



Registro de tecnologias durante epidemias: análise dos testes diagnósticos para vírus zika no Brasil

Registration of technologies during epidemics: analysis of diagnostic tests for Zika virus in Brazil


Catia Veronica dos Santos Oliveira¹

 <https://orcid.org/0000-0002-0464-1476>

Lenice Gnocchi da Costa Reis¹

 <https://orcid.org/0000-0001-5020-2469>

Vera Lucia Edais Pepe¹

 <https://orcid.org/0000-0003-0606-1544>

¹ Fundação Oswaldo Cruz. Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca. Departamento de Administração e Planejamento em Saúde. Rio de Janeiro/RJ, Brasil.

Correspondência:

Catia Veronica dos Santos Oliveira
catia.oliveira@fiocruz.br

Recebido: 30/06/2021

Revisado: 22/10/2021

Aprovado: 13/05/2022

Conflito de interesses:

As autoras declaram não haver conflito de interesses.

Contribuição dos autores:

Todas as autoras contribuíram igualmente para o desenvolvimento do artigo.

Financiamento:

Este trabalho foi (parcialmente) apoiado pelo *European Union's Horizon 2020 Research and Innovation Programme under ZIKAlliance Grant; Agreement no. 734548.*

Agradecimentos:

As autoras agradecem aos integrantes e coordenadores do Projeto Ciências Sociais e Humanidades frente à Epidemia de Zika Vírus no Brasil - Fiocruz.

Copyright: Esta licença permite que outros remixem, adaptem e criem a partir do seu trabalho para fins não comerciais, desde que atribuam a você o devido crédito e que licenciem as novas criações sob termos idênticos.



RESUMO

Em momentos de Emergência em Saúde Pública, o uso de tecnologias diagnósticas se dá sob condições especiais, visto a necessidade do rápido acesso. Na Emergência em Saúde Pública do vírus zika, os testes comerciais foram importantes para identificar casos e responder seus desafios. No Brasil, a comercialização de testes diagnósticos ocorre após a concessão do registro pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária. O objetivo deste artigo foi analisar o registro dos testes comerciais para o diagnóstico da infecção pelo vírus zika no período de 2016 a 2019 no Brasil. O estudo exploratório-descritivo utilizou-se do banco de dados e de documentos do *site* da Agência Nacional de Vigilância Sanitária, bem como de documentos disponíveis nas páginas eletrônicas dos fabricantes detentores de registro. Quatro dimensões foram consideradas para a análise dos dados coletados: registro, testes, fabricantes e detentores de registro. Foram registrados 68 testes, sendo 91% de empresas privadas; 82% específicos para o vírus zika; 54% importados; 78% sorológicos; e 37% testes rápidos. Durante a Emergência em Saúde Pública do vírus zika, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária priorizou o registro dos testes, sem fazer uso da Autorização de Uso Emergencial, dispositivo preconizado internacionalmente. Em 2016, o tempo médio para análise de registro foi menor e o número de exigências, maior. Não se identificou informação sobre o desempenho em 50% dos testes. A recuperação e a geração de novas evidências, durante a utilização, são os grandes desafios e mostra-se importante disponibilizar informações sobre o desempenho dos testes.

PALAVRAS-CHAVE: Agência Nacional de Vigilância Sanitária; Aprovação de Teste Diagnóstico; Brasil; Registro de Produtos; Vírus Zika.

ABSTRACT

In times of Public Health Emergencies, the use of diagnostic technologies occurs under special conditions, given the need for quick access. In the Public Health Emergencies of Zika virus, commercial tests were important to identify cases and respond to their challenges. In Brazil, commercialization occurs after registration is granted by the Brazilian Health Regulatory Agency. The objective was to analyze the registration of commercial tests for the diagnosis of Zika virus infection in Brazil from 2016 to 2019. This exploratory-descriptive study used the database of the Brazilian Health Regulatory Agency, and documents from the pages of the manufacturers, registration holders and the agency. Four dimensions were considered: registry; tests; manufacturers; and registration holders. Sixty-eight tests were registered, 91% of which were from private companies, 82% specific to Zika virus, 54% imported, 78% serological and 37% rapid tests. During the Public Health Emergencies of Zika virus, the Brazilian Health Regulatory Agency prioritized the registration of tests, not using the Emergency Use Authorization, an internationally recommended instrument. The average time for analyzing the registration process was shorter and the number of requirements was higher in 2016. No information on performance was identified in 50% of the tests. The recovery and generation of new evidence, during use, is a major challenge, and it is important to provide information on tests performance.

KEYWORDS: Brazilian Health Regulatory Agency; Diagnostic Test Approval; Brazil; Products Registration; Zika Virus.

Introdução

A saúde coletiva enfrenta desde 2015 os desafios colocados pela epidemia do vírus zika (ZIKV). Inicialmente, a infecção pelo ZIKV não foi considerada uma ameaça maior do que a dengue (DENV) ou a chikungunya (CHIKV), doenças ocasionadas por vírus que circulavam na mesma época no Brasil. Entretanto, o cenário se modificou com a associação do ZIKV ao aumento no número de casos da síndrome de Guillain-Barré em adultos e com o diagnóstico da síndrome congênita associada à infecção pelo vírus zika em neonatos. (MLAKAR *et al.*, 2016; MALTA *et al.*, 2017; FIGUEIREDO *et al.*, 2019).

Desde então, esforços conjugados entre diferentes atores nacionais e internacionais foram empenhados, seja na investigação e proposição de ações de diagnóstico, prevenção, tratamento e controle da epidemia e de seus efeitos, seja no desenvolvimento de pesquisas que preencham algumas lacunas do conhecimento sobre as arboviroses, especialmente o ZIKV (COMISSÃO..., 2016; WHO, 2016b; FREITAS, 2018).

No contexto da epidemia do ZIKV, os testes diagnósticos foram uma importante tecnologia de saúde. No Brasil, o acesso a essa tecnologia possibilitou o prognóstico das crianças e seu acesso ao Benefício de Prestação Continuada (BPC), aos centros de reabilitação e a todas as ações voltadas para as crianças com a síndrome congênita associada ao ZIKV.

Para o diagnóstico da infecção pelo ZIKV, foram desenvolvidas diversas tecnologias moleculares e sorológicas. Os testes moleculares de detecção de RNA viral e os testes de amplificação de ácidos nucleicos (NAT) ou PCR de transcrição reversa (RT-PCR) para detecção de RNA específico de ZIKV são os mais sensíveis e específicos, porém têm a desvantagem do curto período de uso, correspondente à viremia da doença (LANDRY; GEORGE, 2017). Já os testes sorológicos são de detecção indireta, utilizados na fase não viral, e detectam os anticorpos IgM (Imunoglobulina M) e IgG (Imunoglobulina G). São mais conhecidos o teste enzimaimunoensaio (ELISA) e o teste imunocromatográfico (teste rápido) IgM/IgG. Além destes, existem os testes de detecção do antígeno viral NS1 (MUNOZ-JORDAN, 2017; VEROTTI *et al.*, 2017; SILVA; SPALDING, 2018).

A cocirculação de outros arbovírus, especialmente DENV e CHIKV, no Brasil e na região das Américas requer o diagnóstico diferencial e preciso de zika. Isso é fundamental para a definição do acompanhamento clínico do paciente e para a implementação de programas de saúde pública, uma vez que os sintomas iniciais dessas doenças são semelhantes, mas sua evolução e seus efeitos são distintos (MARQUES *et al.*, 2017; OLIVEIRA; PEREIRA, 2018; ARRIETA *et al.*, 2019).

Ademais, a possibilidade de reação cruzada de anticorpos de flavivírus nos testes sorológicos (LANDRY; GEORGE, 2017; ARRIETA *et al.*, 2019; WHO; PAHO, 2016; CORMAN *et al.*, 2016; OLIVEIRA, 2017; GONÇALVES *et al.*, 2018; ZANOTTO; LEITE, 2018) corroborou o desafio da obtenção de testes rápidos, sensíveis e específicos para ZIKV, necessários para o diagnóstico dos possíveis casos da doença e da determinação de sua incidência (MUNOZ-JORDAN, 2017; ZARA *et al.*, 2016; WILDER-SMITH *et al.*, 2017).

