



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
“JÚLIO DE MESQUITA FILHO”
FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS
Curso de Graduação em Farmácia-Bioquímica

HALANE JAQUELINE RITA IWASSA

**USO DE PLASMA CONVALESCENTE COMO UMA OPÇÃO
TERAPÊUTICA NO TRATAMENTO DA COVID-19**

Araraquara, SP

2023

HALANE JAQUELINE RITA IWASSA

**USO DE PLASMA CONVALESCENTE COMO UMA OPÇÃO
TERAPÊUTICA NO TRATAMENTO DA COVID-19**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Graduação em Farmácia-Bioquímica da Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Araraquara, da Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, para obtenção do grau de Farmacêutica Bioquímica.

Orientadora: Profa. Dra. Amanda Martins Baviera

Coorientadora: Ma. Rosecler Inácia de Paula Ferreira

Araraquara, SP

2023

-
- I398u** Iwassa, Halane Jaqueline Rita.
Uso de plasma convalescente como uma opção terapêutica no tratamento da COVID-19 / Halane Jaqueline Rita Iwassa. – Araraquara, 2023.
33 f. : il.
- Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação: Farmácia Bioquímica). Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho". Faculdade de Ciências Farmacêuticas.
- Orientadora: Amanda Martins Baviera.
Coorientadora: Rosecler Inácia de Paula Ferreira.
1. Plasma convalescente. 2. COVID-19. 3. SARS-CoV-2. 4. Terapia. 5. Hemocomponente. I. Baviera, Amanda Martins, orient. II. Ferreira, Rosecler Inácia de Paula, coorient. III. Título.

Agradecimentos

Agradeço a minha família, em especial aos meus pais, Benedito e Alda, pelo amor, apoio e suporte durante todo o período da Graduação. Aos meus irmãos e sobrinhos, que apesar da distância sempre me incentivaram e se fizeram presentes.

Ao meu companheiro e esposo, Kaio, que sempre foi acima de tudo meu ombro amigo, por ter aguentado e me dado força em momentos de ansiedade e medo e que mesmo a quilômetros de distância, nunca desistiu de nós. Obrigada por toda cumplicidade e carinho.

Às minhas amigas e companheiras de curso, por todo suporte, companheirismo e ajuda durante os momentos de desespero e alegrias nessa fase tão importante das nossas vidas.

Às minhas companheiras de apartamento que se tornaram minha família durante esse período, me ajudando a não só dividir as contas, mas a dividir experiências e aprendizados.

À professora e orientadora Dra. Amanda Baviera, agradeço pelo acolhimento, paciência e todos os ensinamentos e conhecimentos que foram essenciais para a minha formação e para a conclusão deste trabalho.

À minha coorientadora, farmacêutica e grande amiga Rosecler, que sempre com muita paciência me auxiliou durante todo período de estágio nesse maravilhoso mundo da Imuno-hematologia. Agradeço pelo incentivo e dedicação durante esse processo de escrita.

À toda a equipe do Hemonúcleo Regional de Araraquara pelos momentos vividos e por terem me acolhido durante o período de estágio.

Por fim, agradeço a todos os professores e servidores da Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Araraquara que contribuíram direta e indiretamente para a minha formação.

Resumo

A COVID-19 é uma doença respiratória infecciosa que tem como agente etiológico o coronavírus SARS-CoV-2. Identificada pela primeira vez em dezembro de 2019, a doença se espalhou rapidamente por todo o mundo, tornando-se uma pandemia mundial em março de 2020. Os sintomas da doença variam de leves a graves, e incluem febre, tosse, falta de ar, dores musculares, entre outros. Inicialmente, não haviam opções disponíveis para o tratamento da COVID-19; o desenvolvimento de terapias eficazes para a doença é um desafio contínuo, e diversos tratamentos foram propostos e estudados. Neste contexto, uma das terapias propostas foi a utilização de plasma convalescente. Assim, o objetivo deste trabalho de conclusão de curso de graduação foi realizar uma revisão da literatura para abordar as evidências acerca da utilização terapêutica do plasma convalescente para o tratamento da COVID-19. Para alcançar esse objetivo, foram realizadas buscas em bases de dados de trabalhos científicos, incluindo Google Acadêmico, PubMed, SciELO e Scopus. Os estudos reunidos neste trabalho indicam que o plasma convalescente, quando administrado precocemente aos pacientes infectados com SARS-CoV-2, tem potencial de reduzir a mortalidade e a progressão da doença, embora a eficácia do tratamento ainda seja incerta devido a inconsistências e vieses apresentados em alguns estudos. Conclui-se que o plasma convalescente pode ser uma opção terapêutica promissora, porém outros estudos sobre o tema devem ser conduzidos de forma controlada para que não haja divergência entre os métodos.

Palavras-chave: plasma convalescente; COVID-19; SARS-CoV-2; terapia; hemocomponente.

Abstract

COVID-19 is an infectious respiratory disease whose etiological agent is the SARS-CoV-2 coronavirus. First identified in December 2019, the disease has spread rapidly across the world, becoming a worldwide pandemic in March 2020. Symptoms of the disease range from mild to severe, and include fever, cough, shortness of breath, muscle aches, among others. Initially, there were no options available for treating COVID-19; the development of effective therapies for the disease is an ongoing challenge, and several treatments have been proposed and studied. In this context, one of the proposed therapies was the use of convalescent plasma. Thus, the objective of this conclusion study of graduation course was to perform a literature review to address the evidence about the therapeutic use of convalescent plasma for the treatment of COVID-19. To achieve this objective, searches were carried out in databases of scientific studies, including Google Scholar, PubMed, SciELO and Scopus. The findings gathered in this study indicate that convalescent plasma, when administered early to patients infected with SARS-CoV-2, has the potential to reduce the mortality and the disease progression, although the effectiveness of the treatment is still uncertain due to inconsistencies and biases presented in some studies. It is concluded that the convalescent plasma can be a promising therapeutic option, but other studies about this therapeutic option must be conducted in a controlled manner so that there is no divergence between the methods.

Keywords: convalescent plasma; COVID-19; SARS-CoV-2; therapy; blood component.

Lista de Figuras

Figura 1 - Representação esquemática da estrutura viral do SARS-CoV-2 13

Figura 2 - Esquema de obtenção do plasma convalescente e uso23

Lista de Tabelas

Tabela 1 - Uso da terapia com plasma convalescente durante surtos de doenças .. 16

Lista de Abreviaturas e Siglas

BRN: *Blood Regulators Network*

COVID-19: *Coronavirus Disease 2019*

EBOV: Vírus Ebola

FDA: *Food And Drug Administration*

HBV: Vírus da Hepatite B

HIV: Vírus da Imunodeficiência Humana

HN: Hemonúcleo Regional de Araraquara

MERS: *Middle East Respiratory Syndrome*

MS: Ministério da Saúde

NAT: *Nucleic Acid Amplification Technology*

OMS: Organização Mundial da Saúde

OPAS: Organização Pan-Americana da Saúde

PCR: *Polymerase Chain Reaction*

PFC: Plasma Fresco Congelado

SARS-CoV-2: *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2*

TRALI: *Transfusion Related Acute Lung Injury*

VISA: Vigilância Sanitária

Sumário

1	INTRODUÇÃO.....	8
2	OBJETIVOS	10
3	METODOLOGIA.....	10
4	DESENVOLVIMENTO LITERÁRIO.....	11
4.1	Pandemia de COVID-19	11
4.1.1	SARS-CoV-2 e a doença.....	12
4.1.2	Caminho para o tratamento.....	14
4.2	Breve contexto histórico do plasma convalescente	14
4.2.1	Imunização passiva	16
4.2.2	Recomendação terapêutica.....	17
4.3	Iniciativas para implantação da terapia.....	18
4.3.1	Orientações e normas	19
4.3.2	Recrutamento e elegibilidade de doadores	20
4.3.3	Coleta e processamento do plasma	21
4.3.4	Administração da terapia e elegibilidade de pacientes.....	22
4.4	Uso terapêutico do plasma convalescente	24
4.4.1	Uso do plasma convalescente frente à COVID-19	25
5	CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	28
	REFERÊNCIAS.....	29

