

## **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), o Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde do Hospital Sírio-Libanês (NATS-HSL) e o Núcleo de Avaliações de Tecnologias em Saúde do Hospital Moinhos de Vento (NATS-HMV).*

### **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
- Cinara Stein - Pesquisadora, NATS-HMV
- Maicon Falavigna - Pesquisador, NATS-HMV
- Verônica Colpani - Pesquisadora, NATS-HMV

Citar como: Matuoka JY, Medeiros FC, Brito GV, Marra LP, Parreira PCL, Oliveira Jr HA, Pachito DV, Bagattini AM, Riera R, Stein C, Falavigna M, Colpani V. Uso de plasma de pacientes recuperados no tratamento de COVID-19. Revisão sistemática rápida. Disponível em: <https://oxfordbrazilebm.com/index.php/2020/05/06/plasma-de-pacientes-recuperados-no-tratamento-de-covid-19-revisao-sistemica-rapida2/>. 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, 4 de maio 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, 55 estudos foram incluídos: 15 estudos com resultados e 40 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 15 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 Respiratória Aguda Grave (SRAG) (2–4). Desde dezembro de 2019, o SARS-CoV-2 já foi responsável por mais de 2,8 milhões de infecções e quase duzentos mil 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) e do Núcleo de Avaliações de Tecnologias em Saúde do Hospital Moínhos de Vento (NATS-HMV).

### 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. Caso mais de uma revisão sistemática tivesse sido localizada,

considerou-se a(s) mais completa(s), mais recente(s) e com maior qualidade metodológica.

### **Crítérios 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 nos dias 13 e 27 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);
- 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;
- Editoriais e comentários que contivessem relatos ou séries de caso foram considerados para inclusão e avaliados conforme relatado anteriormente.



