

USO DE PLASMA DE PACIENTES RECUPERADOS NO TRATAMENTO DE COVID-19.

Revisão sistemática rápida

Esta revisão rápida (rapid review methodology) foi produzida por meio de uma ação colaborativa entre a Unidade de Avaliação de Tecnologias em Saúde do Hospital Alemão Oswaldo Cruz (UATS-HAOC) e o Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde do Hospital Sírio-Libanês (NATS-HSL).

Autores

- Jessica Yumi Matuoka – Pesquisadora, UATS-HAOC
- Flávia Cordeiro de Medeiros – Pesquisadora, UATS-HAOC
- Gabriela Vilela de Brito – Pesquisadora, UATS-HAOC
- Lays Pires Marra – Pesquisadora, UATS-HAOC
- Patrícia do Carmo Silva Parreira – Pesquisadora, UATS-HAOC
- Haliton Alves de Oliveira Junior – Coordenador, UATS-HAOC
- Ângela Maria Bagattini – Pesquisadora, NATS-HSL
- Daniela Vianna Pachito - Pesquisadora, NATS-HSL
- Rachel Riera – Coordenadora, NATS-HSL

Citar como: Matuoka JY, Medeiros FC, Brito GV, Marra LP, Parreira PCL, Oliveira Jr HA, Pachito DV, Bagattini AM, Riera R. Uso de plasma de pacientes recuperados no tratamento de COVID-19. Revisão sistemática rápida. Disponível em:

<https://oxfordbrazilebm.com/index.php/2020/04/15/plasma-de-pacientes-recuperados-no-tratamento-de-covid-19/>. Acessado em [acrescentar dia, mês e ano].

Potenciais conflitos de interesse: os autores declaram não haver conflito de interesse relacionado ao planejamento e à execução deste documento.

Agradecimentos: Os autores agradecem as duas instituições de origem por proporcionarem esta atividade colaborativa.

São Paulo, 14 de abril de 2020.

RESUMO

Contexto: Conforme classificação da OMS, a COVID-19 é uma pandemia de risco muito alto a nível global. Até o momento não existem terapias específicas para a doença, embora diferentes alternativas, incluindo o uso de plasma de pacientes recuperados, estejam em investigação. **Objetivos:** Identificar, avaliar sistematicamente e sumarizar as melhores evidências científicas disponíveis sobre a eficácia e a segurança do uso de plasma de pacientes recuperados para COVID-19. **Métodos:** Revisão sistemática rápida (*rapid review methodology*). **Resultados:** Após o processo de seleção, 38 estudos foram incluídos: 23 estudos com resultados e 15 estudos clínicos em andamento. Os estudos evidenciaram que o plasma de paciente recuperado para tratamento de SARS-CoV-2 resultou em redução de mortalidade, carga viral e tempo de internação hospitalar. Entretanto, estes estudos têm risco de viés moderado a alto e os estudos clínicos têm amostra pequena. Estes fatores contribuíram para que a certeza na evidência fosse muito baixa. **Conclusão:** Esta revisão sistemática rápida identificou 23 estudos com qualidade metodológica baixa a moderada, que avaliaram os efeitos da terapia com plasma de pacientes recuperados para COVID-19. Com base nos achados destes estudos, a eficácia e a segurança do plasma de pacientes recuperados em pacientes com COVID-19 ainda são incertas e seu uso de rotina, para esta situação, não pode ser recomendado, até que resultados de ensaios clínicos em andamento possam ser avaliados.

Palavras-chave: COVID-19; SARS-CoV-2; Coronavirus; Convalescent plasma; Plasma from recovered.

CONTEXTO

Em dezembro de 2019, foi notificado um cluster de indivíduos com pneumonia de origem desconhecida na região de Wuhan, na China. Por meio de análises moleculares, evidenciou-se que o agente patológico era um novo betacoronavírus, o *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2* (SARS-CoV-2), estruturalmente semelhante ao SARS-CoV (1–3).

O SARS-CoV-2 causa a doença do coronavírus 2019 (COVID-19). Sintomas iniciais incluem febre, tosse seca e fadiga, podendo evoluir para desconforto respiratório e Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo (SDRA) (2–4). Desde dezembro de 2019, o SARS-CoV-2 já foi responsável por mais de um milhão de infecções e centenas de milhares de óbitos (5).

Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), não existem evidências que embasem o uso de um tratamento específico. O manejo da doença é feito por meio da prevenção de contaminação, com isolamento social medidas de higiene; detecção precoce; monitoramento; e tratamento de suporte (6–8). Mais recentemente, diferentes tratamentos têm sido testados com finalidade curativa. Entretanto, dado o número de indivíduos acometidos, os recursos limitados e os potenciais impactos na sociedade, pesquisadores têm levantado a necessidade de investigar tratamentos passivos, como a infusão de plasma de doentes curados (9,10). Esta terapia apresentou resposta mais rápida e com um perfil de eventos adversos relativamente baixo, com base em experiências com outros tipos de infecções virais (10,11).

JUSTIFICATIVA

Considerando a necessidade de identificar um tratamento eficaz e seguro para COVID-19 e as crescentes discussões sobre o emprego do plasma de pacientes recuperados para o tratamento da doença, faz-se necessário avaliar as evidências diretas e indiretas disponíveis desta terapêutica.

Para informar cientificamente, e de modo imparcial, a tomada de decisão em saúde, foi desenvolvida uma revisão sistemática rápida (*rapid review methodology*), para mapear e avaliar criticamente as melhores evidências existentes sobre o uso de plasma de pacientes recuperados para o tratamento de COVID-19.

OBJETIVOS

Identificar, avaliar sistematicamente e sumarizar as melhores evidências científicas disponíveis sobre a eficácia e a segurança do uso de plasma de pacientes recuperados para o tratamento de COVID-19.

PERGUNTA ESTRUTURADA (acrônimo PICOS)

Plasma de pacientes curados de COVID-19 é eficaz e seguro para o tratamento de pacientes com COVID-19?

- P (população): Pessoas com suspeita ou infecção confirmada por COVID-19.
- I (intervenção): Plasma de pacientes curados
- C (comparadores): Placebo, tratamento convencional ou outros tratamentos ativos.
- O (*outcomes*, desfechos): Desfechos de eficácia e segurança detalhados adiante (ver resultados).
- S (*studies*, estudos): Revisões sistemáticas com e sem meta-análise, ensaios clínicos randomizados, estudos de coorte e de caso controle, séries e relatos de caso, estudos com modelos animais e *in vitro*.

MÉTODOS

Desenho e local

Esta foi uma revisão rápida desenvolvida na Unidade de Avaliação de Tecnologias em Saúde do Hospital Alemão Oswaldo Cruz (UATS-HAOC), com a colaboração do Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde do Hospital Sírio-Libanês (NATS-HSL).

Critérios para inclusão de estudos

(a) Tipos de participante

Pacientes (adultos e crianças) com suspeita ou diagnóstico confirmado de infecção por SARS-CoV-2. Na ausência de evidência direta para estes pacientes, estudos com pacientes com infecção por SARS-CoV ou MERS-CoV foram considerados para inclusão.

(b) Tipo de intervenção

Plasma de paciente recuperado isolado ou em associação com outras intervenções.

(c) Tipos de estudos

Tendo em conta o número limitado de estudos que possa ter sido publicado até o momento e que o objetivo desta revisão é mapear o conhecimento, foram considerados os seguintes desenhos de estudo, seguindo a hierarquia das evidências e considerando a qualidade metodológica dos estudos primários identificados: revisões sistemáticas com ou sem meta-análise, ensaios clínicos randomizados, ensaios clínicos quasi-randomizados, ensaios clínicos não randomizados, estudos coorte, estudos caso-controle, estudos de coorte único experimental (fase 1 ou 2). Estudos experimentais pré-clínicos ou estudos em animais foram considerados apenas na ausência de qualquer estudo clínico em humanos.

Critérios para exclusão de estudos

Estudos que avaliaram as características do plasma de pacientes curados, mas que não testaram sua eficácia e segurança como tratamento para COVID-19 ou infecções por SARS-CoV ou MERS-CoV foram excluídos. Estudos que avaliaram o uso de plasma de pacientes curados para profilaxia da doença não foram incluídos por estarem fora do escopo desta revisão. Adicionalmente, estudos que não apresentassem resultados ou discussão sobre os desfechos de tratamento com plasma de pacientes curados também foram excluídos.

Publicações em outros idiomas que não inglês, espanhol e português foram excluídos devido à insuficiência técnica.

Desfechos

Foram considerados nesta revisão rápida quaisquer desfechos clínicos e laboratoriais conforme relatados pelos estudos incluídos.

Primários

- Mortalidade
- Alta hospitalar

Secundários

- Tempo de internação hospitalar
- Eventos adversos

Terciários:

- Desfechos laboratoriais (redução de carga viral, níveis séricos de LDH e IL-6).

Busca por estudos

Busca eletrônica

Foi realizada busca eletrônica nas seguintes bases de dados gerais:

- Cochrane Library (via Wiley);

- Embase (via Elsevier);
- Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE, via PubMed).

Foi realizada busca eletrônica nas seguintes bases consideradas de literatura cinzenta:

- Opengrey (<https://opengrey.eu>)
- Medrxiv (<https://www.medrxiv.org/>)

Foi realizada busca eletrônica nas seguintes bases de registros de ensaios clínicos:

- ClinicalTrials.gov (<https://clinicaltrials.gov>)

Foi realizada busca adicional (livre) de validação no Google Scholar e no Epistemonikos (<https://www.epistemonikos.org>).

As estratégias de busca elaboradas e utilizadas para cada base eletrônica de dados estão apresentadas no quadro do **Apêndice 1**. Não foram utilizadas restrições de data, idioma ou *status* (resumo ou texto completo) da publicação. As buscas foram realizadas em 07 de abril de 2020 e atualizadas no dia 13 de abril de 2020.

Busca manual

Foi realizada busca manual nas listas de referências dos estudos relevantes.

Seleção dos estudos

O processo de seleção dos estudos foi realizado por uma revisora e checado por um segundo revisor, e qualquer divergência foi resolvida por consenso. A seleção dos estudos foi realizada em duas etapas. Na primeira etapa foram avaliados os títulos e resumos das referências identificadas por meio da

estratégia de busca e os estudos potencialmente elegíveis foram pré-selecionados. Na segunda etapa, foi realizada a avaliação do texto na íntegra dos estudos pré-selecionados para confirmação da elegibilidade. O processo de seleção foi realizado por meio da plataforma Rayyan (<https://rayyan.qcri.org>) (12).

Avaliação crítica dos estudos incluídos

A avaliação da qualidade metodológica e/ou do risco de viés dos estudos incluídos foi realizada utilizando ferramentas apropriadas para cada desenho de estudo, como segue:

- Revisões sistemáticas com e sem meta-análise foram avaliadas por meio da ferramenta de avaliação de qualidade metodológica AMSTAR-2 (13);
- Revisões narrativas foram consideradas como tendo alto risco de viés por não explicitarem metodologia para desenvolvimento do estudo (alto risco de viés de seleção ou relato seletivo);
- Ensaio clínico randomizado: Tabela de Risco de Viés da Cochrane (14);
- Ensaio clínico não randomizado ou *quasi*-randomizado: ROBINS-I (15);
- Estudos longitudinais observacionais comparativos (caso-controle e coorte): ROBINS-I (15);
- Para os estudos clínicos fase 1 ou fase 2 sem grupo comparador direto seria utilizada a ferramenta da série de casos do Instituto Joanna Briggs (16);
- Relatos de caso foram classificados como tendo alto risco de viés;
- Considerou-se comentários e editoriais têm alto risco de viés por conter opiniões de especialistas.

Apresentação dos resultados

Os resultados dos estudos incluídos foram apresentados narrativamente. Os dados dos desfechos avaliados pelos estudos incluídos foram relatados considerando as estimativas de tamanho de efeito (risco relativo, diferença de risco absoluto, *hazard ratio*, razão de chances, número necessário para tratar e outros) e suas respectivas medidas de confiança e variância e (medidas de dispersão, intervalos de confiança e valores de p), quando disponíveis.

Avaliação da certeza do corpo das evidências obtidas

Para a avaliação do grau de certeza das evidências obtidas ao final desta revisão rápida foi utilizada a abordagem GRADE (17) e construída uma tabela resumo com os achados dos estudos incluídos por meio da plataforma GRADEpro GDT.

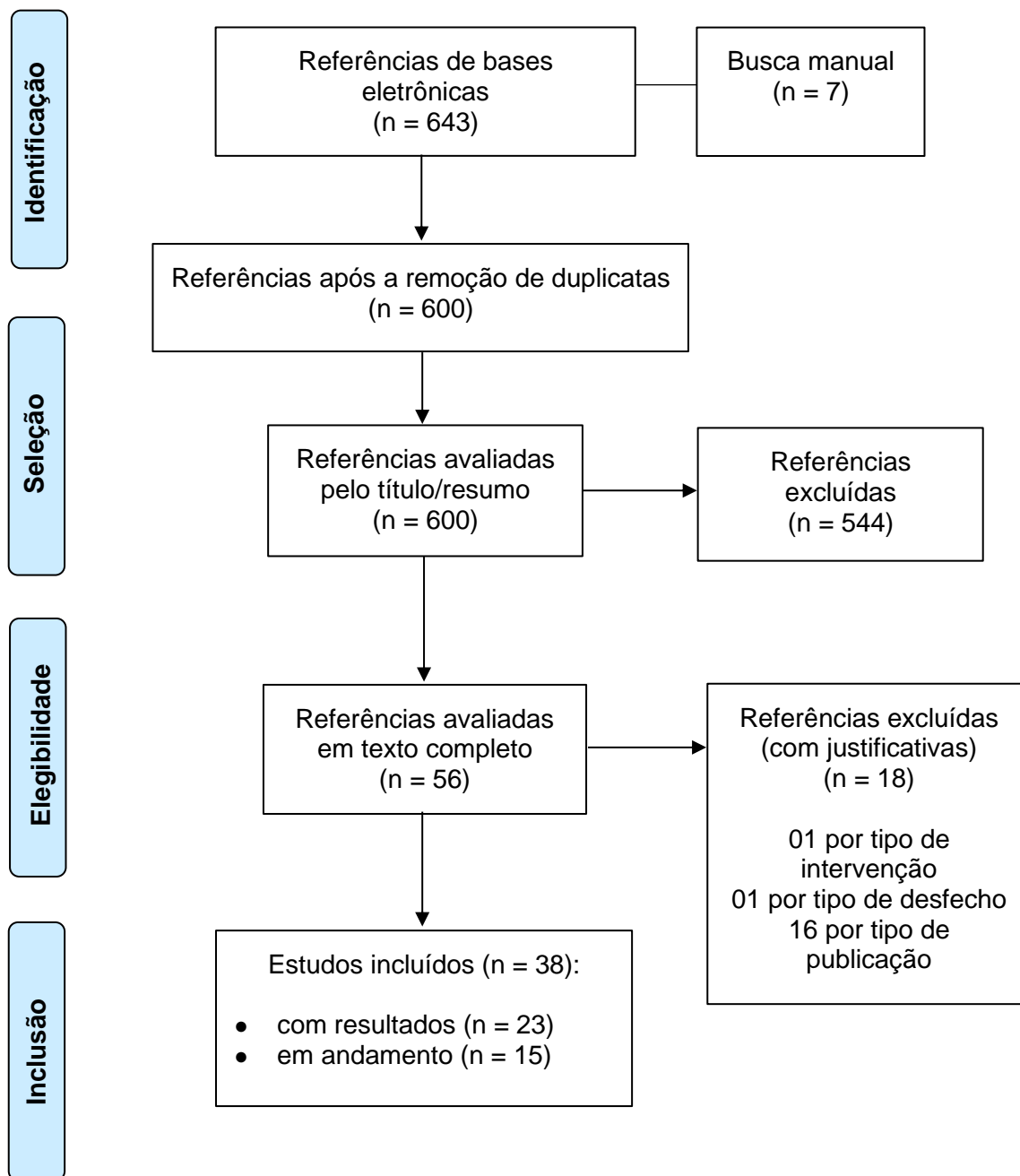
RESULTADOS

Resultados da busca

As estratégias de busca recuperaram 643 referências e sete estudos foram incluídos por busca manual. Durante o processo de seleção, foram eliminadas 50 referências duplicadas (referências idênticas) e 544 referências que não estavam de acordo com o PICOS, após a leitura de título e resumo (primeira etapa). A leitura do texto completo das 56 referências selecionadas confirmou a elegibilidade de 38, e excluiu 18 referências (10,39–55) (segunda etapa). Entre os 38 estudos elegíveis, apenas 23 tinham resultados (9,11,18–38), os demais estudos estão em andamento. A lista de estudos excluídos e as razões para exclusão estão apresentados no **Apêndice 2**.

