

**UNIVERSIDADE DO VALE DO RIO DOS SINOS - UNISINOS
UNIDADE ACADÊMICA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE COLETIVA
NÍVEL DOUTORADO**

ANDRÉA GURGEL BATISTA LEITE DAL BÓ

USO DE PLASMA CONVALESCENTE EM PACIENTES COM COVID-19

São Leopoldo

2023

ANDRÉA GURGEL BATISTA LEITE DAL BÓ

USO DE PLASMA CONVALESCENTE EM PACIENTES COM COVID-19

Tese apresentada como requisito parcial para obtenção do título de Doutorado em Saúde Coletiva pelo Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva da Universidade do Vale do Rio dos Sinos (UNISINOS).

Orientadora: Prof.^a Dra. Maria Letícia Rodrigues Ikeda

São Leopoldo

2023

D136u Dal Bó, Andréa Gurgel Batista Leite.
Uso de plasma convalescente em pacientes com
COVID-19 / Andréa Gurgel Batista Leite Dal Bó. – 2023.
139 f. : il. ; 30 cm.

Tese (doutorado) – Universidade do Vale do Rio dos Sinos,
Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva, 2023.
“Orientadora: Prof.^a Dra. Maria Leticia Rodrigues Ikeda.”

1. Plasma convalescente. 2. COVID-19 (Doença).
3. SARS-CoV-2. 4. Unidade de Terapia Intensiva. I. Título.

CDU 616-036.21

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)
(Bibliotecária: Amanda Schuster – CRB 10/2517)

ANDRÉA GURGEL BATISTA LEITE DAL BÓ

USO DE PLASMA CONVALESCENTE EM PACIENTES COM COVID-19

Tese apresentada como requisito parcial para obtenção do título de Doutorado em Saúde Coletiva pelo Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva da Universidade do Vale do Rio dos Sinos (UNISINOS).

Aprovado em (dia) (mês) (ano)

BANCA EXAMINADORA

Maria Letícia Rodrigues Ikeda – Universidade do Vale do Rio dos Sinos (UNISINOS)

Juliana Nichterwitz Scherer – Universidade do Vale do Rio dos Sinos (UNISINOS)

Alice Tung Wan Song - Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo

Nêmora Tregnago Barcellos – Hospital de Clínicas de Porto Alegre

AGRADECIMENTOS À CAPES

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Código de Financiamento 001.

Dedico este trabalho ao meu marido Leandro Dal Bó, companheiro de todas as horas, e aos meus filhos Gabriel e Laura Batista Leite Dal Bó pela paciência e compreensão com a minha ausência. Aos meus pais André de Castro Batista Leite (*in memoriam*) e Irene Gurgel Batista Leite que me ensinaram o valor do estudo e do amor ao próximo

AGRADECIMENTOS

Este trabalho foi desenvolvido em meio a um dos momentos mais difíceis vivenciados por toda humanidade, a pandemia de covid-19. Eu, como infectologista, estive envolvida profundamente no combate à pandemia, e, por isso, foi a escolha do meu tema do doutorado. Assim, agradeço primeiramente aos pacientes que participaram do estudo e a seus familiares, sobretudo àqueles que com pesar sofreram a perda de seus entes queridos. Bem como a todos os voluntários doadores de plasma e à equipe do Hemocentro de Caxias do Sul, que não mediram esforços para salvar vidas.

Agradeço à Professora Doutora Nêmora Tregnago Barcellos que com seu enorme coração e profunda sabedoria e humildade me orientou no início do projeto, me norteando, e também à Professora Doutora Maria Letícia Rodrigues Ikeda que deu continuidade à orientação do meu projeto e me acolheu com grande carinho, sendo minha conselheira nos momentos mais difíceis.

Agradeço também aos meus colegas das unidades de terapia intensiva (UTIs) do Hospital Virvi Ramos, à enfermeira Viviane Picolli Calgaro e à diretora Cleciane Simsen que acreditaram no projeto e lutaram bravamente durante toda a pandemia de covid-19.

Gostaria de agradecer a todos professores do Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva da Universidade do Vale do Rio dos Sinos, cujos ensinamentos foram além da sala de aula, intensificando ainda mais a minha identificação com a Saúde Coletiva e com os princípios do Sistema Único de Saúde.

E, por fim, quero agradecer ao meu marido, Leandro, meu porto seguro, aos meus filhos Gabriel e Laura, que me apoiaram sempre e compreenderam a minha ausência, à minha mãe Irene e às minhas irmãs Simone e Patrícia que sempre estiveram ao meu lado em todas as horas. E ao meu pai André (*in memoriam*) que sempre acreditou que os estudos seriam o maior legado que poderia me deixar.

RESUMO

Esta tese de doutorado em Saúde Coletiva do Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva da Universidade do Vale do Rio dos Sinos – UNISINOS – teve como objetivo avaliar os indicadores prognósticos em pacientes críticos com infecção pelo SARS-CoV-2, internados em Unidade de Terapia Intensiva (UTI) do Hospital Virvi Ramos em Caxias do Sul/RS, e que foram submetidos ou não a tratamento com plasma convalescente para covid-19 (PCC). Além disso, também foi feita uma análise de sobrevivência. Esta tese é composta por dois artigos. O primeiro faz uma mini-revisão sobre o uso precoce do plasma convalescente para covid-19 como um potencial tratamento de baixo custo em pacientes de grupos de risco, sobretudo em países com pouco acesso a terapias antivirais e às vacinas. O segundo artigo é um estudo de coorte retrospectivo, pareado por escore de propensão de pacientes hospitalizados em UTI por covid-19 grave que receberam transfusão de PCC mais tratamento padrão, comparados com controles que receberam apenas tratamento padrão. O desfecho primário foi a mortalidade em 30 dias após admissão hospitalar na UTI. Um total de 124 pacientes (62 em cada grupo) foi incluído. A mediana de idade para toda a série foi de 66 anos (IQR: 55-73), e 89 (55,6%) eram homens. A mediana de tempo entre início dos sintomas até o PCC foi de 10 dias (IQR: 8-13 dias). No total, 51 (41,1%) morreram dentro de 30 dias após a internação. A transfusão de PCC não foi independentemente associada a menor ocorrência de mortalidade em 30 dias (OR: 0,52, IC 95%: 0,23–1,16; $p = 0,11$) e também não teve impacto sobre a evolução para ventilação mecânica nem no tempo da mesma.

Palavras-chave: plasma convalescente; covid-19; SARS-CoV-2; Unidade de Terapia Intensiva

ABSTRACT

This Collective Health doctoral thesis of the Collective Health Graduate Program at the University of Vale do Rio dos Sinos – UNISINOS – aimed to evaluate the prognostic indicators in critically ill patients with SARS-CoV-2 infection, hospitalized in an Intensive Care Unit (ICU) at Virvi Ramos Hospital in Caxias do Sul/RS, treated or not with convalescent plasma for COVID-19 (PCC). In addition, a survival analysis was also performed. This thesis is composed of two articles. The first makes a mini-review on the early use of convalescent plasma for COVID-19 as a potential low-cost treatment for patients in risk groups, especially in countries with little access to antiviral therapies and vaccines. The second article is a retrospective, propensity-matched cohort study of patients hospitalized in the ICU for severe COVID-19 who received PCC transfusion plus standard care, compared with controls who received standard care only. The primary outcome was mortality within 30 days of admission to the ICU. A total of 124 patients (62 in each group) were included. The median age for the entire series was 66 years (IQR: 55-73), and 89 (55.6%) were men. The median time from symptom onset to PCC was 10 days (IQR: 8-13 days). In total, 51 (41.1%) died within 30 days of admission. PCC transfusion was not independently associated with lower 30-day mortality (OR: 0.52, 95% CI: 0.23–1.16; $p = 0.11$) and also had no impact on mechanical ventilation or same time.

Keywords: convalescent plasma; COVID-19; SARS-CoV-2; Intensive Care Unit

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Fases clínicas da covid-19.....	28
Figura 2 - Escala ordinal de progressão clínica da covid-19 segundo a OMS	71
Figura 3 - Pacientes selecionados e pareados por escore de propensão.....	115
Figura 4 - Títulos de anticorpos nas bolsas de plasma convalescente de covid-19 transfundidas nos pacientes críticos com covid-19 confirmada	120
Figura 5 - Curva de Kaplan-Meier da variável mortalidade até 30 dias segundo uso de plasma convalescentes de covid-19.....	123

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Variáveis independentes conforme pareamento por escore de propensão	49
Tabela 2 - Características sócio-demográficas e laboratoriais de todos os pacientes com diagnóstico de covid-19 à admissão na UTI antes e após pareamento por escore de propensão	77
Tabela 3 - Características clínicas e de tratamento de todos os pacientes com diagnóstico de covid-19 à admissão na UTI antes e após pareamento por escore de propensão	78
Tabela 4 - Resumo dos ensaios clínicos randomizados de plasma convalescente para covid-19.....	90
Tabela 5 - Características sócio-demográficas e laboratoriais de todos os pacientes com diagnóstico de covid-19 à admissão na UTI após pareamento por escore de propensão	116
Tabela 6 - Características clínicas e de tratamento de todos os pacientes com diagnóstico de covid-19 à admissão na UTI após pareamento por escore de propensão	117
Tabela 7 - Características presentes à admissão na UTI independentemente associadas ao aumento da ocorrência de mortalidade em 30 dias na amostra com escore de propensão.....	121
Tabela 8 - Desfechos primário e secundário associados à transfusão com plasma convalescente na amostra pareada por escore de propensão.....	122

LISTA DE SIGLAS

ACE-2	Enzima conversora de angiotensina 2
ADE	<i>Antibody- Dependent Enhancement</i>
C3PO	<i>Convalescent Plasma in Ambulatorials with Covid-19</i>
CEP	Comitê de ética e pesquisa
Covid-19	Doença do coronavírus 2019
CRG	<i>Coronavirus Research Group</i>
EAG	Evento adverso grave
EMT	Efeito médio do tratamento
EMTT	Efeito médio do tratamento dos tratados
EP	Escore de propensão
EPC	Escore de propensão por correspondência
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
FiO ₂	Fração inspirada de oxigênio
HIV	Vírus da imunodeficiência humana
IC	Intervalo de confiança
IMC	Índice de massa corporal
IPTW	Probabilidade inversa de ponderação de tratamento
MERS	Síndrome respiratória do Oriente médio
NNM	<i>Nearest neighbor matching</i>
OMS	Organização Mundial da Saúde
PaO ₂	Pressão parcial de oxigênio arterial
PCC	Plasma convalescente de covid-19

PCR	Proteína C reativa
PFC	Plasma fresco congelado
PFC24	Plasma fresco congelado dentro de 24h
RBD	Domínio de ligação ao receptor
RECOVERY	<i>Randomized Evaluation of COVID-19 Therapy</i>
RNA	Ácido ribonucleico
RT-PCR	Reação em cadeia da polimerase com transcriptase reversa
SARS-CoV-1	<i>Severe acute respiratory syndrome coronavirus 1</i>
SARS-CoV-2	<i>Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2</i>
SRAG	Síndrome respiratória aguda grave
SUS	Sistema Único de Saúde
TACO	Sobrecarga circulatória associada à transfusão
TCLE	Termo de consentimento livre e esclarecido
TRALI	Sobrecarga de volume ou doença pulmonar aguda relacionada à transfusão lesão
UTI	Unidade de terapia intensiva

SUMÁRIO DA TESE

APRESENTAÇÃO.....	6
PROJETO DE PESQUISA	15
RELATÓRIO DE CAMPO	72
ARTIGO CIENTÍFICO I.....	80
ARTIGO CIENTÍFICO II.....	107
CONSIDERAÇÕES FINAIS	138

APRESENTAÇÃO

Esta tese, intitulada “Uso de plasma convalescente em pacientes críticos com covid-19: análise de uma coorte retrospectiva pareada por escore de propensão”, de autoria de Andréa Gurgel Batista Leite Dal Bó, e orientada pela Prof.^a Dra. Maria Letícia Rodrigues Ikeda, teve como objetivo geral avaliar se a terapia com plasma convalescente teve impacto em indicadores prognósticos nos pacientes com covid-19 internados nas Unidades de Terapia Intensiva (UTI) do Hospital Virvi Ramos, em Caxias do Sul-RS. Além disso, os objetivos específicos foram: a. Avaliar se o plasma convalescente para covid-19 (PCC) reduziu a indicação e o tempo de ventilação mecânica; b. Descrever as variáveis sociodemográficas dos pacientes graves ou em risco de vida, acometidos por covid-19 na UTI e submetidos ou não ao PCC; d. Descrever os parâmetros inflamatórios (proteína C reativa e D-dímeros), hemograma completo e função renal e hepática à admissão na UTI, nos pacientes submetidos ou não ao PCC; e. Fazer análise de sobrevivência utilizando a curva de Kaplan-Meier para os dois grupos.

Seguindo as normativas do Programa de Pós-Graduação da Universidade do Vale do Rio dos Sinos (UNISINOS), a presente tese é composta por cinco seções:

1. Projeto de pesquisa: nesta seção será apresentado o projeto de pesquisa que detalha as etapas do planejamento e os fundamentos conceituais norteadores. O presente projeto foi aprovado pela banca de qualificação em 24 de abril de 2023. Após as sugestões da banca de qualificação, foram feitas alterações no projeto;
2. Relatório de pesquisa: apresenta as etapas desenvolvidas durante o percurso do doutorado para a construção da tese;
3. Artigo científico I: apresenta o primeiro artigo, intitulado “*Considerations for Maximal Efficacy of Convalescent Plasma Therapy in COVID-19*” já submetido na revista *Medicinal Research Reviews*;
4. Artigo científico II: apresenta o segundo artigo, intitulado “*Single center propensity score matched-study of convalescent plasma therapy for severe or life-threatening COVID-19 patients*”, submetido na revista *Critical Public Health*.
5. Considerações finais: a tese é finalizada com a apresentação das principais considerações após a realização da pesquisa.

PROJETO DE PESQUISA

**UNIVERSIDADE DO VALE DO RIO DOS SINOS - UNISINOS
UNIDADE ACADÊMICA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE COLETIVA
NÍVEL DOUTORADO**

ANDRÉA GURGEL BATISTA LEITE DAL BÓ

USO DE PLASMA CONVALESCENTE EM PACIENTES COM COVID-19

**São Leopoldo
2023**

ANDRÉA GURGEL BATISTA LEITE DAL BÓ

USO DE PLASMA CONVALESCENTE EM PACIENTES COM COVID-19

Tese apresentada como requisito parcial para obtenção do título de Doutorado em Saúde Coletiva pelo Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva da Universidade do Vale do Rio dos Sinos (UNISINOS).

Orientadora: Prof.^a Dra. Maria Letícia Rodrigues Ikeda

São Leopoldo

2023

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	20
1.1 Tema	21
1.2 Delimitação do Tema	21
1.3 Problema	21
1.4 Objetivos	22
1.4.1 Objetivo geral	22
1.4.2 Objetivos específicos	22
1.5 Justificativa	22
2 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA	24
2.1 EPIDEMIOLOGIA DO SARS-CoV-2	24
2.2 PATOFISIOLOGIA DAS FASES DA COVID-19	26
2.3 MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS	29
2.4 MANIFESTAÇÕES LABORATORIAIS E RADIOLÓGICAS	31
2.5 TRATAMENTO ANTIVIRAL E BASEADO EM RESPOSTA DO HOSPEDEIRO	32
2.6 PLASMA DE DOADORES CONVALESCENTES DE COVID-19	34
2.6.1 Segurança do PCC	35
2.6.2 Eficácia do PCC	35
2.7 ESCORE DE PROPENSÃO	39
3 METODOLOGIA	42
3.1 PROCEDIMENTO DO ESTUDO	42
3.2 DElineamento	43
3.3 LOCALIZAÇÃO GEOGRÁFICA	43
3.4 POPULAÇÃO DE ESTUDO	43
3.4.1 Critérios de inclusão de receptores de plasma convalescente	43
3.4.2 Critérios de exclusão de receptores de plasma convalescente	44
3.4.3 Critérios de inclusão de doadores de plasma convalescente	44

3.4.4 Critérios de exclusão de doadores de plasma convalescente.....	45
3.5 LOGÍSTICA E COLETA DE DADOS	45
3.5.1 Seleção de doadores e coleta do plasma convalescente.....	45
3.5.2 Processamento do plasma convalescente	46
3.5.3 Transfusão de plasma convalescente	47
3.6 VARIÁVEIS	48
3.6.1 Variáveis dependentes.....	48
3.6.2 Variáveis independentes	48
4 ANÁLISE DOS RESULTADOS.....	50
4.1 ANÁLISE DESCRITIVA	50
4.2 ANÁLISE DE SOBREVIVÊNCIA.....	50
4.3 ESCORE DE PROPENSÃO.....	50
5 CRONOGRAMA.....	52
6 ASPECTOS ÉTICOS.....	53
7 ORÇAMENTO	53
REFERÊNCIAS	54
ANEXO A – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO DO DOADOR.....	65
ANEXO B – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO DO RECEPTOR.....	68
ANEXO C – ESCALA DE PROGRESSÃO CLÍNICA DA COVID-19 SEGUNDO A OMS.....	71

1 INTRODUÇÃO

A pandemia de covid-19 causada pelo coronavírus-2 da síndrome respiratória aguda grave (SARS-CoV-2), levou a uma alta morbidade e mortalidade em todo o mundo (RANZANI et al., 2021a). Milhões de casos de covid-19 geraram uma pressão sem precedentes nos sistemas de saúde, muito além da capacidade de absorção dos sistemas públicos e privados, levando ao colapso dos mesmos (WHO, 2023). Nesse sentido, políticas públicas de enfrentamento a pandemia focaram não só no aumento da capacidade de absorção, mas principalmente em ações que diminuíssem a livre circulação do vírus e sua infectividade, além do agravamento de casos confirmados.

A ausência de imunidade e o surgimento de novas variantes deixou a população suscetível a novas ondas de infecção por SARS-CoV-2. Pessoas com mais de 60 anos de idade e aqueles com comorbidades estão particularmente em risco (GUAN et al., 2020a).

Considerando-se que em torno de 5% das pessoas acometidas pela covid-19 evoluíram de forma grave, os tratamentos eficazes para tais pacientes tornaram-se urgentes (HAJJAR et al., 2021). Na ausência de terapias antivirais e imunomoduladoras, o plasma de indivíduos convalescentes para covid-19 (PCC) surgiu no início da pandemia como uma possibilidade terapêutica (ROOT et al., 2022).

A terapia de imunização passiva se dá pela administração de anticorpos contra o agente da infecção para indivíduos suscetíveis com o propósito de prevenir ou tratar a doença infecciosa. A imunização passiva é a única forma de prover imunidade “imediate” às pessoas suscetíveis, sendo utilizada historicamente antes da descoberta dos antibióticos. Experiências anteriores com doenças causadas por outros coronavírus, como o SARS-CoV-1, mostram que o soro de convalescentes contém anticorpos neutralizantes contra o vírus. O uso da imunização passiva tem precedentes históricos, como em 1918 na gripe espanhola, novamente em 2009-2010 na pandemia de influenza H1N1, e em 2013 no surto de Ebola na África. Além disso, o plasma de convalescente também foi utilizado em 2003 contra o SARS-CoV-1 e 2012 contra MERS (síndrome respiratória do Oriente médio) (TIBERGHIEEN et al., 2020).

No caso do SARS-CoV-2, o principal mecanismo de ação do soro de convalescentes da covid-19 seria a ação dos anticorpos neutralizantes. A terapia de imunização passiva é mais efetiva quando usada profilaticamente do que como

tratamento da doença e quando usada como terapia é mais efetiva quando administrada em seguida do surgimento dos primeiros sintomas (CASADEVALL; PIROFSKI, 2020).

Os resultados dos estudos randomizados (AGARWAL et al., 2020a; BÉGIN et al., 2021a; DEVOS et al., 2022; ESTCOURT et al., 2021; HAMDY SALMAN; AIL MOHAMED, 2020; JOYNER et al., 2020b; KÖRPER et al., 2021a; LI et al., 2020a; SEKINE et al., 2022) em pacientes hospitalizados são bastante conflitantes quanto à eficácia do PCC. A terapêutica com plasma convalescente tem se mostrado bastante segura em todos os estudos clínicos já publicados (JOYNER et al., 2020a, 2020b; SALAZAR et al., 2021). Somando-se a este fato a alta mortalidade nos grupos de risco para covid-19, os benefícios do PCC parecem superar os riscos, justificando-se a implementação desta forma de terapia como uma opção mais economicamente acessível, sobretudo em países com recursos limitados, onde o acesso a terapias antivirais e anticorpos monoclonais é mais difícil (CASADEVALL; PIROFSKI, 2020).

1.1 TEMA

Plasma de convalescente como tratamento de SARS-CoV-2 em pacientes críticos em Unidade de Terapia Intensiva (UTI).

1.2 DELIMITAÇÃO DO TEMA

Transfusão de plasma convalescente para o tratamento de pacientes críticos acometidos por covid-19 nas Unidades de Terapia Intensiva do Hospital Virvi Ramos, em Caxias do Sul, a partir de maio de 2020 até fevereiro de 2021, comparando-se com pacientes críticos portadores de covid-19 não submetidos à transfusão de plasma convalescente.

1.3 PROBLEMA

A transfusão de plasma de doador convalescente da covid-19 altera o curso clínico e a taxa de mortalidade em pacientes graves ou em risco de vida na Unidade de Terapia Intensiva?

1.4 OBJETIVOS

1.4.1 Objetivo geral

Investigar indicadores prognósticos em pacientes com covid-19 internados em unidade de terapia intensiva e submetidos ou não à terapia com plasma convalescente.

