

A participação da universidade na produção de testes diagnósticos moleculares do novo coronavírus no Brasil: resposta aos desafios sanitários

University participation in the production of molecular diagnostic tests for the novel coronavirus in Brazil: the response to health challenges

Participación universitaria en la producción de pruebas de diagnóstico molecular para el nuevo coronavirus en Brasil: respondiendo a los desafíos de salud

Renan Gonçalves Leonel da Silva ¹

Roger Chammas ¹

Guilherme Ary Plonski ²

Moises Goldbaum ¹

Luis Carlos de Souza Ferreira ³

Hillegonda Maria Dutilh Novaes ¹

doi: 10.1590/0102-311X00115520

“*Testar, testar, testar!*”

A epidemia pelo novo coronavírus, declarada em Wuhan, Província de Hubei, China, em 31 de dezembro de 2019, levou a ações imediatas e radicais, pelas instâncias responsáveis pela saúde pública internacional. Já no dia 12 de janeiro de 2020, foi feito o depósito de sequências do genoma viral na base de dados Global Initiative for Sharing All Influenza Data (GISAID) ¹ e tornou-se prioritário o desenvolvimento de testes diagnósticos para o vírus nas redes de centros de pesquisa e laboratórios públicos. A transmissão comunitária foi observada em vários países a partir de fevereiro, com rápida e progressiva disseminação para toda a Europa, América e África. A Organização Mundial da Saúde (OMS) declarou estado de pandemia no início de março. No Brasil, o primeiro caso foi notificado em 26 de fevereiro.

Com base na experiência colaborativa acumulada no diagnóstico de vírus respiratórios por meio da reação em cadeia da polimerase em tempo real (RT-qPCR), em epidemias anteriores como da SARS-CoV em 2003, foi definido e validado o processo para seu uso no rastreamento e confirmação diagnóstica do novo coronavírus (SARS-CoV-2) em secreções respiratórias, antes mesmo do acesso a isolados do vírus. A metodologia desenvolvida tornou-se o protocolo oficial da OMS ¹. Foram realizados inquéritos para avaliar a presença de *expertise* necessária para o diagnóstico molecular do SARS-CoV-2 em laboratórios especializados de 30 países do continente europeu, e em 29 de janeiro, 24 países estavam aptos a realizar o teste diagnóstico, mas relatavam dificuldades de acesso a insumos, controles positivos para a validação do teste e recursos humanos treinados e disponíveis ².

Atualmente, estão globalmente disponíveis diversos protocolos propostos por agências oficiais de saúde pública e empresas privadas para o diagnóstico da COVID-19. Eles se diferenciam pelos reagentes e genes detectados pelos testes, mas têm como base o mesmo protocolo, infraestrutura e insumos. O desenvolvimento em Biologia Molecular e sua aplicação nos testes de diagnóstico molecular permitiram a definição rápida de protocolos ³. No entanto, tal conhecimento não pôde garantir testes com sensibilidade e especificidade adequadas, com agilidade e quantidade necessárias. Ou seja, a recomendação do diretor da OMS e repetida por lideranças nacionais no início da pandemia, de testagem em massa das populações, era inatingível.

Isso gerou preocupação nos profissionais de saúde e, sobretudo, nas populações, em função do destaque dado pela mídia ao acesso aos testes moleculares, como ferramenta para o acompanhamento

¹ Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, Brasil.

² Instituto de Estudos Avançados, Universidade de São Paulo, São Paulo, Brasil.

³ Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade de São Paulo, São Paulo, Brasil.

Correspondência

H. M. D. Novaes
Faculdade de Medicina,
Universidade de São Paulo,
Av. Dr. Arnaldo 455, 2º andar,
São Paulo, SP
01246-903, Brasil.
hidutilh@usp.br



e controle da pandemia; e observou-se uma enorme pressão política sobre as autoridades sanitárias em relação à realização de testes moleculares em larga escala. Mesmo em países desenvolvidos e produtores de insumos para os testes, esse objetivo mostrava-se inalcançável e a comunidade de pesquisa em biologia molecular das universidades ^{4,5} apontava para a existência de recursos disponíveis que, no entanto, não conseguiam se articular com as instâncias de saúde pública para a realização de testes diagnósticos para a COVID-19, articulação esta que não acontece de forma simples e imediata.

