúde. 23 de maio de 2022. Disponível em: <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-MPX-laboratory-2022.1>).

A OMS destaca que o acesso a exames laboratoriais oportunos e precisos de amostras de casos sob investigação é uma parte essencial do diagnóstico e vigilância desta infecção emergente (<https://www.who.int/publications/i/item/WHO-MPX-laboratory-2022.1>).

Segundo a Organização Pan Americana de Saúde (OPAS), a confirmação da infecção por MPXV deve considerar informações clínicas e epidemiológicas. A OPAS destaca que a detecção positiva usando o ensaio de confirmação de *Monkeypox virus* por PCR e/ou sequenciamento em casos suspeitos em regiões endêmicas ou não endêmicas indicam a confirmação da infecção por Monkeypox. Embora seja preferível realizar testes confirmatórios específicos para Monkeypox, a detecção positiva usando o teste *Orthopoxvirus* PCR é considerada suficiente para confirmação laboratorial de casos suspeitos em países não endêmicos (*Laboratory Guidelines for the Detection and Diagnosis of Monkeypox Virus Infection*. 25 de maio de 2022. Pan American Health Organization (PAHO). World Health Organization. Disponível em: <https://www.paho.org/en/documents/laboratory-guidelines-detection-and-diagnosis-monkeypox-virus-infection>).

A OPAS ressalta que qualquer indivíduo que atenda à definição de um caso suspeito deve ser testado. Nesse sentido, recomenda aos Estados Membros que assegurem a identificação oportuna de casos, a coleta oportuna de amostras e a implementação de protocolos de detecção molecular nos Laboratórios Nacionais de Saúde Pública de acordo com a capacidade existente (<https://www.paho.org/en/documents/laboratory-guidelines-detection-and-diagnosis-monkeypox-virus-infection>).

No Brasil, o Ministério da Saúde define como “caso confirmado” o caso suspeito com resultado de exame laboratorial “positivo/detectável” para Monkeypox vírus por diagnóstico molecular (PRC em Tempo Real e/ou sequenciamento) (Plano de Contingência Nacional para Monkeypox. Centro de Operações de Emergência em Saúde Pública: COE Monkeypox. Ministério da Saúde. Disponível em: [PLANO DE CONTINGENCIA NACIONAL PARA MONKEYPOX- 1ª ed \(1\).pdf](#)).

De acordo com o documento “Orientações Técnicas para a Assistência à Saúde”, do Ministério da Saúde, atualmente, a confirmação do caso é possível apenas por meio de exames laboratoriais. O diagnóstico laboratorial é realizado por detecção molecular do vírus por reação em cadeia da polimerase em tempo real (qPCR). Os pacientes considerados como suspeitos para MPX deverão ser reavaliados após a liberação dos resultados laboratoriais confirmatórios e diferenciais. Se houver confirmação laboratorial para o vírus da MPX por teste molecular (qPCR), o caso é considerado confirmado para MPX.

Se o resultado do exame for não detectável para MPX o caso é considerado como descartado para MPX, exceto em caso de persistência de quadro clínico sugestivo de MPX, sem diagnóstico diferencial. Neste caso, a equipe assistencial poderá solicitar nova coleta de exames laboratoriais confirmatórios, com a maior brevidade possível, caso ainda estejam presentes lesões cutâneas.

Vale destacar também que, diante da situação nacional de circulação do vírus, em 25 de agosto de 2022, foi publicada a Portaria do Ministério da Saúde que dispõe 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 (PORTARIA GM/MS Nº 3.328, DE 22 DE AGOSTO DE 2022. [PORTARIA GM/MS Nº 3.328, DE 22 DE](#)

Até o presente momento, não existe nenhum teste de diagnóstico comercial com registro aprovado na Anvisa, portanto, atualmente, os protocolos de diagnóstico que têm sido utilizados no país para diagnóstico de Monkeypox, tanto nos laboratórios públicos como nos privados, têm sido baseados em metodologia própria desenvolvida pelos laboratórios clínicos, chamadas metodologias *in house*: prática reconhecida e regulamentada pela Anvisa por meio da RDC Nº 302/2005, que dispõe sobre o regulamento técnico para funcionamento de laboratórios clínicos. O desenvolvimento destas metodologias deve atender aos requisitos dispostos na referida Resolução, dentre eles, a especificação e sistemática de aprovação de insumos, reagentes, equipamentos e instrumentos e a documentação da validação do ensaio (NOTA TÉCNICA CONJUNTA Nº 001/2016 GEVIT/GGTPS/ANVISA G R E C S / G G T E S / A N V I S A <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/setorregulado/regularizacao/produtos-para-saude/notas-tecnicas/nota-tecnica-conjunta-ggtps-e-ggtes-no-01-de-2016.pdf/view>).