1 INTRODUÇÃO

Em dezembro de 2019, foram relatados os primeiros casos de pneumonia de causa desconhecida, em Wuhan, na China, atraindo a atenção mundial. Através do sequenciamento do genoma de amostras desses pacientes, um coronavírus anteriormente desconhecido foi identificado, sendo nomeado SARS-CoV-2. Em 11 de março de 2020 a COVID-19, doença infecciosa causada por um novo coronavírus, foi declarada como uma pandemia pela Organização Mundial da Saúde. (ZHU *et al.*, 2020)

Os coronavírus pertencem à família *Coronaviridae* e à subfamília *Orthocoronavirinae*. Recebe a nomenclatura de coronavírus por causa da proteína *spike* que se projeta em sua superfície, aparecendo coroada quando visualizada sob um microscópio eletrônico. Trata-se de um vírus envelopado, com genoma composto por RNA de fita simples e estrutura viral composta por proteínas estruturais, como proteína *spike* (S), membrana (M), envelope (E) e nucleocapsídeo (N). (ASHOUR, 2020)

A infecção pode se espalhar de pessoa para pessoa através de gotículas em contato com o trato respiratório e através do contato direto ou indireto com membranas mucosas dos olhos, boca ou nariz. Os principais sintomas da doença são febre, cansaço, tosse seca, dores musculares e falta de ar. Pacientes assintomáticos com COVID-19 durante o período de incubação podem transmitir efetivamente o vírus. (LI *et al.*, 2020)

Inicialmente, por se tratar de um novo vírus, não havia tratamentos comprovados e nem vacinas específicas. Diversas tentativas têm sido feitas para tratar pacientes gravemente enfermos, utilizando de modo *off-label* medicamentos já conhecidos. Portanto, as respostas humorais mediadas por anticorpos são uma ferramenta importante na prevenção ou tratamento de infecções virais. Em epidemias anteriores, a imunização passiva foi usada com sucesso para tratar infecções, especialmente em pacientes clinicamente comprometidos. (SELVI, 2020; TAMBURELLO; MARANDO, 2020)

No contexto da COVID-19, o uso de plasma convalescente tem sido investigado como uma possível terapia para pacientes infectados pelo vírus. Inicialmente, estudos conduzidos na China foram relatados e mostraram-se promissores. Desde então, diversos estudos vêm sendo conduzidos em todo o mundo para avaliar os benefícios da utilização terapêutica do plasma convalescente, bem como a sua eficácia e segurança. (BLOCH *et al.*, 2020)

Dada a importância da utilização do plasma convalescente, esta revisão explora o contexto histórico do seu uso em epidemias anteriores, bem como os estudos mais recentes sobre sua eficácia e segurança no tratamento da COVID-19.

2 OBJETIVOS

O objetivo deste trabalho foi realizar uma revisão bibliográfica acerca da utilização terapêutica do plasma convalescente na COVID-19 e as possíveis evidências da sua utilização, abordando aspectos gerais da nova doença e dados históricos quanto ao uso de plasma em outras epidemias.

3 METODOLOGIA

Para o desenvolvimento desse trabalho de conclusão de curso foi realizada uma revisão bibliográfica de caráter qualitativo e exploratório, utilizando as bases de dados eletrônicas para a pesquisa de artigos, sendo elas: Google Acadêmico (<https://scholar.google.com.br/>), PubMed (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>), Scopus (<https://www.scopus.com/>), SciELO (<https://www.scielo.br/>) e no Portal Regional de Dados da Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) (<https://bvsalud.org/>).

Como estratégia de busca na literatura, levou-se em consideração a utilização das seguintes palavras-chave: plasma convalescente, COVID-19, SARS-CoV-2, coronavírus, tratamento, terapia. Para a seleção dos artigos, não foi estabelecida restrição de data de publicação, mas foi dada a preferência por trabalhos mais atuais.

A revisão bibliográfica foi realizada seguindo as seguintes etapas: levantamento bibliográfico na literatura científica, leitura analítica, organização de uma linha de raciocínio, e redação do conteúdo.

4 DESENVOLVIMENTO LITERÁRIO

4.1 Pandemia de COVID-19

Em dezembro de 2019, a Organização Mundial da Saúde (OMS) foi comunicada da ocorrência de casos de pneumonia de origem desconhecida na cidade de Wuhan, na China. A partir do sequenciamento do genoma realizado em amostras de pacientes que apresentavam esse quadro, autoridades chinesas confirmaram a identificação de um novo tipo de coronavírus. (PAHO, 2021) O coronavírus é um patógeno que afeta sobretudo o sistema respiratório humano e já foram a princípio caracterizados como agentes de grande ameaça à saúde pública em surtos anteriores de síndrome respiratória aguda grave (SARS-CoV-1) e na síndrome respiratória do Oriente Médio (MERS-CoV). (ROTHAN; BYRAREDDY, 2020)

Devido a disseminação global, no dia 30 de janeiro de 2020, a OMS declarou o novo surto de coronavírus como uma Emergência de Saúde Pública de Importância Internacional (ESPII), com a proposta de interromper a propagação do vírus. Com a grande expansão da epidemia a nível internacional, no dia 11 de março de 2020, a OMS declarou a pandemia de COVID-19, doença causada pelo novo coronavírus SARS-CoV-2, obrigando países a tomarem medidas preventivas. (PAHO, 2021)

A notificação da doença COVID-19 no Brasil ocorreu em fevereiro de 2020, na capital do estado de São Paulo, e a primeira morte ocorreu em 17 de março de 2020. A partir desse momento, a doença se espalhou rapidamente e, em 20 de março de 2020, o Ministério da Saúde (MS) reconheceu a transmissão comunitária da Covid-19 em todo o território nacional. Mais de nove mil óbitos ocorreram apenas dois meses depois, sendo que esses óbitos foram confirmados por resultado positivo do teste de reação em cadeia da polimerase (PCR), o qual detecta o material genético de SARS-CoV-2 para estabelecer a presença do vírus. (FRANÇA *et al.*, 2020; OLIVEIRA *et al.*, 2020)

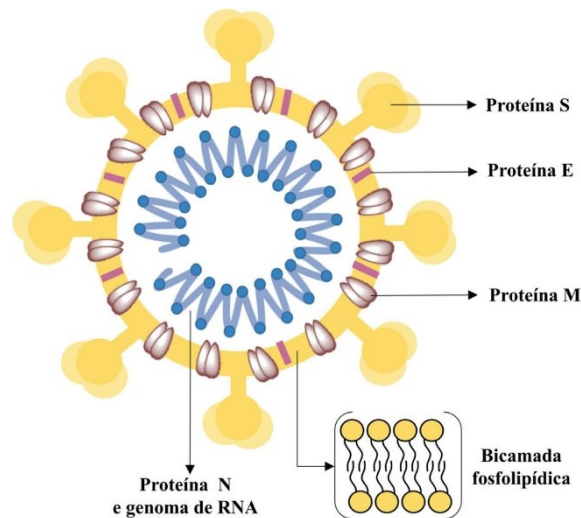
Diversas estratégias foram adotadas desde o início pelo MS para informar e comunicar a população brasileira, entre elas, a disponibilização de canais de atendimento, a publicação de boletins epidemiológicos diários e dos números de casos e óbitos confirmados, além da realização de entrevistas coletivas quase que diariamente, reforçando a situação epidemiológica e transparência na informação. Além disso, o MS sempre reforçou a importância das medidas de prevenção na transmissão do coronavírus, que são: lavagem das mãos com água e sabão ou higienização com álcool em gel 70%; cobrir o nariz e a boca ao espirrar ou tossir; distanciamento social; não compartilhamento de objetos de uso pessoal; importância da boa ventilação em ambientes fechados. Em abril de 2020, o MS passou a aconselhar o público a utilizar máscaras, como barreira na difusão do novo coronavírus. (OLIVEIRA *et al.*, 2020)