1.4.2 Objetivos específicos

- a) Avaliar se o tempo entre o início dos sintomas de covid-19 e a transfusão do PCC tem interferência na progressão da covid-19;
- b) Avaliar se o título de anticorpos no PCC tem interferência na progressão da covid-19;
- c) Avaliar o perfil do paciente com covid-19 no qual o PCC teria melhor resposta na progressão da doença.

1.5 JUSTIFICATIVA

A covid-19 chegou a apresentar uma taxa de incidência de aproximadamente 17618 casos por 100.000 habitantes no Brasil e uma taxa de letalidade de 1,9% (“Painel Conass Covid-19”, 2023). A alta taxa de transmissão levou a uma sobrecarga do Sistema Único de Saúde (SUS), e, em algumas regiões do país, à ausência de leitos hospitalares capazes de atender à demanda. Além disso, no início da pandemia não havia tratamento específico comprovado. Portanto, a necessidade de medidas terapêuticas que levassem a uma redução da ocorrência de mortalidade, bem como do tempo de ventilação mecânica, se tornou urgente.

Estudos observacionais têm mostrado consistentemente que o plasma convalescente tem uma segurança adequada em pacientes com covid-19. Uma análise exploratória de 4330 pacientes não mostrou diferença na mortalidade em 7 dias entre os pacientes que receberam plasma de alto título em relação àqueles que receberam plasma de baixo título (JOYNER et al., 2020c). Entretanto, ao analisar um subgrupo predefinido de pacientes não intubados que receberam plasma com grande

quantidade de anticorpos neutralizantes (alto título), houve uma redução de 20% na mortalidade em 7 dias comparativamente ao grupo com baixos títulos de plasma (baixa quantidade de anticorpos neutralizantes) (14%, vs. 11%; $p = 0,03$). Em uma análise *post hoc*, a mortalidade em 7 dias em pacientes não intubados com idade inferior a 80 anos de idade e que foram tratados dentro de 72 horas após o diagnóstico foi de 6,3% nos que receberam plasma de alto título e 11,3% nos que receberam baixo título ($p = 0,0008$).

Uma análise de eficácia semelhante da *Mayo Clinic* incluiu 3.082 participantes dentre os 35.322 pacientes que receberam plasma através do programa de acesso expandido (JOYNER et al., 2020b). Após o ajuste para características basais, a taxa de mortalidade em 30 dias foi de 29,1% no grupo de baixo título e 24,7% no grupo de alto título, mas não houve diferença estatística significativa. Uma análise *post hoc* de subgrupo deste estudo também sugeriu um benefício do plasma de alto título em pacientes que receberam plasma dentro de 3 dias após o diagnóstico de covid-19. Com base em todos os dados, plasma convalescente foi disponibilizado para uso nos Estados Unidos em caso de Autorização de Uso Emergencial e foi amplamente usado em todo o mundo no contexto de extensão e uso compassivo.

Poucos estudos foram realizados sobre PCC no Brasil em pacientes críticos. Esse fato, aliado aos dados elevados de mortalidade no início da pandemia, fez com que o presente estudo propusesse avaliar os benefícios do plasma convalescente para covid-19, principalmente como uma alternativa de tratamento para países com poucos recursos.

2 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

Usando bancos de dados online, foi realizada uma revisão da literatura das características clínicas e dos tratamentos para a covid-19. Os principais artigos foram recuperados principalmente do *PubMed* e *Scopus*, usando os descritores em ciências da saúde DeSC/MeSH 'Covid-19', 'Blood Component Removal', 'Passive Immunity' e 'SARS-CoV-2' como palavras-chave para a pesquisa, bem como seus *Entry terms*. Foram incluídas publicações científicas de 1 de janeiro de 2019 a 31 de janeiro de 2023. Apenas publicações com foco em características clínicas e tratamentos para SARS-CoV-2 foram elegíveis para inclusão. Foram rastreadas também as listas de referência de estudos relevantes para identificar quaisquer publicações ausentes.

Todos os artigos considerados potencialmente elegíveis foram recuperados para revisão do texto completo. Os resultados de pesquisa foram limitados a publicações em inglês e português, sendo excluídos resumos de conferências e comentários.

2.1 EPIDEMIOLOGIA DO SARS-COV-2

Os coronavírus foram descritos pela primeira vez por Tyrell e Bynoe em 1966, que isolaram os vírus de pacientes que sofriam de resfriado comum. Tyrell e Bynoe os chamaram de coronavírus porque são vírions esféricos com uma casca central e projeções de superfície que lembram uma coroa solar (TU et al., 2020). Os coronavírus são vírus de RNA de fita simples, não segmentados, pertencentes à subfamília *Coronavirinae*, família *Coronaviridae* e à ordem *Nidovirales*. De acordo com o sorotipo e características genômicas, a subfamília *Coronavirinae* é dividida em quatro gêneros principais: *Alphacoronavirus*, *Betacoronavirus*, *Gammacoronavirus* e *Deltacoronavirus*. Os dois primeiros gêneros infectam principalmente mamíferos, enquanto os dois últimos infectam principalmente aves. Os coronavírus causam principalmente infecções do trato respiratório e gastrointestinal (WANG et al., 2020). Os coronavírus que infectam humanos historicamente eram responsáveis por apresentação clínica de resfriado comum, como os vírus hCoV-OC43, HKU e 229E. No entanto, nas últimas duas décadas, surgiram coronavírus humanos altamente patogênicos, incluindo SARS-CoV em 2002, que está associado a 8.000 casos em

todo o mundo e a uma taxa de mortalidade de cerca de 10%; e o coronavírus da síndrome respiratória do Oriente Médio (MERS-CoV) em 2012, que resultou em 2.500 casos e teve uma taxa de mortalidade de 36%. A infecção por esses coronavírus altamente patogênicos pode resultar em síndrome do desconforto respiratório agudo, que pode levar a uma redução a longo prazo da função pulmonar, arritmia e morte (GORDON et al., 2020).

Em dezembro de 2019, alguns casos de pneumonia foram relatados em um mercado atacadista de frutos do mar em Wuhan, província de Hubei, na China. Logo se descobriu serem causados por um Coronavírus até então desconhecido (WANG et al., 2020). Em 29 de dezembro de 2019, os hospitais locais, usando um mecanismo de vigilância para "pneumonia de etiologia desconhecida" primeiramente estabelecido na sequência do surto de síndrome respiratória aguda grave (SARS) de 2003, identificaram os primeiros 4 casos, todos associados ao Mercado de atacado de frutos do mar de Wuhan (sul da China). Em 31 de dezembro de 2019, o Centro Chinês para Controle e Prevenção de Doenças enviou uma equipe de resposta rápida para acompanhar as autoridades de saúde da província de Hubei e para conduzir uma investigação epidemiológica e etiológica. Casos semelhantes foram relatados posteriormente em Wuhan, e muitos desses pacientes não tinham contato com os mercados atacadistas de frutos do mar ou com animais. A investigação epidemiológica mostrou que apenas 1% dos pacientes teve contato direto com o mercado de animais vivos (GUAN et al., 2020a).

Células epiteliais das vias aéreas de pacientes infectados foram usadas para isolar um novo coronavírus, temporariamente denominado 2019-nCoV. Posteriormente, o *Coronavirus Research Group* (CSG), do Comitê Internacional para a classificação de vírus, descobriu que o novo coronavírus estava relacionado ao vírus SARS-CoV-1 que ocorreu na China em 2002. Ambos pertencem a uma categoria de "espécies" chamada coronavírus relacionado à síndrome respiratória aguda grave. Portanto, em 11 de fevereiro de 2020, o Comitê Internacional para a Classificação de vírus designou o nome deste coronavírus como a síndrome respiratória aguda grave coronavírus 2 (SARS-CoV-2) (GORBALENYA et al., 2020). Além disso, a Organização Mundial da Saúde (OMS) denominou a doença causada pelo SARS-CoV-2 como doença coronavírus 2019 (COVID-19). Com a possível transmissão de pessoa para pessoa, o SARS-CoV-2 rapidamente se espalhou para muitas províncias da China, bem como para outros países. Em comparação com

MERS-CoV ou SARS-CoV-1 o SARS-CoV-2 tem uma taxa de letalidade mais baixa, mas se dissemina de forma mais eficiente. Em 27 de fevereiro de 2020, 78.824 casos foram confirmados em laboratório e 2.788 pessoas morreram na China. A emergência de saúde pública, na ocasião, era parcialmente semelhante ao surto de SARS-CoV-1 no sul da China em 2002. Os dois casos compartilhavam semelhanças. Ambos ocorreram durante o inverno, com casos iniciais relacionados a uma exposição a animais vivos vendidos em mercados de animais, e a identidade da sequência de aminoácidos entre as proteínas SARS-CoV-2 e SARS-CoV-1 é de 76,47% (WANG et al., 2020; XU et al., 2020).

A transmissão direta de humano para humano ocorre principalmente através do contato próximo de gotículas do trato respiratório expelidas pela tosse, espirro ou fala de uma pessoa infectada, se for inalada ou entrar em contato direto com as membranas mucosas, embora também possa ser transmitida a distâncias maiores por inalação de partículas que permanecem no ar ao longo do tempo, principalmente em espaços fechados e mal ventilados. A infecção também pode ocorrer, mas em menor extensão, através de superfícies contaminadas (ALSVED et al., 2022).

2.2 PATOFISIOLOGIA DAS FASES DA COVID-19

O SARS-CoV-2 pode atravessar as membranas mucosas, principalmente as mucosas nasal e laríngea, atingindo os pulmões pelas vias respiratórias e entrando no sistema circulatório. O receptor do hospedeiro para a entrada da célula SARS-CoV-2 é a enzima conversora de angiotensina 2 (ACE-2). O SARS-CoV-2 se liga ao ACE-2 por meio do domínio de ligação ao receptor (RBD) de sua proteína Spike (TAY et al., 2020).

Foi proposto que a covid-19 engloba três estágios principais da doença: uma fase inicial envolvendo replicação viral e sintomas relativamente leves (fase inicial da infecção); uma segunda fase caracterizada por estimulação da imunidade adaptativa e predominância de sintomas respiratórios (fase pulmonar); e, em alguns casos, uma terceira e última fase com evolução para um quadro hiperinflamatório (fase de hiperinflamação) (Figura 1) (MARSHALL et al., 2020; ROMAGNOLI et al., 2020). Este sistema de classificação escalonado de três fases para a covid-19 com base em sintomas e sinais clínicos é importante porque serve como diretriz uniforme para as estratégias de gerenciamento e para o desenvolvimento de intervenções terapêuticas

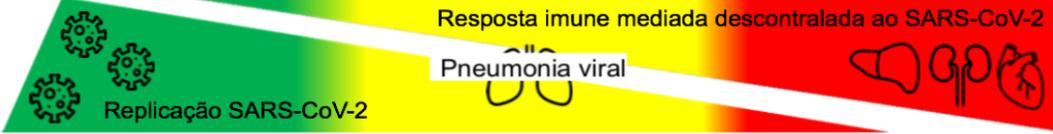
e pesquisas clínicas que beneficiarão o maior número de pacientes, uma vez que – não raramente – recomendações e procedimentos contraditórios surgem como consequência de cuidados intensivos de um número esmagador de pacientes graves conduzidos em condições de emergência. Essas métricas simples, reproduzíveis e amplamente aceitas também poderiam facilitar o compartilhamento de dados entre estudos independentes, ajudando a identificar a eficácia de intervenções que poderiam modificar o curso clínico da doença (SIDDIQI; MEHRA, 2020).

A fase inicial (ou fase I) ocorre no momento da infecção com estabelecimento precoce da doença e clinicamente, para a maioria das pessoas, envolve um período de incubação associado a sintomas leves e inespecíficos (como mal-estar, febre, calafrios, fadiga ou tosse seca) (MARSHALL et al., 2020; ROMAGNOLI et al., 2020). Ele também marca a resposta inicial do sistema imune inato conduzido pela infiltração de monócitos/macrófagos. Durante esse período, o SARS-CoV-2 se multiplica e se estabelece nas células-alvo do hospedeiro, concentrando-se principalmente no sistema respiratório. O diagnóstico nesse estágio inclui amostra de *swab* orofaríngeo, reação em cadeia da polimerase com transcriptase reversa (RT-PCR) e teste rápido de antígeno baseado em imunocromatografia. As opções terapêuticas nesta fase são direcionadas principalmente para o alívio sintomático, mas o paciente potencialmente obteria o máximo benefício das terapias antivirais e dos anticorpos monoclonais neutralizantes disponíveis por neutralização viral, reduzindo a duração dos sintomas, minimizando o contágio e evitando assim a progressão da doença (Figura 1) (SARAVOLATZ; DEPCINSKI; SHARMA, 2023).

Na segunda fase da doença, a multiplicação viral e a resposta inflamatória localizada no pulmão (vasodilatação, permeabilidade endotelial e recrutamento de leucócitos levando a dano tecidual) causam disfunção respiratória. Durante esse estágio, os pacientes desenvolvem pneumonia viral, com tosse, febre e possivelmente hipoxemia (definida como saturação de oxigênio <94%). A imagem do tórax apresenta infiltrados bilaterais típicos conhecidos como opacidades em vidro fosco, e os exames de sangue revelam aumento da linfopenia, juntamente com danos hepáticos. Nesta fase, a covid-19 passa a ser uma doença sistêmica. Marcadores de inflamação sistêmica elevados que provocam ruptura do endotélio vascular pulmonar, uma cascata de coagulação rapidamente ativada, com micro e macrotromboses generalizadas nos pulmões e outros órgãos, são frequentemente associados a resultados adversos. Se ocorrer hipoxemia, nesta fase, a maioria dos pacientes

precisa ser hospitalizada para observação e tratamento rigoroso. Assim, a fase II da covid-19 deve ser subdividida em fase IIa (sem hipóxia) e fase IIb (com hipóxia) da doença (MARSHALL et al., 2020; ROMAGNOLI et al., 2020).

Figura 1 – Fases clínicas da covid-19

1.	Fase I – Infecção inicial (Viremia)	Fase II – Pneumonia viral Fase IIa Fase IIb	Fase III Hiperinflamação	
2.	Sintomas leves (febre, calafrios, tosse, mialgia ou fadiga, coriza, dor de garganta, diarreia, dor de cabeça, distúrbios olfativos, distúrbios do paladar)	Febre, tosse, mialgia, dispneia, saturação \geq 94%, baixa necessidade de fluxo de O ₂	Febre, tosse, mialgia, dispneia, saturação $<$ 94%, alto fluxo de O ₂ ou VM	PaO ₂ :FiO ₂ $<$ 300 mm/Hg, FR $>$ 30 bpm, saturação \leq 93%, mais de 50% de infiltrado no campo pulmonar dentro de 24 a 48 horas do início dos sintomas, sepse, falência de múltiplos órgãos (rim, coração, fígado)
3.	Linfopenia, proteína C reativa elevada	Linfopenia grave, transaminases/LDH/dímero D elevados, ferritina elevada, procalcitonina normal, tomografia em vidro fosco bilateral	Linfopenia grave, transaminases/LDH/dímero D elevados, ferritina elevada, creatinina elevada, acidose	
4.	Cuidado ambulatorial	Hospitalização enfermaria/UTI	Hospitalização em UTI	
5.				

WHO Clinical Progression Scale for Covid-19 Severity

Fonte: (MARSHALL et al., 2020; ROMAGNOLI et al., 2020)

Notas: (1) Caracterização das três fases crescentes da progressão da covid-19; (2) Resumo dos sintomas clínicos associados; (3) Exames laboratoriais; (4) Estado do paciente; e (5) Estado principal da patogênese operacional e Escala de progressão clínica da OMS para a gravidade do covid-19 (ANEXO C).

À medida que a resposta inflamatória do hospedeiro aumenta, mesmo com a diminuição das cargas virais, em torno de 5% dos pacientes com covid-19 farão a transição para a terceira e mais grave fase da doença, caracterizada por uma síndrome de hiperinflamação sistêmica extrapulmonar (fase de hiperinflamação) com dano de órgãos distantes, resultando em falência de múltiplos órgãos. Nesta fase, marcadores de inflamação sistêmica estão significativamente elevados e podem afetar coletivamente o prognóstico, incluindo uma produção aumentada de citocinas

inflamatórias e biomarcadores substitutos, como: interleucina-6, interleucina-2, interleucina-7, fator de necrose tumoral-alfa, proteína C-reativa (PCR), ferritina e D-dímero, a chamada tempestade inflamatória. A terapia personalizada na fase III depende do uso de agentes imunomoduladores para reduzir a inflamação sistêmica, antes que ela resulte em falência de múltiplos órgãos. No geral, o prognóstico e a recuperação desse estágio crítico da doença são ruins (ROMAGNOLI et al., 2020).

Embora possa ocorrer sobreposição substancial entre as três fases em pacientes individuais, o reconhecimento de cada fase é crucial para terapias personalizadas. Por exemplo, regimes imunossupressores, como corticosteróides, mostram-se benéficos na segunda e terceira fases da doença, quando os processos imunológicos são críticos para a erradicação do patógeno, em vez da fase inicial da infecção, quando o uso de um agente antiviral é mais apropriado para limitar a propagação do vírus. Conseqüentemente, os perfis de eficácia e segurança da PCC devem ser examinados com base na fase específica de progressão da doença e nos processos fisiopatológicos correspondentes (SARAVOLATZ; DEPCINSKI; SHARMA, 2023; WIERSINGA et al., 2020).

A fisiopatologia da infecção por SARS-CoV-2 se assemelha à da infecção por SARS-CoV-1, com respostas inflamatórias agressivas fortemente implicadas no dano resultante às vias aéreas. Portanto, a gravidade da doença nos pacientes deve-se não apenas à infecção viral, mas também à resposta do hospedeiro. O padrão de gravidade crescente com a idade também é amplamente consistente com a epidemiologia de SARS-CoV-1 e MERS-CoV (TAY et al., 2020).

2.3 MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Os sintomas da covid-19 variam entre os indivíduos, desde infecção assintomática até insuficiência respiratória grave, sendo os iniciais e mais comuns a febre, tosse, fadiga, anorexia, mialgia e diarreia. O curso da infecção é leve ou assintomático em cerca de 80–90% dos casos (PASCARELLA et al., 2020).

A doença grave geralmente começa em cerca de 1 semana após o início dos sintomas. A dispneia é o sintoma mais comum de doença grave e costuma ser acompanhada de hipoxemia. Uma característica marcante da covid-19 é a rápida progressão para insuficiência respiratória. O curso típico de patologia grave inclui o aparecimento de dispneia evidente 6 dias após o início dos sintomas semelhantes aos

da gripe, hospitalização após mais 8 dias e a necessidade de intubação traqueal 10 dias após a hospitalização (BOUADMA et al., 2020). Cerca de 10% dos casos, evolui com dispneia, hipoxemia e envolvimento radiológico extenso (> 50%) do parênquima pulmonar. Uma condição crítica se desenvolve em cerca de 5% dos casos, com insuficiência respiratória, pneumonia, choque e, nos casos mais graves, morte, que quase sempre é causada pela progressão para síndrome respiratória aguda grave (SRAG) e insuficiência de múltiplos órgãos (XU et al., 2020). O desenvolvimento de insuficiência respiratória sem percepção subjetiva de dispneia ('hipoxemia silenciosa') também foi relatado. Nesses casos, a hipocapnia causada por hiperventilação compensatória é um achado concomitante (XIE et al., 2020).

A sepse é a complicação mais frequentemente observada na infecção pelo coronavírus, seguida por insuficiência respiratória, SRAG, insuficiência cardíaca e choque séptico (CHAN et al., 2004). A SRAG é definida como o início agudo de infiltrados bilaterais, hipoxemia grave e edema pulmonar que não é totalmente explicado por insuficiência cardíaca ou sobrecarga de fluido (SHEN et al., 2020). A maioria dos pacientes com covid-19 grave tem linfopenia e alguns apresentam distúrbios do sistema nervoso central ou periférico (BLOCH et al., 2020). Covid-19 grave também pode causar lesão cardíaca, renal e hepática aguda, além de arritmias cardíacas, rabdomiólise, coagulopatia e choque. Essas falhas de órgãos podem estar associadas a uma síndrome de liberação de citocinas caracterizada por febre alta, trombocitopenia, hiperferritinemia e elevação de outros marcadores inflamatórios (MORENO et al., 2005).

Para fins epidemiológicos, covid-19 grave em adultos é definida como dispneia, uma frequência respiratória superior a 30 inspirações por minuto, uma saturação de oxigênio no sangue inferior ou igual a 93%, uma proporção da pressão parcial de oxigênio arterial para a fração inspirada de oxigênio ($PaO_2: FiO_2$) de menos de 300 mmHg, ou infiltrado em mais de 50% do campo pulmonar dentro de 24 a 48 horas a partir do início dos sintomas. A maioria dos pacientes criticamente enfermos com covid-19 recebe ventilação mecânica prolongada (CASADEVALL; PIROFSKI, 2020).

Pessoas com condições crônicas de saúde, como doenças cardiovasculares, diabetes mellitus e obesidade, têm maior probabilidade de ficar gravemente doentes por causa da covid-19. A incidência de doenças críticas também é maior entre os homens do que entre as mulheres e maior entre pessoas com mais de 65 anos de idade do que entre pessoas mais jovens. No entanto, pessoas saudáveis de qualquer

idade podem ficar gravemente doentes com covid-19. Uma marca registrada da pandemia covid-19 é o aparecimento repentino de um número sem precedentes de pacientes em estado crítico em uma pequena área geográfica. Isso pode sobrecarregar os recursos locais de saúde, resultando em falta de pessoal treinado, ventiladores, diálise e leitos para unidades de terapia intensiva (ZHOU et al., 2020).