## 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.

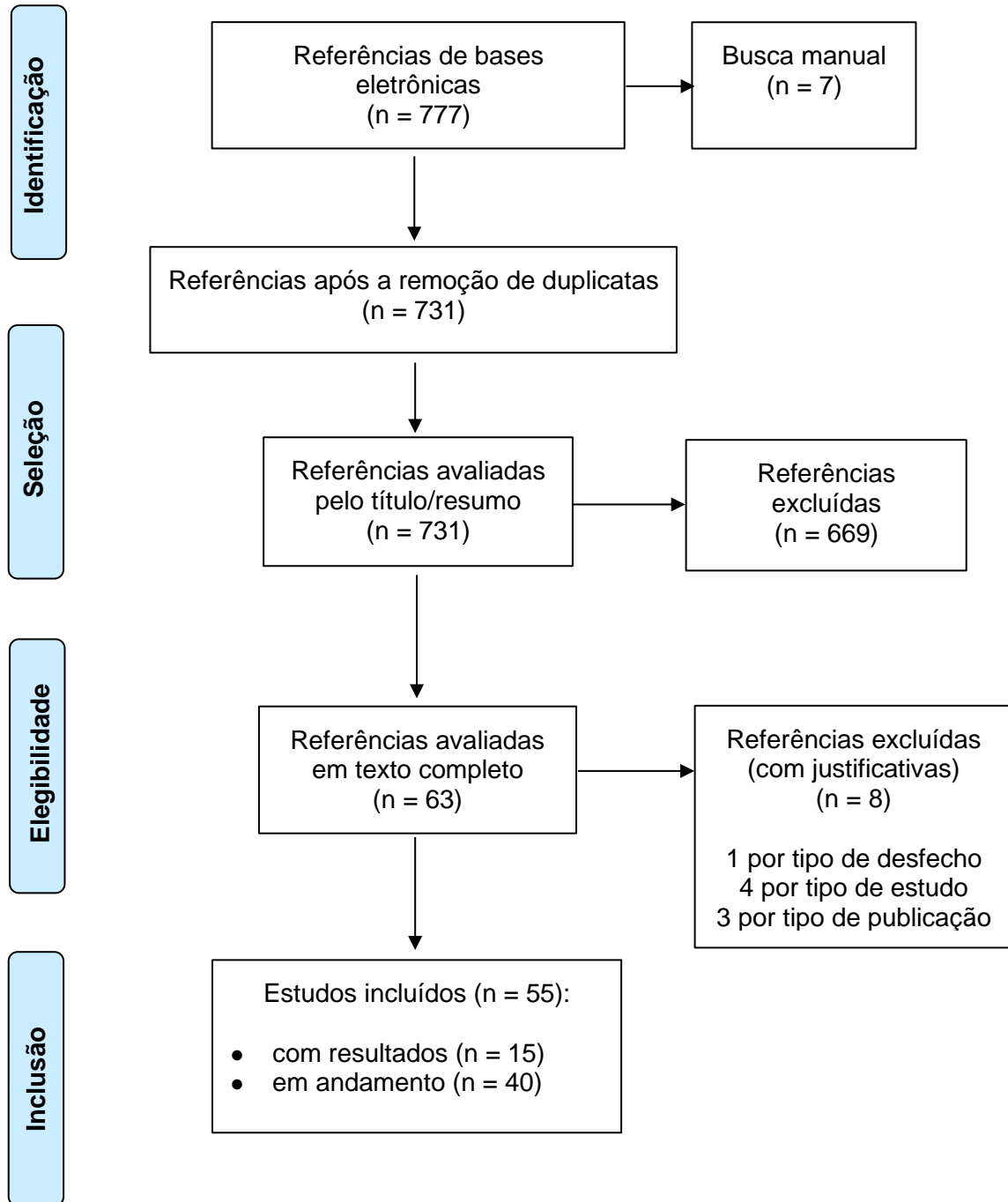
## RESULTADOS

### Resultados da busca

As estratégias de busca recuperaram 777 referências e sete estudos foram incluídos por busca manual. Durante o processo de seleção, foram eliminadas 53 referências duplicadas (referências idênticas) e 669 referências que não estavam de acordo com o PICOS, após a leitura de título e resumo (primeira etapa). A leitura do texto completo das 63 referências selecionadas confirmou a elegibilidade de 55, e excluiu 8 referências (18–25) (segunda etapa). Dentre os 55 estudos elegíveis, apenas 15 tinham resultados (9,11,26–38), e 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, 58 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
<b>Shen et al., 2020</b> (31)	Série de casos	Série de casos com 5 pacientes com SRAG 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 SRAG 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
<b>Zhang et al., 2020</b> (32)	Série de casos	Série de casos com pacientes graves infectados por SARS-CoV-2 internados em diferentes hospitais da China	Pacientes com SRAG por SARS-CoV-2	Plasma de paciente recuperado	NI
<b>Duan et al., 2020</b> (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
<b>Ahn et al., 2020</b> (34)	Série de casos	Série de dois casos de pacientes com SRAG por SARS-CoV-2 tratados com plasma de doador recuperado	Pacientes com SDRa por SARS-CoV-2	Plasma de paciente recuperado	NI
<b>Pei et al., 2020</b> (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
<b>Ye, 2020</b> (35)	Série de casos	Série de casos com 6 pacientes com COVID-19 em diferentes gravidades que receberam plasma de pacientes recuperados	Pacientes com COVID-19	Plasma de paciente recuperado	National Natural Science Foundation of China; Jiangsu Provincial Key Research and Development Program
<b>Zhang et al., 2020</b> (36)	Série de casos	Relato de experiência sobre a coleta de plasma de pacientes recuperados com relato de caso	Pacientes com COVID-19	Plasma de paciente recuperado	Nanjing Department of Health; National Institutes of Health; American Cancer Society
<b>Soo et al., 2004</b> (27)	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	Pacientes infectados por SARS-CoV que falharam ao tratamento com	Plasma de pacientes recuperados	NI

Estudo	Desenho de estudo	Descrição do estudo	População / Condição de interesse	Intervenção	Financiamento
		com SRAG que receberam plasma de paciente curado ou pulsoterapia	ribavirina + corticosteroides		
<b>Cheng et al., 2005</b> (37)	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
<b>Yeh et al., 2005</b> (28)	Série de casos	Série de 3 casos sobre o uso de plasma de pacientes recuperados no tratamento de infecção por SRAG em profissionais da saúde internados no Hospital Geral Tri-Service em Taipei, Taiwan	Profissionais da Saúde com infecção nosocomial por SARS-CoV que falharam ao tratamento com ribavirina + corticosteroides	Plasma de pacientes recuperados	NI
<b>Wong et al., 2003</b> (38)	Relato de caso	Relato de caso de paciente com infecção por SARS-CoV	Paciente com infecção por SARS-CoV	Plasma de paciente recuperado	NI
<b>Kong et al., 2003</b> (26)	Carta ao editor	Relato de caso sobre o uso de plasma de paciente recuperado no tratamento de gestante com SRAG	Paciente gestante com SRAG	Plasma de pacientes recuperados	NI
<b>Chun et al., 2016</b> (29)	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
<b>Ko et al., 2018</b> (30)	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
<b>Mair-Jenkins et al., 2014</b> (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

**Legenda:** COVID-19, Doença do coronavírus 2019; NA, não se aplica; NI, não informado; SARS-CoV, *Severe Acute Respiratory Syndrome CoronaVirus*; SRAG, Síndrome Respiratória Aguda Grave; VM, Ventilação Mecânica

Seis séries de casos e um relato de caso reportaram resultados de pacientes com SRAG por COVID-19. Estes estudos envolveram entre 1 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 (9,31–36). 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 (26–28,37,38) e MERS-CoV (29,30). 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 (26,28,30,37,38). Dois estudos reportaram possível lesão pulmonar aguda relacionada à transfusão (TRALI, do inglês *Transfusion Related Acute Injury*) não fatal (29,30). Entretanto o exame de limiar de ciclo de PCR foi sugestivo de redução de carga viral (29).

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% vs. 0, respectivamente,  $p = 0,049$ ). Eventos adversos relacionados à terapia com plasma não foram reportados (27).

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).

Foram localizados quarenta 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 38 estudos em andamento restantes, 22 ainda não iniciaram recrutamento, 13 estão recrutando e três estão disponíveis. A maioria dos estudos ( $n = 20$ ) é de braço único. Para os demais, os comparadores serão tratamento de suporte convencional, placebo, plasma não imune,

hidroxicloroquina associada a antivirais ou antibióticos, antivirais, corticosteroides e medicamentos imunomodulatórios. Três registros são estudos de acesso expandido (NCT04338360, NCT04358211 e NCT04360486).

Quinze estudos têm estimativa de término entre maio e dezembro de 2020, enquanto outros 17 têm previsão de finalização entre abril e dezembro de 2021.

Quatro estudos estão em um horizonte mais distante, com previsão de finalização em dezembro de 2022 e janeiro a maio de 2023.

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. Sumarização dos estudos incluídos.

Estudo	Resultados
Shen et al., 2020 (31)	<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 SRAG. Um paciente apresentou também pneumonia bacteriana e síndrome da disfunção de múltiplos órgãos. Outro paciente apresentou pneumonia bacteriana e fúngica e lesão miocárdica.</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 negatização 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> <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 doas pacientes estava em uso de ECMO, tendo sido retirado no 5º dia após a transfusão.</p> <p>- Proteína C-Reativa: Antes da transfusão, variou entre 65,0 e 242,8 mg/L. Após 12 dias, o paciente com maior valor de Proteína C-Reativa e pneumonia bacteriana e fúngica associada manteve o marcador 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 (&lt;8 mg/L).</p>

Estudo	Resultados
	<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 (&lt;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>
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-<math>\alpha</math> 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-<math>\alpha</math> e cuidados de suporte. Dois dias depois, o paciente apresentou deterioração do quadro respiratório, sendo diagnosticado com SRAG. 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 SRAG, sendo iniciada oferta de oxigênio por máscara em alto fluxo. A radiografia de tórax evidenciou infiltrado bilateral.</p>



Estudo	Resultados
	<p>Iniciou-se terapia com antivirais e interferon-<math>\alpha</math>. 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 12 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 SRAG, 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 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> <p>- 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.</p> <p>- O tempo entre a administração do plasma e a negatização dos resultados de PCR variou entre 3 e 22 dias.</p> <p>- Não foram observados eventos adversos relacionados à terapia com plasma de pacientes recuperados.</p> <p>- 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>

Estudo	Resultados
Duan et al., 2020 (33)	<p>- 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)</p> <p>- 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).</p> <p>- 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.</p> <p>- 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.</p> <p>- 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.</p> <p>- 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.</p> <p>- 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: <math>0,65 \times 10^9</math> (0,53-0,90) vs. <math>0,76 \times 10^9</math> (0,52-1,43); Sat O<sub>2</sub>: 93,00% (89,00-96,50) vs. 96,00% (95,00-96,50).</p> <p>- 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.</p> <p>- 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.</p> <p>- 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 (<math>p &lt; 0,001</math>).</p> <p>- 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.</p>