Destaca-se que as investigações epidemiológicas estão em andamento, no entanto, os casos relatados até agora não têm ligações de viagem estabelecidas para áreas endêmicas. A situação está evoluindo e a OMS espera que haja mais casos de *Monkeypox* identificados à medida que a vigilância se expande em países não endêmicos. As ações imediatas se concentram em informar aqueles que podem estar em maior risco de infecção com informações precisas, a fim de impedir uma maior disseminação. As evidências atuais disponíveis sugerem que estão em maior risco aqueles que tiveram contato físico próximo com alguém com *Monkeypox*, enquanto são sintomáticos.

A OMS também está trabalhando para fornecer orientações para proteger os profissionais de saúde da linha de frente e outros profissionais de saúde que possam estar em risco.

O Secretariado da OMS destacou que a transmissão tem ocorrido em países em que anteriormente não haviam sido registrados casos da doença. O maior número de casos tem sido observado nas regiões da Europa e das Américas.

No âmbito da Anvisa, diversas iniciativas foram adotadas desde a detecção dos primeiros casos de Monkeypox decorrentes do surto atual.

Em 31/05/2022, a Anvisa divulgou a Nota Técnica nº 60/2022, contendo orientações sobre Evento de Saúde Pública relacionado à disseminação de doença causada pelo vírus Monkeypox para atuação em portos, aeroportos e fronteiras (https://www.gov.br/anvisa/pt-br/centraisdeconteudo/publicacoes/portos-aeroportos-e-fronteiras/notas-tecnicas/sei_anvisa-1901871-nota-tecnica.pdf/view). O documento trouxe orientação aos viajantes, para que atentem para sinais e sintomas da doença, evitem realizar viagens caso apresente-os e procure orientação de profissional de saúde no local em que se encontrem. Para viagens, a Nota Técnica recomendou: i) uso de máscaras faciais; ii) manter o distanciamento social, sempre que possível, especialmente em ambientes com elevado fluxo de pessoas; iii) lavar frequentemente as mãos com água e sabonete; Se não tiver acesso à água e sabonete ou quando as mãos não estiverem visivelmente sujas, pode ser utilizado gel alcoólico 70%; iv) quando sem uso de máscara, praticar etiqueta respiratória: a) Utilizar lenço descartável para higiene nasal; b) Cobrir nariz e boca quando espirrar ou tossir; c) Evitar tocar mucosas de olhos, nariz e boca; e d) Higienizar as mãos após tossir ou espirrar.

Na mesma data, 31/05, a Agência divulgou a [Nota Técnica 03/2022](#), contendo orientações para prevenção e controle da Monkeypox nos serviços de saúde (<https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2022/monkeypox-anvisa-orienta>

[servicos-de-saude-quanto-ao-manejo-de-casos](#)). O documento orienta quanto às medidas de prevenção e mitigação da Monkeypox em hospitais, clínicas e demais serviços de saúde que prestem atendimento a casos suspeitos e confirmados da doença, além de reunir medidas preventivas e de controle de infecção nesses ambientes e ressaltar a importância dos serviços de saúde elaborarem planos de contingência baseados nas orientações da Sala de Situação criada pelo Ministério da Saúde. A referida Nota Técnica vem sendo usada como referência para as medidas de contingência recomendadas pelo Ministério da Saúde no âmbito do Centro de Operação de Emergências para Monkeypox (COE - Monkeypox).