2.4 MANIFESTAÇÕES LABORATORIAIS E RADIOLÓGICAS

As anormalidades laboratoriais mais comuns relatadas na admissão entre pacientes hospitalizados com pneumonia incluíram leucopenia (9–25%) ou leucocitose (24–30%), linfopenia (63%) e níveis elevados de alanina aminotransferase e aspartato aminotransferase (37%) (YOUNG et al., 2020). Entre 1.099 pacientes com Covid-19, linfocitopenia estava presente em 83%. Além disso, 36% tinham trombocitopenia e 34% leucopenia. Uma leve trombocitopenia, hipertransaminasemia e um aumento na lactato desidrogenase também foram relatados (HUANG et al., 2020; PASCARELLA et al., 2020).

Índices de inflamação aumentados, geralmente incluindo redução dos níveis de procalcitonina e aumento dos níveis de PCR, estão associados à gravidade clínica (YOUNG et al., 2020). Além disso, notou-se que os níveis de dímero-D e ferritina estavam geralmente elevados em pacientes hospitalizados (PASCARELLA et al., 2020).

As anormalidades características da tomografia computadorizada do tórax para covid-19 são opacidades em vidro fosco periféricas difusas. As opacidades em vidro fosco apresentam margens mal definidas, broncogramas aéreos, espessamento interlobular ou septal liso ou irregular e espessamento da pleura adjacente (SHI et al., 2020). No início da doença, os achados da tomografia computadorizada de tórax em aproximadamente 15% dos indivíduos e os achados da radiografia de tórax em aproximadamente 40% dos indivíduos podem ser normais (GUAN et al., 2020b). A evolução rápida das anormalidades pode ocorrer nas primeiras 2 semanas após o início dos sintomas, após o que elas diminuem gradualmente (WIERSINGA et al., 2020). O número de segmentos pulmonares envolvidos está relacionado à gravidade da doença. Essas opacidades tendiam a fluir juntas e aumentar com a progressão da doença (PASCARELLA et al., 2020).

Os achados da tomografia computadorizada do tórax são inespecíficos e se sobrepõem a outras infecções, portanto, o valor diagnóstico da tomografia computadorizada do tórax para covid-19 é limitado. Alguns pacientes internados no hospital com teste de reação em cadeia da polimerase - infecção por SARS-CoV-2 confirmada têm achados de imagem de tomografia computadorizada normais, enquanto achados de imagem de tomografia computadorizada de tórax anormais compatíveis com covid-19 ocorrem dias antes da detecção de RNA de SARS-CoV-2 em outros pacientes (BERNHEIM, 2020; WIERSINGA, 2020).

2.5 TRATAMENTO ANTIVIRAL E BASEADO EM RESPOSTA DO HOSPEDEIRO

O surgimento de novas variantes preocupantes resultantes de mutações no genoma viral tornou-se um grande problema no tratamento da infecção e prevenção por vacinação. Isso ocorre porque muitos dos medicamentos reaproveitados amplamente usados e algumas vacinas se tornam ineficazes quando usadas contra as novas variantes. Existe uma lista de anticorpos monoclonais (anticorpos monoclonais anti-RBD) que são usados clinicamente contra várias variantes. No entanto, sua eficácia é muito reduzida devido à alta taxa de mutação da proteína S das novas variantes do vírus, além do fato de que os anticorpos monoclonais são projetados especificamente para atingir a proteína S (CHAVDA et al., 2022a, 2022b).

A maioria dos medicamentos antivirais submetidos a testes clínicos em pacientes com covid-19 são agentes antivirais reaproveitados, originalmente desenvolvidos contra influenza, HIV, Ebola ou SARS / MERS (SANDERS et al., 2020). Dentre os inibidores da RNA polimerase dependente de RNA avaliados, que interrompem a replicação do SARS-CoV-2, como ribavirina, favipiravir e remdesivir, este último foi o mais promissor (BEIGEL et al., 2020; SANDERS et al., 2020).

Em 2022, o *Food and Drug Administration* (FDA) permitiu uso emergencial de 2 novos medicamentos antivirais orais, nirmatrelvir-ritonavir e molnupiravir, para o tratamento de covid-19 leve a moderado (SARAVOLATZ; DEPCINSKI; SHARMA, 2023). Essas duas drogas diferem em seu mecanismo de ação. As interações medicamentosas são uma grande preocupação para nirmatrelvir-ritonavir, mas não para molnupiravir. Embora não haja comparação direta realizada até o momento, o nirmatrelvir-ritonavir demonstrou uma maior redução do risco de hospitalização e morte em comparação com o placebo do que o molnupiravir em comparação com o

placebo. Ambos os medicamentos são bem tolerados, mas devem ser iniciados dentro de 5 dias após o início dos sintomas e administrados por 5 dias. Tanto o nirmatrelvir-ritonavir quanto o molnupiravir são adições importantes para o tratamento precoce da covid-19 como agentes orais para reduzir as graves consequências de hospitalização e morte durante esta pandemia.

As estratégias terapêuticas alternativas consistem em modular a resposta inflamatória em pacientes com covid-19. Os anticorpos monoclonais dirigidos contra os principais mediadores inflamatórios, como interferon-gama, interleucina-1, interleucina-6 e fator 5a do complemento, todos têm como alvo a resposta inflamatória esmagadora após a infecção por SARS-CoV-2 com o objetivo de prevenir danos aos órgãos (SANDERS et al., 2020). Destes, os inibidores da interleucina-6, tocilizumabe e sarilumabe são mais bem estudados, com vários ensaios clínicos randomizados em andamento. Os inibidores da tirosina-quinase, como o imatinibe, são estudados por seu potencial para prevenir vazamento vascular pulmonar em indivíduos com covid-19 (ALZGHARI; ACUÑA, 2020).

Estudos de corticosteróides para pneumonia viral e SRAG produziram resultados mistos (ALHAZZANI et al., 2020). No entanto, o estudo *Randomized Evaluation of COVID-19 Therapy* (RECOVERY COLLABORATIVE GROUP et al., 2021), que randomizou 2.104 pacientes com covid-19 para receber 6 mg diários de dexametasona por até 10 dias e 4.321 para receber os cuidados habituais, descobriu que a dexametasona reduziu a mortalidade por todas as causas em 28 dias (21,6% vs 24,6%; razão da taxa ajustada por idade, 0,83 [IC 95%, 0,74-0,92]; $p < 0,001$). O benefício foi maior em pacientes com sintomas por mais de 7 dias e pacientes que necessitaram de ventilação mecânica. Em contraste, não houve benefício (e possibilidade de dano) entre os pacientes com menor duração dos sintomas e sem necessidade de oxigênio suplementar. Um estudo de coorte retrospectivo de 201 pacientes em Wuhan, China, com pneumonia covid-19 confirmada e SRAG relatou que o tratamento com metilprednisolona foi associado a risco reduzido de morte (razão de risco, 0,38 [IC 95%, 0,20-0,72]) (WU et al., 2020).

A profilaxia tromboembólica com heparina subcutânea de baixo peso molecular é recomendada para todos os pacientes hospitalizados com covid-19 (WIERSINGA et al., 2020).

2.6 PLASMA DE DOADORES CONVALESCENTES DE COVID-19

A transfusão de hemoderivados de convalescença não é uma ferramenta nova usada em surtos de doenças infecciosas emergentes. Historicamente, a terapia imunológica passiva envolveu sangue total convalescente, plasma convalescente, imunoglobulina humana combinada para administração intravenosa ou intramuscular, imunoglobulina humana de alto título e anticorpos policlonais ou monoclonais. Entretanto, o plasma coletado por aférese é atualmente a terapia preferida. O uso de hemoderivados de pacientes recuperados data do final de 1800. A gripe espanhola (pandemia de 1918–1920) foi a primeira infecção viral para a qual os hemoderivados de convalescença foram considerados potencialmente eficazes durante os estudos clínicos (BROWN; MCCULLOUGH, 2020).

A imunoterapia passiva usando plasma convalescente coletado de pacientes que se recuperaram de uma infecção por SARS-CoV-2 foi defendida, no início da pandemia, como uma terapia rápida - e escalável - para prevenir ou mitigar a doença grave de covid-19, onde altos níveis de anticorpos contra SARS-CoV-2 de um doador recuperado são transfundidos para o paciente com uma infecção ativa diagnosticada (BLOCH et al., 2020). Essas cargas de anticorpos policlonais podem modular a doença viral aguda por meio de um efeito antiviral direto – ligando-se à superfície das partículas virais, bloqueando uma etapa crítica do ciclo de replicação viral (também conhecido como neutralização do vírus) – ou indiretamente ativando o antiviral dependente de Fc vias (fragmente crystalline) do anticorpo – como a fagocitose viral, a cascata do complemento e a citotoxicidade celular dependente de anticorpos - todas com o objetivo final de alterar o curso da doença. Esses chamados anticorpos SARS-CoV-2 neutralizantes reconhecem regiões da proteína Spike, principalmente no domínio de ligação ao receptor (RBD), e inibem a infecciosidade viral bloqueando a interação do receptor Spike-angiotensina-enzima conversora 2. e assim, impedindo a ligação do SARS-CoV-2 à superfície da célula epitelial alvo (TAY et al., 2020).

Nesse sentido, durante uma epidemia causada por um novo vírus, o plasma convalescente é um tratamento historicamente atraente porque pode estar disponível semanas após o surto. É fácil identificar indivíduos que se recuperaram da infecção muito antes de outras terapias ou vacinas antivirais direcionadas serem desenvolvidas, testadas quanto à segurança e eficácia e amplamente disponíveis. O plasma convalescente também pode ser empregado em países com baixa renda e

menos recursos, uma vez que medicamentos ou antivirais (por *exemplo* , anticorpos monoclonais aprovados pela FDA, como *Bamlanivimab* e *Etesevimab* , REGEN-COV – *Casirivimab* e *Imdevimab* , ou nirmatrelvir/ritonavir, Veklury – Remdesivir e Molnupiravir) são muitas vezes proibitivamente caros nesses países. Além disso, uma característica atraente do plasma convalescente é que o processo de coleta é um procedimento de rotina que a maioria dos bancos de sangue e hospitais pode executar, sendo eficiente para a maioria das variantes patogênicas, uma vez que o grande *pool* de anticorpos policlonais apresentado no plasma convalescente presumivelmente contém um subconjunto que pode neutralizá-los.

2.6.1 Segurança do PCC

Apesar dos riscos potenciais associados à transfusão de plasma , a maioria dos pacientes críticos com covid-19 toleraram bem as transfusões de PCC, de modo que é considerado tão seguro quanto o plasma convencional (JOYNER et al., 2020a). As transfusões de plasma não são isentas de alguma incidência de eventos adversos graves (EAG), como reações alérgicas e febris, transmissão de infecção (se não houver inativação adequada do patógeno), reações transfusionais hemolíticas e – muito raramente – sobrecarga de volume ou lesão pulmonar aguda relacionada à transfusão (TRALI) / sobrecarga circulatória associada à transfusão (TACO). Porém, em um estudo com 20.000 pacientes hospitalizados recebendo PCC para tratamento de covid-19 (JOYNER et al., 2020b) e em todos os ensaios clínicos randomizados que avaliaram a eficácia do PCC (TOBIAN; COHN; SHAZ, 2022), a incidência de EAG relacionados nas primeiros 4 horas após a infusão foi <1% (incluindo eventos tromboembólicos e cardíacos). Coletivamente, esses dados sugerem que a transfusão de PCC não aumenta comprovadamente o risco de EAG e é segura em populações hospitalizadas.

2.6.2 Eficácia do PCC

Um primeiro relato de 5 pacientes criticamente enfermos com covid-19 tratados com plasma convalescente contendo anticorpo neutralizante mostrou melhora no estado clínico entre todos os participantes, definida como uma combinação de mudanças de temperatura corporal, pontuação de avaliação de falha de órgão

sequencial, pressão parcial de oxigênio / fração de oxigênio inspirado, carga viral, título de anticorpo sérico, índice bioquímico sanguíneo de rotina, SRAG e suporte ventilatório e de oxigenação por membrana extracorpórea antes e depois do status de transfusão de plasma convalescente (SHEN et al., 2020).

Um ensaio clínico multicêntrico, aberto e randomizado subsequente de 103 pacientes na China com covid-19 grave não encontrou nenhuma diferença estatística no tempo para melhora clínica em 28 dias entre os pacientes randomizados para receber plasma convalescente versus tratamento padrão sozinho (51,9% versus 43,1%)(LI et al., 2020a) . O ensaio foi interrompido precocemente devido à redução da inscrição, o que limitou o poder de detectar uma diferença clinicamente importante.

O ensaio RECOVERY realizado no Reino Unido (ABANI et al., 2021) incluiu 11.558 pacientes hospitalizados, 5.795 que receberam plasma convalescente e 5.763 que receberam tratamento padrão. A mediana desde o início dos sintomas até a randomização foi de 9 dias e os títulos de anticorpos plasmáticos foram de até 1:100. O desfecho primário foi a mortalidade em 28 dias. Cerca de 1.399 (24%) de 5.795 pacientes no grupo de plasma convalescente e 1.408 (24%) de 5.763 pacientes no grupo de cuidados habituais morreram em 28 dias (razão de taxas 1,00, IC 95% 0,93-1,07; $p = 0,95$) , não apresentando diferença significativa.

Salazar e colaboradores (SALAZAR et al., 2021) em um estudo de escore de propensão analisaram 351 pacientes submetidos a plasma de convalescentes. Com relação ao desfecho mortalidade, o estudo identificou que em uma janela ideal de 44 horas pós-hospitalização para transfusão, bem como uso de plasma convalescente de alto título, reduzem significativamente a mortalidade.

Simonovich e colaboradores (SIMONOVICH et al., 2021a), em um ensaio clínico randomizado, multicêntrico em Buenos Aires, incluíram um total de 228 pacientes que foram designados para receber plasma convalescente e 105 para receber placebo. A mediana desde o início dos sintomas até a inclusão no estudo foi de 8 dias (intervalo interquartil, 5 a 10), e a hipoxemia foi o critério de gravidade mais frequente para a inclusão. O plasma convalescente infundido tinha uma mediana de título de 1: 3200 do total de anticorpos SARS-CoV-2 (intervalo interquartil, 1: 800 a 1: 3200). No dia 30, nenhuma diferença significativa foi observada entre o grupo de plasma convalescente e o grupo de placebo na distribuição dos resultados clínicos de acordo com a escala ordinal (odds ratio, 0,83 (intervalo de confiança de 95% [IC], 0,52 a 1,35; $P = 0,46$). A mortalidade geral foi de 10,96% no grupo de plasma convalescente e 11,43% no grupo

de placebo, para uma diferença de risco de -0,46 pontos percentuais (IC de 95%, -7,8 a 6,8). Os títulos totais de anticorpos contra SARS-CoV-2 tenderam a ser maiores no grupo de plasma convalescente no dia 2 após a intervenção. Os eventos adversos e eventos adversos graves foram semelhantes nos dois grupos.

O ensaio clínico randomizado denominado PLACOVID (SEKINE et al., 2022), realizado no Rio Grande do Sul, contou com um total de 160 pacientes (80 em cada braço) (66,3% em estado crítico, 33,7% em estado grave). Nesse estudo, o tempo médio desde o início dos sintomas até a randomização foi de 10 dias e títulos de anticorpos neutralizantes >1:80 estavam presentes em 133 (83,1%) pacientes no início do estudo. A proporção de pacientes com melhora clínica no dia 28 foi de 61,3% no grupo com PCC e 65,0% no grupo controle com tratamento padrão (diferença -3,7%, IC 95% -18,8-11,3%). Os resultados foram semelhantes nos subgrupos grave e criticamente doente. Não houve diferença significativa entre os grupos em desfechos secundários pré-especificados, incluindo mortalidade em 28 dias, dias vivos e livres de suporte respiratório e duração do suporte ventilatório invasivo.

Da mesma forma, outro ensaio clínico randomizado multicêntrico brasileiro de De Santis e colaboradores (DE SANTIS et al., 2022) foi realizado com pacientes com covid-19 grave que estavam dentro de 10 dias do início dos sintomas. Os pacientes do grupo PCC receberam 3 doses diárias de plasma convalescente (600 ml/d) além do tratamento padrão; os pacientes de controle receberam apenas o tratamento padrão. Dentre os 107 pacientes incluídos, 36 receberam PCC e 71 foram controles. No dia 30, as taxas de mortalidade foram de 22% para PCC e 25% para o grupo controle; no dia 60, as taxas foram de 31% para PCC e 35% para controle. Necessidades de ventilação mecânica invasiva e durações de internação foram semelhantes entre os grupos, mostrando que a transfusão de PCC em altas doses dentro de 10 dias após o início dos sintomas não trouxe benefícios para pacientes com covid-19 grave.

No entanto, estudos mais recentes têm mostrado um papel importante para o PCC quando administrado precocemente na fase clínica I da covid-19 e utilizando plasma com altos títulos de anticorpos neutralizantes. Isso provavelmente se deve ao fato de que no décimo dia da doença, a maioria dos pacientes já não tem vírus ativo e já criou anticorpos neutralizantes autólogos, tornando o PCC inválido. Dentre os 22 estudos listados, apenas 4 incluíram pacientes nos estágios 1 a 3 da escala de progressão clínica da OMS para covid-19 (fase I), ou seja, pacientes ambulatoriais (KIRENGA et

al., 2021; KORLEY et al., 2021; LIBSTER et al., 2021; SULLIVAN et al., 2021). Nove estudos incluíram plasma convalescente com títulos de anticorpos neutralizantes acima de 1:250 e sete com média de até sete dias desde o início dos sintomas até a randomização. Três estudos incluíram pacientes nos estágios 1 a 3 da escala de progressão clínica da OMS para covid-19 (fase I); títulos elevados de anticorpos neutralizantes (acima de 1:250); e mediana de até sete dias desde o início dos sintomas até a randomização (KORLEY et al., 2021; LIBSTER et al., 2021; SULLIVAN et al., 2021). Esta é a combinação das principais variáveis que foram sugeridas como responsáveis pelo benefício máximo do PCC para o tratamento da covid-19.

Libster e colaboradores (LIBSTER et al., 2021) foram os autores do primeiro ensaio clínico randomizado sobre uso precoce do PCC. Neste estudo, foram incluídos idosos não hospitalizados (≥ 75 anos ou 65 a 74 anos com comorbidades) com até 72 horas de sintomas leves (fase I) de covid-19. Cerca de 160 pacientes foram randomizados para receber 250 ml de plasma convalescente (80 pacientes) ou solução salina (80 pacientes). O SRAG se desenvolveu em 13 de 80 pacientes (16%) que receberam PCC e 25 de 80 pacientes (31%) que receberam placebo (risco relativo, 0,52; intervalo de confiança [IC] de 95%, 0,29 a 0,94; $p = 0,03$), com redução do risco relativo de 48%. Em outra análise do mesmo estudo, ao avaliar pacientes que receberam plasma com títulos de anticorpos acima de 1:3200 versus abaixo deste valor, houve uma redução do risco de evolução para doença respiratória grave de 73,3% (IC 95%, 0,27 (0,08 a 0,68)).

O segundo estudo, *Convalescent Plasma in Ambulatorials with Covid-19* (C3PO) (KORLEY et al., 2021), randomizou pacientes com mais de 50 anos, com um ou mais fatores de risco e que se apresentaram em pronto-socorro com até 7 dias de sintomas leves²⁶. Cerca de 511 pacientes foram randomizados e receberam 250 ml de plasma convalescente de alto título (257) ou solução salina (254). A progressão da doença foi relatada em 77 pacientes (30,0%) no braço do PCC e 81 pacientes (31,9%) no braço placebo (diferença de risco, 1,9%; IC de 95%, -6,0 a 9,8; probabilidade posterior de superioridade de CP, 0,68). Comparado ao estudo de Libster et al. (LIBSTER et al., 2021), este estudo apresentou um tempo médio maior para administração de plasma.

O terceiro estudo, de Sullivan e colaboradores (SULLIVAN et al., 2021) é um estudo randomizado multicêntrico que comparou a eficácia e a segurança do plasma convalescente de alto título com o placebo (solução salina). Um total de 1.225 adultos (> 18 anos) diagnosticados com infecção por SARS-CoV-2 e com até 8 dias de

sintomas leves foram randomizados, independentemente dos fatores de risco para progressão da doença ou estado vacinal. O desfecho primário foi a hospitalização dentro de 28 dias após a transfusão. Cerca de 1.118 pacientes foram incluídos, 37 de 589 (6,3%) recebendo placebo e 17 de 592 (2,9%) recebendo plasma convalescente foram hospitalizados (risco relativo, 0,46; limite superior unilateral de 95% [IC] 0,733; $p = 0,004$) correspondendo a uma redução de risco de 54%.

2.7 ESCORE DE PROPENSÃO

O principal método para avaliar tratamentos consiste no ensaio clínico randomizado. A randomização permite distribuições iguais de características conhecidas e desconhecidas entre um grupo de intervenção e um controle, além de declarações causais sobre os efeitos do tratamento.

Nos estudos não randomizados, os grupos de intervenção e controle podem ser sistematicamente diferentes em termos de características conhecidas e desconhecidas. Assim, quaisquer diferenças entre os grupos que surgem durante um estudo, podem ter sido causadas por diferenças sistemáticas entre os grupos e não por diferenças no tratamento.

Por outro lado, estudos observacionais são cada vez mais usados para estimar os efeitos de tratamentos e exposições. As suas vantagens são que podem ser conduzidos rapidamente, com menos custos e podem estimar os efeitos dos tratamentos na prática clínica do mundo real. Além disso, os estudos observacionais são ideais para situações em que seria antiético randomizar pacientes (por exemplo, tabagismo) ou, em alguns casos, quando não é possível randomizar (por exemplo, emergência em saúde pública) (AUSTIN et al., 2021).