No âmbito da Emergência de Saúde Pública de Importância Internacional (ESPII), a Organização Mundial da Saúde (OMS) identificou como desafios relacionados às questões diagnósticas: a avaliação da capacidade laboratorial de detecção de ZIKV; a validação dos testes diagnósticos existentes; o monitoramento genômico do vírus zika circulante para garantir sensibilidade contínua dos testes diagnósticos; estudos prospectivos da infecção, de forma a determinar o tipo de amostra ideal para o diagnóstico (sangue, urina, saliva, soro e outros) e o estágio da doença em que deve ser aplicado; o desenvolvimento de avaliação externa da qualidade dos testes

sorológicos; a disponibilização de reagentes para o diagnóstico da doença; e uma resposta laboratorial internacional, com elaboração de protocolos de estudo prospectivo (MUNOZ-JORDAN, 2017; GONÇALVES *et al.*, 2018; WHO, 2016a; CHARREL *et al.*, 2016; GARCÍA *et al.*, 2019).

Em momentos de Emergência em Saúde Pública (ESP), o uso de tecnologias diagnósticas e terapêuticas se dá sob condições especiais, dada a necessidade de rápido acesso. No contexto da ESP de ZIKV, foram preconizados pela OMS e pelo *Food and Drug Administration* (FDA) o procedimento de Autorização de Uso Emergencial, que tem como base um conjunto mínimo de dados de qualidade, segurança e desempenho disponíveis, e o comprometimento dos fabricantes em terminar os estudos de comprovação e validação dos produtos (WHO, 2015; FDA2017).

Em março de 2016, autoridades reguladoras de 13 países, em teleconferência coordenada pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) do Brasil, compartilharam informações e protocolos para o enfrentamento da emergência sanitária, sendo destacada a necessidade de intercâmbio de informações relacionadas à regulamentação de testes diagnósticos da infecção por ZIKV (ANVISA, 2016).

Mais recentemente, a eclosão da covid-19 reiterou a necessidade de disponibilização rápida de tecnologias diagnósticas e terapêuticas. Para enfrentar a disseminação do novo coronavírus, a OMS recomendou a ampliação da capacidade de testagem e diagnóstico dos países (WHO, 2021), dando destaque também aos produtos para o diagnóstico de covid-19 nos cenários nacional e mundial.

As emergências em saúde pública causadas pela zika e pela covid-19 são de origem viral (ZIKV e SARS-CoV-2), mas com modos de transmissão e medidas de enfrentamento distintos. Assim, a atuação da agência reguladora e a experiência adquirida com as emergências são fundamentais para o enfrentamento de epidemias futuras.

No Brasil, desde a década de 1970, de acordo com a Lei n. 6.360/1976, a comercialização de tecnologias diagnósticas e terapêuticas só pode ser realizada após aprovação do registro pela autoridade sanitária, havendo critérios específicos para produtos da saúde, como os testes diagnósticos (BRASIL, 1976).

O objetivo deste estudo foi analisar o registro dos testes comerciais para diagnóstico da infecção por ZIKV no período de janeiro de 2016 a dezembro de 2019 no Brasil.

Método

Tratou-se de um estudo retrospectivo de caráter exploratório-descritivo, que visou a identificar informações sobre registro, produtos, detentores de registro e fabricantes dos testes diagnósticos de ZIKV comercializados no Brasil.

A pesquisa foi realizada em três etapas. Na primeira, utilizou-se como fonte o banco de dados sobre produtos para a saúde disponível no portal da Anvisa, onde constam informações gerais de todos os produtos de saúde registrados no país desde 1993 (ANVISA, 2017). Foram consideradas as seguintes informações: nome do produto, número do registro, detentor do registro, nome do fabricante, país de fabricação, nome técnico do produto e data de publicação do registro.

Testes diagnósticos relacionados ao ZIKV registrados no Brasil no período de 1º de janeiro de 2016 a 31 de dezembro de 2019 foram selecionados aplicando-se filtro, no campo “nome técnico”, com as palavras “zika” e “dengue, chikungunya e zika”, não havendo outras combinações na base de dados consultada. Foram excluídos os resultados redundantes.

A segunda etapa consistiu na busca de informações complementares aos dados obtidos na primeira. Para isso, foi realizada pesquisa no portal da Anvisa por meio das ferramentas para consulta de produtos registrados no país. Utilizou-se o número do registro de cada produto para a coleta de informações sobre seus processos de registro e a situação dos documentos técnicos. Com essa busca, foram obtidas as seguintes informações: data de entrada do processo, data de publicação da resolução de concessão do registro, situação do registro, número de exigências e assuntos das petições.

Na terceira etapa, foi realizada busca nas páginas eletrônicas dos fabricantes e/ou detentores do registro. Essa pesquisa possibilitou consultar as embalagens e/ou instruções de uso que continham informações sobre o tipo e a metodologia de detecção de cada teste.

Para a análise dos dados, foram consideradas quatro dimensões:

(i) **registro**: “ano de concessão do registro”; “tempo para análise do registro”; “número de exigências solicitadas pela Anvisa”; “situação atual (registro ativo, registro cancelado)”;

(ii) **testes**: “nome do teste”, “detecção da infecção (isolado – ZIKV, combinado – DENV/CHIKV/ZIKV)” e “tipo de produto (nacional, importado)”, dado este retirado da informação de registro constante no banco de dados da Anvisa. “Teste rápido ou não” e “tipo de teste (molecular, sorológico)” foram pesquisados nas informações dos fabricantes e em fontes bibliográficas.

(iii) **fabricantes**: “empresa fabricante”, “país da empresa fabricante”, “número de produtos por fabricante”.

(iv) **detentores do registro**: “empresa detentora de registro”, “número de testes por detentor”.

Resultados e discussão

Em resposta à emergência sanitária de ZIKV no Brasil, a Anvisa deu prioridade à análise de registro dos testes diagnósticos das arboviroses, o que possibilitaria o aumento do acesso da população ao diagnóstico e a antecipação do tratamento mais adequado para cada caso (ANVISA..., 2022b; ANVISA..., 2022c). Essa prioridade foi suspensa em dezembro de 2016, após a OMS decretar o fim da emergência internacional e, também, devido à quantidade de produtos já registrados disponíveis no mercado brasileiro (Anvisa, 2016).

No período de 2016 a 2019, constavam no banco de dados da Anvisa 68 testes registrados para diagnóstico de ZIKV. Foram encontrados 30 diferentes detentores de registro e 29 fabricantes.

I Características do registro de testes diagnósticos de ZIKV

O primeiro produto comercial para diagnóstico *in vitro* de ZIKV foi registrado em fevereiro de 2016, o que já havia sido identificado anteriormente por Verotti *et al.* (2017). A partir dessa data, observou-se o aumento no número de produtos registrados no país, mesmo com o encerramento da emergência sanitária internacional e nacional.

A Tabela 1 apresenta as características relacionadas ao registro. Pode-se observar que a quantidade variou de 15 registros, em 2016, para 20, em 2019, demonstrando o interesse de empresas nacionais e internacionais pelo mercado brasileiro (MUNOZ-JORDAN, 2017; LONGA; LEITE; CARVALHO, 2017).

O tempo médio para a concessão do registro em 2016 foi de 73 dias, menor do que o apurado dos anos posteriores (Tabela 1). Essa diferença pode ser justificada pela priorização da análise desses testes pela Anvisa no período da ESPII, de forma a garantir acesso mais rápido aos testes.

É interessante notar que, em 2020, no início da emergência de covid-19, não existiam no mercado testes específicos para o SARS-CoV-2, importantes para o diagnóstico e o isolamento dos portadores do vírus. Assim, a Anvisa também priorizou a análise do registro desses produtos (MS, 2020; ANVISA, 2021) e, até maio de 2021, haviam sido registrados 580 testes para covid-19, com tempo médio de avaliação em torno de 15 dias (ANVISA, 2021).

Tabela 1. Características do registro de testes comerciais para o diagnóstico da infecção pelo vírus zika (ZIKV) no Brasil, 2016-2019.

Características relacionadas ao registro de testes comerciais para o diagnóstico da infecção por ZIKV	Ano (n)				N 68
	2016 (n=15)	2017 (n=18)	2018 (n=15)	2019 (n=20)	
Tempo médio para análise do registro (em dias)	73	187	162	121	
Exigências durante a análise do registro	40	4	7	4	55
Situação atual do registro					
Ativo	15	17	15	19	66
Cancelado	0	1	0	1	2

Elaboração própria. Fonte: Banco de dados da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) sobre produtos para saúde.