Em 03/06, a Anvisa realizou reunião com as companhias aéreas, na qual a Agência reforçou a importância das medidas sanitárias em aeroportos e ressaltou que as medidas sanitárias vigentes à época protegem o indivíduo e a coletividade não apenas contra a Covid-19, mas também contra outras doenças, como a varíola do macaco (<https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2022/anvisa-reforca-com-aereas-a-importancia-das-medidas-sanitarias-em-aeroportos>).

Em 20/07, a Anvisa divulgou recomendações para triagem clínica de doadores de sangue em virtude dos riscos de infecção pelo vírus Monkeypox (<https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2022/recomendacoes-para-triagem-clinica-de-doadores-de-sangue-em-virtude-dos-riscos-de-infeccao-pelo-virus-monkeypox>).

Em 26/07, a Diretoria Colegiada (Dicol) da Anvisa deliberou pela priorização da análise dos processos de registro e certificação de boas práticas de fabricação de kits para diagnóstico de Monkeypox (varíola dos macacos) (<https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2022/anvisa-prioriza-a-analise-de-kit-diagnostico-para-monkeypox>), demonstrando a relevância e prioridade do tema à Agência, a fim de disponibilizar, com a brevidade necessária e com a devida segurança sanitária, ferramentas para o diagnóstico da doença.

Em 29 de julho de 2022, foi publicada a Portaria Conjunta nº 1/2022, que instituiu, no âmbito da Anvisa, a Comissão Técnica da Emergência *Monkeypox*. A Comissão coordena a análise de pesquisas clínicas e autorização de produtos de terapia avançada, medicamentos e vacinas para prevenir, tratar ou aliviar sintomas causados pela doença.

Em 17/08, a Anvisa aprovou Consulta Pública sobre Resolução de Diretoria Colegiada que autoriza, extraordinária e temporariamente, a venda livre e a doação de álcool etílico na concentração de 70% p/p (setenta por cento, expresso em peso por peso), na forma física líquida, devidamente regularizado na Anvisa, em virtude da emergência de saúde pública de importância internacional decorrente do surto de Monkeypox. O objetivo da proposta é ampliar a disponibilidade de produto essencial como medida não farmacológica na sanitização e desinfecção.

Mais recentemente, em 19/08, foi editada a Resolução RDC nº 747/2022, que dispõe sobre a dispensa, em caráter excepcional e temporário, do registro e sobre os requisitos para autorização excepcional de importação de medicamentos e vacinas adquiridos pelo Ministério da Saúde para prevenção ou tratamento da Monkeypox, em virtude da emergência de saúde pública de importância internacional.

Ainda no que se refere às medidas profiláticas e terapêuticas, no dia 25/08, a Agência aprovou a dispensa de registro para que o Ministério da Saúde (MS) importe e utilize no Brasil a vacina Jynneos/Imvanex, para imunização contra a Monkeypox, assim como aprovou a dispensa de registro para que o Ministério da Saúde importe e utilize no Brasil o medicamento Tecovirimat, para tratamento da doença Monkeypox.

Portanto, a Anvisa mantém-se alerta e vigilante quanto às medidas regulatórias e

sanitárias necessárias ao enfrentamento da emergência em saúde decorrente da Monkeypox, a fim de contribuir com as ações necessárias à proteção da saúde da população, favorecendo o acesso a ferramentas para diagnóstico, tratamento e profilaxia, além de contribuir na disseminação das medidas não farmacológicas.

Registra-se, aqui, que o enfrentamento à pandemia de COVID-19 trouxe lições valiosas para essa casa, dentre as quais a necessidade de atuação rápida para reforçar a disponibilidade de insumos para a prevenção, tratamento e diagnóstico de doenças com alto potencial endêmico.

Assim como observado na pandemia de Covid-19, esperar dias por um resultado positivo do teste para a Monkeypox pode ser perigoso – não apenas para a pessoa infectada, mas também para a comunidade em geral.

De acordo com especialistas, nos Estados Unidos, os laboratórios da Rede de Resposta de Laboratório (LRN - *Laboratory Response Network*) não foram suficientes para atender à demanda esmagadora de testes de Monkeypox em algumas partes do país. Relatam que o teste para *Monkeypox* demora muito e os testes atuais podem detectar apenas o orthopoxvírus. Nesse contexto, quaisquer testes positivos de orthopoxvírus devem ser enviados ao CDC para confirmação. Esse gargalo aumenta as chances de o vírus ser transmitido, sendo importante ressaltar que, em qualquer surto de doença infecciosa, o tempo para diagnóstico pode acabar por permitir que o vírus se espalhe (fonte: <https://time.com/6198670/monkeypox-testing-difficult-slow/>).