O fluxograma do processo de seleção está apresentado na **Figura 1**. Após o processo de seleção, 38 estudos foram incluídos:

Figura 1. Fluxograma do processo de seleção de estudos.



O **Quadro 1** apresenta os aspectos metodológicos dos estudos incluídos.

Quadro 1. Aspectos metodológicos dos estudos incluídos.

| Estudo | Desenho de estudo | Descrição do estudo | População / Condição de interesse | Intervenção | Financiamento |
|--------------------------------|----------------------|---|--|---------------------------------|---|
| Shen et al., 2020 (28) | Série de casos | Série de casos com 5 pacientes com SDRA por SARS-CoV-2 em VM sem resposta a tratamento antiviral que receberam plasma de pacientes curados. Estudo realizado no <i>Third People's Hospital</i> em Shenzhen, China. | Pacientes com SDRA por SARS-CoV-2 | Plasma de paciente recuperado | National Science and Technology Major Project, Sanming Project of Medicine in Shenzhen, Postdoctoral Science, Shenzhen Science and Technology Research and Development Project, National Natural Science Foundation of China, and The Key Technology R&D Program of Tianjin |
| Zhang et al., 2020 (32) | Série de casos | Série de casos com pacientes graves infectados por SARS-CoV-2 internados em diferentes hospitais da China | Pacientes com SDRA grave por SARS-CoV-2 em estado grave | Plasma de paciente recuperado | NI |
| Duan et al., 2020 (33) | Série de casos | Série de casos com pacientes graves infectados por SARS-CoV-2 em estado grave na China | Pacientes com infecção por SARS-CoV-2 em estado grave | Plasma de paciente recuperado | Ministry of Science and Technology China |
| Ahn et al., 2020 (34) | Série de casos | Série de dois casos de pacientes com SDRA por SARS-CoV-2 tratados com plasma de doador recuperado | Pacientes com SDRA por SARS-CoV-2 | Plasma de paciente recuperado | NI |
| Pei et al., 2020 (9) | Série de casos | Apresentação de protocolo de tratamento com plasma de pacientes recuperados para COVID-19 grave e relato de três casos | Pacientes com COVID-19 | Plasma de paciente recuperado | Nenhum |
| Soo et al., 2004 (35) | Coorte retrospectiva | Comparação entre pacientes internados no hospital <i>Prince of Wales</i> em Hong Kong, no período de 10 de março a 10 de abril de 2003. Incluiu 40 pacientes com SARS que receberam plasma de paciente curado ou pulsoterapia | Pacientes infectados por SARS-CoV que falharam ao tratamento com ribavirina + corticosteroides | Plasma de pacientes recuperados | NI |
| Cheng et al., 2005 (31) | Série de casos | Série de casos com 80 pacientes com infecção por SARS-CoV internados no hospital Prince of Wales, em Hong Kong entre 20 de março a 26 de maio de 2003 | Pacientes com infecção por SARS-CoV | Plasma de pacientes recuperados | NI |
| Yeh et al., 2005 (36) | Série de casos | Série de 03 casos sobre o uso de plasma de pacientes recuperados no tratamento de infecção por SARS em profissionais da saúde | Profissionais da Saúde com infecção nosocomial por SARS-CoV que | Plasma de pacientes recuperados | NI |

| Estudo | Desenho de estudo | Descrição do estudo | População / Condição de interesse | Intervenção | Financiamento |
|---------------------------------------|--------------------------------------|---|--|---|---|
| | | internados no Hospital Geral Tri-Service em Taipei, Taiwan | falharam ao tratamento com ribavirina + corticosteroides | | |
| Wong et al., 2003 (37) | Relato de caso | Relato de caso de paciente com infecção por SARS-CoV | Paciente com infecção por SARS-CoV | Plasma de paciente recuperado | NI |
| Kong et al., 2003 (38) | Carta ao editor | Relato de caso sobre o uso de plasma de paciente recuperado no tratamento de gestante com SDRA | Paciente gestante com SDRA | Plasma de pacientes recuperados | NI |
| Chun et al., 2016 (18) | Carta ao editor | Relato de caso de possível TRALI após infusão de plasma de doador recuperado | Paciente infectado por MERS-CoV | Plasma de pacientes recuperados | NI |
| Ko et al., 2018 (19) | Série de casos | Série de 3 casos de pacientes que receberam plasma de doador recuperado na Coreia do Sul | Pacientes com MERS-CoV | Plasma de pacientes recuperados | Samsung Biomedical Research Institute, Antigone e Prepare |
| Tobaiqy et al., 2020 (20) | Revisão sistemática | Revisão sistemática sobre tratamentos para COVID-19 | Pacientes com COVID-19 | Tratamentos para COVID-19, incluindo plasma de pacientes recuperados | NI |
| Stockman et al., 2006 (21) | Revisão sistemática | Revisão sistemática sobre tratamentos disponíveis para infecções por SARS-CoV | Pacientes com infecção por SARS-CoV | Tratamentos para SARS, incluindo plasma de pacientes recuperados | WHO |
| Kain et al., 2020 (22) | Revisão sistemática | Revisão sistemática da literatura sobre tratamentos para MERS-CoV | Pacientes com MERS-CoV | Tratamentos para infecções por MERS-CoV, incluindo plasma de pacientes recuperado | NI |
| Mair-Jenkins et al., 2014 (11) | Revisão sistemática com meta-análise | Revisão sistemática sobre o uso de plasma de pacientes recuperados que incluiu 32 estudos com infecções por coronavírus e influenza | Pacientes com infecções respiratórias agudas graves de etiologia viral | Plasma de pacientes recuperados | WHO Pandemic and Epidemic Diseases Department |
| Tiberghien et al., 2020 (23) | Revisão narrativa | Revisão narrativa sobre o uso de plasma de pacientes recuperados no tratamento de COVID-19, com discussão sobre limitações dos estudos existentes e pontos a serem considerados neste tipo de terapia | Pacientes com COVID-19 | Plasma de paciente recuperado | NI |
| Focosi et al., 2020 (24) | Revisão narrativa | Revisão narrativa sobre o uso de plasma de pacientes recuperados | Pacientes com COVID-19 | Plasma de paciente recuperado | NI |
| Bloch et al., 2020 (25) | Revisão narrativa | Revisão narrativa sobre o uso de plasma de pacientes recuperados | Pacientes com COVID-19 | Plasma de pacientes recuperados | Nenhum |
| Casadevall et al., 2020 (26) | <i>Viewpoint</i> | Ponto de vista sobre o uso de plasma de paciente recuperado na prevenção e no tratamento de COVID-19 | Pacientes com COVID-19 | Plasma de pacientes recuperados | NIH (Parcial) |
| Roback et al., 2020 (27) | Editorial | Comentário sobre o estudo de Shen et al., 2020, discutindo limitações deste e de outros estudos e possibilidades para o uso de plasma de pacientes recuperados no tratamento de COVID-19 | Pacientes com COVID-19 | Plasma de paciente recuperado | NA |
| Chen et al., 2020 (29) | Comentário | Comentário sobre o uso de plasma de pacientes curados no tratamento de COVID-19 | Pacientes com COVID-19 | Plasma de paciente recuperado | NA |

| Estudo | Desenho de estudo | Descrição do estudo | População / Condição de interesse | Intervenção | Financiamento |
|------------------------------|-------------------|---|-----------------------------------|---------------------------------|---------------|
| Cunningham et al., 2020 (30) | Editorial | Discussão sobre o use de plasma de pacientes recuperados e considerações éticas | Pacientes com COVID-19 | Plasma de pacientes recuperados | Nenhum |

Legenda: COVID-19, Doença do coronavírus 2019; NA, não se aplica; NI, não informado; SARS-CoV, *Severe Acute Respiratory Syndrome CoronaVirus*; SDRA, Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo; VM, Ventilação Mecânica

Cinco séries de casos reportaram resultados de pacientes com SDRA por COVID-19. Estes estudos envolveram entre 2 a 10 pacientes com diferentes perfis clínicos. Os autores reportaram que os pacientes tratados com plasma apresentaram melhora no quadro clínico e redução da carga viral em tempos variados após a transfusão. Não foram reportados óbitos (9,28,32–34). Em um dos estudos, um paciente apresentou choque anafilático durante a infusão, provavelmente devido ao uso de amostra de plasma inadequada (9).

Um estudo comparou os pacientes que receberam plasma de paciente recuperado a um grupo de controle históricos. Os autores observaram que 30% (3/10) dos doentes que receberam plasma tiveram alta hospitalar e nenhum evoluiu a óbito, enquanto no grupo controle, 30% dos pacientes (3/10) faleceram e nenhum recebeu alta hospitalar (33).

Outros sete estudos eram coortes, séries e relatos de caso que incluíram pacientes com infecções por SARS-CoV (31,35–38) e MERS-CoV (18,19). A maioria dos estudos mostrou que o plasma de pacientes recuperados resultou em redução de mortalidade, de carga viral e melhora dos sintomas, além de ter sido seguro (19,31,36–38). Um estudo reportou possível lesão pulmonar aguda relacionada à transfusão (TRALI, do inglês *Transfusion Related Acute Injury*) não fatal. Entretanto o exame de limiar de ciclo de PCR foi sugestivo de redução de carga viral (18).

Em estudo que comparou pacientes com SARS-CoV que receberam plasma de pacientes recuperados ou pulsoterapia com metilprednisolona, observou-se que maior proporção de pacientes que recebeu o plasma recebeu alta em 22 dias (73,4% vs. 19%, respectivamente, $p < 0,001$). Em contrapartida, maior proporção de pacientes que receberam corticosteroide evoluiu a óbito comparados ao

grupo plasma (23,8% versus 0, respectivamente, $p=0,049$). Eventos adversos relacionados à terapia com plasma não foram reportados (35).

Em uma revisão sistemática sobre o uso de plasma para o tratamento de infecções virais, os autores conduziram meta-análise para avaliar mortalidade em pacientes com infecções por SARS-CoV e influenza. Observou-se que houve menor risco de mortalidade no grupo que recebeu plasma (OR = 0,25; IC 95%: 0,14 a 0,45; $p<0,01$; $I^2=0\%$; sem evidências de viés de publicação) (11).

Em outra revisão sistemática que avaliou os efeitos do plasma para tratamento de infecções por SARS-CoV, os autores concluíram que, dada a baixa qualidade dos estudos, o risco de viés elevado e a possível influência de fatores de confusão, as evidências disponíveis eram inconclusivas quanto ao efeito do tratamento (21). Em revisão sistemática que avaliou o plasma de pacientes recuperados para tratamento de MERS-CoV, apenas um estudo que avaliou a terapia para esta indicação foi incluído. Não foi observada redução de mortalidade entre os pacientes que receberam o plasma (22).

Revisões narrativas, comentários, editoriais e cartas ao editor apresentaram, além de alguns resultados observados com a terapia com plasma de pacientes recuperados, reflexões sobre potencialidades e barreiras associadas ao uso desta terapia. Foram discutidas estratégias para captação de doadores, avaliação da qualidade da amostra (presença de RNA de SARS-CoV e níveis de anticorpos), organização dos bancos de sangue e hemocentros e critérios de inclusão e exclusão de pacientes e doadores (23–27,29,30).

Foram localizados quinze estudos no *ClinicalTrials.gov* que têm como objetivo avaliar a eficácia e segurança do plasma de pacientes recuperados para o tratamento de SARS-CoV-2, SARS-CoV ou MERS-CoV. Dois estudos foram retirados, sendo que para um deles não foi fornecido motivo (NCT02190799); e o outro por ter iniciado programa de uso compassivo pelo patrocinador (NCT04325672).

Dentre os 13 estudos em andamento, nove ainda não iniciaram recrutamento, três estão recrutando e um está ativo, porém não recrutando. A maioria dos estudos (n=8) é de braço único. Para os demais, os comparadores serão: tratamento de suporte convencional (NCT04333251 e NCT04342182), plasma não imune (NCT04323800), hidroxicloroquina + arbidol (NCT04332835). Um dos registros é um estudo de acesso expandido (NCT04338360).

Quatro estudos têm estimativa de término entre maio e dezembro de 2020 (NCT04342182, NCT04327349, NCT04292340 e NCT04321421), enquanto os demais têm previsão de finalização entre abril e dezembro de 2021. Dois estudos estão em um horizonte mais distante, com previsão de finalização em 2022 (NCT04333251) e 2023 (NCT04323800).

Os resultados de cada estudo podem ser vistos com maior detalhe no **Quadro 2**. Os estudos em andamento podem ser vistos no **Apêndice 3**.

Quadro 2. Sumário dos estudos incluídos.

| Estudo | Resultados |
|------------------------------|---|
| Tiberghien et al., 2020 (23) | <p>- O plasma de indivíduos convalescentes após infecção por SARS-CoV apresenta anticorpos que neutralizam o vírus. Estudos em animais mostraram que estes anticorpos podem proteger contra reinfecções e reduzir mortalidade. Diferentes publicações evidenciaram que pacientes com PCR positivo, mas soronegativos para SARS-CoV ou que receberam plasma antes de 14 dias após do início dos sintomas apresentaram melhores desfechos.</p> <p>- A terapia não resultou em eventos adversos graves, embora em um relato de caso tenha reportado a ocorrência de lesão pulmonar aguda relacionada à transfusão (TRALI). Considerando a potencial toxicidade pulmonar pelo plasma de pacientes convalescentes deve ser avaliada com cautela, já que pacientes com infecção por SARS-CoV, SARS-CoV-2 e MERS-CoV apresentam lesão pulmonar aguda.</p> <p>- Com base em avaliações sorológicas, o autor pondera se a ausência de relatos de eventos adversos graves pode se dever, em parte, ao fato dos anticorpos de pacientes curados terem qualidade diferente dos anticorpos inicialmente formados durante a fase aguda da doença.</p> <p>- Os autores questionam se a administração precoce de do plasma de pacientes convalescentes em pacientes infectados poderia atenuar uma resposta pró-inflamatória patogênica por anticorpos endógenos.</p> <p>- Os autores comentam sobre as limitações metodológicas dos estudos, que não apresentavam controles adequados.</p> <p>- Quanto aos cuidados com obtenção da amostra, os autores sugerem que doadores de plasma devem ser avaliados de acordo com protocolo institucional para doação de hemocomponentes. Devem ser estabelecidos critérios quanto ao período de tempo entre a cura da doença e a doação. Na França, estabeleceu-se que a doação poderia ser feita após 14 a 28 dias após o término dos sintomas. Ademais, deve haver avaliação do plasma de paciente curado para garantir que haja uma quantidade adequada de anticorpos neutralizantes contra SARS-CoV-2. Com base em estudos de SARS-CoV, os autores sugerem que níveis \geq a 1/40 avaliado por meio de testes de neutralização de vírus por efeito citopático. Caso os valores não sejam adequados, o plasma pode ser utilizado para outros pacientes que necessitem deste componente. Os autores também sugerem que seja verificada presença de RNA de SARS-CoV-2 no plasma coletado para que seja evitada possível reinfecção.</p> <p>- Com base em experiências de uso de terapia de plasma de paciente curado, os autores levantam diferentes barreiras que devem ser consideradas para emprego em larga escala da terapia: dificuldades no recrutamento de doadores, quantidades insuficientes de anticorpos nas amostras, doador não atender a todos os pré-requisitos, resultados de testes laboratoriais não adequados, impossibilidade de comparecer à consulta para aférese. No último caso, pode-se considerar a doação do sangue, embora existam desvantagens como o menor volume de plasma coletado e maior intervalo de tempo para próxima doação.</p> <p>- Com base em estudos anteriores, os autores sugerem que, independentemente do tipo de estudo, seja administrado plasma de pacientes curados precocemente, idealmente nos primeiros 5 dias de doença, tendo como desfecho primário sobrevivência e ausência de deterioração do quadro e redução do tempo de hospitalização. Sugerem ainda que o sejam administrados 200 a 250 ml para pacientes com peso entre 50 e 80 kg no quinto dia, por meio</p> |