Quanto à ESP de ZIKV, verificou-se que o número de exigências solicitadas às empresas foi bem maior em 2016 (73%) se comparado com os anos subsequentes. Essas exigências foram especialmente referentes ao dossiê técnico, documento que inclui estudos de sensibilidade e especificidade dos testes (ANVISA, 2015). Esses estudos apresentam como desafio o acesso a amostras bem caracterizadas para o desenvolvimento, a validação e a comparação do desempenho de diferentes ensaios (ANVISA, 2015). Além disso, muitas vezes as populações utilizadas nesses estudos são de outros países e as cepas do vírus utilizadas não correspondem à que está circulando no Brasil (FIORAVANTI, 2019).

Dentre os diversos requisitos e ensaios solicitados para a concessão do registro, destacam-se os testes de sensibilidade e especificidade desses produtos (ANVISA, 2015). Resultados falso-positivos e/ou falso-negativos podem trazer uma série de consequências danosas para as pessoas acometidas pela doença e para seus familiares, além de dificultar a implementação de ações mais direcionadas de vigilância e de atenção à saúde.

Não foi possível, neste estudo, identificar a informação sobre o desempenho dos testes diagnósticos para ZIKV em 50% dos produtos registrados, tanto no portal da Anvisa como nas páginas eletrônicas dos detentores de registro/fabricantes.

Vale ressaltar que, atualmente, o banco disponibilizado pela Anvisa com as informações sobre os testes diagnósticos registrados para o novo coronavírus está mais completo do que o consultado neste estudo. Nele, constam informações mais detalhadas sobre os testes, como metodologia, alvo, tipos de amostra, além de possibilitarem acesso às instruções de uso fornecidas pelos fabricantes, por meio de documento anexado à página da Agência. Esse banco está sendo atualizado periodicamente, com o objetivo de promover o acesso à informação sobre os produtos disponíveis para laboratórios e serviços de saúde públicos e privados no combate à pandemia da covid-19 (Anvisa, 2020).

Na literatura científica, estudos avaliativos de testes comerciais para ZIKV apontam algumas limitações e problemas com a acurácia dos testes comercializados. Eles afirmam que o desempenho do teste diagnóstico depende de um conjunto de fatores, tais como o momento da doença, a população-alvo (bebês, grávidas ou adultos) e o material utilizado para a testagem (por exemplo, urina, soro, sangue, sêmen) (LANDRY; GEORGE, 2017; ARRIETA *et al.*, 2019; GARCÍA *et al.*, 2019; VEROTTI, 2018; KIKUTI, 2019).

Em revisão da literatura internacional sobre a qualidade de testes diagnósticos para a infecção por ZIKV, Martins (2018) identificou que os testes analisados, quando comparados aos parâmetros sugeridos pela OMS, estavam com sensibilidade e especificidade no limite ou até mesmo abaixo do limite aceitável. Já Verotti *et al.* (2020a) identificaram diferenças entre os valores de sensibilidade e de especificidade disponibilizados pelos fabricantes de kits comerciais e os encontrados em estudos científicos.

No âmbito das emergências sanitárias, a recuperação de evidências disponíveis e relevantes é um dos grandes desafios para a avaliação de tecnologias em saúde, especialmente para as novas tecnologias (GONÇALVES *et al.*, 2018). Normalmente, essas evidências são escassas, difíceis de serem encontradas e são fracas devido a lacunas de conhecimento (NOVAES; SOÁREZ, 2015). Isso porque o tempo necessário para desenvolvimento, inovação e avaliação de novas tecnologias diagnósticas e terapêuticas é muito maior do que o tempo disponível e necessário para a resposta a uma emergência sanitária, especialmente decorrente de uma epidemia por agente infeccioso pouco conhecido, como foi o caso do ZIKV e do SARS-CoV-2.

No contexto da ESP de ZIKV, os Estados Unidos não registraram nenhum teste diagnóstico. Sua agência reguladora, o FDA, implementou o programa de Autorização de Uso Emergencial, que foi utilizado para fornecer supervisão regulatória às empresas desenvolvedoras dos testes diagnósticos, após solicitação do uso de forma emergencial para responder à emergência sanitária. Em dezembro de 2017, foi solicitada a autorização para 14 testes moleculares e cinco sorológicos (FDA, 2017). Apenas em 2019 o FDA registrou quatro testes sorológicos, após a realização de estudos mais detalhados (FDA, 2019). Trabalhou, portanto, com marco regulatório proposto internacionalmente para as condições de emergência sanitária, quando ainda não se têm informações robustas sobre as tecnologias a serem utilizadas.

Diferentemente, a Anvisa registrou, por um período de dez anos, 68 testes diagnósticos sem utilizar o marco regulatório da Autorização de Uso Emergencial. Isso poderia beneficiar a agência reguladora brasileira, facilitando o monitoramento desses testes e a obtenção de posteriores informações sobre seu desempenho.

Na recente pandemia de covid-19, a Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) da Anvisa n. 348/2020, que estabelece procedimentos extraordinários e temporários para tratamento de petições de registro de produtos biológicos, tornou possível, em seu artigo 12, o registro por um ano, constando na rotulagem externa dos produtos a expressão “aprovado para uso emergencial” quando não atendessem integralmente aos requisitos do registro regular (ANVISA, 2020).

Em relação à qualidade dos testes diagnósticos registrados no Brasil, no final de 2016 o Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde da Fundação Oswaldo Cruz (INCQS/Fiocruz) – que é o laboratório federal do Sistema Nacional de Vigilância Sanitária – lançou em parceria com o Ministério da Saúde a proposta para o desenvolvimento de metodologia para a avaliação da qualidade dos testes sorológicos para diagnóstico de zika e chikungunya (INCQS, 2017). Essa é uma iniciativa importante para o monitoramento e controle dos testes já registrados, tendo em vista a aprovação dos testes em tempo rápido e, muitas vezes, sem informações robustas sobre seu desempenho.

Verotti *et al.* (2020b), que analisaram os testes registrados para covid-19, observaram que “a diversidade de testes disponíveis sem uma avaliação independente de acurácia e precisão pode levar estados e municípios a fazerem aquisições sem conhecer exatamente o que esperar de tais testes”. Nesse sentido, os autores destacam a importância da Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS) para a incorporação desses produtos no Sistema Único de Saúde (SUS).

No período estudado, foram identificados dois cancelamentos de registro de testes registrados para ZIKV: um deles, registrado em 2016, por não possuir Certificado de Boas Práticas de Fabricação, conforme consta na Resolução Específica (RE) n. 637/2017 da Anvisa; e o outro cancelamento ocorreu em 2019, pela RE n. 2.578/2019, a pedido da empresa detentora.

II Características dos testes diagnósticos de ZIKV

As características dos testes diagnósticos no período estudado são apresentadas no Quadro 1, em ordem cronológica dos registros.

Em relação ao tipo de teste, o sorológico – com detecção indireta, dos anticorpos IgM e IgG ou do antígeno NS1 – foi o mais registrado (78%), seguido pelo molecular (22%) – com detecção direta da partícula viral. A Anvisa refere que, no contexto da covid-19, o teste de referência também foi o molecular (RT-PCR), igualmente com menor quantidade de testes registrados (15%), até maio de 2021 (ANVISA, 2021).

Esse resultado, em parte, pode ser justificado pelo fato de que, embora o teste molecular seja considerado padrão ouro, para sua utilização é necessário maior investimento em equipamentos, reagentes e capacitação técnica; ademais, ele deve ser realizado durante o curto período de viremia da doença (ARRIETA *et al.*, 2019). Esses são fatores que podem influenciar a decisão de desenvolver esse tipo de teste (SILVA; SPALDING, 2018; WHO, 2016b; LONGA; LEITE; CARVALHO, 2017).

Já os testes sorológicos apresentam como desafio importante a interpretação dos resultados, principalmente em áreas com a cocirculação de flavivírus, como DENV e febre amarela, e com vacinação contra febre amarela, caso do Brasil (ARRIETA *et al.*, 2019; WHO; PAHO, 2016; CORMAN *et al.*, 2016; OLIVEIRA, 2017; GONÇALVES *et al.*, 2018; MARTINS, 2018; GARCIA, 2018; SANTOS, 2017). Em infecções primárias, a reação cruzada entre os anticorpos do ZIKV e dos flavivírus são menores, porém, em infecções secundárias, essa reatividade é mais frequente, devido à semelhança entre as estruturas dos anticorpos para os dois tipos de vírus, o que interfere na interpretação dos resultados de testes sorológicos e pode levar a resultados falso-positivos (WHO; PAHO, 2016; SANTOS, 2017).