Estudo	Resultados
	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 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.</li> <li>- Os autores discutem que não se pode 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.</li> </ul>
<p>Ahn et al., 2020 (34)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- O estudo reporta dois casos de pacientes com COVID-19 que desenvolveram SRAG e receberam plasma de pacientes recuperados na Coréia do Sul.</li> <li>- 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 hidroxiclороquina. 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 SRAG, 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 SRAG, 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.</li> <li>- 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 hidroxiclороquina, 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, com a 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 SRAG. 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.</li> </ul>

Estudo	Resultados
	<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>
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 <math>\geq 50</math> kg e mulheres <math>\geq 45</math> 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 deve ser em condições estéreis 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"> <li>1) Paciente recebeu plasma no 12º dia de internação, com negatificação 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.</li> <li>2) Paciente com sintomas moderados e com PCR positivo para SARS-CoV-2 recebeu plasma no 27º dia de internação, com negatificação da presença de vírus após quatro dias.</li> <li>3) Paciente apresentou choque anafilático após a infusão de 30 ml de plasma no 14º dia de internação. A doadora era uma mulher com histórico de gestação.</li> </ol>

Estudo	Resultados
	<p>- Embora os autores relataram a existência de mais detalhes disponíveis em material suplementar, o mesmo não foi disponibilizado na página da internet.</p>
Ye, 2020 (35)	<p>- Seis doentes receberam plasma de pacientes recuperados. A idade dos receptores variou entre 28 e 75 anos e 50% eram do sexo masculino. Dois pacientes apresentavam comorbidades (bronquite e Síndrome de Sjögren).</p> <p>- O início do tratamento dos pacientes ocorreu em outros hospitais antes da transferência ao hospital de referência em que o estudo foi feito. Os principais sintomas apresentados foram febre, cansaço e tosse seca. À admissão, todos os pacientes receberam umifenovir, conforme protocolo local.</p> <p>- Cerca de 67% dos pacientes apresentavam necessidade de oxigênio suplementar, 83,3% dos pacientes apresentavam alterações em imagens de tórax.</p> <p>- Três pacientes receberam apenas uma bolsa de plasma, enquanto um paciente recebeu duas bolsas e dois pacientes, três.</p> <p>- Caso 1: paciente do sexo masculino, de 69 anos, previamente hígido. Foi inicialmente tratado com levofloxacino em hospital local devido sintomas de febre, cansaço e mialgia e TC de tórax com opacidades difusas em vidro fosco bilateralmente. Após três dias, houve resolução da febre e o paciente recebeu diagnóstico de COVID-19. Dezoito dias após o início dos sintomas, foi encaminhado para hospital de referência. Apresentava-se estável e TC de tórax evidenciou áreas de opacidade em vidro fosco no pulmão direito. Um mês após o início dos sintomas, o paciente ainda apresentava SARS-CoV-2 detectável. Deste modo, foi administrado plasma de paciente recuperado. Dois dias depois, o teste para presença de vírus ainda estava positivo, e o paciente recebeu mais duas transfusões, 3 e 6 dias após a primeira infusão. Quatro dias pós transfusão, as lesões pulmonares foram resolvidas e os níveis plasmáticos de anticorpos eram comparáveis ao período anterior às transfusões. Dois dias após a última infusão de plasma, o paciente ainda apresentou resultado positivo para SARS-CoV-2, mas os dois testes seguintes foram negativos. O paciente foi considerado curado e recebeu alta hospitalar.</p> <p>- Caso 2: Mulher de 75 anos, com fadiga e cansaço, foi diagnosticada com COVID-19. Dez dias após o início dos sintomas, foi admitida em hospital de referência, com Sat O<sub>2</sub>= 75%, sendo ofertado O<sub>2</sub> por cateter nasal. A TC de tórax após 10 dias de internação evidenciou consolidação pulmonar bilateral. O resultado do <i>swab</i> para SARS-CoV-2 foi negativo, mas a paciente continuava apresentando desconforto respiratório e necessidade de O<sub>2</sub>. Treze dias depois, a TC apresentou melhora parcial apenas em consolidação de lobo esquerdo. A paciente recebeu plasma de paciente recuperado, com alívio parcial do desconforto após a primeira transfusão, recebendo uma segunda bolsa quatro dias depois. Passados dois dias, houve aumento na titulação de anticorpo e a paciente não necessitava mais de O<sub>2</sub> suplementar, embora as imagens de TC de tórax não tivessem mostrado melhora. Observou-se melhora gradual da consolidação após a transfusão de plasma. Três amostras de <i>swab</i> evidenciaram negatividade de SARS-CoV-2. A paciente foi considerada curada e continuava sendo monitorada.</p> <p>- Caso 3: Homem de 56 anos com histórico de bronquite, foi internado após 10 dias de sintomas. Apresentava falta de ar e saturação de 95% com inalação com O<sub>2</sub> a 5 l/min, elevação discreta de Proteína C-reativa (6,73mg/l) e procalcitonina (0,17µg/l). As imagens em TC de tórax 9 dias após a</p>

Estudo	Resultados
	<p>internação mostravam opacidades em vidro fosco bilaterais e consolidação em lobo superior direito. 21 e 27 dias após o início dos sintomas, os exames eram negativos para SARS-CoV-2 e a TC de tórax de acompanhamento mostrou resolução parcial das lesões. Ainda com desconforto respiratório, 32 dias depois do início dos sintomas, o paciente recebeu plasma, sendo repedido um e quatro dias depois. As imagens de TC de tórax de 6 e 10 dias após a primeira transfusão mostraram resolução das lesões pulmonares e houve melhora da função pulmonar.</p> <p>- Caso 4: Mulher de 63 anos com Síndrome de Sjögren, recebeu diagnóstico de COVID-19 após 10 dias de sintomas e foi hospitalizada. TC de tórax evidenciou opacidades em vidro fosco, com consolidações e fibroses parciais. Iniciou-se tratamento com umifenovir e O2 suplementar. Houve resolução dos sintomas e negatização de presença de SARS-CoV-3 em três amostras 19 dias após a internação. As imagens de TC de tórax ainda apresentavam lesões residuais que poderiam ser decorrentes da COVID-19 ou da comorbidade associada (dia 24 de internação). Deste modo, a paciente recebeu transfusão de plasma de doentes recuperados 29 dias depois da internação. Quatro dias após a transfusão, houve redução da lesão pulmonar, apresentou aumento dos níveis plasmáticos de anticorpos e manteve teste negativo para SARS-CoV-2. Seis dias após a transfusão, a paciente recebeu alta hospitalar.</p> <p>- Caso 5: Mulher de 28 anos, previamente hígida, apresentando apenas sintomas de mialgia e fadiga, foi diagnosticada com COVID-19. Antes da alta hospitalar, apresentou dois resultados negativos para presença de SARS-CoV-2. Em consulta de retorno, detectou-se presença de SARS-CoV-2, sem alterações em exames de imagem ou sintomas, sendo considerada potencial fonte de infecção. A paciente recebeu plasma de doente recuperado diversas amostras coletadas posteriormente à transfusão foram negativas para SARS-CoV-2, de modo que a paciente recebeu alta hospitalar.</p> <p>- Caso 6 (Paciente com opacidades em vidro fosco por COVID-19): Homem de 57 anos, sem doenças de base, foi internado por COVID-19 14 dias após o início dos sintomas. No segundo dia de internação, evidenciou-se opacidades em vidro fosco em TC de tórax. Embora o paciente apresentasse resultado negativo para presença de SARS-CoV-2, mantinha queixa de desconforto respiratório. Seis dias depois, recebeu plasma de paciente recuperado, com melhora dos sintomas e resolução gradual das lesões pulmonares, tendo recebido alta com 10 dias de internação.</p> <p>- Não foram observados eventos adversos durante e após 3 dias das transfusões.</p>