4.1.1 SARS-CoV-2 e a doença

O agente etiológico da COVID-19 é o coronavírus SARS-CoV-2, pertencente à família *Coronaviridae*, sendo reconhecido como o sétimo tipo coronavírus a contaminar humanos. Sua nomenclatura de “*Corona*” (do latim, coroa) se dá pela semelhança das suas espículas virais com uma coroa. Apresentam um diâmetro de 60 nm a 140 nm e são vírus envelopados, de RNA grande e de fita simples, conhecidos por possuírem um dos maiores genomas entre todos os vírus de RNA. (WIERSINGA *et al.*, 2020)

Os coronavírus são constituídos principalmente por quatro proteínas estruturais, como pode ser visto na Figura 1, e são elas: proteína *spike* (S), envelope lipídico (E), nucleocapsídeo (N) e membrana (M). O envelope lipídico e a membrana são essenciais para a montagem do vírus e a proteína *spike* é necessária para o reconhecimento da célula hospedeira, sendo ela a responsável pelas espículas na superfície viral. Por meio da interação do seu Domínio de Ligação ao Receptor (DLR), durante a infecção se ligam ao receptor do hospedeiro e liberam o genoma viral na célula. (WIERSINGA *et al.*, 2020)

Figura 1 - Representação esquemática da estrutura viral do SARS-CoV-2



Fonte: Lima *et al.*, 2020

Dados epidemiológicos sugerem que o modo mais comum de transmissão do coronavírus é através de gotículas expelidas durante o contato face a face ao falar, tossir ou espirrar. A exposição prolongada a uma pessoa infectada e a exposição mais curta a alguém sintomático (por exemplo, tosse) está associada a um maior risco de transmissão. Outros modos de transmissão podem ser aerossóis suspensos no ar ou contato com superfícies que contenham o vírus. (WIERSINGA *et al.*, 2020) Assim, entre as medidas de prevenção da transmissão do coronavírus está a higienização das mãos, vista como uma medida de alta eficácia e baixo custo. (OLIVEIRA *et al.*, 2020)

O pulmão é o principal alvo da infecção por SARS-CoV-2. O período de incubação é geralmente de 1 a 14 dias, e as pessoas infectadas desenvolvem sintomas entre 3 a 7 dias. O SARS-CoV-2 pode estar presente na garganta ou no nariz alguns dias antes do aparecimento dos sintomas. A propósito, a carga viral de pessoas assintomáticas pode corresponder a de pacientes sintomáticos, portanto, eles podem ser a fonte de infecção. Após o período de incubação, os pacientes podem desenvolver sintomas como febre, tosse e mal estar, e alguns indivíduos podem desenvolver sintomas gastrointestinais, como diarreia e vômitos. Idosos e indivíduos com condições médicas subjacentes podem desenvolver síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA), choque séptico, acidose metabólica e

coagulopatias, levando à falência de múltiplos órgãos e até à morte. (RAHMAN et al., 2021)

4.1.2 Caminho para o tratamento

Na maioria dos casos, a carga viral é reduzida pela resposta imune e as pessoas infectadas se recuperam sem intervenção terapêutica. No entanto, indivíduos com fatores de risco podem apresentar COVID-19 grave e necessitar de tratamento, o que não pode ser obtido com um único medicamento porque a COVID-19 é conhecida por ser uma doença bifásica (ou multifásica) que requer abordagens terapêuticas diferenciais. (KIM, 2022)

Diversos laboratórios e empresas começaram a desenvolver medicamentos para COVID-19 simultaneamente no início da pandemia, e a maior parte do desenvolvimento pode ser agrupada em 4 categorias: reposicionamento de fármacos, desenvolvimento de anticorpos monoclonais, terapia com plasma convalescente e desenvolvimento de novos medicamentos. (KIM, 2022)

Alguns países utilizaram estratégias de imunização passiva, como terapia com plasma convalescente, para tratar pacientes com infecção grave por SARS-CoV-2. O plasma convalescente provou sua eficácia na neutralização de vírus como SARS-CoV, MERS-CoV, Ebola e H1N1. Assim, nesta situação de pandemia de COVID-19, globalmente, a terapia com plasma convalescente tem sido explorada como uma linha de tratamento eficaz. (PIYUSH et al., 2020) A transfusão de plasma convalescente propõe-se a transferir anticorpos passivamente para o indivíduo até que o organismo afetado tenha tempo de estruturar sua própria resposta imune. (DE SANTIS *et al.*, 2021)

4.2 Breve contexto histórico do plasma convalescente

A terapia com produtos sanguíneos convalescentes no desenvolvimento de imunidade passiva vem sendo utilizada com sucesso no tratamento de doenças infecciosas desde a década de 1890, constituindo um grande marco na história da

medicina antes da introdução da terapia antimicrobiana na década de 1940. (SIMON, 2007)

Em meados de 1890, Behring e Kitasato utilizaram a soroterapia como terapia para a difteria e para o tétano, sendo uma opção eficaz no tratamento e prevenção da difteria, tornando-se uma estratégia terapêutica inovadora. A utilização de soro imunológico ganhou destaque em todo o mundo; em 1901, Behring tornou-se o primeiro cientista a receber um Prêmio Nobel de Fisiologia ou Medicina. (KAUFMANN, 2017) A terapia para o tratamento de doenças de origem bacteriana se fez com a utilização de soros oriundos de animais imunizados, ao passo que, para as doenças virais, houve a utilização de soros humanos convalescentes. A utilização de produtos sanguíneos convalescentes foi a chave para o tratamento de inúmeras doenças infecciosas no decorrer do século XX, sustentando o desenvolvimento de novas vacinas. (RIPOLL *et al.*, 2021)

A primeira utilização de produtos sanguíneos convalescentes como agentes terapêuticos foi relatada durante a pandemia de gripe espanhola (no período entre 1918 a 1920). Estudos realizados avaliaram a utilização de plasma convalescente em indivíduos infectados, demonstrando que houve diminuição da mortalidade dos pacientes tratados em relação aos não tratados. Além disso, notou-se que o uso dessa terapia em estágios iniciais da infecção forneceu melhores resultados clínicos, principalmente para aqueles que receberam durante os 4 dias iniciais da doença. (LUKE *et al.*, 2006)

Outras doenças virais, como poliomielite, sarampo e caxumba, também foram tratadas com soros convalescentes para a contenção dos surtos e, mais recentemente, foram utilizados durante epidemias virais, como Ebola, na influenza H1N1, MERS-CoV e também nos surtos de H5N1, apresentando eficácia. (CASADEVALL *et al.*, 2020; LUKE *et al.*, 2010) A tabela a seguir (Tabela 1) expressa a utilização da terapia com plasma convalescente durante diversos surtos de doenças e seus respectivos anos.