Havia, também, a necessidade de desenvolvimento de testes rápidos, de mais fácil execução, para serem utilizados nos pontos de coleta e serviços de saúde (SILVA; PARDEE; PENA, 2020). No período estudado, foram registrados 25 (37%) testes rápidos. Os testes rápidos para a detecção de anticorpos de ZIKV, com resultados em até 30 minutos, são utilizados principalmente para triagem dos doentes nos serviços de saúde. Em situações de epidemia, os vírus transmitidos por mosquitos, como ZIKV, DENV e CHIKV, se espalham rapidamente, portanto o acesso a testes rápidos, confiáveis e de fácil utilização, possibilita uma resposta mais oportuna do sistema de saúde (SILVA; PARDEE; PENA, 2020; WAGGONER; PINSKY, 2016), principalmente para o diagnóstico precoce durante o pré-natal de gestantes, devido à síndrome congênita associada ao vírus zika. Segundo a Anvisa, diferentemente da ESP de ZIKV, a proporção de testes rápidos registrados para covid-19 foi maior (65%) (ANVISA, 2021).

Petramale (2020) destaca a importância da análise criteriosa da qualidade dos testes diagnósticos registrados, já que sua utilização pode resultar em erro diagnóstico e,

consequentemente, apresentar risco para a saúde da população. Desse modo, torna-se importante o monitoramento desses produtos no pós-mercado, que é realizado pela Anvisa e pelos demais órgãos de vigilância sanitária do Brasil. Além disso, a OMS ressaltou a importância da atuação da vigilância sanitária nos serviços de saúde, no sentido de avaliar a capacidade desses estabelecimentos para realização de diagnóstico *in vitro* rápido e de fácil manejo (WHO, 2016b).

Observou-se que a maior parte dos testes registrados foi relacionada à detecção da infecção específica por ZIKV (82%), e apenas 12 deles se referiam de forma combinada a DENV, CHIKV e ZIKV (Quadro 1). Silva, Pardee e Pena (2020) mostraram que o desenvolvimento de várias plataformas baseadas em Amplificação Isotérmica Mediada por Alça (LAMP) para a detecção simultânea de ZIKV, DENV e CHIKV teve menor sensibilidade quando comparado com o ensaio específico para cada um dos vírus.

Em relação à origem dos produtos, foram encontrados 37 (54%) testes importados e 31 (46%) nacionais. Observou-se que o registro dos testes nacionais se concentrou no período da emergência sanitária: enquanto que, em 2016, dos 15 testes registrados dez (67%) eram produto nacional, em 2019 o percentual restringiu-se a 30%. Esse fato pode ser resultado dos esforços de pesquisa e desenvolvimento de testes diagnósticos no país para enfrentar a epidemia (HENRIQUES; DUARTE; GARCIA, 2016; DUARTE; GARCIA, 2016).

Quadro 1. Informações sobre os testes comerciais para diagnóstico da infecção por vírus zika (ZIKV) registrados no Brasil, 2016-2019

Ano	Nome do teste	Tipo de teste	Deteção da infecção	Origem do produto
2016	IF: Mosaico Arbovírus 2 IgM	S	DENV, CHIKV e ZIKV	I
	IF: Mosaico Arbovírus 2 IgG	S	DENV, CHIKV e ZIKV	I
	Bio Gene Zika Vírus PCR	M	ZIKV	N
	Tell Me Fast Zika Vírus IgG/IgM Antibody Test*	S	ZIKV	I
	Zika vírus IgG	S	ZIKV	I
	Zika vírus IgM	S	ZIKV	I
	Teste Rápido Zika IgG/IgM Combo Bahiarmas*	S	ZIKV	N
	Kit XGEN MASTER ZV – Kit MASTER para deteção do vírus Zika	M	ZIKV	N
	OL Zika IgG/IgM*	S	ZIKV	N
	OL Zika Ag NS1*	S	ZIKV	N
	Zika NS1 Ag Eco Teste*	S	ZIKV	N
	Teste Rápido Zika NS1 – Bahiarmas*	S	ZIKV	N
	Zika IgG/IgM Eco Teste*	S	ZIKV	N
	TR DPP® Zika IgM/IgG - Bio-Manguinhos*	S	ZIKV	N
	Kit Molecular ZDC - Bio-Manguinhos	M	DENV, CHIKV e ZIKV	N
2017	Zika IgG/IgM*	S	ZIKV	N
	Quickprofile® Zika Vírus IgG/IgM Combo Test Card*	S	ZIKV	I
	Single Zika ECO Detect	M	ZIKV	N
	Kit XGEN ZIKA Vírus IgG - Kit de Sorologia para deteção de Anticorpos IgG para Zika vírus	S	ZIKV	N
	Kit XGEN ZIKA Vírus IgM – Kit de Sorologia para deteção de anticorpos IgM para Zika vírus	S	ZIKV	N
	IMUNO-RÁPIDO ZIKA IgG/IgM*	S	ZIKV	N
	Zika IgG/IgM Rapid Test*	S	ZIKV	N

Continua

Continuação

Ano	Nome do teste	Tipo de teste	Detecção da infecção	Origem do produto
2017	BIO GENE ZDC MULTIPLEX PCR	M	DENV, CHIKV e ZIKV	N
	ZIKV-DENV-CHIKV IFA IgG	S	DENV, CHIKV e ZIKV	I
	ZIKV-DENV-CHIKV IFA IgM	S	DENV, CHIKV e ZIKV	I
	NovaLisa® Zika vírus IgM μ -capture Elisa	S	ZIKV	I
	Zika Vírus IgG capture Elisa	S	ZIKV	I
	LIAISON® XL Zika Capture IgM	S	ZIKV	I
	ALLSERUM ZIKA IgM	S	ZIKV	N
	ALLSERUM ZIKA IgG	S	ZIKV	N
	ZIKV/DENV/CHIKV Savyon	M	DENV, CHIKV e ZIKV	N
	Teste Elisa RecombiLisa Zika IgM	S	ZIKV	I
	Kit XGEN MULTI ZDC - Kit MULTIPLEX para detecção dos Vírus Zika, Dengue e Chikungunya- XG-MULTI-ZDC	M	DENV, CHIKV e ZIKV	N
2018	Novagnost Zika Vírus IgM μ -capture	S	ZIKV	I
	Zika Elisa IgG	S	ZIKV	I
	Zika Elisa IgM	S	ZIKV	I
	ZIKA IgG/IgM*	S	ZIKV	N
	GOLD RT-PCR DENV/ZIKV/CHIKV	M	DENV, CHIKV e ZIKV	N
	ECO F Zika IgG/IgM*	S	ZIKV	N
	ECO F Zika Ag*	S	ZIKV	N
	RealStar® Zika Vírus RT-PCR Kit 1.0	M	ZIKV	I
	SD Bioline Zika IgM*	S	ZIKV	I
	Zika IgM	S	ZIKV	I
	Zika IgG Test	S	ZIKV	I
	Aridia ZIKA RT-PCR	M	ZIKV	I
	EURORealTime Zika vírus	M	ZIKV	I
	NovaLisa® Zika Vírus IgM μ -capture ELISA	S	ZIKV	I
	NovaLisa® Zika Vírus IgG capture ELISA	S	ZIKV	I
2019	STANDARD Q Zika IgM/IgG Test*	S	ZIKV	I
	Zika IgG Avidity Test	S	ZIKV	I
	Aridia ZIKA, DENGUE E CHIK RT-PCR	M	DENV, CHIKV e ZIKV	I
	TR DPP® ZDC IgM/IgG - Bio-Manguinhos*	S	DENV, CHIKV e ZIKV	N
	Família Cobas Zika	M	ZIKV	I
	Família Elecsys Zika IgG*	S	ZIKV	I
	Zika IgG/IgM Ab LF*	S	ZIKV	N
	Zika-v IgG	S	ZIKV	N
	Teste Rápido Standard Q Zika IgM*	S	ZIKV	I
	Família LIAISON® XL Zika Capture IgM II	S	ZIKV	I
	MedTeste Zika*	S	ZIKV	I
	Zika Virclia IgG MONOTEST	S	ZIKV	I
	Procleix Zika Vírus	M	ZIKV	I

Continua

Continuação

Ano	Nome do teste	Tipo de teste	Detecção da infecção	Origem do produto
2019	KIT BIOMOL ZDC – IBMP	M	DENV, CHIKV e ZIKV	N
	Zika NS1 Ag LF*	S	ZIKV	N
	Zika IgG/IgM*	S	ZIKV	I
	Zika IgG/IgM*	S	ZIKV	N
	ZIKV IgG Avidity Test	S	ZIKV	I
	ZIKV IgG	S	ZIKV	I
	ZIKV IgM	S	ZIKV	I

Elaboração própria. Fonte: Adaptado do banco de dados de produtos para saúde - Portal da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa, 2019).