| Estudo | Resultados |
|------------------------|---|
| | de infusão lenta com monitoramento próximo durante e após o procedimento. A depender da resposta do paciente, a infusão pode ser repetida após 24 a 48 horas. |
| Chen et al., 2020 (29) | <p>- O uso de plasma de pacientes recuperados foi associado à melhora da sobrevivência em diferentes infecções virais. Diferentes estudos mostraram que pacientes que receberam o plasma de pacientes recuperados apresentaram menor mortalidade e menor tempo de internação hospitalar.</p> <p>- Os autores ponderam se a eficácia do plasma de pacientes recuperados não seria devida ao fato dos anticorpos presentes no plasma suprimirem a viremia. Comenta ainda que, em caso de infecções virais, o pico da viremia geralmente ocorre na primeira semana após a infecção e que em 10 a 14 dias ocorre uma resposta imune primária seguida da eliminação viral. Deste modo, eles questionam se a administração precoce do plasma poderia resultar em maior efetividade da terapia.</p> <p>- Considerando que evidências anteriores sugerem que o uso de plasma de pacientes recuperados foi eficaz e seguro para outras infecções virais, os autores concluem que esta terapia deveria ser testada para o tratamento de COVID-19.</p> |
| Shen et al., 2020 (28) | <p>- Os 5 doentes que receberam plasma de pacientes recuperados tinham idade entre 36 e 73 anos, não eram fumantes e apenas um paciente tinha comorbidades (hipertensão e insuficiência mitral). Destes, 60% eram do sexo masculino. Estavam em uso de antivirais e corticosteroides. Antes da administração, todos estavam em ventilação mecânica e apresentavam SDRA. Um paciente apresentou também pneumonia bacteriana e síndrome da disfunção de múltiplos órgãos. Outro paciente apresentou pneumonia bacteriana e</p> <p>- Os doadores de plasma foram testados para presença de SARS-CoV-2, bem como outras infecções. Eles deveriam estar em bom estado geral, sem sintomas por pelo menos 10 dias, com titulação de anticorpos específicos para SARS-CoV-2 maior que 1:1.000 e anticorpos neutralizantes maior que 40 no ELISA. Foram coletados 400 ml de plasma cada doador, tendo sido administrado no mesmo dia da coleta. A transfusão foi realizada entre os dias 10 e 22 de internação.</p> <p>- Temperatura corporal: imediatamente antes da transfusão variou entre 37,6°C a 39,0°C; doze dias após a transfusão, variou de 36,6°C a 37,9°C</p> <p>- Limiar de Ct: antes da admissão variou de 18,9 a 38,0; imediatamente antes da transfusão variou de 22,0 a 35,9; Em um paciente houve negatificação da carga viral em um dia, em dois pacientes após três dias e em dois pacientes após 12 dias de transfusão.</p> <p>- Escore SOFA: imediatamente antes da transfusão, variou entre 2 e 10. Em dois pacientes houve aumento no primeiro dia após a transfusão. No 12º dia, houve redução para todos os pacientes (variação: 1-4)</p> <p>- PAO2/FIO2: Antes da transfusão, a razão variou entre 202-276; no 12º dia, houve aumento para todos os pacientes, em magnitudes variadas (variação: 284 – 366).</p> |

| Estudo | Resultados |
|--------|--|
| | <p>- Ventilação mecânica: Os pacientes com outras complicações mantiveram-se em ventilação mecânica, enquanto em um paciente a extubação ocorreu após 2 dias e nos outros dois, em nove dias.</p> <p>- ECMO: Apenas um dos pacientes estava em uso de ECMO, tendo sido retirado no 5º dia após a transfusão.</p> <p>- PCR: Antes da transfusão, o PCR variou entre 65,0 e 252,8 mg/L. Após 12 dias, o paciente com maior PCR e pneumonia bacteriana e fúngica associada manteve PCR elevado (33,1 mg/L), em um não foi testado (valor normal no 7º dia pós transfusão – 6,2 mg/L) e nos demais, estava dentro dos padrões de normalidade (<8 mg/L).</p> <p>- Procalcitonina: Antes da transfusão, variou entre 0,1 a 7,3 ng/ml; no 12º dia após o procedimento, nos dois pacientes com complicações os valores se mantiveram elevados (0,2 e 0,4 ng/ml), em um paciente não foi testado, mas encontrava-se normal no 7º dia pós transfusão – 0,04 ng/ml; e nos outros dois pacientes, os valores estavam dentro dos padrões de normalidade (<0,1 ng/ml).</p> <p>- IL-6: Antes da transfusão, os níveis variaram entre 63,9 a 438,2 pg/ml. Doze dias após a transfusão, os valores continuaram elevados para dois pacientes, em um paciente não foi testado mesmo estando alterado no dia 7, e em dois pacientes houve redução para os valores de normalidade (0-7 pg/mL).</p> <p>- Tempo de internação hospitalar: Os dois pacientes com múltiplas complicações continuavam internados ao final do <i>follow-up</i>; os demais pacientes ficaram internados entre 51 a 55 dias.</p> <p>- Um dia antes da administração do plasma, os níveis de IgG e IgM específicos dos doadores variaram entre 1.800 e 16.200. Os níveis de anticorpos neutralizantes variaram entre 80 e 480.</p> <p>- Um dia antes da transfusão os níveis de IgG dos pacientes variaram entre 1.800 e 48.600 e de IgM, entre 5.400 e 145.800. Após a administração, o nível de anticorpos se elevou de modo tempo-dependente.</p> |

| Estudo | Resultados |
|-------------------------|--|
| Zhang et al., 2020 (32) | <p>- Foram apresentados os casos de 4 pacientes diagnosticados com COVID-19:</p> <p>- Paciente 1: Mulher de 69 anos, hipertensa, internada após 4 dias de sintomas e diagnóstico positivo de infecção por SARS-CoV-2. TC de tórax evidenciou opacidades em vidro fosco bilateralmente. Iniciou-se terapia com antivirais, interferon-α e cuidados de suporte. Cinco dias depois, a paciente apresentou deterioração do quadro respiratório e foi transferida para a UTI. Um dia depois, iniciou-se ventilação mecânica, albumina, antibiótico, antifúngico, imunoglobulina e albumina. Seis dias depois, a paciente entrou em choque séptico e apresentou exames sugestivos de pneumorragia. Entre o 18º e 29º dia de internação, a paciente recebeu 900 ml de plasma de doador recuperado (200 ml no 18º dia, 400 ml no 28º e 300 ml no 29º), com redução até 180 cópias por ml no 35º dia de internação. No 33º dia, a paciente foi extubada e colocada em ventilação não invasiva. Os resultados de PCR no 39º e 41º dia foram negativos e a paciente recebeu alta no 43º dia.</p> <p>- Paciente 2: Paciente do sexo masculino, de 55 anos, com DPOC foi internado após 4 dias de sintomas. A tomografia de tórax evidenciou espessamento de septos interlobulares com faveolamento no lobo superior direito. Iniciou-se terapia com antivirais, interferon-α e cuidados de suporte. Dois dias depois, o paciente apresentou deterioração do quadro respiratório, sendo diagnosticado com SDRA. Iniciou-se ventilação não invasiva com cânula nasal de oxigênio em alto fluxo e pulsoterapia com metilprednisolona. Entretanto, o quadro respiratório continuou a se deteriorar. A tomografia de seguimento (entre 4 a 11 dias após a internação) mostrou pneumonia intersticial bilateral. No 11º dia de internação, o paciente recebeu 200 ml de plasma de paciente recuperado. No dia seguinte, apresentou melhora do padrão respiratório e todas as drogas, exceto o corticosteroide, foram suspensas. As imagens de tórax mostraram absorção da pneumonia intersticial. Entre os dias 15 e 17 de internação, o paciente apresentou três resultados negativos de PCR e, 18 dias após a admissão, o paciente recebeu alta hospitalar com recomendação de quarentena por 14 dias e oxigênio domiciliar.</p> <p>- Paciente 3: Paciente de 73 anos, do sexo masculino, hipertenso e com IRC, internado por COVID-19 após 4 dias de sintomatologia. Um dia após a internação, o paciente apresentou SDRA, sendo iniciada oferta de oxigênio por máscara em alto fluxo. A radiografia de tórax evidenciou infiltrado bilateral. Iniciou-se terapia com antivirais e interferon-α. Dois dias depois, o paciente foi intubado devido à deterioração do quadro respiratório. No 8º dia de internação, iniciou-se terapia de substituição renal contínua. No 12º dia de internação, o paciente apresentava falência de múltiplos órgãos e no dia seguinte entrou em choque séptico, iniciando-se ECMO. Exames laboratoriais evidenciaram aspergilose, sendo administrados antifúngicos. Entre o 14º e o 40º dia de internação, o paciente recebeu 2400 ml de plasma (em 8 infusões), No 19º dia de internação, o paciente apresentou pneumorragia, cistorragia e hemorragia digestiva. No 25º dia de internação, foram identificados IgG anti-SARS-CoV-2 e houve redução da carga viral. Entre o 43º e 44º dia de internação, o paciente apresentou dois resultados negativos de PCR. No 49º dia, o paciente foi transferido para uma UTI geral para manejo das complicações.</p> <p>- Paciente 4: Paciente do sexo feminino, 31 anos, gestante de 35 semanas e dois dias, internada por COVID-19 após 4 dias de sintomas. Logo após a internação, a paciente foi identificada com SDRA, síndrome da disfunção de múltiplos órgãos e choque séptico. Foi necessária uma cesárea de emergência, mas o neonato evoluiu a óbito por asfixia intrauterina. No dia seguinte, após estabilização do quadro, foi transferida para hospital de referência para tratamento de COVID-19. Exames de imagem evidenciaram hipertrofia ventricular esquerda, com função sistólica reduzida. Iniciou-se ventilação mecânica, terapia de substituição renal contínua e antivirais. Cultura de sangue foi positiva para bacilos gram-negativos, iniciando-se antibioticoterapia. Imagens de tórax mostraram aumento das consolidações e opacidades e não houve melhora do padrão respiratório. No quarto dia, a paciente foi colocada em ECMO, com melhora da função respiratória. As imagens de tórax mostraram absorção das opacidades e a função ventricular retornou à normalidade. No 17º dia de internação, a paciente recebeu 300 ml de plasma de paciente recuperado. No 25º dia foi retirada da ECMO e da</p> |

| Estudo | Resultados |
|-----------------------------------|---|
| | <p>terapia de substituição renal contínua. No 38º dia foi extubada e ofertado oxigênio por cânula nasal e o resultado de PCR foi negativo, bem como no 41º dia. No 44º dia, a paciente recebeu alta hospitalar.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Não foram apresentadas características dos doadores de plasma. Os autores referem que os níveis de anticorpos no plasma antes da transfusão não puderam ser determinados. - O tempo entre a administração do plasma e a negatificação dos resultados de PCR variou entre 3 e 22 dias. - Não foram observados eventos adversos relacionados à terapia com plasma de pacientes recuperados. - Os resultados sugerem que a terapia pode ser benéfica para pacientes infectados por SARS-CoV-2 em estado grave, embora as contribuições das outras terapias possam ter interferido nos resultados observados. |
| <p>Duan et al., 2020 (33)</p> | <ul style="list-style-type: none"> - Série de casos de 10 pacientes com COVID-19. 60% eram do sexo masculino. A mediana (IIQ) de idade dos pacientes era de 52,5 anos (45,0 – 59,5). 40% dos pacientes tinha comorbidades (hipertensão e doenças cardio e cerebrovasculares) - O tempo mediano (IIQ) do início dos sintomas à internação foi de 6,0 dias (2,5 – 8,5) e o tempo mediano (IIQ) do início dos sintomas até a administração do plasma foi de 16,5 dias (11,0 – 19,3). - Na TC de tórax, todos os pacientes apresentaram opacidade em vidro fosco bilateral e/ou consolidação de parênquima pulmonar. Sete pacientes tiveram acometimento de múltiplos lobos e quatro apresentaram espessamento de septo interlobar. - 90% dos pacientes foi tratado com arbidol em monoterapia ou em combinação com antivirais e 10% recebeu ribavirina em monoterapia. 60% dos pacientes recebeu corticosteroides. Em caso de co-infecções, antifúngicos ou antibióticos poderiam ser administrados. - Melhora dos sintomas: 100% dos pacientes apresentaram melhora dos sintomas de 1 a 3 dias após a transfusão. Antes do tratamento, três pacientes estavam em uso de ventilação mecânica, três pacientes recebiam oxigênio em alto fluxo e dois em baixo fluxo por cânula nasal. Dois pacientes foram retirados da ventilação mecânica e passaram a receber oxigênio em alto fluxo, um paciente que recebia oxigênio em alto fluxo passou a receber em baixo fluxo e um paciente que recebia em baixo fluxo continuamente passou a receber oxigênio intermitentemente. - Redução das lesões pulmonares em TC de tórax: Os pacientes apresentaram graus variados de melhora de lesões pulmonares após o tratamento com plasma de pacientes recuperados. - Exames laboratoriais pré e pós transfusão [mediana (IIQ)]: Proteína C-reativa: 55,98 (15,57-66,67) vs. 18,13 (10,92-71,44); Linfócitos: $0,65 \times 10^9$ (0,53-0,90) vs. $0,76 \times 10^9$ (0,52-1,43); SaO₂: 93,00% (89,00-96,50) vs. 96,00% (95,00-96,50). |

| Estudo | Resultados |
|----------------------------|---|
| | <ul style="list-style-type: none"> - Aumento de anticorpos neutralizantes: Para um paciente estes dados não estavam disponíveis. Para cinco pacientes, houve aumento dos níveis de anticorpos nos dois primeiros dias e nos outros quatro, os níveis de mantiveram estáveis em até três dias. - Carga viral de SARS-CoV-2: Antes da administração do plasma, três pacientes apresentavam carga viral negativa. Após 1 a 3 dias da administração do plasma, houve negatificação ou manutenção do resultado. Em um paciente, a negatificação ocorreu no sexto dia após a transfusão. - Comparação com controle histórico: Um grupo controle histórico pareado por idade, sexo e gravidade da doença foi formado. No grupo que recebeu plasma, três pacientes receberam alta hospitalar e sete apresentaram melhora dos sintomas, enquanto no grupo controle, três pacientes faleceram, seis se mantiveram estáveis e um apresentou melhora ($p < 0,001$). - Doadores: mediana de idade (IIQ): 42,0 anos (32,5 – 49), com pelo menos três semanas do início dos sintomas e quatro dias de alta e dois resultados negativos de SARS-COV-2 em RT-PCR. 400 a 600 ml foram coletados de cada doador por aférese e divididos em alíquotas de 200 ml. As amostras foram testadas quanto à presença de SARS-CoV-2 por RT-PCR e avaliados quanto à titulação de anticorpos. - Os autores argumentam que, para garantir a eficácia do tratamento, é necessário identificar doadores com altos níveis de anticorpos neutralizantes, empregar a terapia em tempo oportuno. - Os autores discutem que não se ode descartar o efeito das demais terapias empregadas, de modo que pode ter ocorrido um efeito sinérgico dos tratamentos. Além disso, alguns pacientes receberam corticosteroide, o que pode ter interferido na resposta imune e retardado a eliminação do vírus. |
| Tobaiqyi et al., 2020 (20) | <ul style="list-style-type: none"> - Os autores conduziram revisão sistemática para tratamentos de COVID-19, sendo incluídos 41 estudos. Destes, os autores referem que apenas um estudo foi localizado para terapia com plasma de pacientes recuperados. - São citados os resultados de uma coorte de 45 pacientes chineses com COVID-19. Destes, seis receberam plasma e nenhum apresentou eventos adversos. - Os autores também citam uma série de 5 casos de COVID-19 tratados com plasma de pacientes recuperados: 80% dos pacientes tiveram resolução da febre em 3 dias e a carga viral foi negatificada em até 12 dias, e 60% dos pacientes estavam estáveis e receberam alta após 37 dias de tratamento. - Os autores apresentam também a resolução do FDA, que aprova o uso de plasma de pacientes recuperados para o tratamento de pacientes com COVID-19 grave ou em risco de vida. - Os autores chamam atenção para os riscos da terapia com plasma, a má qualidade dos estudos e a seletividade dos doadores com quantidades adequadas de anticorpos. |