Tabela 1 - Uso da terapia com plasma convalescente durante surtos de doenças

Doença (epidemia/pandemia)	País	Ano
Difteria	Itália	1900
Sarampo	Itália	1906
Caxumba (epidemia)	EUA	1915
Poliomielite	EUA	1916
Sarampo (epidemia)	Túnis	1916
Influenza A (pandemia)	Espanha	1918
SARS1 (epidemia)	China	2002/2003
MERS (endêmico)	Oriente Médio	2012
Ebola (pandemia)	África Ocidental	2013
COVID-19 (pandemia)	China	2019

Fonte: adaptado de KUMAR, Saurabh *et al.*, 2022

Ainda que cada doença tenha características particulares, experiências anteriores com essa terapia contribuem na busca de alternativas terapêuticas para o enfrentamento de uma nova epidemia, como a COVID-19, visto que o plasma convalescente foi utilizado para tratar casos de coronavírus semelhantes, como SARS e MERS. (KUMAR *et al.*, 2022)

4.2.1 Imunização passiva

O plasma convalescente é a fração líquida do sangue, o qual foi coletado de indivíduos que se reestabeleceram de uma infecção, e pode ser utilizado como terapia em outros pacientes afetados pela mesma doença através dos anticorpos presentes nesse plasma, acelerando o processo de recuperação. (FDA, 2020)

A imunização passiva com plasma convalescente consiste na transferência de anticorpos pré-formados com a intenção de fornecer proteção imediata e potencial imunidade em pessoas infectadas, ao contrário da imunização ativa, tal como a vacinação, que requer um certo tempo para a indução de uma resposta imunológica. (CASADEVALL *et al.*, 2020)

Diversos produtos sanguíneos têm sido utilizados na obtenção de imunidade passiva adquirida artificialmente, tais como: sangue total convalescente, plasma ou soro convalescente, imunoglobulina humana agrupada, imunoglobulina de alto título e anticorpos monoclonais ou policlonais. O plasma convalescente tem sido objeto de grande destaque em epidemias e é atualmente a terapia de imunização passiva preferencial por alguns motivos, incluindo: grande volume de sangue coletado por sessão, chances de doações mais frequentes e ausência de impacto na hemoglobina do doador graças à reinfusão de suas hemácias, desde que a coleta seja realizada por aférese. (MARANO *et al.*, 2016)

A princípio, a imunização passiva é mais eficaz quando utilizada como profilaxia do que para tratamento de doenças. Seu uso como terapia é maximizado quando administrada logo após o início dos sintomas. A razão para a variação temporal não é bem esclarecida, porém, observa-se que nesse tipo de imunização o mecanismo de ação se deve à neutralização do inóculo inicial, que possivelmente é menor do que o da doença estabelecida de fato. (CASADEVALL *et al.*, 2020).

4.2.2 Recomendação terapêutica

Pouco tempo atrás, a *Blood Regulators Network* (BRN), uma rede de reguladores de sangue criada em 2006 pela Organização Mundial da Saúde (OMS), formada pelas principais autoridades reguladoras internacionais responsáveis pela regulamentação de sangue e produtos sanguíneos, divulgou um documento de posicionamento no qual considera o uso de plasma convalescente ou soro convalescente como uma intervenção e resposta ao surgimento de qualquer pandemia ocasionada por novos vírus emergentes, além de recomendar que os sistemas de saúde desenvolvam infraestruturas apropriadas para lidarem com essas questões. (WHO, 2017)

Nesse documento, a BRN cita a utilização de plasma convalescente como primeira escolha de tratamento quando vacinas eficazes e fármacos antivirais não estão disponíveis para o patógeno emergente, baseando-se em evidências de experiências anteriores relacionadas a imunização passiva, onde considera-se que a

aplicação de produtos sanguíneos convalescentes possam ser eficazes no tratamento e prevenção de doenças infecciosas. (WHO, 2017)

No entanto, as recomendações da BRN não foram seguidas no início da atual pandemia de COVID-19, não haviam programas de coleta de plasma convalescente organizados para auxiliar no combate de um novo patógeno viral emergente. Aos poucos, foram surgindo considerações regulatórias sobre a autorização da utilização e uso experimental de plasma convalescente para atender a emergência da COVID-19, bem como estudos e programas clínicos foram iniciados. (SELVI *et al.*, 2020)

Quanto ao início do uso clínico do plasma convalescente durante o aumento de casos de COVID-19, a Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS) listou algumas considerações a serem seguidas, enfatizando que, até o momento da sua divulgação, a segurança e eficácia do plasma convalescente no contexto da pandemia atual não eram comprovadas e que a coleta e o uso clínico desse produto deveriam seguir os princípios éticos, com um protocolo específico aprovado e condições adequadas de processamento e análise do plasma. Além disso, os resultados obtidos com a utilização do plasma convalescente, sendo eles positivos ou negativos, devem ser divulgados para a comunidade. (OPAS, 2020).

4.3 Iniciativas para implantação da terapia

Existem considerações científicas, operacionais e logísticas para a disponibilidade de se obter plasma em pacientes recuperados e convertê-lo em terapia. (BROWN; MCCULLOUGH, 2020) Para implantar a administração de plasma convalescente para COVID-19, segundo Casadevall (2020), algumas condições devem ser atendidas:

- (i) disponibilidade de uma população de doadores que se recuperaram da doença e podem doar soro convalescente; (ii) bancos de sangue para processar as doações de soro; (iii) disponibilidade de ensaios, incluindo ensaios sorológicos, para detectar SARS-CoV-2 no soro e ensaios virológicos para medir a neutralização viral; (iv) apoio laboratorial de virologia para a realização destes ensaios; (v) protocolos profiláticos e terapêuticos, que devem incluir idealmente ensaios clínicos randomizados para avaliar a eficácia de qualquer intervenção e medir as respostas

imunes; e (vi) conformidade regulamentar, incluindo a aprovação do conselho de revisão institucional, que pode variar dependendo da localização. Idealmente, o uso de soro convalescente envolveria múltiplos centros, seguem protocolos de controle randomizados e têm um único centro como corpo diretivo. (CASADEVALL *et al.*, 2020, p. 1547)

4.3.1 Orientações e normas

A princípio, as recomendações da OMS para o tratamento da COVID-19 se resumiam a prevenção, detecção de casos positivos com seu isolamento e medidas de suporte. Mas em um cenário onde o número de casos e óbitos cresce exponencialmente e não há nenhuma terapia disponível baseada em evidências, o uso do plasma convalescente obtido de pacientes que se recuperaram da infecção passou a ser abordado como uma opção de tratamento da doença. Utilizado em outras situações semelhantes, como na epidemia de SARS, na pandemia de H1N1, no tratamento do Ebola e da MERS, a utilização desse produto demonstrou uma diminuição significativa da mortalidade de pacientes, sem eventos adversos graves. (ABHH, 2020)

Diante desse cenário, a *Food and Drugs Administration* (FDA) aprovou a coleta e o uso de plasma convalescente no tratamento de pacientes críticos pela infecção por COVID-19. Em seguida, diversos locais em todo o mundo desenvolveram protocolos e ensaios clínicos para avaliar a segurança e a eficácia do plasma convalescente contra o SARS-CoV-2, além de simultaneamente, promover a distribuição e utilização desse plasma como terapia, cumprindo os regulamentos locais. (ABHH, 2020; DUARTE *et al.*, 2022)

No Brasil, através da publicação da nota técnica Nº 19/2020/SEI/GSTCO/DIRE1/ANVISA, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) divulgou os aspectos regulatórios para o início do uso de plasma de doador convalescente para o tratamento da COVID-19. Nessa nota, a ANVISA ratifica as orientações da FDA, reforçando que o plasma convalescente está sendo estudado para o tratamento da COVID-19, visto que, naquele momento, não havia nenhum recurso aprovado para esta doença e que haviam estudos sugerindo o potencial uso desse plasma. (ANVISA, 2020)