Legenda: S=Teste Sorológico; M=Teste Molecular. ZIKV=vírus Zika; DENV=Dengue; CHIKV=Chikungunya; N=Produto Nacional; I=Produto Importado.

Nota: *Teste Rápido.

III Características dos fabricantes dos testes diagnósticos de ZIKV

Foram identificadas 29 empresas fabricantes dos testes diagnósticos, localizadas em oito países diferentes: Alemanha, Brasil, Canadá, China, Coreia, Espanha, EUA e Itália. A empresa italiana Dia.Pro Diagnostic Bioprobes S.R.L. foi a com maior número de produtos (6/8,8%), seguida pela brasileira ECO Diagnóstica Ltda., pelas alemãs Euroimmun AG e NovaTec Immundiagnostica GmbH e pela espanhola Vircell Microbiologists S.L., todas com cinco (7,4%) produtos produzidos (Tabela 2).

Longa, Leite e Carvalho (2017) encontraram 11 produtos diagnósticos para ZIKV registrados até outubro de 2016 e destacaram que algumas das empresas fabricantes desses testes – a alemã Euroimmun AG e as brasileiras Quibasa Química Básica Ltda. e Orangelife Comércio e Indústria Ltda. – já possuíam produtos registrados no país para DENV e CHIKV. Com isso, os autores concluíram que outras empresas desenvolvedoras poderiam entrar no mercado brasileiro para ZIKV (LONGA; LEITE; CARVALHO, 2017). Essa hipótese foi confirmada neste estudo, que observou a entrada no mercado brasileiro de várias empresas fabricantes, tanto nacionais como internacionais.

Nos anos da emergência sanitária, observou-se a maior quantidade das empresas fabricantes nacionais. Em 2016, das oito empresas fabricantes, seis (75%) eram brasileiras; em 2017, 54% eram do Brasil. A porcentagem de empresas brasileiras foi menor em 2018 (30%) e em 2019 (33%).

O decreto de emergência de interesse internacional estimulou a parceria entre instituições nacionais e internacionais para o desenvolvimento de novas tecnologias diagnósticas para ZIKV (GONÇALVES *et al.*, 2018; GARCIA, 2018). Devem-se destacar os três laboratórios públicos nacionais responsáveis pelo desenvolvimento e produção de seis (8,8%) testes diagnósticos, representando a capacidade tecnológica pública do país para responder a emergências. Essas instituições realizaram parcerias com instituições nacionais e internacionais (ANVISA..., 2022d; CASTRO, 2016; KIT, 2019), a saber:

(i) a Fundação Baiana de Pesquisa Científica e Desenvolvimento Tecnológico, Fornecimento e Distribuição de Medicamentos (Bahiafarma) produziu dois testes em parceria com a empresa sul-coreana Genbody Inc.;

(ii) o Instituto de Tecnologias em Imunobiológicos (Bio-Manguinhos) da Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz) produziu três testes. Eles foram resultado do trabalho integrado com o Instituto Oswaldo Cruz (IOC/Fiocruz) e o Instituto de Biologia Molecular do Paraná (IBMP), além de trabalho colaborativo com a empresa americana ChemBio Diagnostics;

(iii) e o IBMP produziu um teste, mediante parceria com o Bio-Manguinhos/Fiocruz e o governo do Estado do Paraná.

Na consulta às páginas eletrônicas das 12 empresas privadas brasileiras, responsáveis pela fabricação de 25 (37%) testes diagnósticos, observou-se que todas possuíam experiência na área e realizaram parcerias com outras instituições, como universidades e centros de pesquisa.

Embora as empresas brasileiras (públicas e privadas) apresentem potencial para o desenvolvimento e a produção de testes diagnósticos, o Brasil tem capacidade limitada para a realização de testagem, fato que se observa também em relação à pandemia de covid-19, resultando em desigualdades no acesso aos testes (RAMOS *et al.*, 2020). Além disso, Temporão e Gadelha (2020) destacaram a dependência brasileira da importação de produtos para a saúde, dificultada especialmente pelas práticas protecionistas de alguns países. Em tempos de pandemia, a escassez mundial de insumos pode prejudicar o acesso aos bens necessários para diagnóstico e tratamento. Os autores apontaram a frágil capacidade produtiva e tecnológica do país, principalmente devido ao enfraquecimento da política do complexo econômico industrial da saúde nos últimos anos.

Tabela 2. Informações sobre os fabricantes de testes comerciais para o diagnóstico da infecção por vírus zika (ZIKV) no Brasil, 2016-2019

Nome do fabricante	País do fabricante	Total de testes	%
Dia.Pro Diagnostic Bioprobes S.R.L.	Itália	6	8,8
ECO Diagnóstica Ltda.	Brasil	5	7,4
Euroimmun AG	Alemanha	5	7,4
NovaTec Immundiagnostica GmbH	Alemanha	5	7,4
Vircell Microbiologists S.L.	Espanha	5	7,4
Mobius Life Science Indústria e Comércio de Produtos para Laboratórios Ltda.	Brasil	4	5,9
Fundação Oswaldo Cruz	Brasil	3	4,4
Beijing Genesee Biotech, Inc.	China	3	4,4
AdvaGen Biotech Ltda.	Brasil	3	4,4
Quibasa Química Básica Ltda.	Brasil	2	2,9
Bahiafarma	Brasil	2	2,9
Orangelife Comércio e Indústria Ltda.	Brasil	2	2,9
DiaSorin, Inc.	EUA	2	2,9
MBiolog Diagnósticos Ltda.	Brasil	2	2,9
Ebram Produtos Laboratoriais Ltda.	Brasil	2	2,9
SD Biosensor, Inc.	Coreia do Sul	2	2,9
Roche Diagnostics GmbH	Alemanha	2	2,9
Hangzhou Biotest Biotech Co., Ltd.	China	2	2,9
Biocan Diagnostics, Inc.	Canadá	1	1,5
Katal Biotecnologia Indústria e Comércio Ltda.	Brasil	1	1,5
Lumiquick Diagnostics, INC.	EUA	1	1,5
Wama Produtos para Laboratório Ltda.	Brasil	1	1,5
Diagnóstica Indústria e Comércio Ltda. - ME	Brasil	1	1,5
Symbiosis Diagnostica Ltda.	Brasil	1	1,5
REM Indústria e Comércio Ltda.	Brasil	1	1,5
Altona Diagnostics GmbH	Alemanha	1	1,5
Standard Diagnostic, Inc.	Coreia do Sul	1	1,5
Grifols Diagnostic Solutions, Inc.	EUA	1	1,5
Instituto de Biologia Molecular do Paraná	Brasil	1	1,5

Elaboração própria.

IV Características dos detentores de registro de testes diagnósticos de ZIKV

Foram identificadas 30 empresas detentoras de registro, concentradas na região Sudeste do país, algumas das quais já possuíam registros de testes para outras arboviroses, como DENV e CHIKV (LONGA; LEITE; CARVALHO, 2017).

As quatro empresas com maior número de testes registrados para ZIKV foram: DiaSorin Ltda., ECO Diagnóstica Ltda., Euroimmun Brasil Medicina Diagnóstica Ltda. e Virion Diagnóstica Ltda., cada uma detentora de cinco (7,4%) testes. No entanto, 13 (43%) empresas eram detentoras de apenas um teste cada (Tabela 3).

As empresas privadas detinham a maior parte dos produtos registrados no país (62/91%), sendo 37 (54%) testes registrados como produto importado. Ressalta-se que, com o passar dos anos, houve o aumento no número de produtos importados registrados (Tabela 3). É interessante notar que houve maior número de exigências da Anvisa para os testes importados do que para os nacionais em 2016, com redução desse número nos anos subsequentes, demonstrando adequação das empresas aos requisitos exigidos para a obtenção do registro.