| Estudo | Resultados |
|----------------------------------|--|
| <p>Ahn et al., 2020 (34)</p> | <p>- O estudo reporta dois casos de pacientes com COVID-19 que desenvolveram SDRA e receberam plasma de pacientes recuperados na Coreia do Sul.</p> <p>- Caso 1: Paciente de sexo masculino, 71 anos, com história de 12 dias de febre e tosse foi internado por COVID-19 confirmado e iniciou tratamento com hidroxicloroquina. No segundo dia de internação, foi feita radiografia de tórax, que evidenciou opacidades discretas em lobo inferior do pulmão, sendo iniciada terapia com antivirais. No terceiro dia de internação, o paciente passou a demandar oxigênio suplementar e foi transferido para hospital terciário. Mesmo recebendo 4l/min de oxigênio por cânula nasal, o paciente manteve desconforto respiratório e a radiografia de tórax mostrou infiltrado bilateral. Exames laboratoriais evidenciaram linfopenia, aumento de proteína C-reativa, LDH, IL-6 e elevação discreta de TGO. Com diagnóstico de SDRA, o paciente foi intubado e adicionou-se antibioticoterapia ao tratamento. Entretanto, o paciente se manteve febril, com piora de função respiratória e de imagens de tórax, bem como apresentou aumento de IL-6 e proteína C-reativa. No dia 9, os resultados de gasometria arterial foram compatíveis com SDRA grave, sendo iniciada terapia com corticosteroides. No dia 10, o paciente recebeu terapia com plasma de paciente recuperado. Foram infundidas duas bolsas de 250 ml com intervalo de 12 horas. Nenhum evento adverso foi observado. No dia 11, houve resolução da febre, redução da demanda de oxigênio, redução dos níveis de IL-6 e proteína C-reativa para os valores de normalidade. No dia 18, houve melhora da função respiratória e resolução dos infiltrados pulmonares. No 20º dia após a transfusão, houve redução da carga viral e no 26º dia, negatização de SARS-CoV-2. O paciente foi traqueostomizado e estava fora da ventilação mecânica.</p> <p>- Caso 2: Paciente do sexo feminino, 67 anos, hipertensa, com sintomas de febre e mialgia, foi internada para tratamento de COVID-19 confirmado. Iniciou-se tratamento com hidroxicloroquina, antivirais e antibióticos empíricos. No dia 3 de internação, a paciente passou a demandar oxigênio suplementar e apresentou piora nas imagens de tórax. Mesmo recebendo oxigênio por cânula nasal a 4l/min, manteve desconforto respiratório. Exames laboratoriais evidenciaram leucocitose, linfopenia, aumento de proteína C-reativa e IL-6. No dia 4, coma piora do quadro respiratório, a paciente foi intubada e colocada em ventilação mecânica e se iniciou terapia com corticosteroides. A paciente manteve febre e linfopenia e apresentou rápido aumento de proteína C-reativa e glóbulos brancos, com piora da função respiratória, compatível com SDRA. A paciente foi colocada em posição prona, com melhora nas imagens de tórax e redução da demanda de oxigênio. No sexto dia, a paciente recebeu 500 ml de plasma, divididos em duas infusões com intervalo de 12 horas. Não foram observados eventos adversos. Leucocitose e linfopenia foram resolvidas imediatamente após a administração de plasma. No dia 9 de internação, houve melhora dos exames de imagem e da função respiratória e os níveis de IL-6 e proteína C-reativa voltaram aos valores normais. Após nove dias de transfusão, houve redução da carga viral. O PCR para SARS-CoV-2 foi negativo no 20º dia após a transfusão. No dia 24, a paciente foi extubada e recebeu alta hospitalar.</p> <p>- Doadores: Ambos tinham aproximadamente 20 anos e haviam se recuperado da doença há 18 – 21 dias no momento do estudo. 500 ml foram coletados de cada doador por aférese e IgG anti-SARS-CoV-2 foram quantificados por ELISA (razão de densidade óptica: 0,532 – 0,586).</p> <p>- Para ambos os pacientes, os autores referem que houve melhora da função respiratória após o uso de corticosteroides.</p> |

| Estudo | Resultados |
|----------------------|---|
| Pei et al., 2020 (9) | <p>- Os autores apresentam protocolo para tratamento de COVID-19 com plasma de pacientes recuperados.</p> <p>- Seleção dos doadores: idade entre 18 e 55 anos; sem história de doenças transmitidas por sangue; homens devem ter peso ≥ 50 kg e mulheres ≥ 45 kg; ter mais de três semanas passadas do início dos sintomas e pelo menos 14 dias da resolução dos mesmos; estar de acordo com padrões de isolamento e alta institucionais; e passar por avaliação clínica. Gestantes e indivíduos com histórico de anti-HLA ou HNA positivos ou que não apresentarem condições clínicas adequadas são excluídos. Os doadores devem ter suas identidades verificadas, preencher termo de consentimento e ser submetidos a exames físicos e laboratoriais.</p> <p>- Coleta e armazenamento do plasma: Um volume de 200 a 400 ml de plasma é coletado por aférese. O intervalo entre as coletas deve ser superior a duas semanas. O processamento das amostras devem ser estéril e deverão ser divididas em alíquotas de 100 a 200 ml. O plasma deve ser armazenado a 2 – 6°C por um período de 48 horas. Para armazenamento de longo prazo, as amostras devem ser imediatamente congeladas a -20°C.</p> <p>- Análise do plasma: O plasma deverá ser negativo para presença de RNA de SARS-CoV-2, a titulação de IgG no plasma deve ser superior a 1:160, sorologias para hepatites Be C, IV e sífilis devem ser negativas e TGP deve estar dentro dos valores de normalidade.</p> <p>- Indicações para uso do plasma: pacientes com COVID-19 em estado grave ou crítico, com duração de doença de três semanas e PCR positivo para SARS-CoV-2; pacientes com COVID-19 em estado grave ou crítico avaliados pela equipe médica; ou pacientes com doença por mais de quatro semanas com PCR positivo para SARS-CoV-2.</p> <p>- Contraindicações: Deficiência congênita de IgA, história de alergias, pacientes em estágio final da doença, com falência de múltiplos órgãos irreversível.</p> <p>- Os autores reportam ainda o caso de três pacientes que receberam plasma de doador recuperado:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Paciente recebeu plasma no 12º dia de internação, com negativação de RNA viral e o quadro evoluiu de crítico para grave. Após a segunda transfusão, paciente apresentou melhora substancial e recebeu alta no 26º dia. 2) Paciente com sintomas moderados e com PCR positivo para SARS-CoV-2 recebeu plasma no 27º dia de internação, com negativação da presença de vírus após quatro dias. 3) Paciente apresentou choque anafilático após a infusão de 30 ml de plasma. A doadora era uma mulher com histórico de gestação. <p>- Embora os autores relataram a existência de mais detalhes disponíveis em material suplementar, o mesmo não foi disponibilizado na página da internet.</p> |

| Estudo | Resultados |
|--------------------------|---|
| Focosi et al., 2020 (24) | <p>- Os autores discutem que a seleção dos doadores deve ser feita de acordo com a titulação plasmática de anticorpos neutralizantes. Os doadores devem residir na mesma área que os prováveis receptores, considerando a ocorrência de mutações dos vírus. Em áreas em que outras doenças são endêmicas, a transfusão de plasma de pacientes recuperados pode ser contraindicada.</p> <p>- Os autores discutem os achados de alguns estudos com SARS-CoV-2: a eliminação do vírus pode ser tão longa quanto 37 dias, de modo que as amostras doadas devem ser testadas quanto à presença de RNA de SARS-CoV-2; IgM e IgA séricos são detectados a partir do quinto dia desde o aparecimento dos sintomas e IgG a partir do dia 14 e, universalmente identificado a partir do 20º dia. A duração dos anticorpos no plasma ainda é desconhecida, mas para outros betacoronavírus, a duração é de 6 a 12 meses.</p> <p>- Um doador poderia doar 600 ml de plasma (equivalente a três doses terapêuticas) a cada 14 dias por um mínimo de 6 meses.</p> |
| Roback et al., 2020 (27) | <p>- Os autores discutem o uso de plasma de pacientes recuperados para o tratamento de COVID-19, com base na série de casos de Shen et al., 2020 (acima).</p> <p>- Embora no estudo de Shen et al., 2020 os pacientes tenham apresentado melhora clínica após uma semana da transfusão, trata-se de uma série de casos, que não apresenta grupo controle. Os pacientes que receberam o plasma estavam recebendo diversas outras terapias, de modo que não se sabe se os resultados observados podem ser atribuídos somente à terapia com plasma de pacientes recuperados. Ademais, o plasma foi administrado em até 3 semanas após a admissão hospitalar e não se sabe se este período é o mais oportuno para iniciar a terapia.</p> <p>- Apesar da potencial eficácia e utilidade do plasma de pacientes curados, poucos esforços têm sido observados no sentido de utilizar esta terapia como tratamento inicial em epidemias e pandemias. Isso pode ser devido, em parte à ausência de estudos com grande número de participantes e com alto rigor metodológico para embasar as decisões.</p> <p>- Os autores apontam algumas potenciais barreiras para a utilização de plasma de pacientes recuperados no tratamento de COVID-19, considerando o cenário atual: O preparo do plasma frequentemente se dá por meio do processo de aférese, de modo que seria necessária estruturação do hemocentro das instituições para preparo do produto. Considerando o alto número de pacientes infectados, questiona-se se estes centros seriam capazes de atender à demanda. Uma alternativa seria complementar a terapia com imunoglobulinas hiperimunes.</p> <p>- A implementação desta terapia resultaria na necessidade de reorganização dos hemocentros para priorizar coleta e processamento de plasma de pacientes recuperados acelerar a disponibilização do produto para uso terapêutico; criar rede de coleta e análise de dados e infraestrutura regulatória para identificar fatores preditores de eficácia terapêutica e informar níveis relativos de plasma de doadores recuperados e imunoglobulinas hiperimunes; e remover barreiras regulatórias e apoio da direção executiva.</p> |

| Estudo | Resultados |
|------------------------------|--|
| Casadevall et al., 2020 (26) | <p>- Os autores discutem sobre a aplicabilidade de plasma de pacientes curados na prevenção e no tratamento de COVID-19 com base em resultados de estudos com outras doenças infecciosas e COVID-19.</p> <p>- Estudos prévios mostraram que o plasma de pacientes recuperados apresenta anticorpos para o agente infeccioso em questão. No caso de SARS-CoV-2, acredita-se que a administração passiva de anticorpos resultaria na neutralização dos vírus, embora outros mecanismos de ação possam ser possíveis, como fagocitose ou citotoxicidade celular dependente do anticorpo.</p> <p>- Os autores referem que, embora diferentes terapias passivas estejam em desenvolvimento, a única opção prontamente disponível é a de plasma de pacientes recuperados. Argumentam também, que com o aumento do número de infectados, o número de doadores também aumenta.</p> <p>- Os autores discutem que, quando utilizado como tratamento, os anticorpos são mais eficazes quando administrados precocemente, logo após o início dos sintomas. Isso pode ser devido ao fato de os anticorpos atuarem na neutralização do inoculo inicial, que é provavelmente menor do que quando a doença está estabelecida; ou porque os anticorpos alteram a resposta inflamatória, o que é mais facilmente atingido durante a fase inicial da resposta imune.</p> <p>- Experiências prévias mostraram que o uso de plasma de pacientes recuperados resulta em benefícios clínicos, como redução da carga viral, da mortalidade, das respostas de citocinas séricas. No caso do tratamento de COVID-19, o autor cita um relato de que o plasma de pacientes recuperados aparentemente resultou em menor carga viral e a terapia foi segura. Entretanto, apresentam a ressalva de que o relato não apresentava maiores detalhes.</p> <p>- Os autores discutem sobre os riscos da administração de plasma de doadores curados, que são os mesmos de quando se transfunde um hemocomponente. Destacam a possibilidade de TRALI e que, por se tratar de pacientes com acometimento pulmonar, o uso desta terapia deve ser avaliado com cautela.</p> <p>- Os autores ponderam sobre outros pontos que devem ser considerados para a implementação desta terapia: 1) Disponibilidade de doadores; 2) Disponibilidade de bancos de sangue que possam processar as amostras; 3) Disponibilidade de testes para análise da amostra como um todo, para verificar presença de SARS-CoV-2 nas amostras e para avaliação sorológica; 4) Apoio do laboratório de virologia para realizar os testes; 5) Protocolos de terapia e prevenção, com ECR paralelos para testar a eficácia e segurança da terapia; 6) <i>Compliance</i> regulatório. Idealmente, diversos bancos de sangue estariam envolvidos, porém coordenados por apenas um.</p> <p>- Os autores concluem que o plasma de pacientes recuperados pode ser utilizado no tratamento de COVID-19 e que seu uso deve ser avaliado individualmente.</p> |
| Stockman et al., 2020 (21) | <p>- Para plasma de pacientes recuperados, foram incluídos cinco estudos.</p> <p>- Os autores concluíram que as evidências disponíveis eram inconclusivas quanto ao efeito do tratamento, dado que não era possível discernir da influência da presença de comorbidades e estágio da doença, bem como do efeito de outros tratamentos.</p> |

| Estudo | Resultados |
|--------------------------------|--|
| <p>Bloch et al., 2020 (25)</p> | <ul style="list-style-type: none"> - Os autores apresentam revisão sobre tratamento de COVID-19 com plasma de pacientes recuperados. Discutem sobre evidências de benefícios clínicos, segurança, questões regulatórias, fluxo de trabalho e estudos em andamento. - A administração passiva de anticorpos é uma estratégia de curto prazo que tem objetivo de conferir imunidade imediata a indivíduos suscetíveis. No caso de COVID-19, o plasma contendo anticorpos humanos anti-SARS-CoV-2 é a única terapia imediatamente disponível para tratamento e prevenção. - O uso de plasma pode ser rapidamente organizado e aproveitar a infraestrutura já adotada para coleta e transfusão de hemocomponentes. Entretanto, existem algumas barreiras que podem dificultar o uso do plasma. - Antes da administração do plasma, é necessário que a amostra seja testada para presença de SARA-CoV-2 por testes moleculares. - O teste para presença de anticorpos tem suas próprias dificuldades, já que não se sabe quais anticorpos são de fato efetivos para o tratamento de COVID-19 qual é a titulação ótima de anticorpos ou seus componentes. Ademais, a relação entre anticorpos anti-SARS-CoV-2 totais e anticorpos neutralizantes anti-SARS-CoV-2 ainda é incerta. - A titulação de anticorpos depende do momento de coleta do plasma em relação ao início dos sintomas. Estudos sugerem que a soroconversão ocorra entre 8 e 21 dias do início dos sintomas e que amostras coletadas a partir do 14º dia de resolução dos sintomas devem apresentar maiores níveis de anticorpos. - O método mais adequado para coleta do plasma seria por aférese. A amostras devem ser congeladas dentro de 24 horas após a coleta e mantidas em quarentena até que os resultados dos testes do doador estejam disponíveis. Amostras de mulheres com histórico de gestação devem ser testados para presença de anticorpos anti-HLA para reduzir o risco de TRALI. - Com base em estudos com SARS-CoV, os protocolos de tratamento de SARS-CoV-2 têm utilizado duas unidades de 200 ml, com titulação $\geq 1:160$. - Os doadores devem preencher todos os critérios estabelecidos para doação de hemocomponentes. Os riscos da transfusão são provavelmente os mesmos que de uma transfusão de plasma comum. Deve-se atentar para risco de TRALI, dado que os pacientes com COVID-19 já apresentam comprometimento da função respiratória. Risco de transmissão de SARS-CoV-2 por transfusão e potencialização dependente de anticorpos é teórico e nunca foi observado. |

| Estudo | Resultados |
|------------------------------|--|
| Cunningham et al., 2020 (30) | <ul style="list-style-type: none"> - O uso de plasma de pacientes recuperados se mostrou um tratamento promissor em outras epidemias de infecções virais. Esta poderia ser uma opção no caso da pandemia atual de COVID-19. - Altas titulações de anticorpos específicos podem se ligar ao SARS-CoV-2 e neutralizar as partículas virais, bloquear o acesso a células não infectadas e ativar outros mecanismos como fagocitose e a cascata do sistema complemento. - Dada a falta de conhecimento que se tem acerca das características do vírus, os autores sugerem que o plasma seja coletado no local, visto que amostras locais melhor representariam o vírus circulante na população. - Os autores ressaltam ainda que a baixa qualidade das evidências disponíveis e que a produção e o uso do plasma de paciente recuperado devem ser feitos segundo padrões éticos rígidos e em condições controladas. |
| Cheng et al., 2005 (31) | <ul style="list-style-type: none"> - 80 pacientes infectados por SARS-CoV que não responderam a tratamento com antibióticos, antibacterianos e corticosteroides, com SatO₂ < 90% em FiO₂ de 0.5 receberam de 200 a 400 ml de plasma de pacientes recuperados. Os pacientes foram avaliados quanto à mortalidade antes de 22 dias ou hospitalização por mais de 22 dias. - Os doadores de plasma deveriam ter status afebril por pelo menos 7 dias, melhora radiográfica de pelo menos 25%, não necessitar de O₂ suplementar e ter passado pelo menos 14 dias do início dos sintomas. - Os pacientes eram em sua maioria do sexo feminino (53,8%), com idade mediana de 45 anos (variação: 21 – 82 anos) e receberam o plasma de pacientes recuperados por volta do dia 14 após o início dos sintomas (variação: 7 – 30 dias). - Cerca de 42% dos pacientes apresentaram desfecho positivo e receberam o plasma mais precocemente do que os que não apresentaram [média (DP): 11,7 (2,3) vs. 16,0 (6,0), respectivamente, p<0,001]. Mais pacientes que receberam plasma antes do dia 14 apresentaram desfechos positivos do que aqueles que receberam depois (58,3% vs. 15,6%, respectivamente, p<0,001). A mortalidade nos grupos foi de 6,3% e 21,9%, respectivamente, porém sem diferença significativa (p=0,08). A mortalidade geral dos pacientes que receberam plasma foi de 12,5%. A mortalidade por infecções por SARS-CoV geral em Hong Kong neste período foi de 17%. - 61% dos pacientes que apresentaram desfecho positivo tinham PCR positivo e eram soronegativos no momento da infusão, comparado a 21% dos que apresentaram desfechos negativos (p<0,001). Os 30 pacientes que tinham PCR positivo e eram soronegativos apresentaram desfechos positivos comparados aos que eram soropositivos (67% vs. 20%, p=0,001). - Os pacientes que apresentaram desfechos negativos eram mais velhos comparados com os que apresentaram desfechos positivos [média (DP): 50,2 (15,1) vs. 37,9 (12,5), p<0,001]. - Não foram observados eventos adversos decorrentes da terapia com plasma de pacientes recuperados. |