Estudo	Resultados
Zhang et al., 2020 (36)	<p>- Seis pacientes recuperados doaram plasma entre 29 a 46 dias após o surgimento dos sintomas e entre 13 a 27 dias depois da alta hospitalar. No momento da doação, todos os doadores estavam livres de sintomas, tinham resultados de exames laboratoriais normais, ausência de SARS-CoV-2 residual no sangue e sorologias negativas.</p> <p>-Os doadores tinham idade entre 30 e 50 anos e cerca de 67% dos doadores eram do sexo masculino. Um doador tinha história de cirurgia cerebral devido a tumor benigno. Os demais doadores não tinham comorbidades associadas.</p> <p>- Entre as seis amostras, cinco tiveram alta titulação anticorpos (<math>\geq 1:320</math>), acima do valor mínimo necessário para doação (<math>\geq 1:160</math>). Um paciente apresentou baixa titulação de anticorpos (1:40). Este paciente foi o que apresentou histórico de cirurgia cerebral, apresentou maior tempo de duração dos sintomas e teve maior duração de internação hospitalar (46 e 19 dias, respectivamente), bem como menor contagem de linfócitos e células B CD19+.</p> <p>- A receptora foi uma paciente de 64 anos, hipertensa e diabética, com histórico de 3 dias de sintomas e diagnóstico confirmado de COVID-19. A paciente apresentou progressão rápida dos sintomas e foi transferida à UTI após 4 dias de internação, tendo sido intubada uma semana depois. No período da intubação, ela apresentava SARS-CoV-2 indetectável. Após uma semana de IOT, a paciente ainda mantinha função pulmonar prejudicada, de modo que recebeu 200 ml de plasma de pacientes recuperados no 17º dia de internação. No momento da transfusão, a paciente apresentava contagem de linfócitos de <math>0,44 \times 10^9/L</math> e D-dímero elevado (2,31 mg/l). A paciente não apresentou reações adversas à transfusão. Uma semana após a terapia, a contagem de leucócitos ainda se mantinha baixa (<math>0,44 \times 10^9/L</math>). Onze dias após a transfusão, a paciente foi extubada e transferida à enfermaria.</p>
Cheng et al., 2005 (37)	<p>- 80 pacientes infectados por SARS-CoV que não responderam a tratamento com antibióticos, antibacterianos e corticosteroides, com <math>\text{SatO}_2 &lt; 90\%</math> em <math>\text{FiO}_2</math> 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.</p> <p>- Os doadores de plasma deveriam ter status afebril por pelo menos 7 dias, melhora radiográfica de pelo menos 25%, não necessitar de <math>\text{O}_2</math> suplementar e ter passado pelo menos 14 dias do início dos sintomas.</p> <p>- 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).</p> <p>- 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, <math>p &lt; 0,001</math>]. Mais pacientes que receberam plasma antes do dia 14 apresentaram desfechos positivos do que aqueles que receberam depois (58,3% vs. 15,6%, respectivamente, <math>p &lt; 0,001</math>). A mortalidade nos grupos foi de 6,3% e 21,9%, respectivamente, porém sem diferença significativa (<math>p = 0,08</math>). 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%.</p> <p>- 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 (<math>p &lt; 0,001</math>). Os 30 pacientes que tinham PCR positivo e eram soronegativos apresentaram desfechos positivos comparados aos que eram soropositivos (67% vs. 20%, <math>p = 0,001</math>).</p>

Estudo	Resultados
	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 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), <math>p &lt; 0,001</math>].</li> <li>- Não foram observados eventos adversos decorrentes da terapia com plasma de pacientes recuperados.</li> <li>- 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.</li> </ul>
Wong et al., 2003 (38)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 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.</li> <li>- 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. 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.</li> </ul>



Estudo	Resultados
Mair-Jenkins et al., 2014 (11)	<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&lt;0,01; I<sup>2</sup>=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>
Kong et al., 2003 (26)	<p>- O autor apresenta um caso de uma gestante de 28 anos que, após apresentar tosse e febre, evolui com quadro de SRAG e, sete dias depois, apresentou falência respiratória (FR&gt;40 ipm; SatO<sub>2</sub> “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>

Estudo	Resultados
Chun et al., 2016 (29)	<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-<math>\alpha</math> 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 SpO<sub>2</sub> e PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> 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 (27)	<p>- 40 pacientes com infecção por SARS-CoV 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> <p>- Maior proporção de pacientes no grupo que recebeu plasma recebeu alta no 22º dia comparado ao grupo pulsoterapia (73,4% vs. 19%, respectivamente, p&lt;0,001). Excluindo-se os pacientes que apresentavam comorbidades associadas, os resultados foram mantidos (77,8% vs. 23%, respectivamente p=0,004).</p> <p>- Maior proporção de pacientes no grupo pulsoterapia evoluiu a óbito comparado ao grupo que recebeu plasma (23,8% vs. 0, respectivamente, p=0.049).</p>

Estudo	Resultados
	<p>- 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), <math>p &lt; 0,001</math>. Aqueles que receberam plasma após o 16º dia apresentaram pior resposta clínica.</p> <p>- Nenhum evento adverso foi observado imediatamente após a infusão do plasma.</p>
<p>Ko et al., 2018 (30)</p>	<p>- Os autores reportaram o caso de três pacientes infectados por MERS-CoV que receberam plasma de pacientes recuperados.</p> <p>- 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.</p> <p>- 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.</p> <p>- 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.</p> <p>- Os autores conduziram análise para estabelecer um ponto de corte de IgG por ELISA para predizer titulação de resposta de neutralização <math>\geq 1:80</math>. Considerando uma razão de densidade óptica de IgG de 1,6, o IgG ELISA pode predizer titulação de resposta de neutralização <math>\geq 1:80</math> 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 <math>\geq 1:80</math>. 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>
<p>Yeh et al., 2005 (28)</p>	<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>