Tabela 3. Informações sobre as empresas detentoras dos registros de testes comerciais para o diagnóstico da infecção por vírus zika (ZIKV) no Brasil, 2016-2019

Empresa detentora do registro	Total de testes	%
Euroimmun Brasil Medicina Diagnóstica Ltda.**	5	7,4
ECO Diagnóstica Ltda.*	5	7,4
Virion Diagnóstica Ltda.**	5	7,4
DiaSorin Ltda.**	5	7,4
Mobius Life Science Indústria e Comércio de Produtos para Laboratórios Ltda.*	4	5,9
Fundação Oswaldo Cruz*	3	4,4
ArgosLab Distribuidora de Produtos para Laboratórios Ltda.**	3	4,4
Bio Advance Diagnósticos Ltda.**	3	4,4
Goyazes Biotecnologia Ltda.**	3	4,4
Serion Brasil Importação e Distribuição de Produtos Diagnósticos Ltda.**	3	4,4
AdvaGen Biotech Ltda.*	3	4,4
Ebram Produtos Laboratoriais Ltda.*,**	3	4,4
Fundação Baiana de Pesq. Científica e Desenv. Tecnológico, Fornecimento e Distribuição de Medicamentos – Bahiafarma*	2	2,9
Orangelife Comércio e Indústria Ltda.*	2	2,9
Quibasa - Química Básica Ltda.*	2	2,9
MBiolog Diagnósticos Ltda.*	2	2,9
Roche Diagnóstica Brasil Ltda.**	2	2,9
Diagnóstica Indústria e Comércio Ltda. – ME*	1	1,5
Katal Biotecnologia Indústria e Comércio Ltda.*	1	1,5
Symbiosis Diagnostica Ltda.*	1	1,5
Veloz Importadora e Distribuidora Ltda. – EPP**	1	1,5
Wama Produtos para Laboratório Ltda.*	1	1,5
Alere S/A**	1	1,5
VR Medical Importadora e Distribuidora de Produtos Médicos Ltda.**	1	1,5
REM Indústria e Comércio Ltda.*	1	1,5
Descarpack Descartáveis do Brasil Ltda.**	1	1,5
Emergo Brazil Import Importação e Distribuição de Produtos Médicos Hospitalares Ltda.**	1	1,5
Grifols Brasil Ltda.**	1	1,5
Instituto de Biologia Molecular do Paraná*	1	1,5
MedLevensohn Comércio e Representações de Produtos Hospitalares Ltda.**	1	1,5

Fonte: Elaboração própria.

Notas: *Produto Nacional; **Produto Importado.

Considerações finais

A tomada de decisão regulatória durante uma emergência sanitária é complexa, muitas vezes necessitando de informações complementares para confirmá-la ou modificá-la. Nesse contexto, a recuperação de evidências científicas é um dos grandes desafios para a avaliação de tecnologias em saúde. A articulação internacional das autoridades reguladoras ganha destaque, especialmente para impulsionar a geração colaborativa de evidências a fim de melhorar a qualidade científica das avaliações. As agências reguladoras possuem um papel fundamental, unindo esforços com os sistemas de saúde e com a OMS no enfrentamento de ESP, uma vez que elas podem agilizar o acesso a novos meios diagnósticos e a outras tecnologias, inclusive terapêuticas, bem como avaliar e monitorar sua qualidade, segurança e efetividade.

No Brasil, o registro de testes comerciais para o diagnóstico da infecção por ZIKV realizou-se de acordo com a legislação sanitária e foi concedido durante dez anos. Não se utilizou o dispositivo da concessão de uso emergencial, estratégia para situações de ESP que inclui em seu escopo a necessidade de monitoramento e produção de informação. Na atual pandemia de covid-19, a Anvisa concedeu registro para os testes em situação emergencial, com validade menor do que a da forma tradicional.

No caso dos testes diagnósticos, o desempenho varia devido a distintos fatores, sendo importante monitorar seu desempenho no médio e longo prazos e nas distintas condições de uso. As informações sobre o desempenho dos testes registrados para ZIKV não estão disponíveis, em sua maioria, na página da Anvisa ou das empresas. Tendo em vista sua importância para os gestores e profissionais de saúde, sugere-se que estejam facilmente acessíveis, sendo que já houve significativa melhora no monitoramento dos testes diagnósticos com as experiências das epidemias de ZIKV e de covid-19.

No que tange aos desafios relacionados ao diagnóstico de ZIKV identificados pela OMS, verificou-se que houve aumento da capacidade de detecção da infecção no Brasil. Contudo, o monitoramento genômico desse vírus e estudos prospectivos da infecção ainda precisam ser mais bem trabalhados no país, por meio de investimento governamental e de parcerias com instituições nacionais e internacionais.

Ter profissionais em número suficiente e bem capacitados para analisar documentos e estudos apresentados pelos demandantes de registro, bem como possuir redes de laboratórios tecnologicamente adequadas, são desafios que diversos países, entre eles o Brasil, enfrentam para poderem ter agilidade nos momentos de emergência e, posteriormente, para monitorar todos os produtos em uso em seus territórios.

Como foi visto, a maioria dos testes registrados é importada. Esse dado aponta para a necessidade de o governo brasileiro investir na instalação de uma base tecnológica nacional, estimulando as empresas brasileiras a terem tecnologias próprias para produção de insumos e testes. Essa é uma ação estratégica voltada a diminuir a dependência do mercado internacional e aumentar o acesso ao diagnóstico de forma oportuna e sustentável em futuras emergências.

Referências

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA - ANVISA. *Relatório - 500 dias de ações da Anvisa no enfrentamento à Covid-19*. Janeiro de 2020 a Maio de 2021. Brasília-DF: Anvisa, 2021. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/centraisdeconteudo/publicacoes/gestao/relatorio-sobre-os-500-dias-de-acoes-da-anvisa-no-enfrentamento-a-covid-19>.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA - ANVISA. *Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) n. 36, de 26 de agosto de 2015*. Dispõe sobre a classificação de risco, os regimes de controle de notificação, cadastro e registro e os requisitos de rotulagem e instruções de uso de produtos para diagnóstico in vitro, inclusive seus instrumentos e dá outras providências. Disponível em: https://www.in.gov.br/materia/-/asset_publisher/Kujrw0TZC2Mb/content/id/32421597/doi-2015-08-27-resolucao-rdc-n-36-de-26-de-agosto-de-2015-32421440.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA - ANVISA. *Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) n. 348, de 17 de março de 2020*. Define os critérios e os procedimentos extraordinários e temporários para tratamento de petições de registro de medicamentos, produtos biológicos e produtos para diagnóstico in vitro e mudança pós-registro de medicamentos e produtos biológicos em virtude da emergência de saúde pública internacional decorrente do novo Coronavírus. Disponível em: http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/portaria/Resolucao%20n%C2%BA%20348-ANVISA.htm.

ANVISA junta-se a outras agências regulatórias para ações comuns contra o zika virus. *Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA, Assessoria de Comunicação, Brasília-DF, 04 jul. 2022a*. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2016/anvisa-junta-se-a-outras-agencias-regulatorias-para-acoes-comuns-contr-o-zika-virus>.

ANVISA prioriza análise de kits comerciais para diagnosticar Zika, Chikungunya e Dengue. *Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA, Assessoria de Comunicação, Brasília-DF, 04 jul. 2022b*. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2016/anvisa-prioriza-analise-de-kits-comerciais-para-diagnosticar-zika-chikungunya-e-dengue>.

ANVISA registra kits que ampliam acesso ao diagnóstico de Zika, Dengue e Chikungunya. *Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA, Assessoria de Comunicação, Brasília-DF, 04 jul. 2022c*. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2016/anvisa-registra-kits-que-ampliam-acesso-ao-diagnostico-de-zika-dengue-e-chikungunya>.

ANVISA registra novo teste rápido para Zika. *Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA, Assessoria de Comunicação, Brasília-DF, 04 jul. 2022d*. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2016/anvisa-registra-novo-teste-rapido-para-zika>.

ARRIETA, German *et al.* Evaluation of serological test of Zika in an endemic area of flavivirus in the Colombian Caribbean. *Ann Clin Microbiol Antimicrob.*, v. 18, 29, 2019. <https://doi.org/10.1186/s12941-019-0328-7>.

BANCO de dados traz informações de produtos para saúde. *Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA, Assessoria de Comunicação, Brasília-DF, 01 jul. 2022*. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2020/banco-de-dados-traz-informacoes-de-produtos-para-saude>.

BRASIL. *Lei n. 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. Disponível em: http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/LEIS/L6360.htm.

CASTRO, Regina. Fiocruz obtém registro para teste que detecta infecção por zika, dengue e chikungunya. *Rede Dengue, Zika e Chikungunya, Fundação Oswaldo Cruz - Fiocruz, Rio de Janeiro, 21 dez. 2016*. Disponível em: <https://rededengue.fiocruz.br/component/content/article?id=555:fiocruz-obtem-registro-para-primeiro-teste-no-pais-que-detecta-infeccao-por-zika-dengue-e-chikungunya>.