Além da importância do diagnóstico precoce em termos de conduta dos casos confirmados, a fim de evitar-se a disseminação viral, no cenário atual de grande limitação dos recursos terapêuticos e preventivos, faz-se imprescindível o diagnóstico acurado dos casos de Monkeypox para avaliação adequada dos critérios de elegibilidade para acesso a medicamentos e ou vacinas para combate à infecção.

Desta feita, é inegável a urgência em tomar todas as medidas necessárias para garantir o acesso aos produtos destinados ao combate à doença, especialmente aqueles que contribuam com as medidas sanitárias de grande alcance, incluindo o acesso ao diagnóstico oportuno e adequado.

Feitos esses esclarecimentos acerca da enfermidade, dos critérios de diagnóstico e da situação epidemiológica nacional e mundial, a fim de subsidiar a análise desta Diretoria Colegiada frente ao pedido de excepcionalidade do Ministério da Saúde, manifestaram-se nos autos do processo as seguintes áreas técnicas da Anvisa com interface com a matéria:

- Gerência-Geral de Tecnologia de Produtos para Saúde (GGTPS): Nota técnica Nº 52/2022/SEI/GEVIT/GGTPS/DIRE3/ANVISA (SEI nº 2020874);
- Gerência-Geral de Tecnologia em Serviços de Saúde (GGTES): Nota técnica Nº 138/2022/SEI/GRECS/GGTES/DIRE3/ANVISA (SEI nº 2022816);
- Gerência-Geral de Inspeção e Fiscalização Sanitária (GGFIS): Nota técnica Nº 236/2022/SEI/CPROD/GIPRO/GGFIS/DIRE4/ANVISA (SEI nº 2022985); e
- Gerência-Geral de Monitoramento de Produtos sujeitos à Vigilância Sanitária (GGMON): Nota técnica Nº 31/2022/SEI/GETEC/GGMON/DIRE5/ANVISA (SEI nº 2022690).

Segundo a GGTPS, a Fiocruz protocolizou dois pedidos de registro de testes

diagnóstico para vírus Monkeypox:

- Processo nº 25351.288979/2022-01 - KIT MOLECULAR MONKEYPOX (MPXV) BIO-MANGUINHOS - com finalidade de detecção do vírus Monkeypox (MPXV) e tipagem das cepas África Ocidental (WA) e Bacia do Congo (África Central) (CG), utilizando a tecnologia de PCR em tempo real e indicado para o processamento de amostras clínicas, previamente submetidas à etapa de extração de ácidos nucleicos. Após análise técnica, foi enviada exigência, expediente 4564604/22-0, em 17/08/2022, em que foi solicitado ao fabricante o envio de informações complementares relacionadas a reações cruzadas, sequência dos primers utilizados, número de amostras usadas nos estudos de desempenho e sua caracterização, literatura científica relativa aos genes alvo escolhidos para o produto e dados da reatividade cruzada. A FIOCRUZ protocolou o cumprimento da exigência por meio do expediente 4578119/22-0, em 19/08/2022. O cumprimento de exigência passou por análise e a equipe técnica entendeu que restam ainda alguns pontos que necessitam de esclarecimento, especialmente pontos relacionados à tipificação do vírus Monkeypox, visto que o uso pretendido declarado pelo fabricante, além da identificação específica do vírus Monkeypox, teria, ainda, a diferenciação entre a cepa da África Ocidental (WA) e da Bacia do Congo (CG), por meios de canais distintos. A equipe da GGTPS está trabalhando no texto de uma nova exigência técnica a ser enviada à FIOCRUZ, a fim de esclarecer as pendências remanescentes neste processo.
- Processo nº 25351.289689/2022-76 - KIT MOLECULAR 5PLEX OPV/MPXV/VZV/MOCV/RP BIO-MANGUINHOS – com finalidade de detecção dos vírus Orthopox, Monkeypox, Varicella Zoster e Molluscum Contagiosum, utilizando a tecnologia de PCR em Tempo Real e indicado para o processamento de amostras clínicas, previamente submetidas à etapa de extração de ácidos nucleicos. Este processo aguarda o cumprimento da notificação de exigência por parte da solicitante.