Entretanto, os estudos observacionais podem gerar confusão, uma vez que a distribuição das variáveis que influenciam o resultado difere entre os pacientes tratados e os controles. Há também uma maior suscetibilidade de viés de seletividade e o mecanismo de seleção pode estar relacionado com o resultado final.

Uma técnica que pode diminuir o viés de seletividade de desenhos não aleatórios é o escore de propensão (EP) (AUSTIN et al., 2021). O EP pode estimar o efeito de um tratamento de duas formas:

- Efeito médio do tratamento (EMT): Como os resultados seriam diferentes se todos recebessem o tratamento de interesse em comparação com se todos recebessem o tratamento de controle?
- Efeito médio do tratamento nos tratados (EMTT): Como os resultados seriam diferentes nos participantes tratados se, ao contrário do que ocorreu, eles não tivessem sido tratados?

No EP, o desenho de estudo de coorte observacional apresenta um tratamento binário (tratado versus controle) que é avaliado na linha de base, ou seja, tempo de entrada na coorte. As características da linha de base são medidas em cada participante e o resultado é avaliado após a entrada na coorte e implicitamente após a aplicação do tratamento (AUSTIN, 2011).

A pontuação de propensão é definida como a probabilidade de receber o tratamento de interesse versus o tratamento de controle, condicionada às covariáveis medidas dos participantes (AUSTIN, 2011). A propriedade primária do escore de propensão é que ele é um escore de equilíbrio. Assim, em um subgrupo de participantes, todos com o mesmo valor do escore de propensão, a distribuição das covariáveis de linha de base medidas será a mesma em participantes tratados e de controle.

O EP remove os efeitos de confusão comparando os resultados entre participantes tratados e de controle que compartilham um valor semelhante após pareamento. Desse modo, o resultado é análogo ao induzido pela randomização em ensaios clínicos randomizados. Entretanto, a principal diferença entre o EP e o estudo randomizado é que o primeiro equilibra as covariáveis medidas, enquanto o segundo equilibra as covariáveis medidas e não medidas (AUSTIN et al., 2021).

O escore de propensão é frequentemente estimado usando um modelo de regressão logística no qual o status do tratamento (tratamento versus controle) é regredido nas covariáveis basais medidas. Além disso, o EP necessita de um grande número de casos na amostra (particularmente para o grupo de controle) e de um grande número de covariáveis usadas para estimar o escore. Por isso, é fundamental incluir as variáveis importantes para o prognóstico e as confundidoras (ROEVER; DURÃES, 2019).

Existem 4 maneiras principais de usar o EP: escore de propensão por correspondência (EPC); probabilidade inversa de ponderação de tratamento (IPTW);

estratificação no escore de propensão; e ajuste de covariável usando o escore de propensão (ROEVER; DURÃES, 2019).

O escore de propensão por correspondência envolve a formação de conjuntos combinados de participantes tratados e de controle que compartilham um valor semelhante do escore de propensão. A implementação mais comum é o *pair-matching*, no qual pares de participantes tratados e de controle são formados. Existem 2 implementações comuns de correspondência de pares. A primeira é a correspondência gulosa de vizinho mais próximo (*nearest neighbor matching* -NNM), na qual um participante tratado é selecionado aleatoriamente e, em seguida, combinado com o participante de controle cujo escore de propensão é mais próximo ao do tratado (AUSTIN, 2011). Esse processo geralmente usa correspondência sem substituição, de modo que, uma vez que um participante de controle é combinado com um participante tratado, esse participante de controle não está mais disponível para correspondência com um participante subsequentemente tratado. Um refinamento para NNM é o uso de uma restrição de calibre. Usando essa abordagem, um participante de controle é uma correspondência aceitável para um participante tratado apenas se a diferença em suas pontuações de propensão for menor que um valor máximo (a largura ou distância do calibre) (AUSTIN et al., 2021).

Uma etapa crucial em qualquer estudo que usa EPC é avaliar o grau em que a correspondência no escore de propensão resultou na formação de uma amostra combinada na qual a distribuição das características basais é semelhante entre os participantes tratados e de controle. Se não há sobreposição, então os dois grupos podem ser muito diferentes para justificar uma comparação. Avaliar o grau em que a correspondência no escore de propensão resulta na formação de uma amostra combinada na qual a distribuição das características basais é semelhante entre os participantes tratados e de controle. Alguns autores sugeriram que um limite de 0,10 (ou 10%) seja usado para denotar equilíbrio aceitável após o pareamento (AUSTIN, 2011).

3 METODOLOGIA

3.1 PROCEDIMENTO DO ESTUDO

Estudos observacionais são cada vez mais usados para estimar os efeitos de tratamentos e exposições. Podem ser conduzidos rapidamente e com menor custo, além de poderem estimar os efeitos dos tratamentos na prática clínica do mundo real. Em estudos de exposições para as quais seria antiético randomizar pacientes ou, em alguns casos, quando não é possível randomizar, os estudos observacionais são opções.

Por outro lado, nos estudos observacionais, a distribuição das variáveis que influenciam o resultado difere entre os pacientes tratados e os controles. Apresentam também suscetibilidade de viés de seletividade, de modo que o mecanismo de seleção pode estar relacionado com o resultado final (*outcomes*). Uma técnica que pode diminuir o viés de seletividade de desenhos não aleatórios é o escore de propensão por pareamento (*propensity score matching - PSM*).

Em maio de 2020, mediante o cenário de transmissão comunitária de covid-19 em Caxias do Sul, com iminente aumento de casos de internação por quadros graves em UTI, houve a necessidade da definição de estratégias a fim de minimizar a mortalidade da população. Nessa ocasião, alguns estudos observacionais realizados na China demonstravam benefícios com o uso de plasma convalescente para covid-19, o que se mostrava também seguro.

Diante de tais fatos e considerando que o Hemocentro Regional de Caxias do Sul (HEMOCS) dispunha de recursos para obtenção de PCC com titulação de anticorpos, foi desenhado um estudo observacional para uso de plasma convalescente em pacientes com covid-19 grave internados nas UTIs do Hospital Virvi Ramos. O PCC foi oferecido a todos os pacientes com covid-19 que ingressaram nas UTIs de maio de 2020 a fevereiro de 2021, uma vez que a vacinação contra covid-19 foi iniciada em Caxias do Sul em março de 2021. A urgência da situação e a grande procura pelo PCC não permitiram o desenho de um estudo randomizado, optando-se por um estudo observacional com uso de escore de propensão por pareamento, a fim de minimizar o viés de seletividade.

3.2 DELINEAMENTO

Este é um estudo de coorte, retrospectivo e pareado por escore de propensão de dados secundários provenientes de um banco de dados, que comparou pacientes hospitalizados em UTI de um único centro e diagnosticados com covid-19 grave ou em risco de óbito que receberam transfusão de PCC mais tratamento padrão com pacientes com covid-19 grave ou em risco de óbito não transfundidos com PCC e admitidos nas UTIs durante o mesmo período que foram considerados como controles.

3.3 LOCALIZAÇÃO GEOGRÁFICA

O estudo foi conduzido no município de Caxias do Sul, localizado na região nordeste do estado do Rio Grande do Sul, a uma longitude de 51°10'06" oeste e a uma latitude de 29°10'05" sul. Pertence à Mesorregião do Nordeste Rio-Grandense e à Microrregião de Caxias do Sul. É a maior cidade da Serra Gaúcha e a segunda mais populosa do estado, atrás apenas da capital Porto Alegre. Tem uma área de 1644 km², com uma população estimada de 523.716 habitantes em 2021 (IBGE, 2023).

O Hospital Virvi Ramos é um hospital terciário, fundado em 1957. Em sua estrutura, dispõe de 191 leitos, sendo 43 de UTI, atendendo 60% pelo SUS e 40% convênios e particulares. Fica localizado à rua Alexandre Fleming, 454, no bairro Madureira em Caxias do Sul (HOSPITAL VIRVI RAMOS, 2023).

3.4 POPULAÇÃO DE ESTUDO

A população de estudo foi constituída por indivíduos com síndrome respiratória aguda grave por SARS-CoV-2 (SRAG) confirmada laboratorialmente e que estavam hospitalizados nas UTIs do Hospital Virvi Ramos em Caxias do Sul, de maio de 2020 a fevereiro de 2021.

3.4.1 Critérios de inclusão de receptores de plasma convalescente

Foram selecionados para transfusão de plasma convalescente todos os pacientes com idade igual ou superior a 18 anos, com ou sem comorbidades, internados em leito de UTI do Hospital Virvi Ramos, com confirmação laboratorial por

reação em cadeia de polimerase reversa (RT-PCR) considerados com covid-19 grave ou com risco de óbito pelos critérios definidos pelo *Food and Drug Administration* (FDA) dos Estados Unidos. Covid-19 grave foi definido como desconforto respiratório (≥ 30 respirações/min; em estado de repouso, saturação de oxigênio de 93% ou menos em ar ambiente; ou pressão arterial parcial de oxigênio (PaO_2)/fração inspirada de oxigênio (FIO_2) de 300 mmHg ou menos. A covid-19 com risco de óbito foi definido como insuficiência respiratória que requer ventilação mecânica, choque ou falência de outro órgão (além do pulmão) que requer monitoramento em UTI (LI et al., 2020a; SIMONOVICH et al., 2021a).

Também foi exigida para a transfusão do plasma convalescente, a assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) para receptor pelo paciente ou por seu representante legal.

3.4.2 Critérios de exclusão de receptores de plasma convalescente

Não foram abordados para recebimento de PCC: gestantes, pacientes com infecção recente por covid-19 em recuperação; pacientes em cuidados paliativos; com histórico de alergia a componente de plasma; ou com outra contraindicação à transfusão de plasma.

3.4.3 Critérios de inclusão de doadores de plasma convalescente

O PCC foi coletado de doadores que tiveram covid-19 confirmada por RT-PCR, que se recuperaram a mais de 28 dias e que testaram positivo para anticorpos IgG contra SARS-CoV-2 em título estimado através da técnica de diluição salina e mensuração com o kit de testagem de anticorpos marca Wondfo. Apenas homens não transfundidos foram elegíveis como doadores, uma vez que mulheres que já engravidaram têm maior risco de ter anticorpos que possam desenvolver lesão pulmonar relacionada à transfusão (TRALI). As qualificações adicionais dos doadores incluíam acesso venoso adequado através de veias periféricas e todos os requisitos técnicos e regulatórios definidos pela Resolução da Diretoria Colegiada da Anvisa – RDC 34, de 11 de junho de 2014 e Portaria de Consolidação nº5, de 28 de setembro de 2017 para plasma fresco congelado (PFC) e/ou plasma fresco congelado dentro de 24 (vinte e quatro) horas (PFC24).

Também foi exigida, para inclusão no estudo e doação do plasma convalescente, a assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) pelo doador.

3.4.4 Critérios de exclusão de doadores de plasma convalescente

Foram considerados critérios de exclusão: a presença de sinais e/ou sintomas atribuíveis à covid-19 no momento da doação de plasma; positividade na pesquisa de anticorpos anti-eritrocitários irregulares; e positividade em qualquer dos testes sorológicos e de NAT requeridos para os doadores de sangue.

3.5 LOGÍSTICA E COLETA DE DADOS

Todo paciente com covid-19 confirmada laboratorialmente, grave ou em risco de óbito, e admitido nos leitos das UTIs do Hospital Virvi Ramos de maio de 2020 a fevereiro de 2021, foi abordado para receber transfusão de plasma convalescente. Uma vez aceitando o plasma, o próprio paciente ou seu representante legal assinava o TCLE, sendo uma via entregue ao responsável legal e outra colocada no prontuário.

Os dados de todos os pacientes que aceitaram ou que recusaram foram registrados em uma planilha excel durante o período do estudo. Uma revisão retrospectiva desse banco de dados foi realizada de modo a selecionar os pacientes que receberam ou não PCC após a admissão hospitalar nas UTIs.

Para os pacientes do estudo, os seguintes dados foram coletados à admissão na UTI: idade, sexo, índice de massa corporal (IMC), presença de comorbidades, níveis séricos de creatinina, ureia, transaminases, leucócitos, linfócitos, plaquetas, proteína C reativa, D-dímero, tempo de internação na UTI, tempo em ventilação mecânica.

3.5.1 Seleção de doadores e coleta do plasma convalescente

Foi realizado contato com a mídia local para anúncios de serviço público solicitando que pacientes com covid-19 recuperados entrassem em contato com o Hemocentro Regional de Caxias do Sul-HEMOCS, para possível doação de plasma convalescente para tratamento experimental de doentes na sua forma grave.

O candidato que aceitou participar do projeto para doação de plasma foi atendido no HEMOCS, que fez a anamnese, avaliação dos exames laboratoriais e o exame físico do doador, explicando o projeto e colhendo a assinatura do TCLE.

Uma vez o candidato sendo considerado apto, pela documentação, atendimento de quesitos e pelo exame físico para a doação de plasma, foi autorizada a coleta de amostra de sangue venoso. Essa amostra foi destinada à realização dos seguintes testes:

- Tipagem ABO e Rh;
- Pesquisa de Anticorpos Irregulares (P.A.I.) anti-eritrocitários;
- Teste sorológico rápido com titulação de anticorpos estimada para SARS CoV-2;
- Sorologia de doador de sangue (Anti-HIV1+2, Anti-HTLV-I/II, anti-HCV, HBsAg, anti-HBc, sífilis e Doença de Chagas) + NAT para HIV, HBV e HCV;
- Determinação do hematócrito, hemoglobina, plaquetas e leucócitos. Após o processamento dos testes acima, os resultados serão compilados pelo triador e, se estiver apto, o doador será contatado com maior brevidade possível para o agendamento da doação de plasmaférese.

A doação do PCC seguiu os critérios de triagem padrão para doação de sangue, conforme determina legislação hemoterápica vigente, repetindo-se os exames de sorologia, imuno hematológicos e NAT.

A coleta foi realizada através do procedimento de plasmaférese, utilizando o equipamento Trima®Accel - Terumo, conforme protocolo operacional do HEMOCS.

Após a conclusão do processo de coleta, a bolsa de plasma convalescente foi encaminhada ao setor de Processamento, devidamente identificada como “Plasma convalescente COVID-19”.

Foram coletados, aproximadamente, 600 ml de plasma convalescente de cada doador.

3.5.2 Processamento do plasma convalescente

O processamento de plasma convalescente foi realizado cumprindo todos os requisitos técnicos e regulatórios definidos pela Resolução da Diretoria Colegiada da

Anvisa – RDC 34, de 11 de junho de 2014 e Portaria de Consolidação nº5, de 28 de setembro de 2017 para plasma fresco congelado (PFC) e/ou plasma fresco congelado dentro de 24 (vinte e quatro) horas (PFC24).

Doações de plasma de 600 ml coletadas por aférese foram esgotadas de leucócitos por filtração, reduzidas com azul de metileno pelo método Macopharma. O plasma obtido foi fracionado antes do congelamento em 2 a 3 unidades distintas (por exemplo, 3 unidades de 200 ml), considerando-se o volume mínimo de 150 ml para cada bolsa deste hemocomponente. Após o fracionamento, as unidades de plasma foram cadastradas no sistema HEMOVIDA e congeladas em câmara de congelamento rápido (Blast Freezer®), durante 1 hora 30 minutos à -30 °C, conforme determinado no procedimento operacional do HEMOCS, para posterior armazenamento.

Os rótulos utilizados nas bolsas de plasma convalescente para covid-19 seguiram o padrão utilizado pelo HEMOCS e receberam as seguintes informações adicionais:

- Plasma Convalescente covid-19 por aférese;
- Atenção: USO EXCLUSIVO EM SITUAÇÃO EXPERIMENTAL;
- Coletado de doador com anticorpos preexistentes para SARS-CoV-2

O armazenamento dessas bolsas, nos setores de Processamento e Distribuição, foi feito de forma segregada dos demais hemocomponentes, em câmara de conservação a -30 °C, devidamente identificada como “plasma convalescente para covid-19”. O plasma convalescente foi distribuído mediante solicitação hospitalar que atendesse aos requisitos estabelecidos nas normas deste estudo.

3.5.3 Transfusão de plasma convalescente

Todos os pacientes receberam duas unidades consecutivas de 250 ml de PCC compatível com ABO do mesmo doador. Os pacientes foram monitorados quanto aos sinais vitais e estado clínico antes, durante e após a transfusão para detectar qualquer evento adverso relacionado à transfusão.

Possíveis reações durante a administração foram avaliadas, como reações transfusionais alérgicas, sobrecarga circulatória (TACO), lesão pulmonar aguda induzida pela transfusão (TRALI) e aumento da reação inflamatória mediada por anticorpos (Antibody- Dependent Enhancement, ou ADE).

3.6 VARIÁVEIS

3.6.1 Variáveis dependentes

Os desfechos avaliados foram mortalidade em 30 dias após admissão na UTI e necessidade e tempo de ventilação mecânica.

3.6.2 Variáveis independentes

As variáveis independentes foram divididas de acordo com o pareamento por escore de propensão em variáveis pareadas e não pareadas.

A escolha das variáveis para pareamento foi baseada no maior risco de evolução para óbito de acordo com as publicações vigentes no momento do estudo e na possibilidade de gerar confusão em relação ao tratamento com PCC, como por exemplo tratamento com corticoide.

Tabela 1 – Variáveis independentes conforme pareamento por escore de propensão

VARIÁVEIS	INCLUSÃO NO PAREAMENTO	TIPO DE VARIÁVEL	CATEGORIAS
Demográficas			
Idade (em anos completos)	Sim	Numérica	Quantitativa discreta
Sexo	Sim	Dicotômica	1= Masculino 2= Feminino
Características clínicas			
Diabetes mellitus	Sim	Dicotômica	1= Não 2= Sim
HAS	Sim	Dicotômica	1= Não 2= Sim
DPOC	Sim	Dicotômica	1= Não 2= Sim
Obesidade (IMC \geq 30)	Sim	Dicotômica	1= Não 2= Sim
Doenças cardiovasculares	Sim	Dicotômica	1= Não 2= Sim
Doença renal crônica	Sim	Dicotômica	1= Não 2= Sim
Doença hepática crônica	Sim	Dicotômica	1= Não 2= Sim
Neoplasia	Sim	Dicotômica	1= Não 2= Sim
Imunodeficiência	Sim	Dicotômica	1= Não 2= Sim
Laboratoriais			
Contagem de leucócitos	Não	Numérica	Quantitativa discreta
Contagem de neutrófilos	Não	Numérica	Quantitativa discreta
Contagem de linfócitos	Não	Numérica	Quantitativa discreta
Contagem de plaquetas	Não	Numérica	Quantitativa discreta
Creatinina	Não	Numérica	Quantitativa discreta
Ureia	Não	Numérica	Quantitativa discreta
ALT	Não	Numérica	Quantitativa discreta
AST	Não	Numérica	Quantitativa discreta
Proteína C reativa	Não	Numérica	Quantitativa discreta
D-dímero	Não	Numérica	Quantitativa discreta
Título de anticorpos no PCC	Não	Numérica	Quantitativa discreta
Tratamentos			
Corticoide	Sim	Dicotômica	1= Não 2= Sim
Heparina	Sim	Dicotômica	1= Não 2= Sim
Azitromicina	Sim	Dicotômica	1= Não 2= Sim
Posição pronada	Sim	Dicotômica	1= Não 2= Sim
Hemodiálise	Não	Dicotômica	1= Não 2= Sim

4 ANÁLISE DOS RESULTADOS

4.1 ANÁLISE DESCRITIVA

A análise descritiva foi realizada para toda a amostra, e separadamente para os pacientes que fizeram ou não o uso de plasma. Nessa análise, os casos de óbito foram contabilizados apenas para pacientes que faleceram em até 30 dias após a data de internação.

Para analisar a relação entre uma variável categórica e o óbito, ventilação mecânica e tempo de ventilação mecânica, foi realizada a análise descritiva de cada variável, bem como uma análise inferencial, aplicando o Teste Exato de Fisher. Após aplicação do teste de normalidade de Shapiro-Wilk, foi realizado o teste de Mann-Whitney para as variáveis sem distribuição normal e o teste t de student para aquelas com distribuição normal.

4.2 ANÁLISE DE SOBREVIVÊNCIA

Para a análise de sobrevivência, as curvas de Kaplan-Meier foram criadas para estimar os tempos médios de sobrevivência. O modelo de risco proporcional de Cox foi usado para determinar as taxas de risco de tempo para evento. O teste de log-rank foi utilizado para comparar as curvas de sobrevida. O tempo de censura foi definido como tempo até o resultado, alta hospitalar ou óbitos em 30 dias, o que ocorreu primeiro.

4.3 ESCORE DE PROPENSÃO

O escore de propensão foi utilizado para pareamento de casos e controles a fim de estimar-se o efeito médio do tratamento associado ao plasma convalescente. A correspondência foi realizada por vizinho mais próximo como uma razão 1:1. Os controles foram pareados por sexo, idade e comorbidades prévias à admissão (hipertensão arterial sistêmica, diabetes mellitus, obesidade com índice de massa corporal (IMC) ≥ 30 , doença pulmonar obstrutiva crônica, imunossupressão, doença renal crônica e doença cardiovascular), uso de azitromicina e posição prona.

Através da regressão logística, avaliou-se a associação entre as variáveis basais e a mortalidade em 30 dias por meio do cálculo do odds ratio (OR) e do intervalo de confiança (IC) de 95%. Aquelas variáveis com valor de $p \leq 0,5$ foram submetidas à regressão logística condicional, multivariada através do método *stepwise* de seleção de variáveis baseados no Critério de Informação de Akaike (AIC) a fim de encontrar um conjunto de variáveis que estão associadas ao óbito. A variável plasma foi fixada e depois selecionadas quais variáveis, em conjunto com plasma, melhor explicariam o óbito. Todas as análises e gráficos foram realizados utilizando o software R, e, para o escore de propensão, o pacote *MatchIt* do mesmo software.