CHARREL, Rémi N. *et al.* Background review for diagnostic test development for Zika virus infection. *Bulletin of the World Health Organization*, v. 94, p. 574-584D, 2016. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4969995/pdf/BLT.16.171207.pdf>. <http://dx.doi.org/10.2471/BLT.16.171207>.

COMISSÃO DE EPIDEMIOLOGIA DA ABRASCO. Zika vírus: desafios da saúde pública no Brasil. *Rev. bras. epidemiol.*, v. 19, n. 2, p. 225-228, 2016. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rbepid/a/vjzxGCBd3Ysv5nV6g5KPLPj/?lang=pt>. ISSN 1980-5497. <https://doi.org/10.1590/1980-5497201600020001>.

CORMAN, Victor M. *et al.* Assay optimization for molecular detection of Zika virus. *Bull World Health Organ.*, v. 94, n. 12, p. 880-892, 2016. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5153932/pdf/BLT.16.175950.pdf>. <https://doi.org/10.2471/BLT.16.175950>.

COVID-19: disponível lista de produtos para diagnóstico. *Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA, Assessoria de Comunicação, Brasília-DF, 01 jul. 2022*. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2020/covid-19-disponivel-lista-de-produtos-para-diagnostico>.

DUARTE, Elisete; GARCIA, Leila Posenato. Pesquisa e desenvolvimento para o enfrentamento da epidemia pelo vírus Zika e suas complicações. *Epidemiol Serv Saúde*, n. 25, n. 2, p. 231-232, 2016. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/ress/a/gZWfcNkFt8j3cTwKYCGYsnq/?lang=pt>. <https://doi.org/10.5123/S1679-49742016000200001>.

FDA authorizes marketing of first diagnostic test for detecting Zika virus antibodies; 2019. U.S. Food & Drug, May 23 2019. Disponível em: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-authorizes-marketing-first-diagnostic-test-detecting-zika-virus-antibodies>.

FIGUEIREDO, Claudia P. et al. Zika virus replicates in adult human brain tissue and impairs synapses and memory in mice. *Nature Communications*, n. 10, 3890, 2019. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41467-019-11866-7>. <https://doi.org/10.1038/s41467-019-11866-7>.

FIORAVANTI, Carlos. O desafio de diagnosticar a zika. 2019. *Revista Pesquisa FAPESP*, ed. 285, nov. 2019. Disponível em: <https://revistapesquisa.fapesp.br/o-desafio-de-diagnosticar-a-zika/>.

FREITAS, Paula de Souza Silva et al. O surto de Zika vírus: produção científica após declaração de emergência nacional em Saúde Pública. *Arch Health Invest* [online], v. 7, n. 1, p. 12-16, 2018. Disponível em: <https://archhealthinvestigation.com.br/ArchHI/article/view/2285/pdf>. <http://dx.doi.org/10.21270/archi.v7i1.2285>.

GARCIA, Leila Posenato. *Epidemia do vírus Zika e microcefalia no Brasil: emergência, evolução e enfrentamento*. Brasília-DF; Rio de Janeiro: Instituto de Pesquisa Econômica Aplicada – Ipea, 2018. (Texto para discussão; 2368). Disponível em: https://repositorio.ipea.gov.br/bitstream/11058/8282/1/td_2368.pdf.

GARCÍA, Mayra et al. A Zika Reference panel for molecular-based diagnostic devices as a US Food and Drug Administration response tool to a public health emergency. *The Journal of Molecular Diagnostics*, v. 21, n. 6, p. 1025-1033, Nov. 2019. Disponível em: <https://www.jmdjournal.org/action/showPdf?pii=S1525-1578%2819%2930347-2>. <https://doi.org/10.1016/j.jmoldx.2019.06.004>.

GONÇALVES, Adriana et al. Innovative and new approaches to laboratory diagnosis of zika and dengue: a meeting report. *The Journal of Infectious Diseases*, v. 217, n. 7, p. 1060-1068, 2018. Disponível em: <https://academic.oup.com/jid/article/217/7/1060/4774529>. <https://doi.org/10.1093/infdis/jix678>.

HENRIQUES, Cláudio Maierovitch Pessanha; DUARTE, Elisete; GARCIA, Leila Posenato. Desafios para o enfrentamento da epidemia de microcefalia. *Epidemiol Serv Saúde*, v. 25, n. 1, p. 7-10, 2016. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/ress/a/Vy4pwjS7QTZywnR76wGCXvC/?format=pdf&lang=pt>. <http://dx.doi.org/10.5123/s1679-49742016000100001>.

INSTITUTO NACIONAL DE CONTROLE DE QUALIDADE EM SAÚDE - INCQS. *Relatório de atividades 2013-2016*. Rio de Janeiro: Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde, Fiocruz, 2017. Disponível em: <https://www.incqs.fiocruz.br/images/stories/incqs/noticias/2017/eleicao-diretor/20170425-relatorio-web-final.pdf>.

KIKUTI, Mariana. *Validação de testes diagnósticos para Dengue, Zika e Chikungunya*. 2019. Tese (Doutorado) – Instituto de Saúde Coletiva, Universidade Federal da Bahia, Salvador, 2019.

KIT de diagnóstico para dengue recebe registro da Anvisa. *FIOCRUZ*, Rio de Janeiro, 25 out. 2019. Disponível em: <https://portal.fiocruz.br/noticia/kit-de-diagnostico-para-dengue-recebe-registro-da-anvisa#:~:text=O%20Instituto%20de%20Biologia%20Molecular,2%2C%203%20ou%204>.

LANDRY, Marie Louise; GEORGE, Kirsten St. Laboratory diagnosis of Zika virus infection. *Arch Pathol Lab Med*, v. 41, n. 1, p. 60–67, 2017. Disponível em: <https://meridian.allenpress.com/aplm/article/141/1/60/65749/Laboratory-Diagnosis-of-Zika-Virus-Infection>. <https://doi.org/10.5858/arpa.2016-0406-SA>.

LONGA, Leila Costa Duarte; LEITE, Leonardo Silva; CARVALHO, Melissa da Silva. Levantamento de cenários de proteções e pesquisa e desenvolvimento para zika referentes à diagnóstico, tratamento e prevenção. *Cad. Prospec.*, v. 10, n. 2, p. 273-284, 2017. Disponível em: <https://periodicos.ufba.br/index.php/nit/article/view/18191/18191>. <http://dx.doi.org/10.9771/cp.v10i2.18191>.

MALTA, Juliane Maria Alves Siqueira et al. Síndrome de Guillain-Barré e outras manifestações neurológicas possivelmente relacionadas à infecção pelo vírus Zika em municípios da Bahia, 2015. *Epidemiologia e Serviços de Saúde*, v. 26, n. 1, p. 9-18, 2017. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/ress/a/nbJBMK8wFWvZs3jcf3HrPCR/?lang=pt>. <https://doi.org/10.5123/S1679-49742017000100002>.

MARQUES, Claudia Diniz Lopes et al. Recomendações da Sociedade Brasileira de Reumatologia para diagnóstico e tratamento da febre chikungunya. Diagnóstico e situações especiais. *Rev. Bras. Reumatol.*, v. 57, n. S2, p. S421-S437, 2017. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0482500416301917?via%3Dihub>. <https://doi.org/10.1016/j.rbr.2017.05.004>.

MARTINS, Taina Machado. *Abordagem sobre os kits empregados no diagnóstico laboratorial da Zika nas diferentes metodologias: um estudo de revisão*. Trabalho de Conclusão de Curso (Residência Multiprofissional em Saúde na Área de Vigilância Sanitária). Rio de Janeiro: Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde, Fundação Oswaldo Cruz, 2018.

MINISTÉRIO DA SAÚDE - MS. *Acurácia dos testes diagnósticos registrados na Anvisa para a Covid-19*. Brasília-DF: MS, 2020. Disponível em: <https://portalarquivos.saude.gov.br/images/pdf/2020/Abril/29/Acuracia-Diagnosticos-COVID19.pdf>.

MLAKAR, Jernej *et al.* Zika virus associated with microcephaly. *N Engl J Med.*, v. 374, p. 951-958, 2016. Disponível em: <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1600651>. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1600651>.

MUNOZ-JORDAN, Jorge L. Diagnosis of Zika virus infections: challenges and opportunities. *The Journal of Infectious Diseases*, v. 216, n. 10, p. S951-S956, 2017. Disponível em: https://academic.oup.com/jid/article/216/suppl_10/S951/4753683. <https://doi.org/10.1093/infdis/jix502>.