Além disso, o plasma convalescente no Brasil é considerado um hemocomponente. Dessa forma, ele é um produto biológico não passível de registro, segundo a Resolução da Diretoria Colegiada da ANVISA RDC nº 34, de 11 de junho de 2014. Assim, ficou estabelecido que, se a utilização pretendida desse produto for como um hemocomponente, não cabe submissão de estudo clínico para apreciação e aprovação prévia da ANVISA. Dessa forma, cabe ao profissional médico avaliar em uma situação de emergência, com risco iminente a vida do paciente, a utilização do plasma convalescente em caráter experimental, mediante o esclarecimento e o consentimento do paciente e familiares, em conformidade com as regras de produção e qualidade aplicadas em serviços de hemoterapia, além de seguir os requisitos de Boas Práticas de Serviços de Saúde e de Segurança do paciente. (ANVISA, 2020; ABHH, 2020)

4.3.2 Recrutamento e elegibilidade de doadores

Para a implantação de um programa de doação de plasma convalescente, o recrutamento de doadores que já tiveram a doença em questão e estão recuperados é um dos passos fundamentais nesse processo. Assim, a divulgação e a conscientização da população para a doação deve envolver diversas abordagens, incluindo a divulgação em redes sociais, rádio, televisão, reforçando que a doação de plasma segue o mesmo protocolo da doação de sangue. Cabe ressaltar que a doação de sangue é um ato altruísta e totalmente voluntário e que os candidatos recrutados concedem o consentimento informado para sua participação no programa, além de doar plasma ou sangue total apenas uma vez para esse fim. (NINA GARCIA; CUSSI CORONEL, 2020; DUARTE *et al.*, 2022)

Os critérios para a seleção e inclusão de doadores de plasma convalescente foram definidos através de estudos, e esses variam de acordo com os diferentes protocolos adotados em cada país. (SMID *et al.*, 2020; DUARTE *et al.*, 2022) Entre os critérios citados por esses autores, destacam-se:

- Idade entre 18 e 60 anos;
- Homens e mulheres não grávidas, sem histórico de gestações anteriores, incluindo abortos, com confirmação de infecção prévia através de evidências laboratoriais anteriores por SARS-CoV-2 (IgM, IgG ou RT-PCR);
- Intervalo de 14 a 28 dias após sintomas;
- Critérios de seleção padrão para doação de sangue de acordo com os requisitos e padrões locais (idade, peso, frequência de coleta, sinais vitais)
- Tipagem ABO e RhD para garantir compatibilidade com um possível receptor;
- Não reatividade para infecções transmitidas pela transfusão, incluindo vírus da imunodeficiência humana (HIV), vírus da hepatite B (HBV) e sífilis, ou infecções transmitidas localmente, como malária e doença de Chagas.

Na tentativa de diminuir o risco de lesão pulmonar aguda relacionada à transfusão (TRALI), reação transfusional caracterizada por síndrome respiratória, a pesquisa de anticorpos antileucocitários (anti-HLA e anti-HNA) é realizada em doadoras do gênero feminino, devendo o resultado obtido ser negativo. (CRUZ, 2021)

4.3.3 Coleta e processamento do plasma

A coleta de plasma convalescente deve ser realizada em centros de doação de sangue que estejam corretamente regularizados e certificados junto a Vigilância Sanitária (VISA), exercendo os requisitos técnicos e regulatórios definidos nas legislações vigentes, como requisitos necessários à seleção de doadores, triagem clínica, coleta, processamento, triagem laboratorial, armazenamento, testes pré-transfusoriais e transfusão, incluindo a condução de eventos adversos frente ao uso do produto sanguíneo.

O processo de coleta de sangue ou plasma deve ser realizado apenas em dispositivos e equipamentos devidamente aprovados, sob supervisão do profissional treinado pelos Serviços Nacionais de Sangue, obedecendo as medidas de biossegurança recomendadas. (SMID *et al.*, 2020; BRASIL, 2020)

Os títulos de anticorpos anti-SARS-CoV-2 devem ser determinados no plasma coletado de doadores sempre que possível, e os dados sugerem um título de

diluição ideal de pelo menos 1:160, no entanto um título de 1:80 pode ser considerado aceitável se uma unidade correspondente não estiver disponível. Na ausência de testes para anticorpos neutralizantes, as doações podem ser selecionadas com base na alta reatividade de testes sorológicos para anticorpos anti-SARS-CoV-2. (SELVI *et al.*, 2020; SMID *et al.*, 2020)

O volume recomendado de sangue total que deve ser coletado de um doador recuperado é em torno de 450 mL (considerando com anticoagulante) e no caso de plasmaférese, o volume deve ser de 600 mL (com o anticoagulante). Após a coleta, o sangue deve ser separado em seus componentes plasmáticos de acordo com procedimentos operacionais padrão estabelecidos, e as unidades resultantes devem ser devidamente rotuladas, para garantir a rastreabilidade do produto, além de indicar seu uso experimental e outras considerações, como a aplicação de testes moleculares (PCR ou NAT) com resultados negativos para o patógeno, se o plasma recebeu tratamento para redução de patógenos, ou se ele foi inativado ou é um produto de quarentena. (SMID *et al.*, 2020; OPAS, 2020)

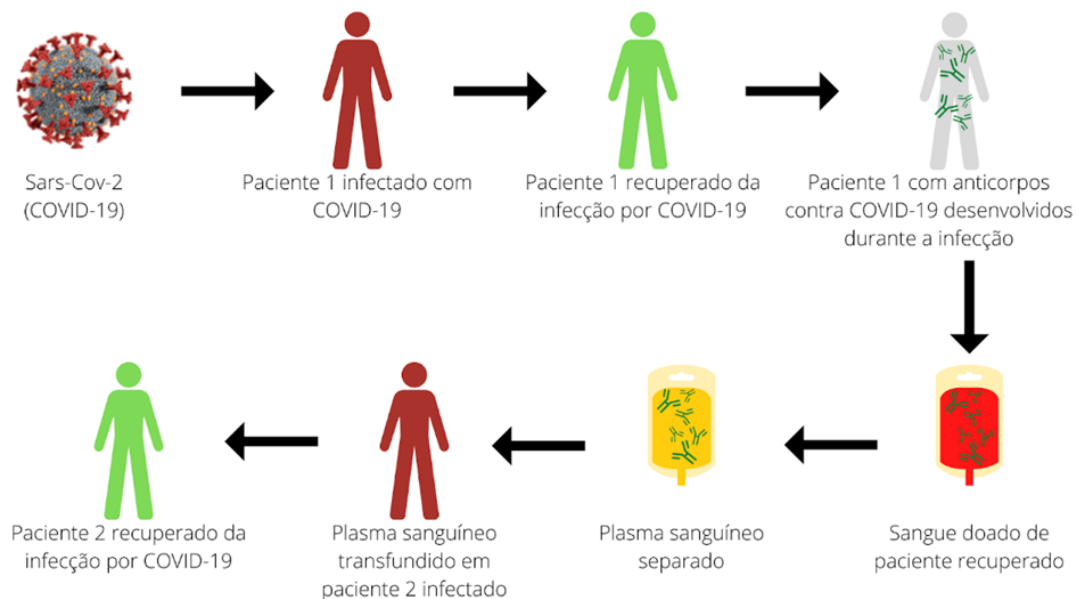
Quanto ao armazenamento, transporte e manuseio, devem ser similares aos métodos estabelecidos para a manipulação de outros produtos derivados do plasma, mas devem ser armazenados separadamente de outros hemocomponentes, para evidente distinção e identificação deste para uso experimental. Seu prazo de validade deve ser determinado de acordo com o protocolo seguido e a temperatura de armazenamento, que é de 1 ano na temperatura de -18 °C ou abaixo, e validade de 24 horas para o plasma descongelado a 2-6 °C. (OPAS, 2020)