Estudo	Resultados
	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Doadores: caso índice do hospital Taipei Municipal Hoping 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 &gt;640 e todas as amostras foram negativas para presença residual de SARS-CoV. O plasma foi coletado por meio de aférese.</li> <li>- Um dia após a administração do plasma, os pacientes apresentaram redução da temperatura corporal (&lt; 37 °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.</li> <li>- Os pacientes apresentavam diferentes níveis de carga viral antes da administração de plasma (76 x 10<sup>3</sup> a 650 x 10<sup>3</sup> cópias por ml), reduzida a níveis indetectáveis 24 horas após a transfusão.</li> <li>- Níveis de IgG e IgM, baixos antes da transfusão, apresentaram aumento tempo dependente, com declínio após um mês da terapia.</li> </ul>

**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-linfotrópico Humano; Ig, Imunoglobulina; IIQ, 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; SOFA, Sequential Organ Failure Assessment; SRAG, Síndrome Respiratória Aguda Grave; 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 (27) (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.

Domínio	Julgamento geral para o domínio	Comentários e justificativas
Viés relacionado à avaliação/mensuração dos desfechos	Baixo	Critérios de mensuração de desfechos bem definidos.
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
Mair-Jenkins et al., 2007 (11)	Sim	Sim	Sim	Parcial	Sim	Sim	Parcial	Parcial	Sim	Não	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	Moderada

**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 (31)	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.
Ye, 2020 (35)	Sim	Sim	Sim	Incerto	Sim	Sim	Incerto	Não	Sim	Não	Alto	Amostra de conveniência; inclusão de pacientes aparentemente arbitrária; não há clareza sobre modo de avaliação do desfecho; apresentação incompleta dos desfechos; sem emprego de análises estatísticas
Zhang et al., 2020 (36)	Sim	Incerto	Sim	Incerto	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Alto	Inclusão de pacientes segundo protocolo não especificado; amostra de conveniência; apresenta os resultados individualmente
Cheng et al., 2005 (37)	Sim	Sim	Sim	Incerto	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Incerto	Moderado	Amostra de conveniência; informações sobre análises estatísticas são insuficientes.
Ko et al., 2018 (30)	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



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
Yeh et al., 2005 (28)	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 (39), 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 (11,19,22,40).

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 (41). 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 (42,43).

A terapia com plasma em pacientes com COVID-19 ainda é restrita e as evidências se limitam a seis séries de casos com 2 a 10 pacientes e um relato de caso. Os pacientes estavam, em sua maioria, em estado crítico (com SRAG, com necessidade de ventilação mecânica invasiva ou não invasiva, 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 (9,31–36).

Um dos estudos que investigou o uso do plasma de pacientes recuperados incluiu pacientes com diferentes gravidades de COVID-19, desde assintomáticos a graves. Todos os pacientes apresentaram melhora clínica gradual e não apresentaram reações adversas ao tratamento. Embora tenha apresentado critérios de inclusão bem definidos, as justificativas para a prescrição da terapia são aparentemente arbitrarias e, por vezes, contrariam o critério previamente estabelecido (35).

As respostas ao tratamento, embora positivas para a maioria dos casos, ocorreram em tempos variados. Alguns pacientes apresentaram melhora rápida, podendo ter ocorrido no dia seguinte à administração do plasma, enquanto em outros, os efeitos da terapia foram observados mais tardiamente, tendo ocorrido melhora gradual (9,28,30–35). Independentemente do agente patológico causador de SRAG, a terapia com plasma de pacientes recuperados ocorreu em períodos de tempo diversos, que variaram de 11 a 49 dias desde o início dos sintomas (27,32,33,35–38), o que pode ter contribuído para as respostas variadas, além da heterogeneidade clínica dos pacientes e dos tratamentos associados.

Em estudos prévios com pacientes infectados por SARS-CoV, observou-se que pacientes que receberam plasma de doentes recuperados mais precocemente tiveram melhor resposta clínica do que aqueles que receberam após 14 e 16 dias do início dos sintomas (27,37). Considerando o conhecimento que se tem sobre a resposta imune a infecções virais, os autores sugerem que a terapia com plasma seja utilizada precocemente, isto é, antes de 14 dias do início dos sintomas (37).

Apenas três estudos reportaram eventos adversos à terapia com plasma de pacientes recuperados. Um deles, que incluiu pacientes com COVID-19, reportou um caso de reação anafilática durante à infusão, provavelmente devido ao uso de uma amostra inadequada de plasma para a terapêutica (9). Outros dois estudos reportaram dois casos de possível TRALI após a infusão de plasma

de pacientes recuperados para o tratamento de infecção por MERS-CoV (29,30). Nenhum óbito decorrente da terapia foi reportado.

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 para todos os desfechos avaliados, muito baixa. Ademais, deve-se ter cautela ao interpretar os resultados de alguns estudos publicados como *pre print* (9) e que, portanto, não foram avaliados por pares de periódicos científicos.

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 (44,45); 3) Estabelecimento de critérios para seleção de doadores (40); 4) Estabelecimento de critérios para recrutamento dos doadores (40); 5) Estabelecimento de critérios para seleção de pacientes elegíveis ao tratamento (40).

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.

Atualmente, 40 estudos clínicos que investigarão o uso de plasma de pacientes recuperados para o tratamento de COVID-19 estão em andamento. Destes, quinze têm término estimado para maio a dezembro de 2020, enquanto os demais estão em um horizonte mais distante, com previsão de finalização entre 2021 e 2023.

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 (46); 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 15 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, em parte, provenientes de evidências indiretas de SARS-CoV e MERS-CoV, que têm baixa qualidade metodológica. Atualmente, 40 estudos clínicos utilizando esta terapia estão em desenvolvimento. O uso do plasma de pacientes recuperados para o tratamento de COVID-19 ainda é incipiente e foi reportado em sete 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 – 98. 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. Momattin H, Mohammed K, Zumla A, Memish Z, Al-Tawfiq J. 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>
19. Stockman LJ, Bellamy R, Garner P. SARS: systematic review of treatment effects. *PLoS Med.* 2006 Sep;3(9):e343.