A GGTPS informou, ainda, que 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. Os documentos orientam para a utilização de mais de um teste de biologia molecular e confirmação do diagnóstico por um teste de sequenciamento genético, sempre que possível. Com base nessas informações e nos estudos apresentados nos processos de registro, a área técnica emitiu exigência solicitando mais informações e estudos para demonstração da especificidade e sensibilidade do produto frente às finalidades de uso propostas.

A área ressaltou que, considerando que os processos de validação de desempenho dos produtos ainda não foram demonstrados de forma robusta nos processos de registro, para aprovação excepcional para uso dos produtos já fabricados pela Fiocruz, é necessária uma avaliação de risco-benefício da utilização dos produtos no enfrentamento do atual surto de Monkeypox no país.

Por fim, a GGTPS concluiu que, diante de todos os fatos apontados pelo MS para enfrentamentos dos crescentes casos de infecções causadas pelo vírus Monkeypox no

Brasil, diante da ausência de um produto de uso comercial registrado junto à Anvisa, diante da dificuldade de logística e de padronização de metodologias *in house* e do alto custo para realização do sequenciamento genético, a área entende que, **de forma excepcional, o uso dos testes desenvolvidos pela Fiocruz, em processo de registro, ainda não regularizados, mostra-se como alternativa considerável para o diagnóstico da infecção causada pelo vírus Monkeypox no atual cenário epidemiológico do país.**

Nesse sentido, destacou a necessária atenção na validação e na execução dos testes, e acompanhamento por parte dos laboratórios envolvidos, da Fiocruz e do MS, inclusive no acompanhamento epidemiológico estando todos os entes envolvidos cientes dos riscos eventuais quanto ao uso de um produto ainda pendente de aprovação da Anvisa.

Por sua vez, a GGTES contextualizou que, em seu pedido, o Ministério da Saúde solicita que seja considerada a Nota Técnica Conjunta GEVIT/GGTPS e GRECS/GGTES nº 001/2016 (SEI 2020413), que versa sobre a possibilidade de aplicação de produtos rotulados como RUO (*research use only*) em metodologias próprias (*in house*) por laboratórios clínicos.

Esclareceu a área que, no âmbito da metodologia *in house*, podem ser utilizados materiais de uso laboratorial geral e reagentes isolados comercializados como insumos para fabricação de produtos, como os *Research Use Only* (RUO), e que o uso dos produtos com indicação RUO é restrita à utilização em pesquisas, no desenvolvimento de metodologias de diagnóstico laboratorial. Que, por sua vez, a metodologia *in house*, nos termos da RDC Nº 302/2005, é definida como reagentes ou sistemas analíticos produzidos e validados pelo próprio laboratório clínico, exclusivamente para uso próprio, em pesquisa ou em apoio diagnóstico. Logo, o conceito de metodologia *in house* não se aplica a produtos que são adquiridos como produtos comerciais acabados, desenvolvidos e validados pelo fabricante.

Portanto, tais conceitos também não se aplicariam ao caso de excepcionalidade ora em análise, visto que, da documentação apresentada, depreende-se que serão distribuídos pelo Ministério da Saúde os kits prontos para serem utilizados pelos Laboratórios de Referência.

Entretanto, a despeito de entender que o pleito não se refere a uma metodologia *in house*, tendo em vista se tratar de uma excepcionalidade para o uso de um produto ainda não regularizado junto à Anvisa, a posição da GGTES é que, em caso de aprovação do pleito pela Diretoria Colegiada da Agência, devem ser executados os parâmetros mínimos aplicados à metodologia *in house* previstos no item 5.5.5 do Anexo da RDC Nº 302/2005:

“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.”