6 ASPECTOS ÉTICOS

O presente estudo obedeceu às Resoluções nº 466/12, 510/16 do Conselho Nacional de Saúde para pesquisa com seres humanos, foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Faculdade Fátima e pelo CEP da Sociedade Educacional Santa Rita – Centro Universitário da Serra Gaúcha, encaminhado via Plataforma Brasil. Os pacientes incluídos assinaram termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) (Anexo 1 e 2). O sigilo e a confidencialidade foram garantidos no estudo. O estudo apresentou risco mínimo relacionado a quebra de sigilo ao manusear os prontuários. Além disto, considerando a gravidade dos pacientes todos receberam o suporte em UTI com os medicamentos reconhecidos como eficazes e disponíveis na época em que foi realizado o estudo. O PCC foi oferecido a todos com covid-19 confirmada e que foram admitidos na UTI, e aqueles que se recusaram a receber e não assinaram o TCLE foram incluídos como grupo controle.

O Hemocentro de Caxias do Sul, órgão público, sem fins lucrativos, foi o fornecedor do plasma doador.

Os pesquisadores do estudo declaram não ter conflito de interesses.

7 ORÇAMENTO

As despesas com a pesquisa foram custeadas pelo Hospital Virvi Ramos e pela Secretaria Municipal de Saúde de Caxias do Sul.

REFERÊNCIAS

ABANI, O. et al. Convalescent plasma in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised controlled, open-label, platform trial. **The Lancet**, v. 397, n. 10289, p. 2049–2059, 29 maio 2021.

AGARWAL, A. et al. Convalescent plasma in the management of moderate covid-19 in adults in India: Open label phase II multicentre randomised controlled trial (PLACID Trial). **The BMJ**, v. 371, 22 out. 2020a.

AGARWAL, A. et al. Convalescent plasma in the management of moderate covid-19 in adults in India: Open label phase II multicentre randomised controlled trial (PLACID Trial). **The BMJ**, v. 371, 22 out. 2020b.

ALEMANY, A. et al. High-titre methylene blue-treated convalescent plasma as an early treatment for outpatients with COVID-19: a randomised, placebo-controlled trial. **The Lancet Respiratory Medicine**, v. 10, n. 3, p. 278–288, mar. 2022.

ALHAZZANI, W. et al. Surviving Sepsis Campaign: Guidelines on the Management of Critically Ill Adults with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). **Critical Care Medicine**, v. 48, n. 6, p. e440–e469, 25 jun. 2020.

ALQAHTANI, M. et al. Randomized controlled trial of convalescent plasma therapy against standard therapy in patients with severe COVID-19 disease. **Scientific Reports**, v. 11, n. 1, dez. 2021.

ALSVED, M. et al. SARS-CoV-2 in Exhaled Aerosol Particles from COVID-19 Cases and Its Association to Household Transmission. **Clinical Infectious Diseases**, v. 75, n. 1, p. e50–e56, 24 ago. 2022.

ALZGHARI, S. K.; ACUÑA, V. S. Supportive Treatment with Tocilizumab for COVID-19: A Systematic Review. **Journal of Clinical Virology**, v. 127, p. 104380, jun. 2020.

AUSTIN, P. C. An Introduction to Propensity Score Methods for Reducing the Effects of Confounding in Observational Studies. **Multivariate Behavioral Research**, v. 46, n. 3, p. 399–424, 31 maio 2011.

AUSTIN, P. C. et al. Applying Propensity Score Methods in Clinical Research in Neurology. **Neurology**, v. 97, n. 18, p. 856–863, 2 nov. 2021.

AVENDAÑO-SOLÁ, C. et al. A multicenter randomized open-label clinical trial for convalescent plasma in patients hospitalized with COVID-19 pneumonia. **Journal of Clinical Investigation**, v. 131, n. 20, 2021.

AYERBE, L. et al. **Azithromycin in patients with COVID-19: A systematic review and meta-analysis**. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy** Oxford University Press, , 1 fev. 2022.

BAJPAI, M. et al. Efficacy of convalescent plasma therapy in the patient with COVID-19: a randomised control trial (COPLA-II trial). **BMJ Open**, v. 12, n. 4, p. e055189, 6 abr. 2022.

BAKSH, S. N. et al. Symptom Duration and Resolution With Early Outpatient Treatment of Convalescent Plasma for Coronavirus Disease 2019: A Randomized Trial. **The Journal of Infectious Diseases**, v. 227, n. 11, p. 1266–1273, 29 maio 2023.

BALCELLS, M. E. et al. Early versus deferred anti-SARS-CoV-2 convalescent plasma in patients admitted for COVID-19: A randomized phase II clinical trial. **PLoS Medicine**, v. 18, n. 3, 3 mar. 2021.

BALDEÓN, M. E. et al. Effect of convalescent plasma as complementary treatment in patients with moderate <scp>COVID</scp> -19 infection. **Transfusion Medicine**, v. 32, n. 2, p. 153–161, 9 abr. 2022.

BAR, K. J. et al. A randomized controlled study of convalescent plasma for individuals hospitalized with COVID-19 pneumonia. **Journal of Clinical Investigation**, v. 131, n. 24, 15 dez. 2021.

BÉGIN, P. et al. Convalescent plasma for hospitalized patients with COVID-19: an open-label, randomized controlled trial. **Nature Medicine**, v. 27, n. 11, p. 2012–2024, 9 nov. 2021a.

BÉGIN, P. et al. Convalescent plasma for adults with acute COVID-19 respiratory illness (CONCOR-1): study protocol for an international, multicentre, randomized, open-label trial. **Trials**, v. 22, n. 1, 1 dez. 2021b.

BEIGEL, J. H. et al. Remdesivir for the Treatment of Covid-19 — Final Report. **New England Journal of Medicine**, v. 383, n. 19, p. 1813–1826, 5 nov. 2020.

BENNETT-GUERRERO, E. et al. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Convalescent Plasma Versus Standard Plasma in Coronavirus Disease 2019 Infected Hospitalized Patients in New York: A Double-Blind Randomized Trial*. **Critical Care Medicine**, v. 49, n. 7, p. 1015–1025, 1 jul. 2021.

BLOCH, E. M. et al. Deployment of convalescent plasma for the prevention and treatment of COVID-19. **Journal of Clinical Investigation**, v. 130, n. 6, p. 2757–2765, 1 jun. 2020.

BOUADMA, L. et al. Severe SARS-CoV-2 infections: practical considerations and management strategy for intensivists. **Intensive Care Medicine**, v. 46, n. 4, p. 579–582, 26 abr. 2020.

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

CASADEVALL, A.; PIROFSKI, L. A. **The convalescent sera option for containing COVID-19.** **Journal of Clinical Investigation** American Society for Clinical Investigation, , 1 abr. 2020.

CASADEVALL, A.; PIROFSKI, L.-A.; JOYNER, M. J. **The Principles of Antibody Therapy for Infectious Diseases with Relevance for COVID-19.** [s.l: s.n.]. Disponível em: <<https://doi.org/10>>.

CHAKRABORTY, S. et al. Proinflammatory IgG Fc structures in patients with severe COVID-19. **Nature Immunology**, v. 22, n. 1, p. 67–73, 1 jan. 2021.

CHAN, K. H. et al. Detection of SARS Coronavirus in Patients with Suspected SARS. **Emerging Infectious Diseases**, v. 10, n. 2, p. 294–299, fev. 2004.

CHAUHAN, L. et al. A Multicenter, Prospective, Observational, Cohort-Controlled Study of Clinical Outcomes Following Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Convalescent Plasma Therapy in Hospitalized Patients With COVID-19. **Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America**, v. 75, n. 1, p. e466–e472, 1 jul. 2022.

CHAVDA, V. P. et al. Therapeutics to tackle Omicron outbreak. **Immunotherapy**, v. 14, n. 11, p. 833–838, ago. 2022a.

CHAVDA, V. P. et al. Recent review of COVID-19 management: diagnosis, treatment and vaccination. **Pharmacological Reports**, v. 74, n. 6, p. 1120–1148, 10 dez. 2022b.

DE SANTIS, G. C. et al. High-Dose Convalescent Plasma for Treatment of Severe COVID-19. **Emerging Infectious Diseases**, v. 28, n. 3, p. 548–555, 1 mar. 2022.

DENKINGER, C. M. et al. Anti-SARS-CoV-2 antibody-containing plasma improves outcome in patients with hematologic or solid cancer and severe COVID-19: a randomized clinical trial. **Nature Cancer**, 29 dez. 2022.

DEVOS, T. et al. A randomized, multicentre, open-label phase II proof-of-concept trial investigating the clinical efficacy and safety of the addition of convalescent plasma to the standard of care in patients hospitalized with COVID-19: the Donated Antibodies Working against nCoV (DAWn-Plasma) trial. **Trials**, v. 21, n. 1, 27 dez. 2020.

DEVOS, T. et al. Early high antibody titre convalescent plasma for hospitalised COVID-19 patients: DAWn-plasma. **European Respiratory Journal**, v. 59, n. 2, 1 fev. 2022.

ESTCOURT, L. J. et al. **Effect of Convalescent Plasma on Organ Support-Free Days in Critically Ill Patients with COVID-19: A Randomized Clinical Trial.** JAMA - Journal of the American Medical Association. **Anais...American Medical Association**, 2 nov. 2021.

FISH, M. et al. Coronavirus disease 2019 subphenotypes and differential treatment response to convalescent plasma in critically ill adults: secondary analyses of a randomized clinical trial. **Intensive Care Medicine**, 1 nov. 2022.

GANDHI, R. T.; MALANI, P. N.; DEL RIO, C. COVID-19 Therapeutics for Nonhospitalized Patients. **JAMA**, v. 327, n. 7, p. 617, 15 fev. 2022.

GHARBHARAN, A. et al. Effects of potent neutralizing antibodies from convalescent plasma in patients hospitalized for severe SARS-CoV-2 infection. **Nature Communications**, v. 12, n. 1, 1 dez. 2021.

GHARBHARAN, A. et al. Outpatient convalescent plasma therapy for high-risk patients with early COVID-19: a randomized placebo-controlled trial. **Clinical Microbiology and Infection**, v. 29, n. 2, p. 208–214, fev. 2023.

GORBALENYA, A. E. et al. The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. **Nature Microbiology**, v. 5, n. 4, p. 536–544, 2 mar. 2020.

GORDON, D. E. et al. A SARS-CoV-2 protein interaction map reveals targets for drug repurposing. **Nature**, v. 583, n. 7816, p. 459–468, 16 jul. 2020.

GUAN, W. et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. **New England Journal of Medicine**, v. 382, n. 18, p. 1708–1720, 30 abr. 2020a.

GUAN, W. et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. **New England Journal of Medicine**, v. 382, n. 18, p. 1708–1720, 30 abr. 2020b.

HAJJAR, L. A. et al. **Intensive care management of patients with COVID-19: a practical approach. Annals of Intensive Care** Springer Science and Business Media Deutschland GmbH, , 1 dez. 2021.

HAMDY SALMAN, O.; AIL MOHAMED, H. S. Efficacy and safety of transfusing plasma from COVID-19 survivors to COVID-19 victims with severe illness. A double-blinded controlled preliminary study. **Egyptian Journal of Anaesthesia**, v. 36, n. 1, p. 264–272, 1 jan. 2020.

HOSPITAL VIRVI RAMOS.
<https://www.virviramos.com.br/institucional/historia/hospital-virvi-ramos>.
 Acesso em: 20 jul. 2023.

HUANG, C. et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. **The Lancet**, v. 395, n. 10223, p. 497–506, fev. 2020.

IBGE. <https://cidades.ibge.gov.br/brasil/rs/caxias-do-sul/panorama>.
 Acesso em: 20 jul. 2023.

JOYNER, M. J. et al. Early safety indicators of COVID-19 convalescent plasma in 5000 patients. **Journal of Clinical Investigation**, v. 130, n. 9, 10 ago. 2020a.

JOYNER, M. J. et al. Safety Update: COVID-19 Convalescent Plasma in 20,000 Hospitalized Patients. **Mayo Clinic Proceedings**, v. 95, n. 9, p. 1888–1897, 1 set. 2020b.

JOYNER, M. J. et al. Early safety indicators of COVID-19 convalescent plasma in 5000 patients. **Journal of Clinical Investigation**, v. 130, n. 9, p. 4791–4797, 1 set. 2020c.

KAMEL, A. M. et al. **Efficacy and safety of azithromycin in Covid-19 patients: A systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. Reviews in Medical Virology** John Wiley and Sons Ltd, , 1 jan. 2022.

KIRENGA, B. et al. Efficacy of convalescent plasma for treatment of COVID-19 in Uganda. **BMJ Open Respiratory Research**, v. 8, n. 1, p. e001017, 9 ago. 2021.

KORLEY, F. K. et al. Early Convalescent Plasma for High-Risk Outpatients with Covid-19. **New England Journal of Medicine**, v. 385, n. 21, p. 1951–1960, 18 nov. 2021.

KÖRPER, S. et al. Results of the CAPSID randomized trial for high-dose convalescent plasma in patients with severe COVID-19. **Journal of Clinical Investigation**, v. 131, n. 20, 2021a.

KÖRPER, S. et al. Results of the CAPSID randomized trial for high-dose convalescent plasma in patients with severe COVID-19. **Journal of Clinical Investigation**, v. 131, n. 20, 15 out. 2021b.

LI, J. et al. Awake prone positioning for non-intubated patients with COVID-19-related acute hypoxaemic respiratory failure: a systematic review and meta-analysis. **The Lancet. Respiratory medicine**, v. 10, n. 6, p. 573–583, 1 jun. 2022.

LI, L. et al. Effect of Convalescent Plasma Therapy on Time to Clinical Improvement in Patients with Severe and Life-threatening COVID-19: A Randomized Clinical Trial. **JAMA - Journal of the American Medical Association**, v. 324, n. 5, p. 460–470, 4 ago. 2020a.

LI, L. et al. Effect of Convalescent Plasma Therapy on Time to Clinical Improvement in Patients with Severe and Life-threatening COVID-19: A Randomized Clinical Trial. **JAMA - Journal of the American Medical Association**, v. 324, n. 5, p. 460–470, 4 ago. 2020b.

LIBSTER, R. et al. Early High-Titer Plasma Therapy to Prevent Severe Covid-19 in Older Adults. **New England Journal of Medicine**, v. 384, n. 7, p. 610–618, 18 fev. 2021.

MADHI, S. A. et al. Population Immunity and Covid-19 Severity with Omicron Variant in South Africa. **New England Journal of Medicine**, v. 386, n. 14, p. 1314–1326, 7 abr. 2022.

MARSHALL, J. C. et al. A minimal common outcome measure set for COVID-19 clinical research. **The Lancet Infectious Diseases**, v. 20, n. 8, p. e192–e197, ago. 2020a.

MARSHALL, J. C. et al. A minimal common outcome measure set for COVID-19 clinical research. **The Lancet Infectious Diseases**, v. 20, n. 8, p. e192–e197, ago. 2020b.

MENICHETTI, F. et al. Effect of High-Titer Convalescent Plasma on Progression to Severe Respiratory Failure or Death in Hospitalized Patients With COVID-19 Pneumonia A Randomized Clinical Trial. **JAMA Network Open**, v. 4, n. 11, 29 nov. 2021.

MOELLER, N. H. et al. Structure and dynamics of SARS-CoV-2 proofreading exoribonuclease ExoN. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 119, n. 9, 14 mar. 2022.

MORENO, R. P. et al. SAPS 3—From evaluation of the patient to evaluation of the intensive care unit. Part 2: Development of a prognostic model for hospital mortality at ICU admission. **Intensive Care Medicine**, v. 31, n. 10, p. 1345–1355, 17 out. 2005.

O'DONNELL, M. R. et al. A randomized double-blind controlled trial of convalescent plasma in adults with severe COVID-19. **Journal of Clinical Investigation**, v. 131, n. 13, 1 jul. 2021.

ORTIGOZA, M. B. et al. Efficacy and Safety of COVID-19 Convalescent Plasma in Hospitalized Patients. **JAMA Internal Medicine**, v. 182, n. 2, p. 115, 1 fev. 2022.

Painel Conass Covid-19. . Acesso em: 25 fev. 2023.

PASCARELLA, G. et al. COVID-19 diagnosis and management: a comprehensive review. **Journal of Internal Medicine**, v. 288, n. 2, p. 192–206, 13 ago. 2020.

RANZANI, O. T. et al. Characterisation of the first 250 000 hospital admissions for COVID-19 in Brazil: a retrospective analysis of nationwide data. **The Lancet Respiratory Medicine**, v. 9, n. 4, p. 407–418, 2021a.

RANZANI, O. T. et al. Characterisation of the first 250 000 hospital admissions for COVID-19 in Brazil: a retrospective analysis of nationwide data. **The Lancet Respiratory Medicine**, v. 9, n. 4, p. 407–418, 1 abr. 2021b.

RANZANI, O. T. et al. Characterisation of the first 250 000 hospital admissions for COVID-19 in Brazil: a retrospective analysis of nationwide data. **The Lancet Respiratory Medicine**, v. 9, n. 4, p. 407–418, 1 abr. 2021c.

RASHEED AM, F. D. H. H. M. M. K. K. A. Y. A. AS. The therapeutic potential of convalescent plasma therapy on treating critically-ill COVID-19 patients residing in respiratory care units in hospitals in Baghdad, Iraq. **Infez Med. 2020 Sep 1;28(3):357-366.**, [s.d.].

RAY, Y. et al. A phase 2 single center open label randomised control trial for convalescent plasma therapy in patients with severe COVID-19. **Nature Communications**, v. 13, n. 1, p. 383, 19 jan. 2022.

RECOVERY COLLABORATIVE GROUP ET AL. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19. **New England Journal of Medicine**, v. 384, n. 8, p. 693–704, 25 fev. 2021.

ROEVER, L.; DURÃES, A. R. Compreendendo os métodos de escore de propensão na pesquisa clínica. **Rev Soc Bras Clin Med**, v. 17, n. 3, p. 157–62, 2019.

ROJAS, M. et al. Convalescent plasma in Covid-19: Possible mechanisms of action. **Autoimmunity Reviews**, v. 19, n. 7, jul. 2020.

ROJAS, M. et al. Safety and efficacy of convalescent plasma for severe COVID-19: a randomized, single blinded, parallel, controlled clinical study. **BMC Infectious Diseases**, v. 22, n. 1, p. 575, 27 dez. 2022a.

ROJAS, M. et al. Safety and efficacy of convalescent plasma for severe COVID-19: a randomized, single blinded, parallel, controlled clinical study. **BMC Infectious Diseases**, v. 22, n. 1, p. 575, 27 dez. 2022b.

ROMAGNOLI, S. et al. SARS-CoV-2 and COVID-19: From the Bench to the Bedside. **Physiological Reviews**, v. 100, n. 4, p. 1455–1466, 1 out. 2020.

ROOT, H. B. et al. Evaluation of a COVID-19 convalescent plasma program at a U.S. academic medical center. **PloS one**, v. 17, n. 12, p. e0277707, 1 dez. 2022.

SALAZAR, E. et al. Significantly Decreased Mortality in a Large Cohort of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Patients Transfused Early with Convalescent Plasma Containing High-Titer Anti–Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Spike Protein IgG. **The American Journal of Pathology**, v. 191, n. 1, jan. 2021.

SALAZAR, E. et al. **Significantly decreased mortality in a large cohort of COVID-19 patients 1 transfused early with convalescent plasma containing high titer anti-SARS-2 CoV-2 spike protein IgG 3 4.** [s.l: s.n.].

SANDERS, J. M. et al. Pharmacologic Treatments for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). **JAMA**, 13 abr. 2020.

SARAVOLATZ, L. D.; DEPCINSKI, S.; SHARMA, M. Molnupiravir and Nirmatrelvir-Ritonavir: Oral Coronavirus Disease 2019 Antiviral Drugs. **Clinical Infectious Diseases**, v. 76, n. 1, p. 165–171, 6 jan. 2023.

SCHMID, B. et al. Clinical Medicine Awake Prone Positioning, High-Flow Nasal Oxygen and Non-Invasive Ventilation as Non-Invasive Respiratory Strategies in COVID-19 Acute Respiratory Failure: A Systematic Review and Meta-Analysis. **J. Clin. Med**, 2022.

SEKINE, L. et al. Convalescent plasma for COVID-19 in hospitalised patients: An open-label, randomised clinical trial. **European Respiratory Journal**, v. 59, n. 2, 1 fev. 2022.

SELF, W. H. et al. Passive Immunity Trial for Our Nation (PassITON): study protocol for a randomized placebo-control clinical trial evaluating COVID-19 convalescent plasma in hospitalized adults. [s.d.].

SHEN, C. et al. Treatment of 5 Critically Ill Patients With COVID-19 With Convalescent Plasma. **JAMA**, v. 323, n. 16, p. 1582, 28 abr. 2020.

SHI, H. et al. Radiological findings from 81 patients with COVID-19 pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. **The Lancet Infectious Diseases**, v. 20, n. 4, p. 425–434, abr. 2020.

SIDDIQI, H. K.; MEHRA, M. R. COVID-19 illness in native and immunosuppressed states: A clinical–therapeutic staging proposal. **The Journal of Heart and Lung Transplantation**, v. 39, n. 5, p. 405–407, maio 2020.

SIMONOVICH, V. A. et al. A Randomized Trial of Convalescent Plasma in Covid-19 Severe Pneumonia. **New England Journal of Medicine**, v. 384, n. 7, p. 619–629, 18 fev. 2021a.