| Estudo | Resultados |
|---------------------------------------|---|
| | <p>- Os autores discutem que, para a maioria das infecções virais, o pico da viremia ocorre na primeira semana de infecção e que uma resposta imune primária se desenvolve em cerca de 10 a 14 dias, sendo seguida pela eliminação do vírus. Deste modo, a terapia com plasma de pacientes recuperados deveria ser utilizada precocemente.</p> |
| <p>Wong et al., 2020 (37)</p> | <p>- Foi relatado caso de paciente de 57 anos com histórico de febre e tremores, mialgia, cefaleia, cansaço e tosse intermitentes. Foi exposta a paciente infectado por SARS-CoV.</p> <p>- À admissão a paciente encontrava-se febril. A radiografia de tórax evidenciou infiltrados periféricos em região inferior, bilateralmente. Apresentava TGP e CK elevados, discreta redução da contagem de hemoglobina e linfopenia. Testes sorológicos foram negativos para outros agentes infecciosos, sendo a paciente tratada por SARS-CoV. Iniciou-se terapia com antibióticos e antivirais. A paciente se manteve febril após 3 dias e não houve melhora das imagens de tórax. Deste modo, houve troca de tratamento para corticosteroide e antiviral, com melhora da febre e resolução da consolidação em radiografia de tórax, embora a linfopenia persistisse após 3 dias.</p> <p>- Após 14 dias, a paciente voltou a apresentar febre, sem outros sintomas associados. A radiografia de tórax mostrou imagens de doença residual da infecção por SARS-CoV. A paciente recebeu duas doses de corticosteroides com intervalo de 24 horas e 200 ml de plasma de paciente recuperado. Após 24 horas houve resolução da febre. A radiografia evidenciou resolução da infiltração bilateral. Nenhum evento adverso ao plasma foi observado.</p> |
| <p>Mair-Jenkins et al., 2014 (11)</p> | <p>- Em revisão sistemática com meta-análise sobre uso de plasma de pacientes recuperados para tratamento de infecções respiratórias graves de etiologia viral, foram incluídos 32 estudos observacionais.</p> <p>- Para infecções por SARS-CoV, foram localizados 8 estudos que evidenciaram redução da mortalidade do grupo que recebeu o plasma de pacientes recuperados.</p> <p>- Em um estudo em que 19 pacientes receberam plasma de pacientes recuperados e 21 não, a diferença na taxa de mortalidade foi de -23% (-42 a -5%; p = 0,03) e OR = 0,08 (0,004 a 1,5). Em outro estudo em que um paciente recebeu plasma e 28 não receberam, a diferença na taxa de mortalidade foi de -7% (-16,7% a 2,4%; p = 0,93) e OR = 3,5 (0,11 a 111,7).</p> <p>- Na meta-análise para mortalidade, os autores incluíram dois estudos com SARS-CoV, dois para a epidemia de H1N1 de 2009, um para gripe aviária e três para gripe espanhola. Houve menor risco de mortalidade no grupo que recebeu plasma (OR = 0,25; IC 95%: 0,14 a 0,45; p<0,01; I²=0%; sem evidências de viés de publicação).</p> <p>- Tempo de internação hospitalar: em estudo que incluiu grupo controle, observou-se que o uso de plasma de pacientes recuperados esteve associado a maior proporção de pacientes infectados que receberam alta hospitalar antes de 22 dias após a exclusão de pacientes com comorbidades das análises (diferença absoluta: 54%, IC 95%: 25% a 85%, p=0,004).</p> |

| Estudo | Resultados |
|---------------------------|---|
| Kong et al., 2003 (38) | <p>- O autor apresenta um caso de uma gestante de 28 anos que, após apresentar tosse e febre, evolui com quadro de SDRA e, sete dias depois, apresentou falência respiratória (FR>40 ipm; SatO2 “baixa”) A paciente estava em ventilação mecânica e recebeu antivirais e corticosteroides e antivirais.</p> <p>- A equipe médica optou por trata-la com plasma de paciente recuperado (doação de 500 ml após um mês de recuperação por plasmaférese). Inicialmente, foram transfundidos 250 ml, com melhorado pulso e da saturação de oxigênio cinco horas depois. Após 12 horas, foram administrados mais 250 ml. Posteriormente, a paciente foi retirada da ventilação mecânica e houve melhora da lesão pulmonar quando comparada às imagens de radiografia de tórax das 36 horas anteriores. Eventos adversos não foram observados.</p> |
| Chun et al., 2016 (18) | <p>- O autor apresenta um caso de um paciente de 32 anos, previamente hígido, com diagnóstico de infecção por MERS-CoV confirmado por exames bioquímicos. O paciente recebeu uma dose de interferon-α e antivirais, sem melhora do quadro. Deste modo, a equipe médica optou por iniciar tratamento com plasma de paciente recuperado.</p> <p>- A doadora tinha 22 anos, sem doenças prévias, história de gestação ou transfusão sanguínea. Os exames mostraram ausência de MERS-CoV. Por meio de aférese, foram coletados 500 ml de plasma.</p> <p>- Inicialmente, foram infundidos 250 ml de plasma. Duas horas após a infusão, o paciente passou a apresentar hipóxia e os níveis de SpO2 e PaO2/FiO2 eram compatíveis com TRALI, sem sinais de sobrecarga volêmica à ausculta. Como os anticorpos para HLA e HNA foram negativos, provavelmente o mecanismo subjacente não foi mediado por anticorpos. Entretanto, foi evidenciado aumento do limiar de ciclo de PCR, indicando que poderia haver uma redução de carga viral.</p> <p>- Considerando que a transfusão de plasma de paciente recuperado resultou em possível TRALI, os autores concluem que é necessária cautela na adoção desta terapia. Relatam ainda que, para evitar TRALI mediada por anticorpos, é recomendado que o plasma seja processado apenas de doadores do sexo masculino.</p> |
| Soo et al., 2004 (35) | <p>- 40 pacientes com infecção por SARS que continuaram a apresentar deterioração de lesão pulmonar após tratamento com ribavirina e três doses de pulso de metilprednisolona receberam plasma de doadores recuperados (n=19) ou continuaram recebendo pulsoterapia (n=21), de acordo com avaliação médica. Caso as condições do paciente continuassem se deteriorando após o tratamento ao qual foi designado, ele poderia receber o outro, mas seria classificado como falha terapêutica do primeiro. O desfecho considerado foi alta hospitalar após 22 dias.</p> <p>- Os doadores foram testados quanto às hepatites B e C, HIV e sífilis. Todos os doadores eram soropositivos para SARS-CoV, com titulação entre 160 a 2.560. Foram coletados 600 a 900 ml de plasma de cada doador, por meio de aférese.</p> <p>- Os grupos foram comparáveis quanto a idade, sexo e níveis basais de LDH.</p> <p>- No grupo que recebeu plasma de doador recuperado, 10,5% (2 pacientes) precisou receber metilprednisolona. Já no grupo que recebeu os corticosteroides, 42,8% precisou receber plasma.</p> |

| Estudo | Resultados |
|---------------------------|--|
| | <ul style="list-style-type: none"> - Maior proporção de pacientes no grupo que recebeu plasma recebeu alta no 22º dia comparado ao grupo pulsoterapia (73,4% vs. 19%, respectivamente, $p < 0,001$). Excluindo-se os pacientes que apresentavam comorbidades associadas, os resultados foram mantidos (77,8% vs. 23%, respectivamente $p = 0,004$). - Maior proporção de pacientes no grupo pulsoterapia evoluiu a óbito comparado ao grupo que recebeu plasma (23,8% vs. 0, respectivamente, $p = 0,049$). - Os 42,8% dos pacientes do grupo pulsoterapia que precisaram receber plasma o fizeram na terceira semana desde o início dos sintomas (média = 15,6 dias), enquanto os do grupo plasma receberam na segunda semana (média = 11,4 dias), $p < 0,001$. Aqueles que receberam plasma após o 16º dia apresentaram pior resposta clínica. - Nenhum evento adverso foi observado imediatamente após a infusão do plasma. |
| Kain et al., 2020 (22) | <ul style="list-style-type: none"> - Apenas um estudo reportou resultados sobre o uso de plasma de pacientes recuperados no tratamento de infecção por MERS-CoV. - O uso de plasma de pacientes recuperados não resultou em redução da mortalidade em pacientes infectados por MERS-CoV (50% vs. 28%, $p = 0,37$). |
| Ko et al., 2018 (19) | <ul style="list-style-type: none"> - Os autores reportaram o caso de três pacientes infectados por MERS-CoV que receberam plasma de pacientes recuperados. - Caso 1: Paciente de 55 anos, do sexo masculino, previamente hígido, apresentou pneumonia 8 dias após o início da doença. No 10º dia, demandou ventilação mecânica e recebeu plasma de paciente recuperado no 11º dia. Os testes sorológicos da amostra evidenciaram presença de pequena quantidade de IgA e foi negativa para IgM e IgG. Após 3 dias, o paciente não apresentou soroconversão. No 18º dia após o início da doença, o paciente recebeu uma segunda transfusão. A amostra continha IgG para MERS-Cov e os resultados de teste de neutralização foram positivos. O paciente se recuperou e recebeu alta hospitalar no 33º dia após o início da doença. - Caso 2: Paciente de 32 anos do sexo masculino, previamente hígido, desenvolveu pneumonia após 4 dias de início da doença, sendo intubado e colocado em ventilação mecânica no sexto dia. No 8º dia, recebeu plasma de paciente recuperado, com piora da oxigenação e dos infiltrados pulmonares após 2 horas da transfusão e foi diagnosticado com possível TRALI. A amostra foi negativa para todos os testes sorológicos e o paciente não apresentou resposta sorológica no dia seguinte à transfusão. No 13º dia de início da doença, o paciente apresentou aumento de IgG e o plasma passou a apresentar atividade neutralizante a partir do 16º dia. O paciente se recuperou da doença sem tratamento específico para TRALI e recebeu alta 102 dias após o início da doença. - Caso 3: Paciente de 32 anos do sexo masculino, previamente hígido, desenvolveu pneumonia após 5 dias de início da doença e foi intubado no 7º dia. No dia 14 após o início dos sintomas, houve piora do quadro respiratório, sendo iniciada ECMO e transfundido plasma de paciente recuperado. A amostra foi positiva para presença de IgG, IgM, IgA e o teste de neutralização também foi positivo. No 15º dia após o início da doença, o plasma do paciente foi soropositivo. A ECMO foi retirada no 21º dia e recebeu alta no 39º dia após o início da doença. |

| Estudo | Resultados |
|-----------------------|---|
| | <p>- Os autores conduziram análise para estabelecer um ponto de corte de IgG por ELISA para prever titulação de resposta de neutralização $\geq 1:80$. Considerando uma razão de densidade óptica de IgG de 1,6, o IgG ELISA pode prever titulação de resposta de neutralização $\geq 1:80$ com especificidade de 95%. Com razão de densidade óptica de IgG de 1,9, a especificidade é de 100%.</p> <p>- Os autores concluem que para que a terapia com plasma de pacientes recuperados seja efetiva, as amostras sejam testadas para detectar a capacidade de neutralização dos anticorpos e que o resultado do teste de neutralização deve ser $\geq 1:80$. Embora o ELISA IgG não seja o método de referência para estimar esta atividade, ele pode ser utilizado em situações de escassez de recursos.</p> |
| Yeh et al., 2005 (36) | <p>- O estudo relata o caso de três profissionais de saúde infectados por SARS-CoV durante epidemia em Taipei, Taiwan. Estes pacientes não responderam ao tratamento com ribavirina + corticosteroides e foram selecionados para receber plasma de pacientes recuperados.</p> <p>- Doadores: caso índice do hospital Taipei Municipal Heping e um casal recuperado após 47 dias e 3 meses de infecção. Todos os pacientes testaram negativo para hepatites Be C, HIV, sífilis, HIV e HTLV-I e II. A titulação de IgG sérico era >640 e todas as amostras foram negativas para presença residual de SARS-CoV. O plasma foi coletado por meio de aférese.</p> <p>- Um dia após a administração do plasma, os pacientes apresentaram redução da temperatura corporal ($< 37^\circ\text{C}$) e melhoras nas imagens de radiografia de tórax. Em um dos pacientes, a lesão pulmonar já não estava mais evidente 4 dias antes da alta.</p> <p>- Os pacientes apresentavam diferentes níveis de carga viral antes da administração de plasma (76×10^3 a 650×10^3 cópias por ml), reduzida a níveis indetectáveis 24 horas após a transfusão.</p> <p>- Níveis de IgG e IgM, baixos antes da transfusão, apresentaram aumento tempo dependente, com declínio após um mês da terapia.</p> |

Legenda: CK, Creatinoquinase; COVID-19, Doença do Coronavírus 2019; ECMO, Oxigenação por Membrana Extracorpórea; ELISA, Ensaio de Imunoabsorção Enzimática; FDA, Food and Drug Administration; FiO₂, Fração Inspirada de Oxigênio; HIV, Vírus da Imunodeficiência Humana; HLA, Antígeno Leucocitário Humano; HNA, Antígeno Neutrofílico Humano; HTLV: Vírus T-linfotrófico Humano; Ig, Imunoglobulina; IQR, intervalo Interquartil; IL, Interleucina; IPM, Incursões por Minuto; LDH, lactato desidrogenase; MERS-CoV, Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus; PaO₂, Pressão parcial de Oxigênio; PCR, Reação em Cadeia da Polimerase; SARS-CoV, Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus; SDRA, Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo; SOFA, Sequential Organ Failure Assessment; TGO, Transaminase Glutâmico Oxalacética; TRALI, lesão pulmonar aguda relacionada à transfusão; UTI, Unidade de Terapia Intensiva.

Avaliação da qualidade metodológica dos estudos incluídos

Os estudos incluídos na presente revisão apresentaram qualidade metodológica baixa a moderada e risco de viés de moderado a alto. Os julgamentos dos estudos incluídos, bem como as justificativas, estão apresentados nos **Quadros 3, 4 e 5**.

Quadro 3. Risco de viés do estudo de Soo et al., 2004 (35) (ferramenta ROBINS-I)* (15).

| Domínio | Julgamento geral para o domínio | Comentários e justificativas |
|---|---------------------------------|---|
| Viés devido a fatores de confusão | Alto | Dentre os pacientes que receberam plasma, não houve uma padronização da qualidade das amostras recebidas, de modo que os pacientes podem ter recebido quantidades de anticorpos diferentes. Apenas idade, nível de LDH e idade foram consideradas nas análises. Outros fatores que poderiam interferir na resposta ao tratamento não foram considerados ou não foram reportadas |
| Viés relacionados à seleção dos participantes no estudo | Alto | Seleção dos pacientes ocorreu de acordo com julgamento clínico do médico responsável pelo caso |
| Viés na classificação das intervenções | Alto | A designação das intervenções foi feita por meio de julgamento clínico do médico responsável e de acordo com a disponibilidade do plasma |
| Viés devido a desvio das intervenções | Baixo | De acordo com as informações do estudo, não houve desvios de intervenções. Pacientes poderiam acabar recebendo o outro tratamento caso não houvesse melhora clínica, mas seria classificado como falha ao qual havia sido inicialmente designado |
| Viés devido à perda de informação (relato incompleto dos desfechos) | Incerto | Embora aparentemente não tenha ocorrido perdas de seguimento dos pacientes, os autores também não mencionam se houve alguma falha na coleta de informações dos pacientes individualmente. |
| Viés relacionado à avaliação/mensuração dos desfechos | Baixo | Critérios de mensuração de desfechos bem definidos. |

| Domínio | Julgamento geral para o domínio | Comentários e justificativas |
|--|---------------------------------|--|
| Viés relacionado ao relato dos desfechos | Incerto | Fatores clínicos e demográficos que poderiam interferir na resposta ao tratamento não foram consideradas ou não foram reportadas |
| Viés geral | Alto | |

Legenda: LDH, lactato desidrogenase.