4.3.4 Administração da terapia e elegibilidade de pacientes

Acredita-se que a administração precoce de plasma convalescente contendo anticorpos neutralizantes pode desempenhar um papel importante na eliminação da infecção pela inibição da entrada e replicação viral. Assim, quando um indivíduo infectado com COVID-19 se recupera da doença e doa sangue, surge o seguinte protocolo de tratamento de plasma convalescente (Figura 2), do qual é extraído o plasma contendo os anticorpos necessários. Depois que esse plasma é isolado, ele

é administrado ao paciente infectado para que ele se recupere. (PIYUSH *et al.*, 2020)

Figura 2 - Esquema de obtenção do plasma convalescente e uso



Fonte: adaptado de PIYUSH *et al.*, 2020

Pacientes com comorbidades, geralmente idosos, podem evoluir mais rapidamente para quadros graves da doença, com insuficiência respiratória grave, necessitando de cuidados intensivos na maioria dos casos. Portanto, de acordo com De Santis *et al.* (2021), a elegibilidade para terapia de plasma convalescente em pacientes com COVID-19 segue alguns dos seguintes requisitos:

- Pacientes imunossuprimidos (especialmente aqueles recebendo terapia com anticorpo monoclonal anti-CD20);
- Pacientes idosos (≥ 60 anos);
- Pacientes com comorbidades: diabetes mellitus, hipertensão, doença coronariana e obesidade;
- Administração do plasma convalescente até 72 horas antes da ocorrência de piora clínica;

O processo transfusional do plasma convalescente é realizado da mesma forma que o plasma fresco congelado (PFC), respeitando a compatibilidade ABO e atendendo aos padrões estabelecidos nacionalmente. A maioria dos estudos utilizou doses únicas de plasma convalescente, variando de 200 a 500 mL, infundidas em um ou mais dias. (DE SANTIS *et al.*, 2021)

4.4 Uso terapêutico do plasma convalescente

A terapia com plasma convalescente não é uma novidade para o tratamento de doenças infecciosas virais. No século 21, ocorreram duas epidemias associadas a alta letalidade: a epidemia de SARS-CoV-1 que se originou em Hong Kong em 2003 e a epidemia de MERS-CoV que se originou na Arábia Saudita em 2012. Em ambos os surtos, a alta mortalidade e a falta de terapia eficaz levaram ao uso de plasma convalescente. (RIPOLL *et al.*, 2021)

A maior pesquisa de plasma convalescente durante o surto de SARS-CoV-1 envolveu 80 pacientes com SARS em Hong Kong, na China. Cheng *et al.* (2005) relataram pela primeira vez o uso deste produto como um tratamento de emergência para conter o surto. Para avaliar a eficácia dessa terapia no tratamento, os pesquisadores dividiram os indivíduos em grupos de transfusão tardia e precoce, que receberam plasma convalescente por volta do dia 14 após o início dos sintomas. A comparação entre os grupos mostrou que o prognóstico do grupo precoce foi melhor, e a taxa de alta no 22º dia foi maior do que no grupo que recebeu o plasma convalescente após o 14º dia. Os dados obtidos sugerem que o plasma convalescente é um tratamento eficaz para a infecção por coronavírus, reduzindo o tempo de internação e a mortalidade e é consistente com a noção de que o uso ideal dessa terapia envolve administração precoce. (CHENG *et al.*, 2005)

O coronavírus da Síndrome Respiratória do Oriente Médio (MERS-CoV) foi inicialmente identificado em setembro de 2012, quando um paciente na Arábia Saudita com uma infecção respiratória aguda grave e insuficiência renal aguda morreu. Com base na experiência anterior de uso de plasma convalescente durante o surto de SARS-CoV-1, a imunoterapia passiva por meio da administração de anticorpos neutralizantes é uma ferramenta essencial na luta contra essa doença. (KUMAR *et al.*, 2022) Entretanto, os relatos iniciais e séries de casos na epidemia de MERS falharam em mostrar um benefício clínico para pacientes que foram

transfundidos com plasma convalescente contendo títulos de anticorpos neutralizantes não determinados. (RIPOLL *et al.*, 2021)

Um estudo realizado por Arabi *et al.* (2016) explorou a viabilidade de coletar plasma convalescente para tratamento de pacientes com MERS utilizando ensaios de anticorpos específicos (ELISA) em amostras de soro de 443 doadores de plasma em potencial. Dessas amostras, 196 eram de pacientes com infecção suspeita ou confirmada por MERS-CoV, 230 profissionais de saúde e 17 contatos domésticos expostos ao MERS-CoV. Das amostras testadas, apenas 12 tiveram resultados de ELISA reativos. Esses achados destacam um desafio no uso terapêutico do plasma convalescente, pois os sobreviventes que se recuperam de uma doença viral podem não desenvolver altos títulos de anticorpos neutralizantes. (ARABI *et al.*, 2016)

Da mesma forma, em 2013, a terapia com hemocomponentes convalescentes foi recomendada como uma abordagem terapêutica empírica para a infecção pelo vírus Ebola (EBOV) nas regiões da África Ocidental, dada a indisponibilidade de vacinas, medicamentos ou outros tratamentos específicos. (MARANO *et al.*, 2016) Em um pequeno estudo não randomizado conduzido em Serra Leoa, Sahr *et al.* (2017) avaliaram a eficácia do sangue total convalescente no tratamento de indivíduos com infecção por EBOV e mostraram que os pacientes tratados com sangue total convalescente tiveram tempos de sobrevida significativamente mais longos em comparação com os pacientes que receberam tratamento padrão. (SAHR *et al.*, 2017)

4.4.1 Uso do plasma convalescente frente à COVID-19

Com base no uso anterior de plasma convalescente durante epidemias e surtos causados por outros coronavírus e vírus emergentes, o tratamento com este produto foi iniciado durante os primeiros meses da pandemia como uma estratégia de curto prazo para conferir imunidade passiva imediata e controle da doença até tratamentos medicamentosos eficazes e direcionados serem descobertos. O plasma convalescente tem sido utilizado em vários países pois a administração passiva de anticorpos era a única terapia em potencial imediatamente disponível que poderia prevenir a infecção celular por SARS-CoV-2, bloqueando a replicação viral e tratando a doença COVID-19. (BLOCH *et al.*, 2020)

No estado de São Paulo, o Instituto Butantan desenvolveu um projeto piloto com as Prefeituras dos Municípios de Araraquara e de Santos, para iniciar o uso de plasma convalescente no tratamento de pacientes com COVID-19. Trabalhando com os Hemonúcleos, as cidades coletaram e processaram amostras de sangue de voluntários recuperados da doença, utilizando o plasma convalescente em pacientes maiores de 60 anos, imunossuprimidos e com comorbidades. (BUTANTAN, 2021)

Os estudos relatados até o momento indicam que o plasma convalescente foi coletado de doadores recuperados e infundido em pacientes com infecção por SARS-CoV-2 confirmada em laboratório. No entanto, outras características principais variaram amplamente entre os estudos disponíveis, incluindo características do doador e do produto, dose (volume e título de anticorpo neutralizante), momento da administração e características do receptor (por exemplo, gravidade da doença). (WOOD; ESTCOURT; MCQUILTEN, 2021)