SIMONOVICH, V. A. et al. A Randomized Trial of Convalescent Plasma in Covid-19 Severe Pneumonia. **New England Journal of Medicine**, v. 384, n. 7, p. 619–629, 18 fev. 2021b.

SOUZA, W. M. et al. Neutralisation of SARS-CoV-2 lineage P.1 by antibodies elicited through natural SARS-CoV-2 infection or vaccination with an inactivated SARS-CoV-2 vaccine: an immunological study. **The Lancet Microbe**, v. 2, n. 10, p. e527–e535, out. 2021.

SULLIVAN, D. J. et al. Randomized Controlled Trial of Early Outpatient COVID-19 Treatment with High-Titer Convalescent Plasma. **medRxiv : the preprint server for health sciences**, 21 dez. 2021.

TAKASHITA, E. et al. Efficacy of Antibodies and Antiviral Drugs against Covid-19 Omicron Variant. **New England Journal of Medicine**, v. 386, n. 10, p. 995–998, 10 mar. 2022.

TAY, M. Z. et al. The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention. **Nature Reviews Immunology**, v. 20, n. 6, p. 363–374, 28 jun. 2020.

TERPOS, E. et al. **Hematological findings and complications of COVID-19. American Journal of Hematology**Wiley-Liss Inc., , 1 jul. 2020.

THORLACIUS-USSING, L. et al. A randomized placebo-controlled trial of convalescent plasma for adults hospitalized with COVID-19 pneumonia. **Scientific Reports**, v. 12, n. 1, p. 16385, 30 set. 2022.

TIBERGHIEU, P. et al. Collecting and evaluating convalescent plasma for COVID-19 treatment: why and how? **Vox Sanguinis**, v. 115, n. 6, 3 ago. 2020.

TOBIAN, A. A. R.; COHN, C. S.; SHAZ, B. H. COVID-19 convalescent plasma. **Blood**, v. 140, n. 3, p. 196–207, 21 jul. 2022.

TU, H. et al. Current epidemiological and clinical features of COVID-19; a global perspective from China. **Journal of Infection**, v. 81, n. 1, p. 1–9, jul. 2020.

VAN DEN BERG, K. et al. Convalescent plasma in the treatment of moderate to severe COVID-19 pneumonia: a randomized controlled trial (PROTECT-Patient Trial). **Scientific Reports**, v. 12, n. 1, p. 2552, 15 fev. 2022.

WANG, W. et al. Detection of SARS-CoV-2 in Different Types of Clinical Specimens. **JAMA**, 11 mar. 2020.

WEINREICH, D. M. et al. REGN-COV2, a Neutralizing Antibody Cocktail, in Outpatients with Covid-19. **New England Journal of Medicine**, v. 384, n. 3, p. 238–251, 21 jan. 2021.

WHO. **COVID-19 weekly epidemiological update, edition 124, 6 july 2023.**

WIERSINGA, W. J. et al. **Pathophysiology, Transmission, Diagnosis, and Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review. JAMA - Journal of the American Medical Association**American Medical Association, , 25 ago. 2020.

WONG, M. K. et al. Convergent CDR3 homology amongst Spike-specific antibody responses in convalescent COVID-19 subjects receiving the BNT162b2 vaccine. **Clinical Immunology**, v. 237, p. 108963, abr. 2022.

WU, C. et al. Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. **JAMA Internal Medicine**, v. 180, n. 7, p. 934, 1 jul. 2020.

XIE, J. et al. Critical care crisis and some recommendations during the COVID-19 epidemic in China. **Intensive Care Medicine**, v. 46, n. 5, p. 837–840, 2 maio 2020.

XU, X. et al. Evolution of the novel coronavirus from the ongoing Wuhan outbreak and modeling of its spike protein for risk of human transmission. **Science China Life Sciences**, v. 63, n. 3, p. 457–460, 21 mar. 2020.

YOUNG, B. E. et al. Epidemiologic Features and Clinical Course of Patients Infected With SARS-CoV-2 in Singapore. **JAMA**, v. 323, n. 15, p. 1488, 21 abr. 2020.

ZHANG, Y.; ZHANG, H.; ZHANG, W. SARS-CoV-2 variants, immune escape, and countermeasures. **Frontiers of Medicine**, v. 16, n. 2, p. 196–207, 6 abr. 2022.

ZHOU, C. K. et al. Multi-center matched cohort study of convalescent plasma for hospitalized patients with COVID-19. **PLoS ONE**, v. 17, n. 8 August, 1 ago. 2022.

ZHOU, F. et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. **The Lancet**, v. 395, n. 10229, p. 1054–1062, mar. 2020.

ANEXO A – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO DO DOADOR

A covid-19, doença causada pelo Coronavírus pode causar doença grave, com necessidade de uso de respiradores mecânicos e longa permanência em UTI. Até o momento, não há nenhum tratamento eficaz para a doença; uma das poucas opções que podem ser eficientes é a transfusão de plasma colhido de pessoas convalescentes, isto é, pessoas que tiveram o covid-19 e ficaram curadas. Essas pessoas têm anticorpos contra o vírus; esses anticorpos ficam no plasma, que é parte líquida (e amarela) do sangue. A transfusão de plasma contendo esses anticorpos em paciente com covid-19 grave pode ajudar a tratar a doença, já que os anticorpos transfundidos poderiam neutralizar o vírus; para saber se de fato este plasma funciona como tratamento, estamos fazendo um projeto de pesquisa, ao fim do qual esperamos ter respostas às dúvidas que existem hoje sobre se o tratamento de fato é eficaz.

Para realizar esse projeto, precisamos da doação de plasma de pessoas que ficaram curadas do covid-19 há menos de 28 dias. Por isso, estamos lhe convidando para participar do projeto, fazendo uma doação de plasma, por aférese. Aférese é uma técnica que permite a coleta de uma parte específica do sangue – no seu caso, seria o plasma – enquanto o restante do sangue (glóbulos vermelhos, glóbulos brancos, plaquetas) volta imediatamente para o doador. A coleta é feita por meio de uma máquina totalmente automática chamada processadora de células.

Antes de fazer a doação, faremos uma entrevista sigilosa e uma avaliação médica para verificar se você pode doar o plasma. Se concluirmos, na avaliação, que você pode doar, colheremos também uma amostra de sangue para fazer alguns testes. Depois disto, você será liberado para ir para a sua casa. O tempo de coleta do plasma é, em média, 30 minutos. Uma veia do seu antebraço será puncionada com uma agulha de coleta de sangue; seu sangue sairá para a máquina - em circuito fechado, com material estéril, descartável e de uso único. O plasma ficará na máquina e passará para uma bolsa plástica. O restante do sangue retornará para o seu corpo pela mesma veia por onde saiu. As complicações ligadas a esse tipo de doação é a dormência em volta dos lábios, que, se não for controlada, pode evoluir para arritmia cardíaca. Essa complicação é facilmente controlada com a diminuição da quantidade de anticoagulante que é

colocada no circuito. Nos últimos 20 anos, no HEMOCS não tivemos nenhum doador de aférese que tenha apresentado arritmia cardíaca.

Alguns doadores apresentam mal-estar e fraqueza, que também pode ser controlada com a diminuição na velocidade de saída do sangue. Por fim, pode haver hematoma no local da punção, tanto na doação por aférese quanto na coleta da amostra (no dia anterior), mas tomamos todas as precauções e cuidados para que isso não aconteça.

O plasma doado é reconstituído pelo organismo em no máximo 24 horas; para facilitar essa reconstituição, é aconselhável que você tome bastante líquido e evite esforços físicos, nas 24 horas após a doação.

Tenho ciência de que o plasma doado será usado exclusivamente em um projeto de pesquisa. Sei também que se algum exame feito no plasma que foi doado apresentar algum resultado alterado, o plasma será descartado, e eu posso ser chamado para uma consulta médica gratuita no HEMOCS, para receber os devidos esclarecimentos.

Tenho ciência de que não receberei nenhuma remuneração, direta ou indireta, bem como este projeto não me acarretará nenhum custo, direto ou indireto. Tendo recebido todas essas informações e tido a oportunidade de fazer todas as perguntas que quis e de tirar todas as dúvidas junto a um médico do HEMOCS a respeito do protocolo em que participarei, declaro expressa e livremente concordar com a minha participação nesse estudo, por meio da doação de plasma. Estou também ciente de que posso me retirar do estudo a qualquer momento, sem ter que dar nenhuma explicação.

Caxias do Sul, ____/____/_____

Nome do possível doador:

Declaro ter dado todas as explicações ao possível doador acima e ter me colocado á disposição para responder a todas as suas perguntas e dúvidas, antes de ele assinar esse termo de consentimento.

Nome do médico: _____

CRM: _____

Assinatura: _____

Contato com o Pesquisador (a) Responsável:

Caso necessite de maiores informações sobre o presente estudo, favor entrar em contato com a pesquisadora Andrea Dal Bó Telefone: (54) 21088435 ou Eveline Gremelmaier Telefone: (54) 21088452 ou com o Comitê de Ética em Pesquisa da Associação Cultural e Científica Virvi Ramos – Faculdade Nossa Senhora de Fátima Endereço: Rua Virgílio Ramos, 530 Bloco A, Sala 21 Bairro: Madureira. CEP: 95.040-520. E-mail: cep@fatimaeducacao.com.br Fone: (54) 35357329

ANEXO B – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO DO RECEPTOR

A covid-19, doença causada pelo Coronavírus pode causar doença grave, com necessidade de uso de respiradores mecânicos e longa permanência em UTI.

Até o momento, não há nenhum tratamento eficaz para a doença; uma das poucas opções que podem ser eficientes é a transfusão de plasma colhido de pessoas convalescentes, isto é, pessoas que tiveram o covid-19 e ficaram curadas. Essas pessoas têm anticorpos contra o vírus; esses anticorpos ficam no plasma, que é parte líquida (e amarela) do sangue.

A transfusão de plasma contendo esses anticorpos em paciente com covid-19 grave pode ajudar a tratar a doença, já que os anticorpos transfundidos poderiam neutralizar o vírus. Para saber se de fato este plasma funciona como tratamento, estamos fazendo um projeto de pesquisa, ao fim do qual esperamos ter respostas às dúvidas que existem hoje sobre se o tratamento de fato é eficaz.

O plasma que será transfundido em você (ou no seu familiar) será doado por pessoas que tiveram a doença covid-19, e ficaram curadas. Serão feitos todos os exames obrigatórios em qualquer doação de sangue; qualquer resultado alterado implica no descarte do plasma e apresenta risco mínimo de reações adversas.

O tratamento consistirá na transfusão de uma ou mais bolsas de plasma de aproximadamente 200 ml de plasma, dependendo da avaliação do médico prescritor. Todos os estudos já realizados sugerem que o plasma convalescente pode melhorar a evolução e o prognóstico de pacientes com covid-19 grave. As complicações associadas à transfusão de plasma são raras, tais como: contaminação viral e outros patógenos (HIV, Hepatite C, Hepatite B, HTLV, Sífilis, Chagas, CMV e outros), TRALI (injúria pulmonar aguda por anticorpo anti-HLA), anafilaxia e reações alérgicas (secundária às proteínas presentes no plasma), hemólise (decorrente à possível infusão de anticorpos hemolisantes) e TACO (sobrecarga volêmica).

Diante da falta de alternativas eficazes, e sendo o plasma convalescente uma alternativa promissora e que está ao nosso alcance, o HEMOCS tratou de obtê-lo com o maior grau de segurança possível, a fim de eliminar ou reduzir os riscos para o paciente.

Todas as precauções para a prevenção de infecções transmissíveis pelo plasma – que é uma parte do sangue humano – foram tomadas, o que inclui o teste do plasma com técnicas altamente sensíveis.

Esperamos que com este produto consigamos melhorar os sintomas, reduzir as complicações e acelerar a cura do covid-19.

Tenho ciência de que não receberei nenhuma remuneração, direta ou indireta, bem como este projeto não me acarretará nenhum custo, direto ou indireto.

Tendo lido esse termo de consentimento, tido oportunidade de fazer todas as perguntas que quis e de tirar todas as dúvidas junto a um médico da equipe que me assiste ou assiste ao meu familiar a respeito do protocolo em que serei incluído, declaro expressa e livremente concordar com a minha participação nesse estudo. Estou também ciente de que posso me retirar do estudo a qualquer momento, sem ter que dar nenhuma explicação; se isto ocorrer, o meu tratamento em nada será prejudicado.

Caxias do Sul, _____ / _____ / _____

Nome do paciente:

Assinatura do paciente ou do seu responsável legal:

Declaro ter dado todas as explicações ao paciente acima e ter me colocado à disposição para responder a todas as suas perguntas e dúvidas, antes de ele assinar esse termo de consentimento.

Nome do médico: _____

CRM: _____

Assinatura: _____

Contato com o Pesquisador (a) Responsável:

Caso necessite de maiores informações sobre o presente estudo, favor entrar em contato com a pesquisadora Andrea Dal Bó Telefone: (54) 21088435 ou Eveline Gremelmaier Telefone: (54) 21088452 ou com o Comitê de Ética em Pesquisa da Associação Cultural e Científica Virvi Ramos – Faculdade Nossa Senhora de Fátima Endereço: Rua Virgílio Ramos, 530 Bloco A, Sala 21 Bairro: Madureira. CEP: 95.040-520. E-mail: cep@fatimaeducacao.com.br Fone: (54) 35357329

ANEXO C – ESCALA DE PROGRESSÃO CLÍNICA DA COVID-19 SEGUNDO A OMS

Figura 2 - Escala ordinal de progressão clínica da covid-19 segundo a OMS

Estado do paciente	Descrição	Escore
Não infectado	Não infectado; RNA viral não detectado	0
Doença leve ambulatorial	Assintomático; RNA viral detectado	1
	Sintomático; independente	2
	Sintomático; necessita de assistência	3
Hospitalizado: doença moderada	Hospitalizado; sem suplementação de oxigênio*	4
	Hospitalizado; máscara ou cateter nasal de oxigênio	5
Hospitalizado: doença grave	Hospitalizado; oxigênio de alto fluxo ou ventilação não VNI	6
	Intubação e ventilação mecânica, $pO_2/FiO_2 \geq 150$ ou $SpO_2/FiO_2 \geq 200$	7
	Ventilação mecânica $pO_2/FiO_2 < 150$ ($SpO_2/FiO_2 < 200$) ou vasopressores	8
	Ventilação mecânica $pO_2/FiO_2 < 150$ e vasopressores, diálise ou, ECMO	9
Óbito	Óbito	10

Fonte: (MARSHALL et al., 2020b)

Nota: ECMO=oxigenação por membrana extracorpórea. FiO_2 =fração inspirada de oxigênio. VNI=ventilação não invasiva. pO_2 =pressão parcial de oxigênio. SpO_2 =saturação de oxigênio. *Se internado apenas para isolamento, registre a situação como paciente ambulatorial.

RELATÓRIO DE CAMPO

1 INTRODUÇÃO

No início de 2020, a pandemia de covid-19 veio como um grande desafio. Diante do crescente aumento do número de casos e das internações hospitalares sobretudo em UTI, a busca de alguma solução terapêutica que pudesse ser utilizada naquele momento era incessante. Assim, surgiram as primeiras publicações sobre plasma convalescente para covid-19 na China e nos Estados Unidos, mostrando-se seguro e com resultados iniciais promissores. Nesse contexto, o Hemocentro de Caxias do Sul tinha condições de coletar e fornecer o plasma convalescente para os pacientes do Hospital Virvi Ramos, em Caxias do Sul.

Assim, foi elaborado um projeto de estudo para uso de PCC em pacientes críticos que ingressavam nas UTIs do Hospital Virvi Ramos, o qual foi encaminhado pela Plataforma Brasil para o Comitê de Ética e Pesquisa. Após sua aprovação, foi realizada uma campanha na mídia local para coleta do plasma de indivíduos convalescentes de covid-19, o que teve grande adesão da população.

Desse modo, em 26 de maio de 2020, o primeiro paciente recebeu o PCC. A ideia inicial do projeto era conduzir um ensaio clínico randomizado. Entretanto, devido à grande repercussão da terapia com plasma e diante da ausência de quaisquer tratamentos na ocasião para covid-19 em pacientes graves, optou-se por oferecer o PCC a todos os pacientes admitidos nas UTIs daquele hospital.

Devido ao grande envolvimento no projeto do PCC, a tese que a princípio seria sobre recodificação de óbito em pacientes que vivem com HIV/aids foi substituída pelo uso de plasma convalescente em pacientes críticos com covid-19. No entanto, surgiu um outro problema: o desenho do estudo, uma vez que havia sido abdicado do ensaio clínico randomizado devido à urgência da situação da pandemia. Estudando algumas metodologias possíveis com estudos observacionais, foram encontrados alguns artigos que utilizaram o escore de propensão, cuja indicação era exatamente de simular um estudo randomizado em situações onde não havia sido possível a randomização. Assim, optou-se por um estudo de coorte pareado com escore de propensão.

A transfusão com PCC se estendeu até fevereiro de 2021, uma vez que a vacinação contra covid-19 iniciou em Caxias do Sul em março de 2021. Ao final desse

período, 62 pacientes críticos com covid-19 receberam o PCC, além do tratamento padrão, permitindo uma análise elaborada da resposta a este tratamento.

2 REVISÃO DA LITERATURA

Para a elaboração do primeiro artigo, foi realizada uma revisão da literatura, usando bancos de dados online, sendo incluídos apenas ensaios clínicos randomizados com plasma convalescente até 30 de junho de 2023. Os artigos foram recuperados do *PubMed* e *Scopus*, usando os descritores em ciências da saúde DeSC/MeSH 'Covid-19', 'Blood Component Removal', 'Passive immunity' e 'SARS-CoV-2' como palavras-chave para a pesquisa, bem como seus *Entry terms*. Foram incluídas publicações científicas de 1 de janeiro de 2020 a 30 de junho de 2023. Foram rastreadas também as listas de referência de estudos relevantes para identificar quaisquer publicações ausentes.

Todos os artigos considerados potencialmente elegíveis foram recuperados para revisão do texto completo. Os resultados de pesquisa foram limitados a publicações em inglês e português, sendo excluídos resumos de conferências e comentários.

O foco principal do primeiro artigo foi mostrar o espaço da terapia com plasma convalescente como um tratamento seguro, eficaz quando utilizado precocemente no curso da covid-19 e de baixo custo para países com recursos limitados, onde o uso de antivirais e de anticorpos monoclonais não é uma realidade e onde a vacinação contra covid-19 não avançou consideravelmente. Além disso, o plasma convalescente pode também ser uma ferramenta útil em novas pandemias ou em doenças negligenciadas e com alta letalidade.

3 COLETA DE DADOS

À medida que os pacientes críticos com covid-19 foram sendo admitidos nas UTIs do Hospital Virvi Ramos, os seus dados foram cadastrados em uma planilha do Excel, independente de receberem ou não o PCC. Esses dados foram incluídos de maio de 2020 a fevereiro de 2021.

As variáveis foram definidas de acordo com os critérios clínicos e laboratoriais de risco para hospitalização e óbito, bem como de evolução clínica do paciente. Todo o tratamento de suporte também foi incluído na planilha, bem como os efeitos adversos

do plasma foram avaliados em cada transfusão. Os resultados laboratoriais foram coletados à admissão e também após 7 e 14 dias.

Alguns dados também foram avaliados retrospectivamente através do prontuário eletrônico, uma vez que as informações e publicações sobre a covid-19 e uso de plasma convalescente eram muito dinâmicas.

Ao final da coleta de dados, 165 pacientes com covid-19 haviam sido admitidos nas UTIs do Hospital Virvi Ramos e os dados da planilha foram recodificados, sendo transferidos para análise no *software R*.

4 ANÁLISE DOS DADOS

A análise dos dados foi realizada em 2022 com o objetivo de elaborar o segundo artigo. As análises estatísticas do conjunto de dados incluíram variáveis clínicas e de desfecho de pacientes com covid-19 tratados ou não com plasma convalescente. As análises foram realizadas com o objetivo de estudar o efeito do tratamento com plasma no desfecho da internação.

A princípio, foi realizada a análise descritiva marginal de cada uma das variáveis envolvidas no estudo. As estatísticas descritivas analisadas foram, além da média: Tamanho Amostral (N); Desvio Padrão (DP); Mínimo valor; Primeiro Quartil; Mediana; Terceiro Quartil; Máximo valor; Intervalo Interquartil (IQ). A análise descritiva foi realizada no geral, para toda a amostra, e separadamente para os pacientes que fizeram ou não o uso de plasma. Muitos dados laboratoriais de sete e quatorze dias foram perdidos devido a óbito ou alta do paciente da UTI, optando-se, portanto, por analisar apenas os valores laboratoriais da admissão.

Os casos de óbito foram apenas contabilizados para pacientes que vieram a óbito em até 30 dias após a data de internação. Para estudar a relação entre uma variável categórica e o óbito, foi construída uma tabela e um gráfico de frequências, contendo a frequência e percentual das observações de cada categoria do óbito dentro de cada categoria da variável categórica. Além da Análise Descritiva através de tabelas e gráficos, também apresentamos uma Análise Inferencial, aplicando o Teste Exato de Fisher. De modo a determinar se existia associação estatisticamente significativa entre uma variável numérica e uma categórica primeiro foi realizado o Teste de Normalidade de Shapiro-Wilk, a fim de determinar se a variável numérica tem distribuição normal a uma significância estatística de 5%. Quando a variável

apresentava uma distribuição normal a uma significância estatística de 5% ($p > 0.05$), foram realizados Testes Paramétricos *t de Student*. Por outro lado, se a variável não tiver distribuição normal a uma significância estatística de 5% ($p < 0.05$), foram realizados Testes Não Paramétricos de Mann–Whitney.