NOVAES, Hillegonda Maria Dutilh; SOÁREZ, Patricia Coelho de. Avaliação de tecnologias em saúde: técnicas, práticas e políticas. In: COSTA, Laís Silveira; BAHIA, Ligia; GADELHA, Carlos Augusto Grabois (Orgs.). *Saúde, desenvolvimento e inovação*. Rio de Janeiro: CEPESC-IMS/UERJ-Fiocruz, 2015. p. 327-358.

NOVO prazo de análise de testes de *Aedes aegypti*. Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA, Assessoria de Comunicação, Brasília-DF, 07 dez. 2016. Disponível em: Novo prazo de análise de testes de *Aedes aegypti* - cosmetovigilancia - Anvisa.

OLIVEIRA, Jéssica Eduarda; PEREIRA Ricardo Aparecido. Diagnóstico de Zika vírus na gravidez: uma revisão integrativa da literatura. *Revista Mundi Saúde e Biológicas*, v. 3, n. 2, p. 1-31, 2018. Disponível em: <https://periodicos.ifpr.edu.br/index.php/MundiSB/article/view/472/291>. <http://dx.doi.org/10.21575/25254766msb2018vol3n2472>.

OLIVEIRA, Wanderson Kleber de. *Emergência de saúde pública de importância internacional: resposta brasileira à síndrome congênita associada à infecção pelo Zika vírus*, 2015 e 2016. 2017. Tese [Doutorado] - Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2017.

PETRAMALE, Clarice Alegre. Testes diagnósticos para a identificação do vírus SARS-CoV-2 e para o diagnóstico da COVID-19. Nota Técnica. Brasília-DF, 2020. Disponível em: https://www.conass.org.br/wp-content/uploads/2020/05/anexo_ci_229_20.pdf.

RAMOS, Dandara *et al.* COVID-19 – Reflexões acerca das desigualdades no acesso ao diagnóstico. Relatório Técnico. Rede CoVida – Ciência, Informação e Solidariedade, 2020. Disponível em https://redcovida.org/main-site-covida/wp-content/uploads/2020/04/texto_sintese-acesso-diagnostico_final.pdf.

SANTOS, Aline da Silva. *Avaliação de protocolo molecular em amostras alternativas e métodos sorológicos no diagnóstico laboratorial do Zika*. 2017. Dissertação (Mestrado) - Instituto Oswaldo Cruz, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, 2017.

SILVA, Antônia Letícia Pesenti e; SPALDING, Sílvia Maria. Vírus Zika - epidemiologia e diagnóstico laboratorial. *Revista Médica de Minas Gerais*, v. 28, e-193, p. 1-5, 2018. Disponível em: <https://rmmg.org/artigo/detalhes/2357>. <http://dx.doi.org/10.5935/2238-3182.20180074>.

SILVA, Severino Jefferson Ribeiro da; PARDEE, Keith; PENA, Lindomar. Loop-Mediated Isothermal Amplification (LAMP) for the diagnosis of Zika Virus: a review. *Viruses*, v. 12, n. 1, 19, 2020. Disponível em: <https://www.mdpi.com/1999-4915/12/1/19>. <https://doi.org/10.3390/v12010019>.

TEMPORÃO, José Gomes; GADELHA, Carlos Augusto Grabois. Tecnologia em saúde: Brasil não pode ficar de joelhos. Vulnerabilidade industrial escancara deficiências. *Folha de São Paulo*, Opinião, São Paulo, 19 abr. 2020.

VEROTTI, Mariana Pastorello *et al.* A ação do laboratório no enfrentamento da epidemia. In: MINISTÉRIO DA SAÚDE (MS). *Vírus Zika no Brasil: a resposta do SUS*. Brasília-DF: Ministério da Saúde; 2017. p. 101-107. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/virus_zika_brasil_resposta_sus.pdf.

VEROTTI, Mariana Pastorello *et al.* Avaliação da acurácia de testes diagnósticos sorológicos para o vírus Zika: uma síntese de evidências. *Comunicação em Ciências da Saúde*, Brasília-DF, v. 31, n. 1, p. 115-123, 2020a. Disponível em: https://www.arca.fiocruz.br/bitstream/handle/icict/44094/ve_Mariana_Verotti_etal.pdf?sequence=2&isAllowed=y.

VEROTTI, Mariana Pastorello *et al.* Testes diagnósticos para COVID-19 registrados na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). *Comunicação em Ciências da Saúde*, Brasília-DF, v. 31, [S. 1], p. 217-29, 2020b. Disponível em: https://www.arca.fiocruz.br/bitstream/handle/icict/44223/ve_Mariana_Verotti_etal_artigo.pdf?sequence=2&isAllowed=y.

VEROTTI, Mariana Pastorello. Avaliação da acurácia de testes diagnósticos sorológicos para o vírus Zika em pacientes com suspeita clínica de doença. In: II ENCONTRO DA REDAPTS - ATS PARA O SUS: EXPERIÊNCIAS E DESAFIOS PARA ANÁLISE ECONÔMICA, 2., 2018, Brasília-DF. *Anais...* Brasília-DF: Fundação Oswaldo Cruz, 2018. Disponível em: https://www.arca.fiocruz.br/bitstream/handle/icict/38888/Mariana_Verotti_etal.pdf?sequence=2&isAllowed=y.

WAGGONER, Jesse J.; PINSKY, Benjamin A. Zika Virus: Diagnostics for an Emerging Pandemic Threat. *Journal of Clinical Microbiology*, v. 54, n. 4, p. 860–867, 2016. Disponível em: <https://journals.asm.org/doi/10.1128/JCM.00279-16>. <https://doi.org/10.1128/JCM.00279-16>.

WHO involvement in Zika R&D. *World Health Organization – WHO*, 08 Feb. 2016a. Disponível em: <https://www.who.int/news/item/08-02-2016-who-involvement-in-zika-r-d>.

WILDER-SMITH, Annelies *et al.* Epidemic arboviral diseases: priorities for research and public health. *Lancet Infect Dis.*, v. 17, n. 3, p. e101-e106, 2017. Disponível em: [https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099\(16\)30518-7/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099(16)30518-7/fulltext). [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(16\)30518-7](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(16)30518-7).

WORLD HEALTH ORGANIZATION - WHO. *Emergency Use Assessment and Listing Procedure (EUAL) for candidate in vitro diagnostics (IVDs) for use in the context of a public health emergency*. 2015. Disponível em: https://extranet.who.int/pqweb/sites/default/files/documents/EUAL-diagnostics_7July2015_MS.pdf.

WORLD HEALTH ORGANIZATION - WHO. Laboratory testing for Zika virus infection: interim guidance. *Interim guidance*, Geneve, 23 Mar. 2016b. WHO/ZIKV/LAB/16.1. Disponível em: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/204671/WHO_ZIKV_LAB_16.1_eng.pdf;jsessionid=6B8B5F5C2027B12A719CC2519592F9F6?sequence=1.

WORLD HEALTH ORGANIZATION - WHO. Recommendations for national SARS-CoV-2 testing strategies and diagnostic capacities. *Interim guidance*, Geneve, 25 June 2021. Disponível em: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/342002/WHO-2019-nCoV-lab-testing-2021.1-eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y>.

WORLD HEALTH ORGANIZATION – WHO; PAN AMERICAN HEALTH ORGANIZATION - PAHO. Zika virus (ZIKV) surveillance in the Americas: interim guidance for laboratory detection and diagnosis. 2016. Disponível em: <https://www.paho.org/hq/dmdocuments/2016/2015-cha-algorithm-detecting-zikv.pdf>.

ZANOTTO, Paolo Marinho de Andrade; LEITE, Luciana Cezar de Cerqueira. The challenges imposed by Dengue, Zika, and Chikungunya to Brazil. *Front Immunol.*, v. 28, n. 9, 1964, 2018. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.01964>.

ZARA, Ana Laura de Sene Amâncio *et al.* Estratégias de controle do *Aedes aegypti*: uma revisão. *Epidemiol Serv Saúde*, Brasília-DF, v. 25, n. 2, p. 391-404, abr./jun. 2016. Disponível em: <http://scielo.iec.gov.br/pdf/ess/v25n2/2237-9622-ess-25-02-00391.pdf> <https://doi.org/10.5123/s1679-49742016000200017>.

ZIKA Virus Response Updates from FDA. *U.S. Food & Drug*, [2017]. Disponível em: <https://www.fda.gov/emergency-preparedness-and-response/mcm-issues/zika-virus-response-updates-fda>.