20. Xu Y, Xu Z, Liu X, Cai L, Zheng H, Huang Y, et al. Clinical findings in critical ill patients infected with SARS-Cov-2 in Guangdong Province, China: a multi-center, retrospective, observational study. medRxiv [Internet]. 2020 Jan 1;2020.03.03.20030668. Available from: <http://medrxiv.org/content/early/2020/03/06/2020.03.03.20030668.abstract>
21. Tobaiqy M, Qashqary M, Al-Dahery S, Mujallad A, Hershah AA, Kamal MA, et al. Therapeutic Management of COVID-19 Patients: A systematic review. MedRxiv Prepr. 2020;1–40.
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. Langhi DM, Santis GC De, Bordin JO. COVID-19 convalescent plasma transfusion. Hematol Transfus cell Ther. 2020 Apr;
24. Q. Z, Y. H. Challenges of Convalescent Plasma Therapy on COVID-19. J Clin Virol [Internet]. 2020;127. Available from: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L2005567204>
25. Syal K. COVID-19: Herd Immunity and Convalescent Plasma Transfer Therapy. J Med Virol. 2020 Apr;
26. 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.
27. 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.
28. 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.
29. 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.
30. 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.
31. 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;
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. Effectiveness of convalescent plasma

- therapy in severe COVID-19 patients. *Proc Natl Acad Sci* [Internet]. 2020 Apr 28;117(17):9490 LP – 9496. Available from:  
<http://www.pnas.org/content/117/17/9490.abstract>
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. Ye M, Fu D, Ren Y, Wang F, Wang D, Zhang F, et al. Treatment with convalescent plasma for COVID-19 patients in Wuhan, China. *J Med Virol*. 2020 Apr;
  36. Zhang L, Pang R, Xue X, Bao J, Ye S, Dai Y, et al. Anti-SARS-CoV-2 virus antibody levels in convalescent plasma of six donors who have recovered from COVID-19. *Aging (Albany NY)*. 2020 Apr;12.
  37. 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.
  38. 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.
  39. 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>
  40. Tiberghien P, de Lambalerie 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;
  41. 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.
  42. Tanne JH. Covid-19: FDA approves use of convalescent plasma to treat critically ill patients. *BMJ*. 2020 Mar;368:m1256.
  43. FDA. Recommendations for Investigational COVID-19 Convalescent Plasma. FDA. 2020.
  44. Casadevall A, Pirofski L-A. The convalescent sera option for containing COVID-19. *J Clin Invest*. 2020 Apr;130(4):1545–8.
  45. Roback JD, Guarner J. Convalescent Plasma to Treat COVID-19: Possibilities and Challenges. *JAMA*. 2020 Mar;
  46. 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</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)</p> <p>#5 #1 OR #2 (Word variations have been searched)</p> <p>#15 MeSH descriptor: [Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus] explode all trees</p> <p>#16 #5 OR #15 (Word variations have been searched)</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)</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)</p> <p>#24 #16 AND #23 (Word variations have been searched)</p> <p>#25 #24 OR #22 (Word variations have been searched)</p>	<p>81 (07/04)</p> <p>+1 (13/04)</p> <p>+10 (27/04)</p>
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</p> <p>AND</p> <p>('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 cov'/exp OR 'mers cov' OR 'sars cov'/exp OR 'sars cov' OR 'sars-cov'/exp OR 'sars-cov') AND [embase]/lim</p>	<p>63 (07/04)</p> <p>+2 (13/04)</p> <p>+8 (27/04)</p>

Medrxiv	(MERS CoV OR SARS CoV OR SARS CoV 2 OR COVID-19) AND (convalescent plasma) Data: 08/04/2020	51 (07/04) +7 (13/04) +34 (27/04)
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)	232 (07/04) +9 (13/04) +26 (27/04)
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 (07/04) +0 (13/04 e 27/04)
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	23 (07/04) +10 (13/04) +55 (27/04)

## Apêndice 2. Estudos excluídos e razões para exclusão.

Estudo	Justificativa para exclusão
Momattin et al., 2013 (18)	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.
Stockman et al., 2006 (19)	Revisão sistemática sobre os efeitos dos tratamentos para SARS, com qualidade metodológica criticamente baixa.
Xu et al., 2020 (20)	Série de 45 casos em que seis pacientes receberam plasma de pacientes recuperados. Os autores não descreveram as características, procedimentos para administração e desfechos destes pacientes.
Tobaiqy et al., 2020 (21)	Revisão sistemática sobre a terapêutica para COVID-19, incluindo terapia com plasma de pacientes recuperados. Não inclui todos os estudos relevantes e tem qualidade metodológica criticamente baixa.
Kain et al., 2020 (22)	Revisão sistemática sobre a terapêutica para infecções por MERS-CoV, incluindo terapia com plasma de pacientes recuperados. Embora tenha qualidade metodológica moderada, não inclui todos os estudos relevante.
Langhi et al., 2020 (23)	Comentário sobre o uso de plasma de pacientes recuperados para o tratamento de COVID-19. Estudos citados e pertinentes incluídos na presente revisão.
Zhao et al., 2020 (24)	Editorial sobre o uso de plasma de pacientes recuperados para o tratamento de COVID-19. Estudos citados e pertinentes incluídos na presente revisão.
Syal et al., 2020 (25)	Comentário sobre o uso de plasma de pacientes recuperados para o tratamento de COVID-19. Estudos citados e pertinentes incluídos na presente revisão.

### Apêndice 3. Características e detalhes metodológicos dos 40 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/III, 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	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 com 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	Recrutando	I: 30/04/2020 T: 31/12/2021	EC fase I, aberto, braço único	Pacientes adultos com 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 com COVID-19 confirmada grave ou em risco de vida	Plasma de paciente recuperado	ND	ND	Mayo Clinic
NCT04358211	Disponível	ND	Acesso expandido	Pacientes adultos internados em UTI e intubados por	Plasma de paciente recuperado	ND	ND	Nakhle Saba, MD

Estudo	Status	Data Prevista Início/Término	Desenho	Participantes (n)	Intervenção	Comparadores	Principais desfechos de interesse	Financiamento
				manifestações respiratórias ou pacientes internados por manifestações respiratórias de COVID-19 confirmada				
NCT04360486	Disponível	ND	Acesso Expandido	Pacientes com COVID-19 confirmada grave ou em risco de vida	Plasma de paciente recuperado	ND	ND	U.S. Army Medical Research and Development Command
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
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- $\alpha$ , e na razão PaO <sub>2</sub> /FIO <sub>2</sub>	Mazandaran University of Medical Sciences
NCT04332835	Ainda não recrutando	I: 01/04/2020 T: 31/12/2021	ECR fase II/III, 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