Quadro 4. Avaliação da qualidade metodológica das revisões sistemáticas incluídas (ferramenta AMSTAR-2 (13)).

| Estudo | Critérios críticos do AMSTAR2 | | | | | | | | | | | | | | | | Qualidade |
|--------------------------------|-------------------------------|---------|--------|---------|--------|--------|---------|---------|---------|---------|----------|---------|----------|---------|----------|---------|--------------------|
| | Item 1 | Item 2* | Item 3 | Item 4* | Item 5 | Item 6 | Item 7* | Item 8 | Item 9* | Item 10 | Item 11* | Item 12 | Item 13* | Item 14 | Item 15* | Item 16 | |
| Tobaiqy et al., 2020 (20) | Sim | Não | Sim | Não | Sim | Não | Sim | Parcial | Não | Não | NA | NA | Sim | Não | NA | Não | Criticamente baixa |
| Kain et al., 2020 (22) | Sim | Sim | Sim | Sim | Sim | Sim | Não | Parcial | Sim | Não | NA | NA | Sim | Sim | NA | Não | Moderada |
| Mair-Jenkins et al., 2007 (11) | Sim | Sim | Sim | Parcial | Sim | Sim | Parcial | Parcial | Sim | Não | Sim | Não | Sim | Sim | Sim | Sim | Moderada |
| Stockman et al., 2006 (21) | Sim | Não | Sim | Parcial | Sim | Sim | Não | Não | Não | Não | NA | NA | Não | Sim | NA | Sim | Criticamente baixa |

Legenda: NA, não se aplica.

Quadro 5. Risco de viés das séries de caso incluídas (ferramenta do JBI para séries de casos (16).

| Estudo | Critérios de Inclusão | Medida adequada da condição | Método adequado de identificação da condição | Inclusão consecutiva de participantes | Inclusão completa de participantes | Clareza da caracterização sociodemográfica | Clareza da caracterização clínica | Relato de desfechos e seguimento | Descrição clara do contexto | Adequabilidade da análise estatística | Risco de viés | Comentários |
|-------------------------|-----------------------|-----------------------------|--|---------------------------------------|------------------------------------|--|-----------------------------------|----------------------------------|-----------------------------|---------------------------------------|---------------|---|
| Shen et al., 2020 (28) | Sim | Sim | Sim | Não | Incerto | Sim | Sim | Não | Sim | Não | Alto | Amostra de conveniência; Para um dos pacientes, nem todos os desfechos foram reportados na última avaliação; uso de testes paramétricos, análise de regressão pouco clara |
| Zhang et al., 2020 (32) | Sim | Sim | Sim | Não | Incerto | Sim | Sim | Sim | Sim | Não | Alto | Amostra de conveniência; apenas descrição dos casos, sem emprego de análises estatísticas |
| Duan et al., 2020 (33) | Não | Sim | Sim | Não | Incerto | Sim | Sim | Sim | Sim | Incerto | Alto | Amostra de conveniência; critérios de inclusão não claros; comparação com controles históricos sem detalhamento das análises conduzidas |
| Ahn et al., 2020 (34) | Sim | Sim | Sim | Não | Incerto | Sim | Sim | Sim | Sim | Não | Alto | Amostra de conveniência; apenas descrição dos casos, sem emprego de análises estatísticas |

| Estudo | Critérios de Inclusão | Medida adequada da condição | Método adequado de identificação da condição | Inclusão consecutiva de participantes | Inclusão completa de participantes | Clareza da caracterização sociodemográfica | Clareza da caracterização clínica | Relato de desfechos e seguimento | Descrição clara do contexto | Adequabilidade da análise estatística | Risco de viés | Comentários |
|-------------------------|-----------------------|-----------------------------|--|---------------------------------------|------------------------------------|--|-----------------------------------|----------------------------------|-----------------------------|---------------------------------------|---------------|--|
| Pei et al., 2020 (9) | Não | Incerto | Incerto | Não | Incerto | Não | Não | Não | Não | Não | Alto | Apresentação breve sobre os casos sem qualquer tipo de detalhamento. Material suplementar não disponível. |
| Cheng et al., 2005 (31) | Sim | Sim | Sim | Incerto | Sim | Sim | Sim | Sim | Sim | Incerto | Moderado | Amostra de conveniência; informações sobre análises estatísticas são insuficientes. |
| Ko et al., 2018 (19) | Não | Incerto | Incerto | Não | Incerto | Não | Não | Não | Não | Não | Alto | Amostra de conveniência; critérios de inclusão não claros; não apresenta detalhes sobre características dos pacientes e desfechos apenas descrição dos casos, sem emprego de análises estatísticas |
| Yeh et al., 2005 (36) | Não | Sim | Sim | Não | Incerto | Sim | Sim | Sim | Sim | Não | Alto | Amostra de conveniência; critérios de inclusão não claros; apenas descrição dos casos, sem emprego de análises estatísticas |

Avaliação da certeza da evidência

Foi utilizada a metodologia GRADE para avaliar a certeza da evidência para os desfechos de interesse dessa revisão (listados na seção métodos). A certeza da evidência foi considerada muito baixa para todos os desfechos incluídos, principalmente devido ao desenho de estudo e ao risco de viés dos estudos que contribuíram para as análises. A tabela resumo com os achados dos estudos e as justificativas da avaliação estão apresentadas no **Apêndice 4**.

DISCUSSÃO

O uso de plasma de pacientes recuperados tem sido estudado e utilizado em diversas ocasiões. Esta terapia foi empregada durante as epidemias de infecções virais por SARS-CoV, em 2003, MERS-CoV, em 2012, Ebola em 2014 (56), H1N1 em 2009, entre outras (11). Para estas condições, observou-se que o uso de plasma de pacientes recuperados resultou em benefícios clínicos, como redução de carga viral, de tempo de internação hospitalar e de mortalidade. Entretanto, deve-se chamar atenção para o fato de que estes estudos eram em sua maioria séries de casos com baixa qualidade metodológica (11,21–23).

Em epidemias de doenças infecciosas, o uso de plasma de pacientes recuperados é utilizado como último recurso para o tratamento de casos graves ou que ofereçam risco à vida (29). Considerando o grande número de indivíduos acometidos e o número alarmante de mortes por COVID-19, a agência *Food and Drug Administration* (FDA) aprovou o uso de plasma de pacientes recuperados e emitiu em 13 de abril de 2020 recomendações para uso investigativo desta terapia para o tratamento de COVID-19 (39,57).

A terapia com plasma em pacientes com COVID-19 ainda é restrita e as evidências se limitam a cinco série de casos com 2 a 10 pacientes em estado crítico (com SDRA, em ventilação mecânica e sem resposta a tratamento com antivirais e corticosteroides). Os estudos mostraram benefícios clínicos em termos de mortalidade, redução de carga viral e tempo de hospitalização (9,28,32–34). Considerando-se o pequeno número de pacientes incluídos, bem

como sua variabilidade clínica e o alto risco de viés dos estudos, a generalização dos achados é limitada e a confiança na evidência, muito baixa.

Assim como ocorre nos outros casos de infecções emergentes, o uso de plasma de pacientes recuperados encontra uma série de barreiras: 1) A falta de clareza acerca das características do vírus, como mecanismos de replicação e interação com o hospedeiro, o curso clínico da doença (11); 2) Necessidade de reorganização dos bancos de sangue e disponibilidade de laboratórios e equipe qualificada para analisar as amostras (26,27); 3) Estabelecimento de critérios para seleção de doadores (23); 4) Estabelecimento de critérios para recrutamento dos doadores (23); 5) Estabelecimento de critérios para seleção de pacientes elegíveis ao tratamento (23).

No **Apêndice 5** consta a tabela da Evidência à Decisão, da metodologia GRADE, com a sumarização dos principais achados e pontos relevantes a esta terapia que devem ser considerados.

A presente revisão apresenta algumas limitações: 1) O processo de seleção das evidências ocorreu por apenas um revisor e checado por um segundo. Embora não seja ideal do ponto de vista metodológico, dadas as condições atuais e a necessidade de respostas rápidas, optou-se por esta abordagem, seguindo o recomendado por Tricco et al., 2017 (58); 2) Não foi possível realizar busca de registros de estudos na base da OMS, por esta base estar temporariamente indisponível, de modo que o número de estudos em andamento possivelmente é superior ao que foi reportado nesta revisão.

CONCLUSÕES

Esta revisão sistemática rápida identificou 23 estudos clínicos (com dados disponíveis), com qualidade metodológica limitada, que avaliaram os efeitos do plasma de pacientes recuperados para infecção por COVID-19. Com base nos achados destes estudos, os resultados de eficácia e segurança desta terapia em pacientes com COVID-19 são frágeis e majoritariamente provenientes de evidências indiretas de SARS-CoV e MERS-CoV, que têm baixa qualidade

metodológica. O uso do plasma de pacientes recuperados para o tratamento de COVID-19 ainda é incipiente e foi reportado em apenas cinco estudos com amostras pequenas e alto risco de viés. Deste modo, com base na evidência disponível, não é possível recomendar o uso rotineiro desta terapia no tratamento de infecções por SARS-CoV-2. A terapia poderá ser utilizada no âmbito de estudos clínicos devidamente registrados em órgãos competentes (ANVISA e CONEP).

REFERÊNCIAS

1. Chen Y, Guo Y, Pan Y, Zhao ZJ. Structure analysis of the receptor binding of 2019-nCoV. *Biochem Biophys Res Commun*. 2020 Feb;
2. Zhang J-J, Dong X, Cao Y-Y, Yuan Y-D, Yang Y-B, Yan Y-Q, et al. Clinical characteristics of 140 patients infected with SARS-CoV-2 in Wuhan, China. *Allergy*. 2020 Feb;
3. Beeching NJ, Fletcher TE, Fowler R. COVID-19. *BMJ Best Practice*. 2020.
4. Kuiken T, Fouchier RAM, Schutten M, Rimmelzwaan GF, van Amerongen G, van Riel D, et al. Newly discovered coronavirus as the primary cause of severe acute respiratory syndrome. *Lancet (London, England)*. 2003 Jul;362(9380):263–70.
5. WHO. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) Situation Report – 84. WHO. 2020.
6. WHO. Considerations for quarantine of individuals in the context of containment for coronavirus disease (COVID-19). WHO Interim Guidance. 2020.
7. WHO. Infection prevention and control during health care when novel coronavirus (nCoV) infection is suspected. WHO Interim Guid. 2020;
8. WHO. Clinical management of severe acute respiratory infection (SARI) when COVID-19 disease is suspected. 2020.
9. Pei S, Yuan X, Zhang Z, Yao R, Xie Y, Shen M, et al. Convalescent Plasma to Treat COVID-19: Chinese Strategy and Experiences. *MedRxiv Prepr*. 2020;1–12.
10. Keith P, Day M, Perkins L, Moyer L, Hewitt K, Wells A. A novel treatment approach to the novel coronavirus: an argument for the use of therapeutic plasma exchange for fulminant COVID-19. Vol. 24, *Critical care (London, England)*. England; 2020. p. 128.
11. Mair-Jenkins J, Saavedra-Campos M, Baillie JK, Cleary P, Khaw F-M, Lim WS, et al. The effectiveness of convalescent plasma and hyperimmune immunoglobulin for the treatment of severe acute respiratory infections of viral etiology: a systematic review and exploratory meta-analysis. *J Infect Dis*. 2015 Jan;211(1):80–90.

12. Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z, Elmagarmid A. Rayyan — a web and mobile app for systematic reviews. *Syst Rev.* 216AD;5(210).
13. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, et al. AMSTAR 2: A critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ.* 2017;
14. Higgins J, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page M, et al. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* version 6.0 (updated July 2019). Higgins J, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page M, et al., editors. *Cochrane.* Cochrane; 2019.
15. Sterne JA, Hernan MA, Reeves BC, Savovic J, Berkman ND, Viswanathan M, et al. ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. *BMJ.* 2016 Oct;355:i4919.
16. The Joanna Briggs Institute. The Joanna Briggs Institute Critical Appraisal tools for use in JBI Systematic Reviews Checklist for Case Series. 2017.
17. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ.* 2008 Apr;336(7650):924–6.
18. Chun S, Chung CR, Ha YE, Han TH, Ki CS, Kang ES, et al. Possible Transfusion-Related Acute Lung Injury Following Convalescent Plasma Transfusion in a Patient With Middle East Respiratory Syndrome. *Ann Lab Med.* 2016 Jul;36(4):393–5.
19. Ko J-H, Seok H, Cho SY, Ha YE, Baek JY, Kim SH, et al. Challenges of convalescent plasma infusion therapy in Middle East respiratory coronavirus infection: a single centre experience. *Antivir Ther.* 2018;23(7):617–22.
20. Tobaiqyy M, Qashqary M, Al-Dahery S, Mujallad A, Hershman AA, Kamal MA, et al. Therapeutic Management of COVID-19 Patients: A systematic review. *MedRxiv Prepr.* 2020;1–40.
21. Stockman LJ, Bellamy R, Garner P. SARS: systematic review of treatment effects. *PLoS Med.* 2006 Sep;3(9):e343.
22. Kain T, Lindsay PJ, Adhikari NKJ, Arabi YM, Van Kerkhove MD, Fowler RA. Pharmacologic Treatments and Supportive Care for Middle East Respiratory Syndrome. *Emerg Infect Dis.* 2020 Mar;26(6).
23. Tiberghien P, de Lamballerie X, Morel P, Gallian P, Lacombe K, Yazdanpanah Y. Collecting and evaluating convalescent plasma for COVID-19 treatment: why and how. *Vox Sang.* 2020 Apr;
24. Focosi D, Tang J, Anderson A, Tuccori M. Convalescent Plasma Therapy for Covid-19: State of the Art. *Preprints.org.* 2020;2020040097.
25. Bloch EM, Shoham S, Casadevall A, Sachais BS, Shaz B, Winters JL, et al. Deployment of convalescent plasma for the prevention and treatment of COVID-19. *J Clin Invest.* 2020 Apr;

26. Casadevall A, Pirofski L-A. The convalescent sera option for containing COVID-19. *J Clin Invest.* 2020 Apr;130(4):1545–8.
27. Roback JD, Guarner J. Convalescent Plasma to Treat COVID-19: Possibilities and Challenges. *JAMA.* 2020 Mar;
28. Shen C, Wang Z, Zhao F, Yang Y, Li J, Yuan J, et al. Treatment of 5 Critically Ill Patients With COVID-19 With Convalescent Plasma. *JAMA.* 2020 Mar;
29. Chen L, Xiong J, Bao L, Shi Y. Convalescent plasma as a potential therapy for COVID-19. *Lancet Infect Dis.* 2020 Apr;20(4):398–400.
30. Cunningham AC, Goh HP, Koh D. Treatment of COVID-19: old tricks for new challenges. Vol. 24, *Critical care* (London, England). England; 2020. p. 91.
31. Cheng Y, Wong R, Soo YOY, Wong WS, Lee CK, Ng MHL, et al. Use of convalescent plasma therapy in SARS patients in Hong Kong. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2005 Jan;24(1):44–6.
32. Zhang B, Liu S, Tan T, Huang W, Dong Y, Chen L, et al. Treatment with convalescent plasma for critically ill patients with SARS-CoV-2 infection. *Chest.* United States; 2020.
33. Duan K, Liu B, Li C, Zhang H, Yu T, Qu J, et al. The feasibility of convalescent plasma therapy in severe COVID-19 patients: a pilot study. *MedRxiv Preprints.* 2020. p. 1–22.
34. Ahn JY, Sohn Y, Lee SH, Cho Y, Hyun JH, Baek YJ, et al. Use of Convalescent Plasma Therapy in Two COVID-19 Patients with Acute Respiratory Distress Syndrome in Korea. *J Korean Med Sci.* 2020;35(14):e149.
35. Soo YOY, Cheng Y, Wong R, Hui DS, Lee CK, Tsang KKS, et al. Retrospective comparison of convalescent plasma with continuing high-dose methylprednisolone treatment in SARS patients. *Clin Microbiol Infect.* 2004 Jul;10(7):676–8.
36. Yeh K-M, Chiueh T-S, Siu LK, Lin J-C, Chan PKS, Peng M-Y, et al. Experience of using convalescent plasma for severe acute respiratory syndrome among healthcare workers in a Taiwan hospital. *J Antimicrob Chemother.* 2005 Nov;56(5):919–22.
37. Wong V, Dai D, Wu A, Sung J. Treatment of severe acute respiratory syndrome with convalescent plasma. *Hong Kong Med J.* 2003;9(3):199–201.
38. Kong L. Severe acute respiratory syndrome (SARS). Vol. 29, *Transfusion and apheresis science : official journal of the World Apheresis Association : official journal of the European Society for Haemapheresis.* England; 2003. p. 101.
39. Tanne JH. Covid-19: FDA approves use of convalescent plasma to treat critically ill patients. *BMJ.* 2020 Mar;368:m1256.
40. Wang L-S, Wang Y-R, Ye D-W, Liu Q-Q. A review of the 2019 Novel Coronavirus (COVID-19) based on current evidence. *Int J Antimicrob Agents.* 2020 Mar;105948.
41. Burnouf T, Radosevich M. Treatment of severe acute respiratory syndrome with convalescent plasma. Vol. 9, *Hong Kong medical journal = Xianggang yi xue za zhi.* China; 2003. p. 309; author reply 310.
42. Zhou M, Zhang X, Qu J. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): a clinical update. *Front*