Alguns anos após o início da pandemia, com vários relatos da aplicação de plasma convalescente no tratamento de pacientes infectados pelo SARS-CoV-2, os benefícios dessa abordagem ainda são questionáveis. Um estudo realizado por Klassen *et al.* (2021) avaliou o efeito do plasma convalescente na mortalidade de pacientes com COVID-19, mostrando que a transfusão precoce (até 3 dias após a internação) resultou em menor taxa de mortalidade. Sob outra perspectiva, existem limitações significativas do seu uso, como a falta de um método padrão de dosagem, a disponibilidade de doadores de plasma, efeitos adversos associados à transfusão. Dessa forma, vê-se que para a aprovação do plasma convalescente como potencial tratamento para a COVID-19, é necessário projetar ensaios clínicos randomizados, de boa qualidade e com poder estatístico adequado. (KLASSEN *et al.*, 2021; NIKMAN *et al.*, 2022)

Em um estudo publicado que avaliava a segurança do plasma convalescente, Joyner *et al.* (2020) relataram resultados de segurança de um programa de terapia nos Estados Unidos com plasma convalescente de uso compassivo em 5.000 adultos hospitalizados com COVID-19 grave ou com risco de vida. Resultados demonstraram que a frequência geral de eventos adversos associados à transfusão após 4 horas foi inferior a 1% ($n = 36$), certificando que o plasma convalescente é um tratamento seguro. (JOYNER *et al.*, 2020)

Nesse estudo que explorava a viabilidade da terapia de plasma, Duan *et al.*, (2020) compararam 10 pacientes graves que foram tratados com plasma convalescente a um grupo controle de 10 pacientes que não foram tratados com a mesma terapia, demonstrando que o grupo de pacientes que receberam a transfusão apresentaram melhores resultados clínicos, com melhora significativa dos sintomas. (DUAN *et al.*, 2020)

Em outro trabalho analisado, Beraud *et al.* (2022) confirmaram que o tratamento com plasma convalescente para a COVID-19 apresentava um perfil de segurança clinicamente aceitável para os pacientes, semelhantes ao das infusões de plasma padrão. (BERAUD *et al.*, 2022) Assim, essas evidências observadas durante epidemias anteriores e o perfil de segurança do tratamento levaram ao seu uso como uma opção de tratamento durante a atual pandemia.

Os estudos de Mohnle *et al.* (2022) e Beraud *et al.* (2022) identificaram inconsistências e vieses significativos na eficácia do uso de plasma convalescente, tornando difícil a comprovação de sua eficácia. As comparações entre os estudos foram impedidas devido as diferenças entre os desenhos, métodos, análises e práticas padrão. Assim, destacam que medidas mais rigorosas são necessárias para testar a eficácia do plasma convalescente em um conjunto de ensaios clínicos coordenados corretamente. Da mesma forma, um outro artigo de revisão que estudou 20 artigos refletiu que a eficácia da terapia plasma convalescente em pacientes com COVID-19 é incerta. (MOHNLE *et al.*, 2022; BERAUD *et al.*, 2022; PIECHOTTA *et al.*, 2021)

A transfusão de plasma é algo comum e diário em ambientes hospitalares e o que difere o plasma humano anti-SARS-CoV-2 de um plasma padrão é apenas a presença dos anticorpos neutralizantes. Os doadores atenderão a todos os critérios para doação de sangue com base nos regulamentos federais e estaduais para elegibilidade de doadores voluntários, e o sangue será coletado em locais autorizados. Portanto, no que se diz aos possíveis riscos associados ao uso da terapia de plasma convalescente, vários estudos demonstraram que a sua utilização é segura e os riscos não são diferentes daqueles do plasma padrão. (BLOCH *et al.*, 2020)

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A terapia com plasma convalescente desempenhou um papel importante como opção para o tratamento de doenças no passado, e com a COVID-19 não foi diferente. Diante de uma situação desafiadora e complexa, sem vacinas disponíveis ou qualquer outro tratamento que reduzisse a mortalidade de pacientes considerados de risco, a coleta e administração de plasma convalescente de indivíduos que se recuperaram da doença foi uma tentativa para tentar contornar essa crise.

O Hemonúcleo Regional de Araraquara (HN), vinculado à Unidade Auxiliar “Núcleo de Atendimento à Comunidade” (NAC) da Faculdade de Ciências Farmacêuticas da UNESP, em parceria com a Prefeitura de Araraquara e a Unimed de Araraquara, tiveram uma participação importante durante o projeto piloto desenvolvido pelo Instituto Butantan. Durante o meu período de estágio no HN, pude acompanhar o desenvolvimento de protocolos para captação, triagem, doação, obtenção, titulação de anticorpos, armazenamento e distribuição do plasma convalescente para o tratamento da COVID-19.

Nesse contexto, a implantação do programa de coleta de plasma convalescente em serviços de hemoterapia e a realização de estudos com pacientes após a transfusão foram importantes para poder compreender os protocolos estabelecidos e seus resultados. Há evidências de que a administração precoce de plasma convalescente é benéfica na redução da taxa de mortalidade e dos sintomas de pacientes.

No entanto, embora os resultados tenham sido favoráveis, alguns dos estudos apresentaram algumas limitações e variações quanto ao volume da dose e o título de anticorpo neutralizante, demonstrando a importância de conduzir os estudos de forma controlada para que não haja divergência entre os métodos.

REFERÊNCIAS

ABHH. Associação Brasileira de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular. **NOTA TÉCNICA: ABHH estimula o recrutamento de doadores de plasma convalescentes de covid-19, para possível utilização dessa terapia em pacientes graves acometidos pela doença.** São Paulo, 2020. Disponível em: <https://abhh.org.br/wp-content/uploads/2020/04/ABHH-nota-t%C3%A9cnica-plasma-convalescente-covid19-07042020.pdf>

ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **NOTA TÉCNICA Nº 19/2020/SEI/GSTCO/DIRE1/ANVISA:** Aspectos regulatórios do uso de plasma de doador convalescente para tratamento da Covid-19. 2020. Disponível em: http://www.mpggo.mp.br/portal/arquivos/2020/08/28/17_41_48_165_Nota_Te%C2%B4cnica_Anvisa_Uso_Plasma_Convalescente_COVID_19.cleaned.pdf

ARABI, Yaseen M. *et al.* Feasibility of using convalescent plasma immunotherapy for MERS-CoV infection, Saudi Arabia. **Emerging Infectious Diseases**, v. 22, n. 9, p. 1554, 2016.

ASHOUR, Hossam M. *et al.* Insights into the recent 2019 novel coronavirus (SARS-CoV-2) in light of past human coronavirus outbreaks. **Pathogens**, v. 9, n. 3, p. 186, 2020.

BERAUD, Mickael *et al.* Lessons learned from the use of convalescent plasma for the treatment of COVID-19 and specific considerations for immunocompromised patients. **Transfusion and Apheresis Science**, p. 103355, 2022.

BRASIL. Ministério da Saúde. **NOTA TÉCNICA Nº 21/2020-CGSH/DAET/SAES/MS:** Coleta e transfusão de plasma de convalescentes para uso experimental no tratamento de pacientes com COVID-19. 2020. Disponível em: http://www.hemorio.rj.gov.br/Html/PDF/Contigencia_hemoterapica/Nota%20T%C3%A9cnica%20n%C2%BA%2021%20-%202020%20CGSH-DAET-SAES-MS.pdf

BLOCH, Evan M. *et al.* Deployment of convalescent plasma for the prevention and treatment of COVID-19. **The Journal of Clinical Investigation**, v. 130, n. 6, p. 2757-2765, 2020.

BROWN, Bethany L.; MCCULLOUGH, Jeffrey. Treatment for emerging viruses: Convalescent plasma and COVID-19. **Transfusion and Apheresis Science**, v. 59, n. 3, p. 102790, 2020.

BUTANTAN. **Plasma convalescente será usado para tratar pacientes de Covid-19 em Araraquara e Santos.** 2021. Disponível em: <https://butantan.gov.br/noticias/plasma-convalescente-sera-usado-para-tratar-pacientes-de-covid-19-em-araraquara-e-santos>

CASADEVALL, Arturo *et al.* The convalescent sera option for containing COVID-19. **The Journal of Clinical Investigation**, v. 130, n. 4, p. 1545-1548, 2020.