Estudo	Status	Data Prevista Início/Término	Desenho	Participantes (n)	Intervenção	Comparadores	Principais desfechos de interesse	Financiamento
NCT04321421	Recrutando	I: 17/03/2020 T: 31/05/2020	EC, aberto, braço único	Pacientes adultos com SRAG 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
NCT04345679	Ainda não recrutando	I: 15/04/2020 T: 01/04/2021	EC fase I, aberto, braço único	Pacientes adultos, com diagnóstico confirmado de COVID-19 (n = 20)	Plasma de pacientes recuperados	Sem comparador	Carga viral	Orthosera Kft.
NCT04356534	Ainda não recrutando	I: 19/04/2020 T: 30/06/2020	ECR, paralelo, aberto	Pacientes adultos, com diagnóstico de COVID-19 com alterações em exames de imagem e hipóxia (n = 20)	Plasma de pacientes recuperados + cuidado padrão	Tratamento de suporte padrão (incluindo antivirais)	Necessidade de ventilação invasiva	Royal College of Surgeons in Ireland - Medical University of Bahrain
NCT04347681	Recrutando	I: 12/04/2020 T: 11/04/2021	EC fase II, paralelo, aberto	Pacientes adultos com diagnóstico de confirmado de COVID-19 grave, com necessidade de UTI (n=40)	Plasma de pacientes recuperados	Sem intervenção	Tempo de permanência em UTI Segurança Eventos adversos graves	King Fahad Specialist Hospital Dammam
NCT04345523	Recrutando	I: 03/04/2020 T: 07/2020	ECR fase II, paralelo, aberto	Pacientes adultos, com diagnóstico confirmado de COVID-19, sem necessidade de VM (invasiva ou não) ou O2 de alto fluxo (n=278)	Plasma de pacientes recuperados	Tratamento de suporte padrão	Proporção de pacientes hospitalizados com necessidade de VNI ou O2 em alto fluxo; VM ou ECMO; óbitos	Cristina Avendaño Solá
NCT04353206	Ainda não recrutando	I: 05/2020 T: 05/2021	EC fase I, aberto, braço único	Pacientes adultos com insuficiência respiratória por COVID-19 confirmada (n=90)	Plasma de pacientes recuperados	Sem comparador	Proporção de pacientes que consentem em participar do estudo e recebem pelo menos uma dose da intervenção	Noah Merin
NCT04345991	Ainda não recrutando	I: 14/04/2020 T: 01/06/2020	ECR fase II, paralelo, aberto	Pacientes adultos com COVID-19 leve (n=120)	Plasma de pacientes recuperados	Tratamento de suporte padrão	Sobrevivência sem necessidade de ventilador ou medicamentos imunomodulatórios;	Assistance Publique - Hôpitaux de Paris

Estudo	Status	Data Prevista Início/Término	Desenho	Participantes (n)	Intervenção	Comparadores	Principais desfechos de interesse	Financiamento
							Escala de progressão da OMS $\geq 6$	
NCT04356482	Ainda não recrutando	I: 05/2020 T: 12/2020	EC fase I/II, aberto, braço único	Pacientes adultos com COVID-19 grave (n=90)	Plasma de pacientes recuperados	Sem comparador	Melhora clínica; Melhora nas imagens de tomografia; Positividade para COVID-19; Eventos adversos precoces e tardios da terapia com plasma	Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado
NCT04355767	Ainda não recrutando	I: 05/2020 T: 12/2020	ECR fase II, paralelo, duplo-cego	Pacientes adultos com COVID-19 confirmada atendidos em departamentos de emergência (n=206)	Plasma de paciente recuperado	Plasma não imune	Tempo para progressão de doença	Stanford University
NCT04357106	Recrutando	I: 13/04/2020 T: 08/2020	EC fase II, aberto, braço único	Pacientes adultos com diagnóstico confirmado de COVID-19 graves internados em UTI (n=10)	Plasma de pacientes recuperados	Sem comparador	Lesão pulmonar; Sobrevida global	Centro de Hematología y Medicina Interna
NCT04352751	Ainda não recrutando	I: 04/2020 T: 04/2021	EC aberto, braço único	Pacientes adultos com diagnóstico confirmado de COVID-19 grave ou crítica (n=2.000)	Plasma de pacientes recuperados	Sem comparador	Mudança no estado de gravidade da COVID-19	Hilton Pharma
NCT04346446	Recrutando	I: 21/04/2020 T: 30/06/2020	ECR fase II, paralelo, aberto	Pacientes adultos com diagnóstico confirmado de COVID-19 grave (n=20)	Plasma de pacientes recuperados + Tratamento padrão	Plasma não imune + Tratamento padrão	Proporção de pacientes livres de VM	Institute of Liver and Biliary Sciences, India
NCT04359810	Ainda não recrutando	I: 04/2020 T: 04/2021	ECR fase II, paralelo, duplo-cego	Pacientes adultos com diagnóstico confirmado de COVID-19 grave (n=105)	Plasma de pacientes recuperados + Tratamento padrão	Plasma não imune + Tratamento padrão	Tempo para melhora clínica	Max R. O'Donnell