- Med. 2020 Apr;
43. Zhang L, Liu Y. Potential interventions for novel coronavirus in China: A systematic review. *J Med Virol.* 2020 May;92(5):479–90.
 44. Zhai P, Ding Y, Wu X, Long J, Zhong Y, Li Y. The epidemiology, diagnosis and treatment of COVID-19. *Int J Antimicrob Agents.* 2020 Mar;105955.
 45. Mo Y, Fisher D. A review of treatment modalities for Middle East Respiratory Syndrome. *J Antimicrob Chemother.* 2016 Dec;71(12):3340–50.
 46. Rabaan AA, Alahmed SH, Bazzi AM, Alhani HM. A review of candidate therapies for Middle East respiratory syndrome from a molecular perspective. *J Med Microbiol.* 2017 Sep;66(9):1261–74.
 47. Al-Tawfiq JA, Memish ZA. Update on therapeutic options for Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus (MERS-CoV). *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2017 Mar;15(3):269–75.
 48. Xie M, Chen Q. Insight into 2019 novel coronavirus - an updated interim review and lessons from SARS-CoV and MERS-CoV. *Int J Infect Dis.* 2020 Apr;
 49. Wong HK, Lee CK. Pivotal Role of Convalescent Plasma in Managing Emerging Infectious Diseases. *Vox Sang.* 2020 Apr;
 50. J. B, J.I. J. Use of human immunoglobulins as an anti-infective treatment: the experience so far and their possible re-emerging role. *Expert Rev Anti Infect Ther* [Internet]. 2017;15(6):585–604. Available from: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L616271734>
 51. H. M, K. M, A. Z, Z.A. M, J.A. A-T. Therapeutic Options for Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus (MERS-CoV) - possible lessons from a systematic review of SARS-CoV therapy. *Int J Infect Dis* [Internet]. 2013;17(10):e792–8. Available from: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L52752499>
 52. Lin Q, Zhu L, Ni Z, Meng H, You L. Duration of serum neutralizing antibodies for SARS-CoV-2: Lessons from SARS-CoV infection. *Journal of microbiology, immunology, and infection = Wei mian yu gan ran za zhi.* England; 2020.
 53. A. Z, J.F.W. C, E.I. A, D.S.C. H, K.-Y. Y. Coronaviruses-drug discovery and therapeutic options. *Nat Rev Drug Discov* [Internet]. 2016;15(5):327–47. Available from: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L608297665>
 54. Yoo J-H. Convalescent Plasma Therapy for Corona Virus Disease 2019: a Long Way to Go but Worth Trying. *J Korean Med Sci.* 2020;35(14):e150.
 55. Kruse RL. Therapeutic strategies in an outbreak scenario to treat the novel coronavirus originating in Wuhan, China [version 2; peer review: 2 approved]. *F1000Research.* 2020;9:72.

56. A.M. W, S.A. K. The use of convalescent plasma to treat emerging infectious diseases: Focus on Ebola virus disease. *Curr Opin Hematol* [Internet]. 2015;22(6):521–6. Available from:
<http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L606428684>
57. FDA. Recommendations for Investigational COVID-19 Convalescent Plasma. FDA. 2020.
58. Tricco AC, Langlois E V, Straus SE, Research A for HP and S, Organization WH. Rapid reviews to strengthen health policy and systems: a practical guide. Geneva PP - Geneva: World Health Organization;

APÊNDICES

Apêndice 1. Estratégias utilizadas para as buscas eletrônicas.

| Base de dados | Estratégia de busca | Resultados |
|------------------|--|------------|
| Cochrane Library | <p>#1 MeSH descriptor: [SARS Virus] explode all trees 9</p> <p>#2 severe acute respiratory syndrome coronavirus OR severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 OR SARS-CoV-2 OR SARS CoV 2 OR SARS-CoV 2 OR coronavirus disease 2019 OR COVID 19 OR COVID-19 OR nCoV 2019 (Word variations have been searched) 441</p> <p>#5 #1 OR #2 (Word variations have been searched) 447</p> <p>#15 MeSH descriptor: [Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus] explode all trees 1</p> <p>#16 #5 OR #15 (Word variations have been searched) 447</p> <p>#22 COVID-19 serum therapy OR coronavirus disease-19 serotherapy OR coronavirus disease 2019 serotherapy OR COVID-19 convalescent serum treatment OR SARS-CoV-2 convalescent sera treatment OR SARS-CoV-2 convalescent serum treatment OR Covid-19 convalescent sera treatment OR convalescent serum treatment for Covid-19 OR COVID-19 convalescent plasma treatment OR convalescent plasma treatment for Covid-19 OR SARS-CoV-2 convalescent plasma treatment (Word variations have been searched) 40</p> <p>#23 convalescent plasma OR plasma from recovered OR plasma transfusion OR plasma therapy OR convalescent sera OR blood plasma therapy OR blood-related therapy (Word variations have been searched) 49034</p> <p>#24 #16 AND #23 (Word variations have been searched) 41</p> <p>#25 #24 OR #22 (Word variations have been searched) 81</p> | 81 |
| Embase | <p>('convalescent serum'/exp OR 'convalescent serum' OR 'convalescent plasma'/exp OR 'convalescent plasma' OR 'plasma from recovered' OR 'plasma transfusion'/exp OR 'plasma transfusion' OR 'plasma therapy'/exp OR 'plasma therapy' OR 'convalescent sera' OR 'blood plasma therapy' OR 'blood-related therapy') AND [embase]/lim AND ('sars-related coronavirus'/exp OR 'sars-related coronavirus' OR 'severe acute respiratory syndrome coronavirus 2'/exp OR 'severe acute respiratory syndrome coronavirus 2' OR 'sars-cov-2' OR 'sars cov 2' OR 'sars-cov2' OR 'coronavirus disease 2019'/exp OR 'coronavirus disease 2019' OR 'covid-19' OR 'covid 19'/exp OR 'covid 19' OR 'sars coronavirus'/exp OR 'sars coronavirus' OR 'middle east respiratory syndrome coronavirus'/exp OR 'middle east respiratory syndrome coronavirus' OR 'severe acute respiratory syndrome coronavirus'/exp OR 'severe acute respiratory syndrome coronavirus' OR 'mers-cov'/exp OR 'mers-cov' OR 'mers</p> | 65 |

| | | |
|----------------------|--|-----|
| | cov'/exp OR 'mers cov' OR 'sars cov'/exp OR 'sars cov' OR 'sars-cov'/exp OR 'sars-cov') AND [embase]/lim | |
| Medrxiv | (MERS CoV OR SARS CoV OR SARS CoV 2 OR COVID-19) AND (convalescent plasma) Data: 08/04/2020 | 58 |
| MEDLINE (via PubMed) | (((((convalescent plasma OR plasma from recovered OR plasma transfusion OR plasma therapy OR convalescent sera OR blood plasma therapy OR blood-related therapy)) AND ("SARS Virus"[Mesh] OR Severe Acute Respiratory Syndrome Virus OR Severe Acute Respiratory Syndrome coronavirus 2 OR SARS-CoV-2 OR SARS-Cov2 OR SARS CoV 2 OR coronavirus disease 2019 OR COVID 19 OR COVID-19 OR nCoV 2019 OR "Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus"[Mesh] OR middle east respiratory syndrome coronavirus OR "SARS Virus"[Mesh] OR SARS-CoV OR SARS CoV OR MERS-CoV OR MERS CoV))) OR ("COVID-19 serotherapy" [Supplementary Concept] OR COVID-19 serum therapy OR coronavirus disease-19 serotherapy OR coronavirus disease 2019 serotherapy OR COVID-19 convalescent serum treatment OR SARS-CoV-2 convalescent sera treatment OR SARS-CoV-2 convalescent serum treatment OR Covid-19 convalescent sera treatment OR convalescent serum treatment for Covid-19 OR COVID-19 convalescent plasma treatment OR convalescent plasma treatment for Covid-19 OR SARS-CoV-2 convalescent plasma treatment)) | 241 |
| Opengrey | convalescent plasma OR plasma from recovered OR plasma transfusion OR plasma therapy OR convalescent sera OR blood plasma therapy OR blood-related therapy AND (covid-19 OR SARS-CoV2 OR SARS-CoV OR MERS-CoV OR severe acute respiratory syndrome coronavirus OR middle east respiratory syndrome coronavirus) | 165 |
| ClinicalTrials.gov | convalescent plasma OR plasma from recovered OR plasma transfusion OR plasma therapy OR convalescent sera OR blood plasma therapy OR blood-related therapy COVID 19 OR COVID-19 OR SARS-CoV 2 OR SARS-CoV-2 OR nCoV 2019 OR severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 OR MERS-CoV OR MERS CoV OR middle east respiratory syndrome coronavirus | 33 |

Apêndice 2. Estudos excluídos e razões para exclusão.

| Estudo | Justificativa para exclusão |
|----------------------------|---|
| Tanne et al., 2020 (39) | Notícia sobre a aprovação do FDA para o tratamento de COVID-19 com plasma de pacientes recuperados. Não apresenta resultados. |
| Xie et al., 2020 (48) | Revisão narrativa interina sobre COVID-19. Aborda brevemente terapia com plasma de pacientes recuperados para outros tipos de infecções virais, mas não apresenta relação com COVID-19. |
| Wong et al., 2020 (49) | Comentário que explora o uso de plasma de doentes recuperados no tratamento de doenças infecciosas. Relata um exemplo de Hong Kong durante a epidemia de H1N1 e relata as dificuldades advindas e aborda a necessidade de planejar coleta de plasma de pacientes recuperados de COVID-19. |
| Bozzo et al., 2017 (50) | Revisão de literatura com foco no uso de imunoglobulinas. Apresenta dados incompletos sobre o uso de plasma de pacientes recuperados. |
| Momattin et al., 2013 (51) | Revisão “sistemática” sobre tratamentos de infecções por SARS-CoV que poderiam ser utilizados para pacientes com MERS-CoV. Relato com apresentação incompleta dos elementos da revisão (avaliação de risco de viés e níveis de evidência) e apresentação incorreta dos resultados. |
| Lin et al., 2020 (52) | Correspondência com foco no tempo de duração dos anticorpos neutralizantes contra SARS-CoV-2, sem avaliação da terapia com plasma de pacientes recuperados. |
| Zumla et al., 2020 (53) | Revisão de literatura sobre possíveis tratamentos por infecções por coronavírus. Tem como foco tratamento farmacológico e descoberta de fármacos específicos. |
| Yoo et al., 2020 (54) | Comenta resultados de série de casos publicada no periódico. Não apresenta discussão adequada sobre o uso da terapia. |
| Kruse, 2020 (55) | Discussão sobre potenciais terapias para SARS-CoV-2 sem embasamento adequado. |
| Wang et al., 2020 (40) | Revisão narrativa sobre COVID-19. Apresenta breve discussão sobre o uso de plasma de pacientes recuperados, citando número limitados de estudos com a terapia. Os estudos individuais foram incluídos na presente revisão. |
| Burnouf et al., 2003 (41) | Carta ao editor com comentário sobre relato de caso de Wong et al., 2003. |
| Zhou et al., 2020 (42) | Revisão narrativa sobre COVID-19. Apresenta breve discussão sobre o uso de plasma de pacientes recuperados, citando número limitados de estudos com a terapia. Os estudos individuais foram incluídos na presente revisão. |
| Zhang et al., 2020 (43) | Revisão narrativa sobre tratamentos para COVID-19. Apresenta breve discussão sobre o uso de plasma de pacientes recuperados, citando número limitados de estudos com a terapia. Os estudos individuais foram incluídos na presente revisão. |
| Zhai et al., 2020 (44) | Revisão narrativa sobre COVID-19. Apresenta breve discussão sobre o uso de plasma de pacientes recuperados, citando número limitados de estudos com a terapia. Os estudos individuais foram incluídos na presente revisão. |
| Mo et al., 2016 (45) | Revisão narrativa sobre tratamentos para infecções por MERS-CoV. Apresenta breve discussão sobre o uso de plasma de pacientes recuperados, citando número limitados de estudos com a terapia. Os estudos individuais foram incluídos na presente revisão. |

| Estudo | Justificativa para exclusão |
|--------------------------------|--|
| Rabaan et al., 2017 (46) | Revisão narrativa sobre tratamentos para infecções por MERS-CoV. Apresenta breve discussão sobre o uso de plasma de pacientes recuperados, citando número limitados de estudos com a terapia. Os estudos individuais foram incluídos na presente revisão. |
| Al-Tawfiq et al., 2017 (47) | Revisão narrativa sobre tratamentos para infecções por MERS-CoV. Apresenta breve discussão sobre o uso de plasma de pacientes recuperados, citando número limitados de estudos com a terapia. Os estudos individuais foram incluídos na presente revisão. |
| Keith et al., 2020 (10) | Editorial sobre o uso de plasma de doadores recuperados no tratamento de COVID-19. Os autores defendem o uso desta terapia com base em estudos conduzidos com outros agentes infecciosos e para pacientes em choque séptico e SDRA, não necessariamente por coronavírus. |

Apêndice 3. Características e detalhes metodológicos dos 15 estudos em andamento.

| Estudo | Status | Data Prevista Início/Término | Desenho | Participantes (n) | Intervenção | Comparadores | Principais desfechos de interesse | Financiamento |
|-------------|----------------------|--------------------------------|--|---|--|------------------------------|--|--|
| NCT04333355 | Ainda não recrutando | I: 15/04/2020 T: 30/04/2021 | EC fase I, aberto, braço único | Pacientes adultos com infecção confirmada por SARS-CoV-2 grave ou em risco de vida (n = 20) | Plasma de paciente recuperado + tratamento de suporte padrão | Sem comparador | Eventos adversos | Hospital San Jose Tecnológico de Monterrey |
| NCT04342182 | Recrutando | I: 01/04/2020 T: 01/07/2020 | ECR fase II/II, paralelo, cegamento único (paciente) | Pacientes adultos, com diagnóstico confirmado de COVID-19 (n = 426) | Plasma de paciente recuperado | Tratamento de suporte padrão | Mortalidade geral até alta hospitalar ou máximo de 60 dias após admissão, o que ocorrer primeiro | Erasmus Medical Center |
| NCT04343755 | Ainda não recrutando | I: 04/2020 T: 04/2021 | EC fase II, aberto, braço único | Pacientes adultos com COVID-19 moderada a grave (n = 55) | Plasma de paciente recuperado | Sem comparador | Pacientes sem IOT: Taxa de VM em 7 dias Pacientes com IOT: Taxa de mortalidade em 30 dias | Hackensack Meridian Health |
| NCT04343261 | Ainda não recrutando | I: 10/04/2020 T: 01/04/2021 | EC fase II, aberto, braço único | Pacientes adultos COVID-19 confirmada grave ou em risco de vida (n = 15) | Plasma de paciente recuperado | Sem comparador | Mortalidade Carga viral Titulação de anticorpos | Saint Francis Care |
| NCT04340050 | Ainda não recrutando | I: 30/04/2020 T: 31/12/2021 | EC fase I, aberto, braço único | Pacientes adultos COVID-19 confirmada grave ou em risco de vida (n = 10) | Plasma de paciente recuperado | Sem comparador | Viabilidade de desenvolver o estudo Tipo de suporte respiratório | University of Chicago |
| NCT04338360 | Disponível | ND | Acesso expandido | Pacientes adultos COVID-19 confirmada grave ou em risco de vida | Plasma de paciente recuperado | ND | ND | Mayo Clinic |
| NCT04332380 | Ainda não recrutando | I: 01/04/2020 T: 31/12/2021 | EC fase II, aberto, braço único | Pacientes adultos com COVID-19 confirmada moderada (n=10) | Plasma de paciente recuperado | Sem comparador | Carga viral Titulação de IgM e IgG anti-SARS-CoV-2 | Universidad del Rosario |