Por fim, a GGTES concluiu que, considerando: i. a atual situação epidemiológica emergencial da infecção por Monkeypox vírus no Brasil; ii. a limitação da capacidade de resposta laboratorial; iii. a declarada necessidade de descentralização do diagnóstico para toda a RNLSP; iv. a quantidade de exames represados aguardando para serem analisados; v. a distribuição dos testes para os Lacens; vi. o fato de não existirem testes comerciais ou kits registrados na Anvisa; vii. as estratégias de monitoramento e de garantia da qualidade dos

testes apresentadas pelo Ministério da Saúde, a área técnica **não vê óbices à autorização da excepcionalidade pleiteada.**

Nesse sentido, destacou que devem ser cumpridas as diretrizes da RDC 302/2005, que é o regulamento técnico vigente que trata do funcionamento dos laboratórios clínicos.

Por meio da NOTA TÉCNICA Nº 31/2022/SEI/GETEC/GGMON/DIRE5/ANVISA (SEI 2022690), a Gerência de Tecnovigilância pontuou que os entes envolvidos em todo o ciclo de vida útil dos produtos para a saúde são responsáveis pela comunicação ao Sistema Nacional de Vigilância Sanitária dos indícios suficientes ou da comprovação de que o produto não atenda aos requisitos essenciais de qualidade, segurança e desempenho ou que venha a causar, mesmo que indiretamente, um dano ao paciente.

Em se tratando da compulsoriedade de notificação de eventos adversos e queixas técnicas dos produtos para diagnóstico de uso *in vitro*, matéria sob escopo do Sistema de Notificação e Investigação em Vigilância Sanitária – Vigipós, a GGMON orientou que o sistema oficial para submissão dos problemas identificados na fase pós-uso/pós-comercialização é o Sistema de Notificações para a Vigilância Sanitária – Notivisa.

Ainda, considerando que o Ministério da Saúde tem prevista a descentralização do diagnóstico para a Rede Lacen, buscando diagnóstico mais oportuno e diminuindo o tempo de liberação de resultado ao paciente, a GGMON reforçou que os laboratórios devem ser orientados quanto à realização das notificações dos eventos adversos e queixas técnicas dos produtos no sistema Notivisa, de forma compulsória.

Por fim, a GGFIS informou que, em consulta ao banco de dados Datavisa, foi verificado que a Fundação Oswaldo Cruz - Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos, CNPJ: 33.781.055/0015-30, localizada no endereço: Avenida Brasil, 4365, Manguinhos, 5º andar do Centro Henrique Pena, Rio de Janeiro - RJ CEP: 21040-360, Autorização de Funcionamento nº: 8.20.798-9, possui Certificado de Boas Práticas de Fabricação de Produtos para Saúde - Produtos para diagnóstico de uso *in vitro* das classes III e IV.

O certificado foi publicado por meio da Resolução - RE nº 4.993, de 3 de dezembro de 2020, DOU de 07/12/2020, válido até 07/12/2022.

Ademais, além de consulta às áreas técnicas afetas ao tema na Agência, para robustecer tecnicamente a análise do pleito em questão, essa Terceira Diretoria, juntamente com as áreas técnicas relacionadas, conduziu uma reunião com a Dra. Clarissa Damaso, Virologista da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), nos termos da ata SEI 2016229.

Da referida reunião, destacam-se importantes esclarecimentos prestados pela Dra Clarissa Damaso, a qual faz parte do Comitê de Diagnóstico da Monkeypox da OMS. A pesquisadora informou que os kits de Bio-Manguinhos foram testados com amostras da UFRJ, obtendo-se excelentes resultados. Destacou que os resultados obtidos se devem à maior sensibilidade do primer e das sondas dos referidos produtos. Ressaltou que, no cenário epidemiológico atual, o diagnóstico positivo para Monkeypox utilizando-se os kits da Fiocruz já seria suficiente para caracterizar a amostra como positiva, não sendo necessário o sequenciamento, o qual se faz impraticável no cenário vigente.

De acordo com a Dra Clarissa, a estratégia de utilização dos kits de BioManguinhos possui vantagens em relação ao uso de testes *in house* pelos LACENs, como vem ocorrendo, pois minimiza-se a interação humana e uniformiza-se os produtos utilizados.