A Análise de Sobrevivência foi estudada pelo Estimador de Kaplan-Meier, que apresenta para cada grupo a proporção dos pacientes que ainda não vieram a óbito após cada quantidade de dias. Em seguida foi utilizado o teste Log-rank para avaliar se a diferença entre as curvas dos dois grupos (com e sem plasma) foi estatisticamente significativa.

Para a análise dos dados pareados através do escore de propensão, foi ajustado um modelo de regressão logística em que a variável dependente é o uso de plasma e as variáveis independentes são o sexo, a idade e as comorbidades. Para cada paciente, havia a chance de ser do grupo Plasma = Sim estimada por esse modelo, que chamamos do seu Escore de Propensão. Então, para cada um dos 62 indivíduos do grupo Plasma = Sim foi identificado o indivíduo do grupo Plasma = Não com escore de propensão mais próximo do dele através do método do vizinho mais próximo, obtendo assim 62 pacientes do grupo Plasma = Não que tem propensão mais próxima de cada um dos pacientes do grupo Plasma = Sim. Essa análise foi realizada utilizando o pacote *MatchIt* do software *R*. As análises foram realizadas utilizando apenas os dados pareados formados por 124 pacientes, sendo 62 de cada grupo de plasma.

O escore de propensão foi utilizado para pareamento de casos e controles a fim de estimar-se o efeito médio do tratamento associado ao plasma convalescente. A correspondência foi realizada por vizinho mais próximo como uma razão 1:1. Os controles foram pareados por sexo, idade e comorbidades prévias à admissão (hipertensão arterial sistêmica, diabetes mellitus, obesidade com índice de massa corporal (IMC) ≥ 30 , doença pulmonar obstrutiva crônica, imunossupressão, doença renal crônica e doença cardiovascular), uso de azitromicina e posição prona.

Com o objetivo de demonstrar a diferença dos resultados com e sem pareamento, foi realizada uma análise de cada variável por grupo com e sem PCC pré e pós pareamento (Tabelas 1 e 2).

Tabela 1 - Características sócio-demográficas e laboratoriais de todos os pacientes com diagnóstico de covid-19 à admissão na UTI antes e após pareamento por escore de propensão

Variáveis	Não pareados				Pareados por escore de propensão			
	Pacientes não tratados com PCC* (N=98)	Pacientes tratados com PCC (N=62)	Valor de p	IC 95%	Pacientes não tratados com PCC (N=62)	Pacientes tratados com PCC (N=62)	Valor de p	IC 95%
Idade, média, DP*, anos	66,3 ± 12,7	60,6 ± 15	0,01	61,9 a 66,3	62,4 ± 12,9	60,6 ± 15	0,48	59 a 63,9
Sexo masculino, N (%)	56 (57,1)	33 (53,2)	0,63	37 a 52	33 (53,2)	33 (53,2)	1,00	0,44 a 0,62
Sexo feminino, N (%)	42 (42,9)	29 (46,8)			29 (46,8)	29 (46,8)		
Hipertensão Arterial Sistêmica, N (%)			0,75	59 a 73			0,85	0,61 a 0,77
Sim	64 (65,3)	42 (67,7)			44 (71)	42 (67,7)		
Não	34 (34,7)	20 (32,3)			18 (29)	20 (32,3)		
Diabetes Mellitus, N (%)			0,18	31 a 46			0,71	0,26 a 0,43
Sim	42 (42,9)	20 (32,3)			23 (37,1)	20 (32,3)		
Não	56 (57,1)	42 (67,7)			39 (62,9)	42 (67,7)		
Obesidade (IMC* ≥ 30), N (%)			0,14	25 a 39			1,00	0,30 a 0,47
Sim	27 (27,6)	24 (38,7)			24 (38,7)	24 (38,7)		
Não	71 (72,4)	36 (61,3)			38 (61,3)	38 (61,3)		
DPOC*, N (%)			0,63	12 a 24			1,00	0,12 a 0,25
Sim	16 (16,3)	12 (19,4)			11 (17,7)	12 (19,4)		
Não	82 (83,7)	50 (80,6)			51 (82,3)	50 (80,6)		
Doença cardiovascular, N (%)			0,10	12 a 24			0,60	0,08 a 0,20
Sim	21 (21,4)	7 (11,3)			10 (16,1)	7 (11,3)		
Não	77 (78,6)	55 (88,7)			52 (83,9)	55 (88,7)		
Doença renal crônica, N (%)			0,30	3 a 9			1,00	0,00 a 0,06
Sim	7 (7,1)	2 (3,2)			2 (3,2)	2 (3,2)		
Não	91 (92,9)	60 (96,8)			60 (96,8)	60 (96,8)		
Imunossupressão, N (%)			0,38	3 a 8			1,00	1 a 2
Sim	4 (4,1)	1 (1,6)			2 (3,2)	1 (1,6)		
Não	94 (95,9)	61 (98,4)			60 (96,8)	61 (98,4)		
Contagem de leucócitos, mediana, (IQR), células/mm ³	8780 (6560-12712)	8700 (5600-12900)	0,63	9350 a 11129	9085 (6592-13100)	8700 (5600-12900)	0,41	9319 a 11334

Variáveis	Não pareados				Pareados por escore de propensão			
	Pacientes não tratados com PCC* (N=98)	Pacientes tratados com PCC (N=62)	Valor de p	IC 95%	Pacientes não tratados com PCC (N=62)	Pacientes tratados com PCC (N=62)	Valor de p	IC 95%
Contagem de linfócitos, mediana, (IQR), células/ mm ³	853 (625-1321)	746 (557-1085)	0,14	921 a 1414	971 (639-1346)	746 (557-1085)	0,04	1091 a 1376
Contagem de neutrófilos, mediana, (IQR), células/ mm ³	6586 (4672-9766)	6920 (4104-9726)	0,72	7043 a 8458	7051 (4729-9766)	6920 (4104-9726)	0,68	7062 a 8747
Contagem de plaquetas, mediana, (IQR), células/ mm ³	214000 (163250-256750)	254000 (180000-334000)	0,01	218292 a 246663	219000 (164250-250250)	254000 (180000-334000)	0,02	264839 a 298251
ALT, mediana, (IQR), U/L	42 (26-59)	44 (28-63)	0,96	49 a 63	44 (31-72)	44 (28-63)	0,56	50 a 65
AST, mediana, (IQR), U/L	46 (34-66)	40 (25-54)	0,11	47 a 61	49 (35-66)	40 (25-54)	0,04	47 a 63
D-dímero, mediana, (IQR), ng/mL	910 (599-1688)	1070 (558-2170)	0,75	1231 a 1611	897 (625-1643)	1070 (558-2170)	0,50	1175 a 1598
Creatinina, mediana, (IQR), mg/dL	1,1 (0,9-1,6)	1,00 (0,8-1,4)	0,25	1,23 a 1,60	1,00 (0,8-1,7)	0,8 (0,7-1,5)	0,10	1,18 a 1,42
Ureia, mediana, (IQR), mg/dL	53 (37-73)	44 (33-61)	0,13	53 a 64	46 (35-65)	44,5 (33-61)	0,74	48 a 58
Proteína C reativa, mediana, (IQR), mg/dL	10,2 (6,2-15,2)	10,6 (6,8-15,8)	0,78	10,4 a 12,7	10,3 (6,2-14,9)	10,6 (6,8-15,8)	0,95	10,2 a 12,8

Fonte: próprio autor, 2023

* ALT: alanina transaminase; ASP: aspartato transaminase; DP: desvio padrão; DPOC: Doença pulmonar obstrutiva crônica; IQR: intervalo interquartil; PCC, plasma convalescente de covid-19; IC 95%, intervalo de confiança de 95% da diferença da mediana dos grupos

Tabela 2 - Características clínicas e de tratamento de todos os pacientes com diagnóstico de covid-19 à admissão na UTI antes e após pareamento por escore de propensão

Variáveis	Não pareados				Pareados por escore de propensão			
	Pacientes não tratados com PCC* (N=98)	Pacientes tratados com PCC (N=62)	Valor de p	IC 95%	Pacientes não tratados com PCC (N=62)	Pacientes tratados com PCC (N=62)	Valor de p	IC 95%
Temperatura ≥ 37,5° C, N (%)								
Sim	61 (64,9)	30 (48,4)	0,04	0,51 a 0,66	41 (68,3)	30 (48,4)	0,03	0,49 a 0,66
Não	33 (35,1)	32 (51,6)			19 (31,7)	32 (51,6)		
Frequência respiratória ≥ 30 rpm, N (%)								
Sim	24 (25,5)	15 (24,2)	0,85	0,19 a 0,32	18 (30)	15 (24,2)	0,54	0,19 a 0,34
Não	70 (74,.)	47 (75,8)			42 (70)	47 (75,8)		

Variáveis	Não pareados				Pareados por escore de propensão			
	Pacientes não tratados com PCC* (N=98)	Pacientes tratados com PCC (N=62)	Valor de p	IC 95%	Pacientes não tratados com PCC (N=62)	Pacientes tratados com PCC (N=62)	Valor de p	IC 95%
Pressão arterial sistólica \geq 140 mmHg, N (%)								
Sim	73 (77,7)	47 (75,8)	0,79	0,70 a 0,83	45 (75)	47 (75,8)	1,00	0,66 a 0,82
Não	21 (22,3)	15 (24,2)			15 (25)	15 (24,2)		
Frequência cardíaca \geq 100 bpm, N (%)								
Sim	64 (68,1)	24 (38,7)	0,00	0,49 a 0,64	44 (73,3)	24 (38,7)	<0,001	0,46 a 0,64
Não	30 (31,9)	38 (61,3)			16 (26,7)	38 (61,3)		
Saturação de oxigênio \leq 93% em ar ambiente, N (%)								
Sim	96 (100)	60 (96,8)	0,08	0,96 a 0,99	61 (100)	60 (96,8)	0,50	0,95 a 1,00
Não	0 (0)	2 (3,2)			0 (0)	2 (3,2)		
PaO ₂ /FiO ₂ \leq 300, N (%)								
Sim	80 (82,5)	52 (86,7)	0,49	0,78 a 0,89	51 (83,6)	52 (86,7)	0,80	0,76 a 0,90
Não	17 (17,5)	8 (13,3)			10 (16,4)	8 (13,3)		
Paciente grave, N (%)								
Sim	21 (21,4)	19 (30,6)	0,19	0,19 a 0,32	14 (22,6)	19 (30,6)	0,42	0,19 a 0,34
Não	77 (78,6)	43 (69,4)			48 (77,4)	43 (69,4)		
Paciente com risco de óbito, N (%)								
Sim	77 (78,6)	43 (69,4)	0,19	0,68 a 0,81	48 (77,4)	43 (69,4)	0,42	0,66 a 0,81
Não	21 (21,4)	19 (30,6)			14 (22,6)	19 (30,6)		
Díálise, N (%)								
Sim	26 (26,5)	12 (19,4)	0,30	0,18 a 0,31	15 (24,2)	12 (19,4)	0,66	0,15 a 0,29
Não	72 (73,5)	50 (80,6)			47 (75,8)	50 (80,6)		
Corticoide, N (%)								
Sim	98 (100)	62 (100)	1,00	0,99 a 1,00	62 (100)	62 (100)	1,00	0,99 a 1,00
Não	0 (0)	0 (0)			0 (0)	0 (0)		
Heparina, N (%)								
Sim	98 (100)	62 (100)	1,00	0,99 a 1,00	62 (100)	62 (100)	1,00	0,99 a 1,00
Não	0 (0)	0 (0)			0 (0)	0 (0)		
Azitromicina, N (%)								
Sim	87 (88,8)	62 (100)	0,01	0,88 a 0,96	55 (88,7)	62 (100)	0,01	0,90 a 0,98
Não	11 (11,2)	0 (0)			7 (11,3)	0 (0)		
Posição prona, N (%)								
Sim	54 (55,1)	30 (48,4)	0,41	0,45 a 0,60	42 (67,7)	30 (48,4)	0,04	0,49 a 0,67
Não	44 (44,9)	32 (51,6)			20 (32,3)	32 (51,6)		
Ventilação mecânica, N (%)								
Sim	77 (78,6)	43 (69,4)	0,19	0,68 a 0,81	48 (77,4)	43 (69,4)	0,42	0,66 a 0,81
Não	21 (21,4)	19 (30,6)			14 (22,6)	19 (30,6)		

Fonte: próprio autor (2023)

* IC 95%, intervalo de confiança de 95% da diferença da mediana dos grupos

A fim de estudar a relação entre as características do paciente e o óbito, foram ajustados os Modelos de Regressão Logística. Esses modelos visaram modelar a chance de um indivíduo com determinada característica (valor de uma variável) vir a óbito. Para determinar, a partir desses modelos, quais variáveis estavam associadas ao óbito, foram comparadas a chance de indivíduos com diferentes valores da variável serem de classificação “Sim” para a variável óbito. Essa comparação foi feita através da Razão de Chances.

O Método *stepwise* de seleção de variáveis baseados no AIC foi aplicado a fim de encontrar um conjunto de variáveis que estavam associadas ao óbito. A variável plasma foi fixada no modelo e selecionadas quais variáveis, em conjunto com plasma, melhor explicavam o óbito.

MEMORIAL ACADÊMICO

Concluí o meu mestrado em 2013 na Universidade de São Paulo (USP) com o tema sobre HIV e hepatite C. Já havia 3 anos que morava em Caxias do Sul e um ano do nascimento do meu filho Gabriel. Decidi que iria me dedicar à minha família, ainda mais depois da vinda da minha filha Laura em 2015, adiando, assim, a ideia do doutorado.

Entretanto, ao terminar o curso do EpiSUS Fundamental em 2018, apresentei a minha tese de conclusão do curso sobre recodificação de óbito em pessoas vivendo com HIV para a professora Maria Letícia Rodrigues Ikeda, também coordenadora do Programa Estadual de HIV/aids, a qual me fez o tentador convite de fazer o doutorado em Saúde Coletiva na Unisinos.

Ingressei em 2019 no doutorado em Saúde Coletiva, tendo como orientadora a professora Nêmora Tregnago Barcellos, com a ideia de dar continuidade ao trabalho iniciado no EpiSUS. Paralelamente, assumi o cargo de diretora da Vigilância em Saúde de Caxias do Sul, em janeiro de 2020, quando se iniciaram os primeiros relatos de uma pneumonia de causa desconhecida na China. Logo em seguida descobriram que o agente causal se tratava de um novo coronavírus. Tudo dava a entender que se repetiria o surto de SARS-CoV-1 que também ocorreu na China em 2002. Entretanto, em janeiro de 2020, o surto já se espalhava por vários países da Europa, mostrando que teria proporções bem maiores que em 2002.

Como diretora de Vigilância em Saúde de Caxias do Sul, iniciei todo o preparo da equipe de vigilância e todo plano de contingência da cidade. Paralelamente, trabalhava como médica do Controle de Infecção do Hospital Virvi Ramos, onde foi instituído o Hospital de Campanha da cidade. O primeiro caso de covid-19 no município de Caxias do Sul foi confirmado em 02 de março de 2020.

A partir de 9 de abril de 2020, Caxias do Sul teve seu primeiro caso de transmissão comunitária, quando não é possível identificar o vínculo epidemiológico de contaminação. Em 02 de maio de 2020, foi notificado o primeiro óbito por covid-19 no município.

Diante desse cenário, iniciei buscas na literatura médica de estudos publicados como possibilidades de tratamento para covid-19, quando me deparei com os primeiros relatos de uso de plasma convalescente, que se mostrava seguro e eficaz em estudos observacionais. Ao conversar com a diretora do Hemocentro, a mesma comentou que o serviço teria condições de fornecer o plasma por aférese. Em uma reunião com o coordenador das UTIs do Hospital Virvi Ramos, fiz a proposta de iniciar o estudo com plasma convalescente nos pacientes críticos com covid-19, que foi bem aceita. Foi assim elaborado um projeto de pesquisa e submetido ao Comitê de Ética via Plataforma Brasil. A ideia inicial era fazer um ensaio clínico randomizado, mas a procura pelo plasma foi intensa tanto por parte dos pacientes e seus familiares como pelos próprios médicos. Assim, acabou-se optando por um estudo de coorte desses pacientes.

A professora Nêmora vendo o meu grande envolvimento no projeto, propôs a troca do meu tema para o estudo do plasma convalescente em pacientes críticos com covid-19. Gostei muito da ideia, que me permitiu levar todo o meu envolvimento com o meu trabalho para o meu doutorado.

O estudo do plasma ganhou grandes proporções na mídia local, uma vez que não havia muitas propostas terapêuticas no início da pandemia, permitindo a inclusão de uma amostra importante de pacientes e de doadores.

Por outro lado, como foi optado por não fazer um ensaio clínico, me deparei com um outro obstáculo: o desenho do estudo. Vi algumas publicações utilizando o método de escore de propensão, que seria uma alternativa para estudos experimentais, quando não foi possível randomizar. Ao longo dos Seminários de Tese I e II, fui amadurecendo a ideia com apoio do professor Marcos Pattussi.

O momento atual de conclusão da tese tem uma proporção ainda maior para mim por também representar o fim de um ciclo de grande luta contra o coronavírus. Hoje, sou grata à ciência que permitiu o avanço de vacinas e terapêuticas no combate à covid-19, e também por ter feito parte da história do combate a essa doença.

ARTIGO CIENTÍFICO I

CONSIDERAÇÕES PARA A EFICÁCIA MÁXIMA DO PLASMA CONVALESCENTE COVID-19: UMA MINI-REVISÃO

*Submetido no jornal *Medicinal Research Reviews* (Anexo A)

RESUMO

Após três anos do surto pandêmico de SARS-CoV-2, muitas opções terapêuticas foram avaliadas e ainda permanecem limitadas. Uma das principais intervenções estudadas foi o uso do plasma convalescente (PCC) covid-19. Embora agora tenhamos dados clínicos robustos que garantem a segurança do PCC, vários ensaios clínicos randomizados (ECR) disponíveis até o momento demonstraram benefício limitado ou resultados mistos dessa intervenção para pacientes com covid-19. Isso pode ser explicado, em parte, pelo seu uso compassivo para o tratamento de pacientes gravemente enfermos/com risco de vida, ou pelos baixos títulos de anticorpos presentes no PCC. Alguns estudos têm procurado avaliar a eficácia do PCC no início da doença, com viremia máxima. Resumimos aqui as evidências clínicas com base nos ECRs disponíveis que foram pesquisados sistematicamente nos sites *PubMed* e *Scopus* de janeiro de 2020 a junho de 2023. O benefício máximo para os pacientes pode ser alcançado pela administração precoce (dentro de 72 horas após o início dos sintomas) de PCC com confirmação altos títulos de anticorpos neutralizantes em pacientes com doença leve e provou reduzir a progressão de doença leve para grave. Uma vez que o PCC pode ser o único agente terapêutico disponível durante as fases iniciais de uma pandemia, é de maior importância entender como e quando é mais eficiente para o gerenciamento desta e de futuras pandemias.

Palavras-chave: Terapia com plasma convalescente, COVID-19, plasma hiperimune.

CONSIDERATIONS FOR MAXIMAL EFFICACY OF COVID-19 CONVALESCENT PLASMA: A MINI-REVIEW

ABSTRACT

After three years of the SARS-CoV-2 pandemic outbreak, many therapeutic options have been evaluated and yet remain limited. One of the main interventions studied was the use of COVID-19 convalescent plasma (CCP). Although we now have robust clinical data that guarantee the safety of CCP, several randomized clinical trials (RCT) available to date have demonstrated limited benefit or mixed outcomes of this intervention for COVID -19 patients. This can be explained, in part, by its compassionate use for the treatment of severely ill/life-threatening patients, or the low antibody titers present in CCP. Some studies have sought to assess CCP effectiveness early in the course of the disease, with maximum viremia. We summarize here the clinical evidence based on available RCTs that were systematically searched at PubMed and Scopus websites from January 2020 to June 2023. Maximal benefit for patients could be achieved by early administration (within 72 hours of the onset of symptoms) of CCP with confirmed high titers of neutralizing antibodies in mild disease patient and proved to reduce the progression from mild to severe disease. Since CCP may be the only available therapeutic agent during the early phases of a pandemic, it is of highest importance to understand how and when it is utmost efficient for the management of this and future pandemics.

Keywords: Convalescent plasma therapy, COVID-19, hyper-immune plasma.

INTRODUÇÃO

O coronavírus-2 da síndrome respiratória aguda grave (SARS-CoV-2), o agente causador da pandemia de covid-19, exerceu enorme pressão sobre os sistemas de saúde (MADHI et al., 2022). Embora a maioria dos pacientes diagnosticados com covid-19 tenha apresentado doença respiratória leve a moderada e se recuperou sem necessidade de tratamento especial, uma proporção substancial de indivíduos necessitou de atendimento hospitalar, evoluindo para doença crítica com pneumonia grave, síndrome respiratória aguda grave (SRAG), hiperinflamação, falência de múltiplos órgãos e morte (RANZANI et al., 2021b). As estratégias de tratamento que inibem efetivamente a infecção celular e/ou a replicação viral podem potencialmente reduzir o dano tecidual e dar tempo para o hospedeiro desenvolver uma resposta imuno-adaptativa que pode resolver a doença, impactando sua gravidade e, portanto, a demanda da unidade de terapia intensiva (UTI).