| Estudo | Status | Data Prevista Início/Término | Desenho | Participantes (n) | Intervenção | Comparadores | Principais desfechos de interesse | Financiamento |
|-------------|---|--------------------------------|---|---|---|------------------------------|--|---|
| NCT04327349 | Recrutando por convite | I: 28/03/2020 T: 30/09/2020 | EC, aberto, braço único | Pacientes adultos com COVID-19 confirmada grave e não intubados (n=30) | Plasma de paciente recuperado | Sem comparador | Mortalidade Alterações em proteína C-reativa, IL-6, TNF- α , e na razão PaO ₂ /FiO ₂ | Mazandaran University of Medical Sciences |
| NCT04332835 | Ainda não recrutando | I: 01/04/2020 T: 31/12/2021 | ECR fase II/II, paralelo, aberto | Pacientes adultos com COVID-19 confirmada moderada (n=80) | Plasma de paciente recuperado + hidroxiquina + azitromicina | Hidroxiquina + azitromicina | Carga viral Titulação de IgM e IgG anti-SARS-CoV-2 | Universidad del Rosario |
| NCT04292340 | Recrutando | I: 01/02/2020 T: 31/12/2020 | Observacional, série de casos prospectiva | Pacientes com COVID-19 que receberam plasma de pacientes recuperados (n=115) | Plasma de paciente recuperado | Sem comparador | Taxa de eliminação viral; Número de pacientes com diferentes desfechos (morte, doença crítica e recuperação) | Shanghai Public Health Clinical Center |
| NCT04333251 | Ainda não recrutando | I: 01/04/2020 T: 31/12/2022 | ECR fase I, paralelo, aberto | Pacientes adultos, com diagnóstico confirmado de COVID-19 (n = 426) | Plasma de paciente recuperado | Tratamento de suporte padrão | Redução de oxigênio e ventilação de suporte | Baylor Research Institute |
| NCT04323800 | Ainda não recrutando | I: 01/05/2020 T: 01/2023 | ECR fase II, paralelo, triplo cego | Indivíduos adultos expostos a pacientes com COVID-19 (n=150) | Plasma de paciente recuperado | Plasma não imune | Incidência de pacientes com diferentes gravidades de doença; | Johns Hopkins University |
| NCT04321421 | Ativo, não recrutando | I: 17/03/2020 T: 31/05/2020 | EC, aberto, braço único | Pacientes adultos com SDRA por SARS-CoV-2 confirmada em uso de CPAP ou VM (n=49) | Plasma hiperimune de pacientes recuperados | Sem comparador | Mortalidade por qualquer causa | Foundation IRCCS San Matteo Hospital |
| NCT04325672 | Retirado devido ao início de acesso expandido | I: 01/04/2020 T: 31/12/2022 | EC fase II, aberto, braço único | Pacientes adultos com infecção confirmada por SARS-CoV-2 e sintomas respiratórios | Plasma de paciente recuperado | Sem comparador | Níveis de RNA de SARS-CoV-2 Admissão em UTI Mortalidade hospitalar Tempo de internação | Mayo Clinic |

| Estudo | Status | Data Prevista Início/Término | Desenho | Participantes (n) | Intervenção | Comparadores | Principais desfechos de interesse | Financiamento |
|-------------|--------------------------------|------------------------------|---------------------------------|--|-------------------------------|----------------|-----------------------------------|---|
| NCT02190799 | Retirado (razão não informada) | I: 05/2014 T: 11/2016 | EC fase II, aberto, braço único | Pacientes com mais de 14 anos e infecção por MERS-CoV confirmada | Plasma de paciente recuperado | Sem comparador | Mortalidade hospitalar | King Abdullah International Medical Research Center |

Legenda: COVID-19, Doença do Coronavírus 2019; ECR, Ensaio Clínico; ECR, Ensaio Clínico Randomizado; FIO2, Fração Inspirada de Oxigênio; I, Início; IgG, Imunoglobulina G; IgM, Imunoglobulina M; IL, Interleucina; IOT, Intubação Orotraqueal; MERS-CoV, *Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus*; ND, Não Disponível; SARS-CoV-2, *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2*; T, Término; TNF, Fator de Necrose Tumoral; PaO2, Pressão Parcial de Oxigênio; RNA, Ácido Ribonucleico; UTI, Unidade de Terapia Intensiva.

Apêndice 4. Tabela com sumário dos resultados e certeza no conjunto de evidências.

| Avaliação da Certeza | | | | | | | Impacto | Certeza | Importância |
|--|-----------------------|--------------------------|----------------|----------------------|------------|----------------------|--|---------------------|-------------|
| Nº dos estudos | Delimitação do estudo | Risco de viés | Inconsistência | Evidência indireta | Imprecisão | Outras considerações | | | |
| Mortalidade | | | | | | | | | |
| 2 | estudo observacional | muito grave ^a | não grave | grave ^b | não grave | nenhum | - Não foram reportados casos de óbitos entre os doentes que receberam plasma de pacientes recuperados. - Em estudo comparativo de pacientes infectados por SARS-CoV, maior proporção de pacientes que receberam pulsoterapia evoluiu a óbito comparados aos que receberam plasma de pacientes recuperados (23,8% vs. 0, respectivamente, p=0,049). - Em série de casos de 10 pacientes com COVID-19 que receberam plasma de pacientes curados, nenhum paciente faleceu. Quando comparado com controle histórico, verificou-se que 30% dos pacientes que não receberam plasma evoluíram a óbito. | ⊕○○○ MUITO BAIXA | CRÍTICO |
| Carga Viral | | | | | | | | | |
| 7 | estudo observacional | muito grave ^a | não grave | grave ^{b,c} | não grave | nenhum | - Os relatos e séries de caso evidenciaram redução de carga viral em diferentes períodos após a transfusão. - Para alguns pacientes, houve redução da carga no dia seguinte à transfusão, enquanto para outros, este resultado ocorreu mais tardiamente (12 - 20 dias). | ⊕○○○ MUITO BAIXA | IMPORTANTE |
| Tempo de internação e alta hospitalar | | | | | | | | | |
| 5 | estudo observacional | muito grave ^a | não grave | grave ^b | não grave | nenhum | - O tempo de internação mínimo reportado foi de 18 dias. Pacientes com múltiplas complicações permaneciam internados no momento do relato. Deste modo, os tempos de alta hospitalar apresentaram grande variação, a depender do estado clínico do paciente e da ocorrência de complicações. - Em estudo comparativo, maior proporção de pacientes que recebeu plasma de pacientes recuperados para tratamento de infecção por SARS-CoV recebeu alta em 22 dias comparado ao grupo que recebeu pulsoterapia (73% vs. 19%, respectivamente, p<0,001). | ⊕○○○ MUITO BAIXA | IMPORTANTE |
| Eventos adversos | | | | | | | | | |
| 4 | estudo observacional | muito grave ^a | não grave | grave ^b | não grave | nenhum | - Na maioria dos estudos não foram observados eventos adversos. - Em uma série de casos de pacientes infectados por SARS-CoV-2, um paciente apresentou choque anafilático após a infusão de 30 ml de plasma. - Um relato de caso reportou a ocorrência de provável TRALI em paciente que recebeu plasma de paciente recuperado para tratamento de MERSC-CoV. - Ambos os autores que reportaram os eventos adversos concluíram que é necessário ter cautela para a seleção dos doadores. - Outros prováveis eventos adversos incluem aqueles inerentes à transfusão de plasma, potencialização dependente de anticorpos e infecção pelo agente infeccioso, embora os dois últimos nunca tenham sido reportados. | ⊕○○○ MUITO BAIXA | CRÍTICO |



Legenda: a. Alto risco de viés (avaliação pelo checklist de avaliação crítica do JBI para séries de casos); b. Parte das evidências é proveniente de estudos de pacientes infectados por SARS-CoV e MERS-CoV ; c. Avaliada por valores de limiar de ciclo de PCR, um proxy de carga viral

Apêndice 5. Tabela da Evidência à Decisão do *webapp* GRADEpro.

PERGUNTA

Plasma de paciente recuperado vs. cuidados de suporte convencionais ou outras terapias deve ser usado para COVID-19?

| | |
|------------------------------|---|
| POPULAÇÃO: | COVID-19 |
| INTERVENÇÃO: | Plasma de paciente recuperado |
| COMPARAÇÃO: | cuidados de suporte convencionais ou outras terapias |
| PRINCIPAIS DESFECHOS: | Mortalidade; Carga Viral; Tempo de internação e alta hospitalar; Eventos adversos |

AVALIAÇÃO

| |
|--|
| Problema |
| O problema é uma prioridade? |
| EVIDÊNCIAS DE PESQUISA |
| <ul style="list-style-type: none"> - O COVID-19 é uma doença infecciosa emergente causada por um novo coronavírus, o SARS-CoV-2. Embora tenha estrutura semelhante ao SARS-CoV e ao MERS-CoV, pouco se sabe sobre suas características funcionais e seu mecanismo de patogenicidade. - Até o dia 13 de abril, mais de 1,73 milhões de pessoas foram infectadas, com mais de 111 mil óbitos no mundo e estes números continuam a crescer (OMS, 2020). - Até o momento não existe terapia específica para COVID-19. Diferentes alternativas têm sido investigadas para esta investigação, embora a eficácia e segurança ainda são incertas. |

Efeitos desejáveis

Quão substanciais são os efeitos desejáveis?

EVIDÊNCIAS DE PESQUISA

- Estudos que avaliaram o uso de plasma de pacientes recuperados para tratamento de infecções por coronavírus mostraram que a terapia resulta em redução de mortalidade, menor tempo para redução de carga viral e menor tempo para alta hospitalar. Entretanto, a maioria dos estudos tinha qualidade metodológica baixa, não apresentavam grupo comparador e os pacientes utilizavam diferentes tratamentos simultaneamente.
- Apenas dois estudos reportaram eventos adversos: um paciente apresentou reação anafilática durante a transfusão e outro provável TRALI.
- Eventos adversos possíveis incluem os comumente relacionados à transfusão de hemocomponentes. Virtualmente, pode ocorrer potencialização dependente de anticorpos e infecção. Entretanto, estes eventos não foram reportados até o momento para qualquer indicação.

Efeitos indesejáveis

Quão substanciais são os efeitos indesejáveis?

EVIDÊNCIAS DE PESQUISA

- Estudos que avaliaram o uso de plasma de pacientes recuperados para tratamento de infecções por coronavírus mostraram que a terapia resulta em redução de mortalidade, menor tempo para redução de carga viral e menor tempo para alta hospitalar. Entretanto, a maioria dos estudos tinha qualidade metodológica baixa, não apresentavam grupo comparador e os pacientes utilizavam diferentes tratamentos simultaneamente.
- Apenas dois estudos reportaram eventos adversos: um paciente apresentou reação anafilática durante a transfusão e outro provável TRALI.
- Eventos adversos possíveis incluem os comumente relacionados à transfusão de hemocomponentes. Virtualmente, pode ocorrer potencialização dependente de anticorpos e infecção. Entretanto, estes eventos não foram reportados até o momento para qualquer indicação.

Certeza na evidência

Qual é a certeza geral na evidência sobre os efeitos?

EVIDÊNCIAS DE PESQUISA

- Para todos os desfechos avaliados (mortalidade, carga viral, tempo de internação e para alta hospitalar e eventos adversos), a qualidade da evidência foi muito baixa.
- O corpo da evidência foi obtido por meio de estudos observacionais com risco de viés moderado a baixo.
- Os estudos incluídos consideraram pacientes com infecção por três tipos de agentes infecciosos e, para carga viral, a medida foi feita por meio de desfecho substituto.

| Desfechos | Nº de participantes (estudos) Seguimento | Certainty of the evidence (GRADE) | Impacto |
|---------------------------------------|--|---|--|
| Mortalidade | 0 (2 estudos observacionais) | ⊕○○○ MUITO BAIXA ^{a,b} | - Não foram reportados casos de óbitos entre os doentes que receberam plasma de pacientes recuperados. - Em estudo comparativo de pacientes infectados por SARS-CoV, maior proporção de pacientes que receberam pulsoterapia evoluiu a óbito comparados aos que receberam plasma de pacientes recuperados (23,8% vs. 0, respectivamente, p=0,049). - Em série de casos de 10 pacientes com COVID-19 que receberam plasma de pacientes curados, nenhum paciente faleceu. Quando comparado com controle histórico, verificou-se que 30% dos pacientes que não receberam plasma evoluíram a óbito. |
| Carga Viral | 0 (7 estudos observacionais) | ⊕○○○ MUITO BAIXA ^{a,b,c} | - Os relatos e séries de caso evidenciaram redução de carga viral em diferentes períodos após a transfusão. - Para alguns pacientes, houve redução da carga no dia seguinte à transfusão, enquanto para outros, este resultado ocorreu mais tardiamente (12 - 20 dias). |
| Tempo de internação e alta hospitalar | 0 (5 estudos observacionais) | ⊕○○○ MUITO BAIXA ^{a,b} | - O tempo de internação mínimo reportado foi de 18 dias. Pacientes com múltiplas complicações permaneciam internados no momento do relato. Deste modo, os tempos de alta hospitalar apresentaram grande variação, a depender do estado clínico do paciente e da ocorrência de complicações. - Em estudo comparativo, maior proporção de pacientes que recebeu plasma de pacientes recuperados para tratamento de infecção por SARS-CoV recebeu alta em 22 dias comparado ao grupo que recebeu pulsoterapia (73% vs. 19%, respectivamente, p<0,001). |
| Eventos adversos | 0 (4 estudos observacionais) | ⊕○○○ MUITO BAIXA ^{a,b} | - Na maioria dos estudos não foram observados eventos adversos. - Em uma série de casos de pacientes infectados por SARS-CoV-2, um paciente apresentou choque anafilático após a infusão de 30 ml de plasma. - Um relato de caso reportou a ocorrência de provável TRALI em paciente que recebeu plasma de paciente recuperado para tratamento de MERSC-CoV. - Ambos os autores que reportaram os eventos adversos concluíram que é necessário ter cautela para a seleção dos doadores. - Outros prováveis eventos adversos incluem aqueles inerentes à transfusão de plasma, potencialização dependente de anticorpos e infecção pelo agente infeccioso, embora os dois últimos nunca tenham sido reportados. |

- Alto risco de viés (avaliação pelo checklist de avaliação crítica do JBI para séries de casos)
- Parte das evidências é proveniente de estudos de pacientes infectados por SARS-CoV e MERS-CoV
- Avaliada por valores de limiar de ciclo de PCR, um proxy de carga viral

Valores

Existe incerteza importante ou variabilidade sobre o quanto as pessoas valoram os desfechos principais?

EVIDÊNCIAS DE PESQUISA

- Embora existam incertezas sobre o SARS-CoV-2 e seus mecanismos patogênicos, os principais desfechos avaliados pelos estudos são críticos e importantes no curso da doença.

Balanco dos efeitos

O balanço dos efeitos desejável e indesejáveis favorece a intervenção ou a comparação?

EVIDÊNCIAS DE PESQUISA

- A terapia com plasma de pacientes recuperados aparentemente apresenta benefícios clínicos em mortalidade, carga viral e tempo de internação hospitalar para pacientes com infecções por coronavírus. É relativamente segura, sendo que poucos eventos adversos foram relatados até o momento, embora sua ocorrência não possa ser descartada.
- Chama-se atenção para o fato de que os estudos tinham amostra pequena (1 a 80 pacientes), com apresentação clínica variável, o que limita a generalização dos achados. Além disso, risco de viés dos estudos foi classificado como moderado a alto, o que interfere na confiança que se tem nos achados.

Aceitabilidade

A intervenção é aceitável para todos os atores chave?

EVIDÊNCIAS DE PESQUISA

- A gravidade dos casos e a ausência de resposta a outros tratamentos pode incentivar a equipe médica a optar pela terapia com plasma de doentes recuperados. O procedimento de administração não difere da transfusão de plasma comum e, estando dentro de um ambiente com infraestrutura adequada, a terapia provavelmente seria aceitável.
- A adoção desta terapia deve seguir preceitos éticos e o paciente ou família devem estar cientes e de acordo.
- Pra alguns grupos específicos, a administração de hemocomponentes pode não ser uma opção viável devido a restrições religiosas.

Viabilidade

A intervenção é viável de ser implementada?

EVIDÊNCIAS DE PESQUISA

- O procedimento para transfusão do plasma de pacientes recuperados é igual ao da transfusão de plasma comum, não sendo necessários ajustes para que o tratamento seja realizado. Entretanto, é necessário que o procedimento seja feito e avaliado por equipe experiente e que haja infraestrutura adequada para manejo de eventos adversos, caso ocorram;
- Será necessária criação de protocolos de uso do plasma de pacientes recuperados, com critérios bem definidos quanto aos pacientes e doadores elegíveis;
- Será necessário criar estratégia para captação de doadores;
- Será necessária organização dos bancos de sangue e hemocentros para atender à demanda de coleta e processamento de amostras;
- Serão necessários profissionais capacitados e equipamentos adequados para avaliação da qualidade da amostra, em termos de presença de RNA de SARS-CoV-2 e titulação de anticorpos. Isto pode gerar sobrecarga do sistema, já prejudicado com aumento da demanda de laboratórios para processamento de exames diagnósticos.