Para se ter uma dimensão do desafio enfrentado pelo sistema de saúde brasileiro, o Ministério da Saúde divulgou em 5 de maio que havia uma “fila” de aproximadamente 93 mil casos suspeitos, com material biológico coletado, aguardando diagnóstico ⁶. Também no Brasil, a universidade poderia assumir um papel importante na redução desse retardo nos diagnósticos, pois houve importante investimento em Biologia Molecular por parte das agências financiadoras de pesquisa nas últimas décadas, na infraestrutura de equipamentos e recursos humanos capacitados aptos a assumir responsabilidades na realização de testes diagnósticos da COVID-19. Embora os desafios fossem enormes, essa poderia ser uma experiência inovadora do potencial da comunidade científica, como parte da sociedade civil, de responder a crises de saúde pública.

No presente estudo, propomos identificar e refletir, de forma sintética, sobre a rápida implantação de uma iniciativa da comunidade científica brasileira em Biologia Molecular dirigida para a realização de testes moleculares para o diagnóstico da COVID-19. Especificamente, e como exemplo, o texto aborda a Rede Universitária para o Diagnóstico da COVID-19, como resposta à demanda emergencial por produção e distribuição desses testes no Estado de São Paulo, epicentro da epidemia no país.

Rede Universitária para Diagnóstico da COVID-19

Notícias veiculadas no início de abril ^{6,7} anunciaram a criação, no dia 19 de março, de uma rede colaborativa entre universidades e institutos de pesquisa paulistas com o intuito de prover maior agilidade no desenvolvimento, produção e entrega de testes diagnósticos moleculares ao sistema de saúde no Estado de São Paulo. Naquele momento, existia uma “fila” que chegou a 25 mil materiais biológicos coletados aguardando diagnóstico. Inicialmente, a iniciativa mobilizou 17 unidades da Universidade de São Paulo (USP) nos diversos *campi* da capital e interior, fornecendo recursos humanos, equipamentos e insumos para a realização dos testes.

A rede foi oficializada no dia 2 de abril ⁸, com seis laboratórios credenciados para a realização dos testes de COVID-19 pelo Instituto Adolfo Lutz, o laboratório central (LACEN) de referência. Participaram dessa primeira configuração: o Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP; o Hospital das Clínicas e a Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da USP; o Laboratório de Patologia Clínica do Hospital de Clínicas da Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP); e o Hemocentro do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu da Universidade Estadual Paulista (UNESP). Em seguida, se ligaram à plataforma mais duas unidades da UNESP e três da USP.

Por decisão do Comitê de Crise do Novo Coronavírus do governo paulista, no dia 9 de abril a rede passou a ser coordenada pelo Instituto Butantan. Um dos objetivos dessa nova configuração foi enfrentar o problema da realização dos testes decorrente da limitada produção nacional e da competição intensa para a aquisição de insumos no mercado internacional. Atualmente, a rede é composta por laboratórios públicos, contando também com laboratórios privados, com a missão de otimizar a realização de testes para o diagnóstico da COVID-19.

No exercício da implantação da rede, desde o início verificou-se um problema relevante: os insumos utilizados para a realização de RT-qPCR em laboratórios de pesquisa não atendem aos critérios exigidos para a realização de testes clínicos. Havia, portanto, a necessidade de certificação específica desses laboratórios para realizar os testes, processo que demanda recursos, tempo e conhecimento especializado. A reorganização em tempo extremamente curto de uma plataforma preexistente, em Biologia Molecular, agora focada na resolução de um problema emergencial, mostrou-se bem-sucedida não apenas pela atuação dos pesquisadores, mas também pela implantação de ferramenta estratégica de ação de viabilização de política pública de saúde de enfrentamento de crise sanitária. O aspecto inovador nessa iniciativa foi ter como ponto de partida um problema dado, o atraso no diagnóstico do material coletado, que exigiu implementação concomitante e *a posteriori* do habitual.

Com base na observação sobre a experiência da rede universitária em São Paulo, ficou claro que, para que um processo translacional dessa natureza tenha sucesso, é fundamental que etapas essenciais estejam implantadas:

- (1) Plataforma de pesquisa biomédica universitária pautada na integração entre áreas das Ciências Biológicas e da Saúde, como a Bioquímica, Imunologia, Infectologia e Epidemiologia: o parque científico deve estar habilitado a receber e manipular material biológico adequadamente, atendendo aos padrões internacionais de qualidade e segurança;
- (2) Padronização e condições adequadas para a coleta do material nos serviços de saúde, com suporte logístico para o transporte do material dos pontos de coleta até os laboratórios: este processo deve garantir a entrega dos resultados em tempo hábil, de forma sustentada e precisa para os serviços de saúde;
- (3) Automação da extração do material genético e sua amplificação para testagem em RT-qPCR, assim como a padronização de processos de validação científica e clínica dos testes: estes são instrumentos fundamentais para dar eficácia e eficiência no monitoramento da evolução da infecção;
- (4) Consolidação material e de recursos humanos para a manutenção de um parque biotecnológico nacional permanente, e/ou melhoria das condições para acesso aos testes fornecidos pelo mercado internacional: implementar parcerias para produção e processos de compra de insumos com critérios orientados pelas necessidades e bom uso de recursos públicos;
- (5) Garantia de sustentabilidade econômica no desenho e implementação de medidas legais para amparar programas ou políticas (*policy*) públicas de desenvolvimento produtivo em saúde, com definições regulatórias claras: esta etapa, à jusante de um arranjo oriundo da comunidade de pesquisa e dos serviços de saúde, mobilizaria outros atores do chamado Complexo Econômico-Industrial da Saúde (CEIS) para prover continuidade ao acesso aos insumos necessários ao bom desenvolvimento deste sistema.

Essas etapas são importantes em todo o processo de translação de pesquisas e tecnologias em saúde, no entanto, na pandemia, a complexidade da articulação concomitante desses processos, necessários para que a demanda pelos testes de diagnóstico molecular pudesse ser atendida e ter o impacto clínico e epidemiológico desejado, segue sendo um desafio globalmente discutido não apenas no meio científico, mas também em círculos empresariais e políticos.

Essa experiência evidencia que agendas de governança provisória em ciência, tecnologia e saúde pública são possíveis mesmo em períodos de crise, e estão em franco desenvolvimento atualmente no Brasil e no mundo¹⁰. Experiências como a rede apresentada representam formas de ampliar o aprendizado, ganhar visibilidade e alcançar resultados no curto prazo, com impactos relevantes ainda que por um período determinado. Essa rede, bem como outras estabelecidas no país, devem ser acompanhadas, para se compreender se, nesse contexto, as alianças estabelecidas entre a universidade, a saúde pública e o setor privado serão mantidas e quais as suas implicações para as políticas públicas em ciência, tecnologia e inovação (CT&I) em saúde.

Conclusões e recomendações

Se por um lado a pandemia nos mostrou que não estávamos prontos para atender uma demanda massiva de testes moleculares em curtíssimo intervalo de tempo, por outro, mostrou-nos que diversos atores com formação e capacitação técnica para a entrega dos resultados necessários encontram-se presentes em universidades e hospitais, públicos ou privados, prontos para ações colaborativas de impacto na política de saúde. Os parques de equipamentos existentes nas universidades mostraram-se, por vezes, mais equipados do que aqueles disponíveis na estrutura pública de vigilância em saúde. A sinergia possibilitada pela organização de trabalhos em rede mostrou-se evidente, tanto pelos recursos humanos como pelo acesso a equipamentos. Para grupos com vocação em pesquisa acadêmica, a experiência foi positiva por mostrar a criticidade de adesão a aspectos regulatórios, centrados (i) no controle de qualidade de insumos e (ii) em segurança, quer do operador do teste laboratorial como da amostra testada e, por conseguinte, do paciente. Em um mês, a rede de diagnóstico estava apta a atingir a meta de 8 mil testes diários de RT-qPCR, o que permite apoiar propostas de ampliação dos testes para além dos hospitais.

Um gargalo para a operacionalização da rede foi a falta de insumos, *swabs* para a coleta propriamente dita, materiais plásticos e insumos de maior valor agregado, como as enzimas e sondas necessárias para a execução do teste molecular. Apesar do desenvolvimento da área de Biologia Molecular, temos uma excessiva dependência externa da aquisição dos insumos básicos para os testes moleculares. Essa dependência externa não é restrita ao Brasil, estendendo-se a todos os países da América Latina e Caribe.

A dependência de importações não se limita a não produção de insumos. Esse é um desafio debatido nacionalmente por pesquisadores interessados em caracterizar o CEIS, que tem, como uma de suas fragilidades mais evidentes, a desarticulação entre as dimensões econômicas e sociais no desenvolvimento em saúde ¹¹. Historicamente, esse arranjo foi estabelecido marcado pela baixa intensidade tecnológica da indústria brasileira como um todo, e na área da saúde, e impõe dificuldades para se garantir, no caso dos testes moleculares, a manutenção dos parques de equipamentos de precisão e de mão de obra qualificada. Apesar de tais deficiências, vemos que soluções no âmbito das inovações organizacionais podem racionalizar o uso de recursos em prol de iniciativas de maior impacto em CT&I em saúde.