CHENG, Y. et al. Use of convalescent plasma therapy in SARS patients in Hong Kong. **European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases**, v. 24, p. 44-46, 2005.

CRUZ, Mafalda Alexandra Feliz da. **Importância terapêutica dos hemocomponentes e hemoderivados**. Orientadora: Isabel Bettencourt Moreira da Silva. 2021. 70 f. Monografia (Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas) – Faculdade de Farmácia, Universidade de Lisboa, Portugal, 2021.

DE SANTIS, Gil Cunha et al. Suggested guidelines for convalescent plasma therapy for the treatment of COVID-19. **Hematology, Transfusion and Cell Therapy**, v. 43, p. 212-213, 2021.

DUAN, Kai et al. Effectiveness of convalescent plasma therapy in severe COVID-19 patients. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 117, n. 17, p. 9490-9496, 2020.

DUARTE, Gustavo de Carvalho *et al.* Development and implementation of a COVID-19 convalescent plasma program in a middle-income economy. **Hematology, Transfusion and Cell Therapy**, v. 44, p. 206-212, 2022.

FDA. FOOD AND DRUG ADMINISTRATION. Investigational covid-19 convalescent plasma-emergency INDs. **US Food and Drug Administration. USA: Food and Drug Administration**, 2020. Disponível em: <https://www.fda.gov/media/136470/download>

FRANÇA, Elisabeth Barboza *et al.* Óbitos por COVID-19 no Brasil: quantos e quais estamos identificando?. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, v. 23, 2020.

JOYNER, Michael J. et al. Early safety indicators of COVID-19 convalescent plasma in 5000 patients. **The Journal of Clinical Investigation**, v. 130, n. 9, p. 4791-4797, 2020.

KAUFMANN, Stefan HE. Remembering Emil von Behring: from tetanus treatment to antibody cooperation with phagocytes. **MBio**, v. 8, n. 1, p. e00117-17, 2017.

KIM, Seungtaek. COVID-19 Drug Development. **J Microbiol Biotechnol**. v. 32, n. 1, p. 1-5, 2022

KLASSEN, Stephen A. et al. The effect of convalescent plasma therapy on mortality among patients with COVID-19: systematic review and meta-analysis. In: **Mayo Clinic Proceedings**. Elsevier, p. 1262-1275, 2021.

KUMAR, Saurabh *et al.* Convalescent plasma: an evidence-based old therapy to treat novel coronavirus patients. **Biotechnology to Combat COVID-19**, p. 1-29, 2022.

LI, Heng et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): current status and future perspectives. **International Journal of Antimicrobial Agents**, v. 55, n. 5, p. 105951, 2020.

LIMA, Maria LSO et al. A química dos saneantes em tempos de COVID-19: você sabe como isso funciona?. **Química Nova**, v. 43, p. 668-678, 2020.

LUKE, Thomas C. et al. Meta-analysis: convalescent blood products for Spanish influenza pneumonia: a future H5N1 treatment?. **Annals of Internal Medicine**, v. 145, n. 8, p. 599-609, 2006.

LUKE, Thomas C. et al. Hark back: passive immunotherapy for influenza and other serious infections. **Critical Care Medicine**, v. 38, p. e66-e73, 2010.

MARANO, Giuseppe et al. Convalescent plasma: new evidence for an old therapeutic tool?. **Blood Transfusion**, v. 14, n. 2, p. 152, 2016.

MÖHNLE, Patrick et al. Emergency Use of Convalescent Plasma: Perception of the Regulatory Framework from a Clinical Perspective. **Transfusion Medicine and Hemotherapy**, v. 49, n. 2, p. 119-124, 2022.

NIKNAM, Zahra et al. Potential therapeutic options for COVID-19: an update on current evidence. **European Journal of Medical Research**, v. 27, p. 1-15, 2022.

NINA GARCIA, Nelson M.; CUSSI CORONEL, Guiselle Alejandra. Uso de plasma convalescente en pacientes con COVID-19. **Gac Med Bol**, Cochabamba, v. 43, n. 1, p. 80-85, agosto 2020.

OLIVEIRA, Wanderson Kleber de et al. Como o Brasil pode deter a COVID-19. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 29, 2020.

OPAS. Organização Pan-Americana de Saúde. **Considerações regulatórias sobre a autorização do uso do plasma convalescente (PC) para atender à emergência da COVID-19**. IRIS, PAHO, 2020. Disponível em: <https://iris.paho.org/handle/10665.2/52249>

PAHO. Organização Pan-Americana de Saúde. **Histórico da pandemia de COVID-19**. 2021. Disponível em: <https://www.paho.org/pt/covid19/historico-da-pandemia-covid-19>.

PIECHOTTA, Vanessa et al. Convalescent plasma or hyperimmune immunoglobulin for people with COVID-19: a living systematic review. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, n. 5, 2021.

PIYUSH, Ravikant et al. Convalescent plasma therapy: a promising coronavirus disease 2019 treatment strategy. **Open Biology**, v. 10, n. 9, p. 200174, 2020.

RAHMAN, Sayeeda et al. Epidemiology, pathogenesis, clinical presentations, diagnosis and treatment of COVID-19: a review of current evidence. **Expert Review of Clinical Pharmacology**, v. 14, n. 5, p. 601-621, 2021.

RIPOLL, Juan G. et al. Convalescent plasma for infectious diseases: historical framework and use in COVID-19. **Clinical Microbiology Newsletter**, v. 43, n. 4, p. 23-32, 2021.

ROTHAN, Hussin A.; BYRAREDDY, Siddappa N. The epidemiology and pathogenesis of coronavirus disease (COVID-19) outbreak. **Journal of Autoimmunity**, v. 109, p. 102433, 2020.

SAHR, F. et al. Evaluation of convalescent whole blood for treating Ebola Virus Disease in Freetown, Sierra Leone. **Journal of Infection**, v. 74, n. 3, p. 302-309, 2017.

SELVI, Valeria *et al.* Convalescent plasma: A challenging tool to treat COVID-19 patients - A lesson from the past and new perspectives. **BioMed Research International**, v. 2020, 2020.

SIMON, Jonathan. Emil Behring's medical culture: from disinfection to serotherapy. **Medical History**, v. 51, n. 2, p. 201-218, 2007.

SMID, W. Martin *et al.* Points to consider in the preparation and transfusion of COVID-19 convalescent plasma in low-and middle-income countries. **Africa Sanguine**, v. 22, n. 2, p. 5-7, 2020.

TAMBURELLO, Adriana; MARANDO, Marco. Immunoglobulins or convalescent plasma to tackle COVID-19: buying time to save lives—current situation and perspectives. **Swiss Medical Weekly**, v. 150, n. 1718, p. w20264-w20264, 2020.

WHO. World Health Organization. **Blood Regulators. Position Paper on Use of Convalescent Plasma, Serum of Immune Globuline Concentrates as an Element in Response to an Emerging Virus**. Geneva, Switzerland: WHO Blood Regulators Network, 2017.

WIERSINGA, W. Joost *et al.* Pathophysiology, transmission, diagnosis, and treatment of coronavirus disease 2019 (COVID-19): a review. **JAMA**, v. 324, n. 8, p. 782-793, 2020.

WOOD, Erica M.; ESTCOURT, Lise J.; MCQUILTEN, Zoe K. How should we use convalescent plasma therapies for the management of COVID-19?. **Blood**, v. 137, n. 12, p. 1573-1581, 2021.

ZHU, Na et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. **New England Journal of Medicine**, v. 382, p. 727-733, 2020.