Conforme informações fornecidas pelo Ministério da Saúde, atualmente existem apenas 8 (oito) Laboratórios de Referência para o diagnóstico da Monkeypox no Brasil, os

quais vêm utilizando recursos próprios para a aquisição e manutenção das rotinas, evidenciando uma limitação na capacidade de resposta laboratorial frente à escassez de insumos no mercado e recursos financeiros. Os processos para compra de insumos para abastecimento da rede foram iniciados, mas, ainda se encontram em fase de aquisição, o que aponta para a necessidade de adoção de medidas emergenciais para mitigação dos riscos de falta de diagnóstico frente ao cenário atual.

Dado o exposto e considerando:

- i) a atual situação epidemiológica emergencial da infecção por *Monkeypox vírus* no Brasil;
 - ii) a limitação da capacidade de resposta laboratorial;
 - iii) a declarada necessidade de descentralização do diagnóstico para toda a RNLSP;
 - iv) a quantidade de exames represados aguardando para serem analisados;
 - v) o risco associado à demora diagnóstica no que se refere à propagação da doença no país;
 - vi) a distribuição dos testes para os Lacens;
 - vii) o fato de não existirem testes comerciais ou kits registrados na Anvisa;
 - viii) a dificuldade de logística e de padronização de metodologias *in house* e do alto custo para realização do sequenciamento genético;
 - ix) as estratégias de monitoramento e de garantia da qualidade dos testes apresentadas pelo Ministério da Saúde;
 - x) a necessidade de cumprimento dos requisitos dispostos na RDC 302/2005 para execução de metodologia *in house*; e
 - xi) o posicionamento das áreas técnicas da Agência e de especialista de notório saber no tema,
- entendo ser possível a concessão da excepcionalidade requerida pelo Ministério da Saúde.

Vale lembrar que a presente deliberação trata de autorização excepcional para uso emergencial das 24.000 reações para diagnóstico de Monkeypox já fabricadas por Bio-Manguinhos/Fiocruz. Portanto, a autorização pela Diretoria Colegiada não permite a introdução no mercado para fins de comercialização, distribuição e uso, ou seja, não estamos tratando de concessão do registro sanitário, conforme expresso na Lei n° 6.360/1976.

Ressalta-se que o Ministério da Saúde e a Fiocruz devem manter o monitoramento do uso dos produtos objeto desta excepcionalidade, fornecendo prontamente à Anvisa quaisquer dados que sejam relevantes quanto à avaliação do perfil benefício x risco dos produtos.

Por fim, reitero que a Anvisa poderá, a qualquer momento, revisar e ajustar as condições para a autorização de uso dos kits moleculares para diagnóstico laboratorial da Monkeypox, diante dos dados e informações decorrentes do seu uso.

3. VOTO

Considerando tratar-se de medida a ser adotada pela Agência para o enfrentamento da ESPII Monkeypox e, portanto, em consonância com a finalidade institucional da Anvisa de tutela da saúde pública, **Voto** pela aprovação do pedido de excepcionalidade para uso imediato e emergencial das 24.000 reações, aproximadamente, compreendendo os kits moleculares para diagnóstico laboratorial da Monkeypox, a saber: 4533982/22-1 (Kit Molecular Monkeypox – MPXV (Bio-Manguinhos) e 4535713/22-7 (Kit Molecular 5Plex OPV/ MPXV/ VZV/ MOCV/ RP (Bio-Manguinhos), que ainda encontram-se em análise para aprovação de registro pela Anvisa.

Reforço a necessidade de que os ensaios sejam validados pelos laboratórios por pessoal devidamente qualificado. Assim, nos termos da RDC 302/2005, os laboratórios que forem utilizar os produtos objeto da presente deliberação deverão documentar a metodologia, incluindo, no mínimo:

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

Reitero a importância do acompanhamento epidemiológico por parte dos laboratórios envolvidos, da Fiocruz e do Ministério da Saúde quanto aos testes a serem executados no cenário desta autorização excepcional.

Por fim, destaco que os laboratórios devem ser orientados quanto à realização das notificações de forma compulsória para os eventos adversos e queixas técnicas dos referidos produtos no sistema Notivisa.



Documento assinado eletronicamente por **Alex Machado Campos, Diretor**, em 29/08/2022, às 10:32, 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 **2027216** e o código CRC **EFA7A534**.