Estudo	Status	Data Prevista Início/Término	Desenho	Participantes (n)	Intervenção	Comparadores	Principais desfechos de interesse	Financiamento
NCT04348656	Ainda não recrutando	I: 04/2020 T: 04/2021	ECR fase III, paralelo, aberto	Pacientes com idade ≥ 16 anos com manifestações respiratórias de COVID-19 confirmada em uso de O2 suplementar (n=1.200)	Plasma de pacientes recuperados	Tratamento de suporte padrão	Intubação; Óbito hospitalar	Hamilton Health Sciences Corporation
NCT04344535	Recrutando por convite	I: 08/04/2020 T: 31/08/2021	ECR fase I/II, paralelo, quadruplo-cego	Pacientes adultos com diagnóstico confirmado de COVID-19 hospitalizados (n=500)	Plasma de paciente recuperado	Plasma não imune	Número de dias livres de ventilação	Stony Brook University
NCT04362176	Ainda não recrutando	I: 24/04/2020 T: 04/2021	ECR fase III, paralelo, triplo-cego	Pacientes adultos internados ou aguardando internação em departamento de emergência com insuficiência respiratória aguda por COVID-19 confirmada (n=500)	Plasma de paciente recuperado	Placebo	Escala ordinal de desfechos da COVID-19	Vanderbilt University Medical Center
NCT04361253	Ainda não recrutando	I: 04/2020 T: 12/2021	ECR fase III, paralelo, duplo-cego	Pacientes com idade >1 ano internados por COVID-19 confirmada	Plasma de paciente recuperado com alta titulação de anticorpos	Plasma não imune	Escore da escala de progressão da OMS modificada ≥ 6	Brigham and Women's Hospital
NCT04358783	Ainda não recrutando	I: 27/04/2020 T: 30/05/2021	ECR fase II, paralelo, quadruplo-cego	Pacientes adultos com pneumonia por SARS-CoV-2 confirmada com necessidade de oxigênio suplementar (n=30)	Plasma de paciente recuperado	Melhor terapia disponível	Mortalidade precoce por todas as causas	Hospital Universitario Dr. Jose E. Gonzalez
NCT04354831	Ainda não recrutando	I: 01/05/2020 T: 01/05/2023	EC fase II, paralelo, aberto	Pacientes adultos com diagnóstico confirmado de COVID-19 grave internados em UTI ou enfermarias (n=131)	Plasma de Paciente recuperado	Sem comparador	Mortalidade geral em 60 dias	Medical College of Wisconsin
NCT04348877	Ainda não recrutando	I: 04/2020 T: 12/2020	EC, aberto, braço único	Pacientes adultos com COVID-19 confirmada grave ou em risco de vida (n=20)	Plasma de Paciente recuperado	Sem comparador	Eliminação viral	Ain Shams University




Estudo	Status	Data Prevista Início/Término	Desenho	Participantes (n)	Intervenção	Comparadores	Principais desfechos de interesse	Financiamento
NCT04355897	Recrutando	I: 04/2020 T: 08/2020	EC fase I, aberto, braço único	Pacientes adultos hospitalizados com COVID-19 confirmada e sintomática (n=100)	Plasma de Paciente recuperado	Sem comparador	Redução de mortalidade	The Christ Hospital
NCT04346589	Ainda não recrutando	I: 04/2020 T: 07/2020	EC, aberto, braço único	Pacientes adultos com diagnóstico confirmado de COVID-19 em necessidade de ventilação mecânica (n=10)	Imunoglobulina de pacientes recuperados	Sem comparador	Número de dias de ventilação mecânica	A.O. Ospedale Papa Giovanni XXIII
NCT04345289	Ainda não recrutando	I: 20/04/2020 T: 15/06/2021	ECR fase III, paralelo, quadruplo-cego	Pacientes adultos com COVID-19 confirmada e evidência de pneumonia (n=1500)	Plasma de pacientes recuperados ou sarilumabe ou hidroxicloroquina ou baricitinibe	Placebo injetável ou placebo oral	Mortalidade por todas as causas ou necessidade de ventilação invasiva	Thomas Benfield
NCT04349410	Recrutando por convite	I: 11/04/2020 T: 11/11/2020	ECR fase II/III, designação fatorial, cegamento único (investigador)	Pacientes com COVID-19 (n=500)	Hidroxicloroquina + azitromicina ou doxiciclina ou clindamicina ou clindamicina + primaquina	Remdesivir; tocilizumabe; metilprednisolona; Interferon-Alfa 2b; losartana; plasma de pacientes recuperados	Melhora na medida de FMTVDM com imagem nuclear	The Camelot Foundation
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
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; FMTVDM, Método de Fleming para Diferenciação e Metabolismo Tecidual e Vascular; 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*; SRAG, Síndrome Respiratória Aguda Grave; 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
№ dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações			
<b>Mortalidade</b>									
4	estudo observacional	muito grave <sup>a</sup>	não grave	grave <sup>b</sup>	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
<b>Carga Viral</b>									
8	estudo observacional	muito grave <sup>a</sup>	não grave	grave <sup>b,c</sup>	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 (04 - 20 dias).	⊕○○○ MUITO BAIXA	IMPORTANTE
<b>Tempo de internação e alta hospitalar</b>									
6	estudo observacional	muito grave <sup>a</sup>	não grave	grave <sup>b</sup>	não grave	nenhum	- O tempo de internação mínimo reportado foi de 10 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**

Avaliação da Certeza							Impacto	Certeza	Importância
№ dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações			
14	estudo observacional	muito grave <sup>a</sup>	não grave	grave <sup>b</sup>	não grave	nenhum	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Na maioria dos estudos não foram observados eventos adversos.</li> <li>- 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.</li> <li>- Um relato de caso e uma série de casos reportaram a ocorrência de provável TRALI em paciente que recebeu plasma de paciente recuperado para tratamento de MERS-CoV.</li> <li>- Ambos os autores que reportaram os eventos adversos concluíram que é necessário ter cautela para a seleção dos doadores.</li> <li>- 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.</li> </ul>	 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?**

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

## AVALIAÇÃO

<b>Problema</b>
<b>O problema é uma prioridade?</b>
<b>EVIDÊNCIAS DE PESQUISA</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>- 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.</li> <li>- Até o dia 27 de abril, mais de 2,87 milhões de pessoas foram infectadas, com quase de 200 mil óbitos no mundo e estes números continuam a crescer (OMS, 2020).</li> <li>- 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.</li> </ul>
<b>Efeitos desejáveis</b>
<b>Quão substanciais são os efeitos desejáveis?</b>
<b>EVIDÊNCIAS DE PESQUISA</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>- 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.</li> <li>- Apenas dois estudos reportaram eventos adversos: um paciente apresentou reação anafilática durante a transfusão e outro provável TRALI.</li> <li>- 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.</li> </ul>
<b>Efeitos indesejáveis</b>
<b>Quão substanciais são os efeitos indesejáveis?</b>
<b>EVIDÊNCIAS DE PESQUISA</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>- 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.</li> <li>- Apenas três estudos reportaram eventos adversos: um paciente apresentou reação anafilática durante a transfusão e duas prováveis TRALI.</li> </ul>

- 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 <sup>a,b</sup>	- 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 <sup>a,b,c</sup>	- 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 <sup>a,b</sup>	- 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 <sup>a,b</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Na maioria dos estudos não foram observados eventos adversos.</li> <li>- 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.</li> <li>- Um relato de caso e uma série de casos reportaram a ocorrência de provável TRALI em paciente que recebeu plasma de paciente recuperado para tratamento de MERS-CoV.</li> <li>- Ambos os autores que reportaram os eventos adversos concluíram que é necessário ter cautela para a seleção dos doadores.</li> <li>- 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.</li> </ul>
------------------	---------------------------------	--	--

- 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

## 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.
- Para 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 reajustes 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.