Testes moleculares constituem elementos-chave para o monitoramento dessa e de futuras pandemias, e sua incorporação ao Sistema Único de Saúde (SUS) será fortemente demandada. A expansão da produção internacional dos diagnósticos moleculares, alavancada pela atual pandemia, impulsionará esse setor e, também, promoverá seu progresso técnico. Abre-se uma interessante oportunidade para se realizar, de forma sistemática, uma análise que permita acompanhar a evolução e identificar possíveis nichos para a expansão da capacidade nacional de produção de diagnósticos moleculares no país, resultando em novos desafios científico-tecnológicos e de inovação.

Colaboradores

R. G. L. Silva e H. M. D. Novaes contribuíram com a concepção, redação e revisão do artigo. R. Chammas, G. A. Plonski, M. Goldbaum e L. C. S. Ferreira contribuíram com a redação e revisão do artigo.

Informações adicionais

ORCID: Renan Gonçalves Leonel da Silva (0000-0001-9679-6389); Roger Chammas (0000-0003-0342-8726); Guilherme Ary Plonski (0000-0002-8949-4363); Moises Goldbaum (0000-0002-8049-7824); Luis Carlos de Souza Ferreira (0000-0002-4883-1693); Hillegonda Maria Dutilh Novaes (0000-0001-9849-0324).

Referências

1. Corman VM, Landt O, Kaiser M, Molenkamp R, Meijer A, Chu DKW, et al. Detection of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) by real-time RT-PCR. *Euro Surveill* 2020; 25:2000045.
2. Reusken CBEM, Broberg EK, Haagmans B, Meijer A, Corman VM, Papa A, et al. Laboratory readiness and response for novel coronavirus (2019-nCoV) in expert laboratories in 30 EU/EEA countries, January 2020. *Euro Surveill* 2020; 25:2000082.
3. Hong KH, Lee SW, Kim TS, Huh HJ, Lee J, Kim SY, et al. Guidelines for laboratory diagnosis of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in Korea. *Ann Lab Med* 2020; 40:351-60.
4. Maxmen A. Thousands of coronavirus tests are going unused in US labs. *Nature* 2020; 580:312-3.
5. Subbaraman N. Coronavirus tests: researchers chase new diagnostics to fight the pandemic. *Nature* 2020; [Online ahead of print].
6. André N. Dos mais de 46 milhões de testes prometidos por Teich, só 11% são distribuídos. *CNN Brasil* 2020; 6 mai. <https://www.cnnbrasil.com.br/nacional/2020/05/06/dos-mais-de-46-milhoes-de-testes-prometidos-por-teich-so-11-sao-distribuidos>.
7. Julião A, Ziegler MF. Laboratórios da USP, Unicamp e Unesp integram plataforma de testes para COVID-19. Agência FAPESP 2020; 9 abr. <http://agencia.fapesp.br/laboratorios-da-usp-unicamp-e-unesp-integram-plataforma-de-testes-para-covid-19/32924/>.
8. Arrudas M. Rede USP para o Diagnóstico da Covid-19 (RUDIC). Agência USP de Inovação 2020; 4 abr. <http://www.inovacao.usp.br/rede-usp-para-o-diagnostico-da-covid-19-rudic/>.
9. Ministério da Saúde. Guia de vigilância epidemiológica: Emergência de Saúde Pública de Importância Nacional pela doença pelo coronavírus 2019. Vigilância integrada de síndromes respiratórias agudas da doença pelo coronavírus 2019, influenza e outros vírus respiratórios. Brasília: Ministério da Saúde; 2020. <https://www.saude.gov.br/images/pdf/2020/April/06/GuiaDeVigiEp-final.pdf>.
10. Kuhlmann S, Stegmaier P, Konrad K. The tentative governance of emerging science and technology: a conceptual introduction. *Res Policy* 2019; 48:1091-7.
11. Gadelha CAG, Gadelha P, Noronha JC, Pereira TR, organizadores. *Brasil Saúde Amanhã: complexo econômico industrial da saúde*. Rio de Janeiro: Editora Fiocruz; 2017.

Recebido em 07/Mai/2020

Versão final reapresentada em 03/Jun/2020

Aprovado em 04/Jun/2020