A imunoterapia passiva usando plasma convalescente (PCC) coletado de pacientes que se recuperaram de uma infecção por SARS-CoV-2 tem sido defendida como uma terapia rápida – e escalável – para prevenir ou mitigar a doença grave de covid-19, onde altos níveis de anticorpos contra SARS-CoV-2 de um doador recuperado são transfundidos em um paciente com uma infecção ativa (BLOCH et al., 2020). Essas cargas de anticorpos policlonais podem modular a doença viral aguda por meio de um efeito antiviral direto – ligando-se à superfície das partículas virais, bloqueando uma etapa crítica do ciclo de replicação viral – ou indiretamente ativando vias antivirais dependentes de Fc - como fagocitose viral, a cascata do complemento e a citotoxicidade celular dependente de anticorpos - com o objetivo final de alterar o curso da doença. Esses chamados anticorpos neutralizantes contra SARS-CoV-2 reconhecem regiões da proteína Spike, principalmente no domínio de ligação ao receptor (RBD) e inibem a infecção viral bloqueando a interação do receptor Spike-angiotensina-enzima conversora 2 (ACE-2) e assim, impedindo a ligação do SARS-CoV-2 à superfície da célula epitelial alvo (TAY et al., 2020).

Nesse sentido, durante uma epidemia causada por um novo vírus, o plasma convalescente é um tratamento historicamente atraente porque pode estar disponível semanas após o surto. É fácil identificar indivíduos que se recuperaram da infecção muito antes de outras terapias ou vacinas antivirais direcionadas serem

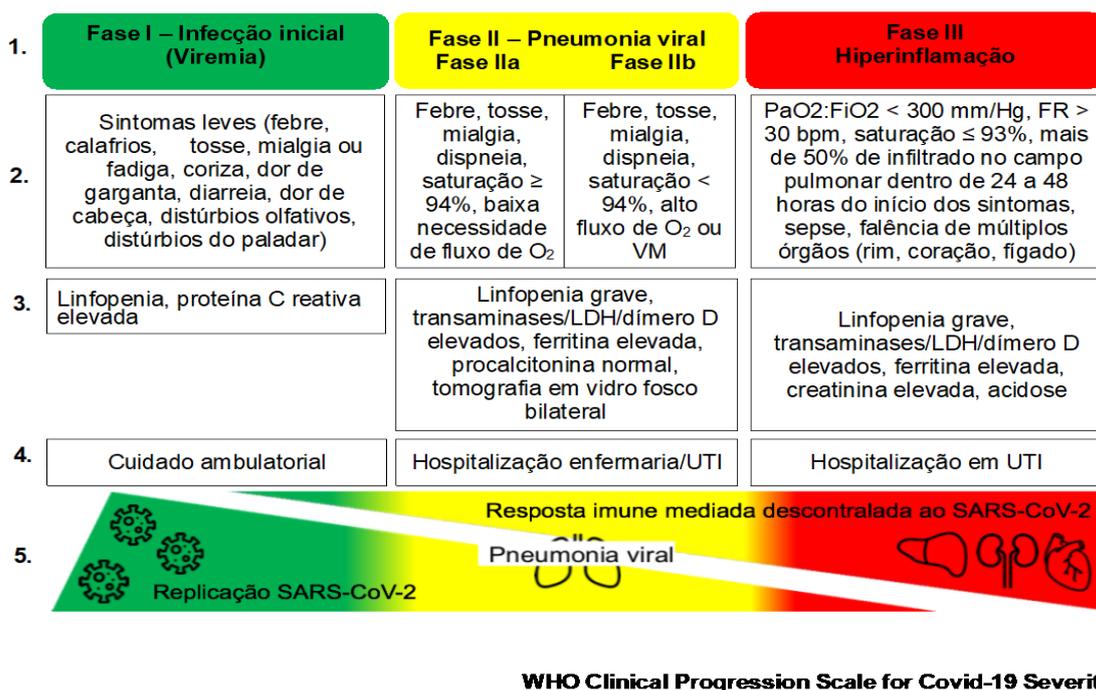
desenvolvidas, podem ser testados quanto à segurança e eficácia e amplamente disponíveis. O plasma convalescente também pode ser empregado em países com baixa renda e menos recursos, uma vez que os produtos farmacêuticos ou antivirais costumam ser proibitivamente caros nesses países. Além disso, uma característica atraente do plasma convalescente é que o processo de coleta é um procedimento de rotina que a maioria dos bancos de sangue e hospitais pode fornecer, e espera-se que seja eficiente para a maioria das variantes patogênicas, uma vez que o grande *pool* de anticorpos policlonais apresentado contém presumivelmente um subconjunto que pode neutralizá-los (BLOCH et al., 2020).

Levando em consideração tudo isso, entender como e quando no curso da doença o plasma convalescente pode ser mais útil como modificadores de efeitos potenciais é de grande importância para a saúde pública. Nesta mini-revisão, realizamos uma análise detalhada dos ensaios clínicos randomizados disponíveis pesquisados nos sites *PubMed* e *Scopus* de janeiro de 2020 a junho de 2023 que avaliaram o PCC como uma opção terapêutica para covid-19, com o objetivo de descobrir seu melhor momento de transfusão e o nível de títulos de anticorpos no plasma transfundido para benefício máximo para os pacientes.

FISIOPATOLOGIA DA COVID-19

A covid-19 engloba três estágios principais da doença: uma fase inicial envolvendo replicação viral e sintomas relativamente leves (fase inicial de infecção); uma segunda fase caracterizada por estimulação da imunidade adaptativa e predominância de sintomas respiratórios (fase pulmonar); e, em alguns casos, uma terceira e última fase com evolução para um quadro hiperinflamatório (fase de hiperinflamação) (Figura 1) (ROMAGNOLI et al., 2020; TAY et al., 2020). Esse sistema de classificação escalonada de três fases para a doença de covid-19 com base em sintomas e sinais clínicos é importante porque serve como diretriz uniforme para as estratégias de gerenciamento e para o desenvolvimento de intervenções terapêuticas e pesquisas clínicas que beneficiarão o maior número de pacientes. Essas métricas simples, reproduzíveis e amplamente aceitas também podem facilitar o compartilhamento de dados entre estudos independentes, ajudando a identificar a eficácia de intervenções que podem modificar o curso clínico da doença (SIDDIQI; MEHRA, 2020).

Figura 1. Fases clínicas da covid-19



Fonte: (MARSHALL et al., 2020; ROMAGNOLI et al., 2020)

Notas: (1) Caracterização das três fases crescentes da progressão da covid-19; (2) Resumo dos sintomas clínicos associados; (3) Exames laboratoriais; (4) Estado do paciente; e (5) Estado principal da patogênese operacional e Escala de progressão clínica da OMS para a gravidade do covid-19

A fase inicial (ou fase I) ocorre no momento da infecção com estabelecimento precoce da doença e clinicamente, para a maioria das pessoas, envolve um período de incubação associado a sintomas leves e inespecíficos (como mal-estar, febre, calafrios, fadiga ou tosse seca). Ela também marca a resposta inicial do sistema imune inato conduzido pela infiltração de monócitos/macrófagos. Durante esse período, o SARS-CoV-2 se multiplica e se estabelece nas células-alvo do hospedeiro, concentrando-se principalmente no sistema respiratório. O diagnóstico nesse estágio inclui amostra de *swab* orofaríngeo, reação em cadeia da polimerase com transcriptase reversa (RT-PCR), teste rápido de antígeno baseado em imunocromatografia, imagem do tórax e hemograma completo, que pode revelar linfopenia e neutrofilia sem outras anormalidades significativas. As opções terapêuticas nesta fase são direcionadas principalmente para o alívio sintomático, mas o paciente obteria potencialmente o benefício máximo das terapias antivirais e dos anticorpos monoclonais neutralizantes disponíveis por neutralização viral, reduzindo

a duração dos sintomas, minimizando a contagiosidade e evitando assim a progressão da gravidade (ROMAGNOLI et al., 2020).

Na segunda fase da doença, a multiplicação viral e a resposta inflamatória localizada no pulmão (vasodilatação, permeabilidade endotelial e recrutamento de leucócitos levando a dano tecidual) causam disfunção respiratória. Durante esse estágio, os pacientes desenvolvem pneumonia viral, com tosse, febre e possivelmente hipóxia (definida como saturação de oxigênio < 94%). A imagem do tórax apresenta infiltrados bilaterais típicos conhecidos como opacidades em vidro fosco, e os exames de sangue revelam aumento da linfopenia, juntamente com danos hepáticos. Nesta fase, a covid-19 torna-se uma doença sistêmica. Marcadores substitutos elevados de inflamação sistêmica que provocam ruptura do endotélio vascular pulmonar, uma cascata de coagulação rapidamente ativada, com micro e macrotromboses generalizadas nos pulmões e outros órgãos, são frequentemente associados a resultados adversos. Se ocorrer hipóxia, nesta fase, a maioria dos pacientes precisa ser hospitalizada para observação e tratamento rigorosos. Assim, a fase II da covid-19 deve ser subdividida em fase IIa (sem hipóxia) e fase IIb (com hipóxia) (ROMAGNOLI et al., 2020; SIDDIQI; MEHRA, 2020).

À medida que a resposta inflamatória do hospedeiro aumenta, mesmo com a diminuição das cargas virais, uma pequena parte dos pacientes com covid-19 fará a transição para a terceira e mais grave fase da doença, caracterizada por uma síndrome de hiperinflamação sistêmica extrapulmonar (fase de hiperinflamação) e dano de órgãos distantes, resultando em falência de múltiplos órgãos. Nesta fase, marcadores de inflamação sistêmica, incluindo uma produção aumentada de citocinas inflamatórias e biomarcadores substitutos, como IL-6, IL-2, IL-7, TNF-alfa, fator estimulante de colônia de granulócitos (G-CSF), interferon-gama proteína induzível (IP)-10, proteína quimioatraente de monócitos (MCP)-1, proteína inflamatória de macrófagos (MIP) 1alfa, proteína C-reativa (PCR), ferritina e D- dímero - a chamada tempestade inflamatória - estão significativamente elevados naqueles pacientes com doença mais grave e podem afetar coletivamente o prognóstico (TAY et al., 2020). A terapia personalizada na fase III depende do uso de agentes imunomoduladores para reduzir a inflamação sistêmica antes que ela resulte em falência de múltiplos órgãos. No geral, o prognóstico e a recuperação desse estágio crítico da doença são ruins.

Embora possa ocorrer sobreposição substancial entre as três fases em pacientes individuais, o reconhecimento de cada fase é crucial para terapias personalizadas. Por

exemplo, regimes imunossupressores, como corticoides, mostram-se benéficos na segunda e terceira fases da doença, quando os processos imunológicos são críticos para a erradicação do patógeno, em vez da fase inicial da infecção, quando o uso de um hipotético agente antiviral é mais apropriado para limitar a propagação do vírus (SIDDIQI; MEHRA, 2020). Conseqüentemente, os perfis de eficácia e segurança do PCC atualmente usado para tratar a covid-19 devem ser examinados com base na fase específica da progressão da doença e nos processos fisiopatológicos correspondentes.

USO TERAPÊUTICO DO PLASMA CONVALESCENTE PARA COVID-19

Segurança

Apesar dos riscos potenciais associados à transfusão de plasma, a maioria dos pacientes críticos com covid-19 toleraram bem as transfusões de PCC, que são consideradas tão seguras quanto o plasma convencional. As transfusões de plasma não são isentas de alguma incidência de eventos adversos graves, incluindo: reações alérgicas e febris, transmissão de infecção (se não inativada adequadamente o patógeno), reações transfusionais hemolíticas e – muito raramente – sobrecarga de volume ou doença pulmonar aguda relacionada à transfusão lesão (TRALI) / sobrecarga circulatória associada à transfusão (TACO). Entretanto, em um relatório de 20.000 pacientes hospitalizados recebendo PCC para tratamento de covid-19 (JOYNER et al., 2020b) e em todos os ensaios clínicos randomizados que avaliaram a eficácia do PCC (TOBIAN; COHN; SHAZ, 2022), a incidência de todos os eventos adversos relacionados ao plasma nas primeiras 4 horas após infusão foi <1% (incluindo eventos tromboembólicos e cardíacos). Coletivamente, esses dados sugerem que a transfusão de PCC não aumenta comprovadamente o risco de eventos adversos graves e é segura em populações hospitalizadas.

Eficácia

Desde o início da pandemia de covid-19, mais de 160 ensaios clínicos com plasma convalescente foram iniciados, mas poucos foram concluídos. Os estudos randomizados que avaliaram a eficácia do plasma convalescente foram bastante heterogêneos quanto à população estudada, tamanho da amostra, títulos de

anticorpos, tempo de início dos sintomas até a randomização e, principalmente, quanto à fase clínica da covid-19, o que dificulta a correlação entre eles.

Nesta Mini Revisão, listamos os ensaios clínicos randomizados avaliados nos repositórios públicos PubMed e Scopus de janeiro de 2020 a junho de 2023, sendo encontrados 38 (Tabela 1). Treze estudos mostraram melhora na progressão da doença e/ou mortalidade reduzida (AVENDAÑO-SOLÁ et al., 2021; BAJPAI et al., 2022; BAR et al., 2021; DENKINGER et al., 2022; GHARBHARAN et al., 2023; HAMDY SALMAN; AIL MOHAMED, 2020; KÖRPER et al., 2021b; LIBSTER et al., 2021; O'DONNELL et al., 2021; RASHEED AM, [s.d.]; RAY et al., 2022; ROJAS et al., 2022b; SULLIVAN et al., 2021) versus vinte e cinco que não mostraram diferença no uso de plasma convalescente na covid-19 (ABANI et al., 2021; AGARWAL et al., 2020b; ALEMANY et al., 2022; ALQAHTANI et al., 2021; BAKSH et al., 2023; BALCELLS et al., 2021; BALDEÓN et al., 2022; BÉGIN et al., 2021b; BENNETT-GUERRERO et al., 2021; DE SANTIS et al., 2022; DEVOS et al., 2020; ESTCOURT et al., 2021; GHARBHARAN et al., 2021; IRAWAN et al., 2023; KIRENGA et al., 2021; LI et al., 2020a; MANZINI et al., 2022; MENICHETTI et al., 2021; ORTIGOZA et al., 2022; ROJAS et al., 2022a; SEKINE et al., 2022; SELF et al., [s.d.]; SIMONOVICH et al., 2021a; THORLACIUS-USSING et al., 2022; VAN DEN BERG et al., 2022). O ensaio RECOVERY (ABANI et al., 2021) realizado no Reino Unido se destaca entre eles, incluindo 11.558 pacientes hospitalizados, 5.795 que receberam plasma convalescente e 5.763 que receberam cuidados padrão. A mediana desde o início dos sintomas até a randomização foi de 9 dias e os títulos de anticorpos plasmáticos foram de até 1:100. O desfecho primário foi a mortalidade em 28 dias. Cerca de 1.399 (24%) de 5.795 pacientes no grupo de plasma convalescente e 1.408 (24%) de 5.763 pacientes no grupo de cuidados habituais morreram em 28 dias (razão de taxas 1,00, IC 95% 0,93-1,07; $p = 0,95$), não apresentando diferença significativa.

No entanto, estudos mais recentes mostraram um papel importante para o PCC com altos títulos de anticorpos neutralizantes, quando administrado no início da fase clínica I da covid-19. Provavelmente, isso se deve ao fato de que, no décimo dia da doença, a maioria dos pacientes já não apresenta o vírus ativo e já criou anticorpos neutralizantes autólogos, tornando o PCC inapto. Entre os 38 estudos listados, apenas sete incluíram pacientes nos estágios 1 a 3 da escala de progressão clínica da Organização Mundial da Saúde (OMS) para covid-19 (fase I), ou seja, pacientes ambulatoriais (ALEMANY et al., 2022; BAKSH et al., 2023; GHARBHARAN et al.,

2023; KIRENGA et al., 2021; KORLEY et al., 2021; LIBSTER et al., 2021; SULLIVAN et al., 2021). Quatorze estudos incluíram plasma convalescente com títulos de anticorpos neutralizantes acima de 1:160 (ALEMANY et al., 2022; BALCELLS et al., 2021; BÉGIN et al., 2021b; BENNETT-GUERRERO et al., 2021; DEVOS et al., 2020; ESTCOURT et al., 2021; KORLEY et al., 2021; LIBSTER et al., 2021; O'DONNELL et al., 2021; ROJAS et al., 2022b; SEKINE et al., 2022; SIMONOVICH et al., 2021a; SULLIVAN et al., 2021; VAN DEN BERG et al., 2022), e dezesseis em média até sete dias desde o início dos sintomas até a randomização (ALEMANY et al., 2022; AVENDAÑO-SOLÁ et al., 2021; BAKSH et al., 2023; BALCELLS et al., 2021; BAR et al., 2021; DENKINGER et al., 2022; DEVOS et al., 2022; ESTCOURT et al., 2021; GHARBHARAN et al., 2023; KIRENGA et al., 2021; KORLEY et al., 2021; KÖRPER et al., 2021b; LIBSTER et al., 2021; MENICHETTI et al., 2021; ORTIGOZA et al., 2022; SULLIVAN et al., 2021). Quatro estudos incluíram pacientes nos estágios 1 a 3 da escala de progressão clínica da OMS para covid-19 (fase I); títulos elevados de anticorpos neutralizantes (acima de 1:160); e tiveram uma mediana de até sete dias desde o início dos sintomas até a randomização (ALEMANY et al., 2022; KORLEY et al., 2021; LIBSTER et al., 2021; SULLIVAN et al., 2021) e serão discutidos abaixo.

Libster e outros. (Libster et al., 2021) foram os autores do primeiro destes ensaios clínicos randomizados com PCC precoce, com altos níveis de anticorpos e em pacientes não hospitalizados. Neste estudo, foram incluídos pacientes ambulatoriais idosos de alto risco (≥ 75 anos ou 65 a 74 anos com comorbidades) com até 72 horas de sintomas leves (fase I) de covid-19. Cerca de 160 pacientes foram randomizados para receber 250 ml de plasma convalescente (80) ou solução salina (80). A doença respiratória grave se desenvolveu em 13 de 80 pacientes (16%) que receberam plasma convalescente e 25 de 80 pacientes (31%) que receberam placebo (risco relativo, 0,52; intervalo de confiança [IC] de 95%, 0,29 a 0,94; $p = 0,03$), com redução do risco relativo de 48%. Em outra análise, ao avaliar pacientes que receberam plasma em um título de anticorpo igual ou superior à concentração mediana versus um título de anticorpo abaixo da concentração mediana (onde a concentração mediana era um título SARS-CoV-2 S IgG de 1:3200), houve uma redução do risco relativo de 73,3% (risco relativo, 0,27; 95% [IC], 0,08 a 0,68) versus 31,4% (risco relativo, 0,69; 95% [IC] 0,34 a 1,31).

O segundo estudo, *Convalescent Plasma in Outpatients with COVID-19* (SIREN-C3PO), randomizou pacientes com mais de 50 anos, com um ou mais fatores de risco

e que se apresentaram em salas de emergência com até 7 dias de sintomas leves (KORLEY et al., 2021). Cerca de 511 pacientes foram randomizados e receberam 250 ml de plasma convalescente de alto título (257) ou solução salina (254). A progressão da doença foi relatada em 77 pacientes (30%) no braço PCC e 81 pacientes (31,9%) no braço placebo (diferença de risco, 1,9%; 95% [CI], -6,0 a 9,8). Comparado ao estudo de Libster et al. (Libster et al., 2021), este estudo apresentou um tempo médio maior para administração de plasma.

O terceiro estudo, de Sullivan et al. (SULLIVAN et al., 2021) é um estudo randomizado multicêntrico que comparou a eficácia e a segurança do plasma convalescente de alto título com placebo (solução salina). Um total de 1.225 adultos (> 18 anos de idade) diagnosticados com infecção por SARS-CoV-2 e com até 8 dias de sintomas leves foram randomizados, independentemente dos fatores de risco para progressão da doença ou situação vacinal. O desfecho primário foi a hospitalização dentro de 28 dias após a transfusão. Cerca de 1.118 pacientes receberam transfusão, 37 de 589 (6,3%) recebendo placebo e 17 de 592 (2,9%) recebendo plasma convalescente foram hospitalizados (risco relativo, 0,46; limite superior unilateral de 95% [CI] 0,733; $p = 0,004$) correspondendo a uma redução de risco de 54%.

O estudo CONV-ERT (ALEMANY et al., 2022) também não mostrou diferença entre PCC e placebo para hospitalização em 28 dias a partir da linha de base em pacientes ambulatoriais. Foram randomizados 376 indivíduos, sendo distribuídos 188 pacientes em cada braço. Na população com intenção de tratar, a hospitalização dentro de 28 dias a partir da linha de base ocorreu em 22 (12%) dos que receberam plasma convalescente versus 21 (11%) dentre aqueles que receberam placebo (risco relativo 1,05 [IC 95% 0,78 a 1·41]). A alteração média na carga viral desde o início até o dia 7 foi de $-2·41 \log_{10}$ cópias por ml com plasma convalescente e $-2·32 \log_{10}$ cópias por ml com placebo (diferença bruta $-0·10 \log_{10}$ cópias por mL [95% CI $-0·35$ a $0·15$]).

Ao todo, esses quatro estudos independentes avaliaram exatamente a combinação proposta das principais variáveis (tratamento precoce da doença leve com altos títulos de PCC) que foram sugeridas como responsáveis pelo benefício máximo do plasma convalescente para o tratamento da covid-19 e obtiveram redução de risco em pacientes ambulatoriais com doença leve, evitando a progressão para covid-19 grave.

Tabela 1 - Resumo dos ensaios clínicos randomizados de plasma convalescente para covid-19

Ensaios clínicos	Nº casos	Tipo	OMS*	Título Anticorpos	Tempo mediano dos sintomas	Controle	Desfecho primário	Resultado
Li et al., 2020	103	aberto	≥ 4	1:40 a 1:80	27d no PCC e 30d no controle	padrão	Tempo para melhora clínica	Nenhuma diferença
DAWn-Plasma, 2020	489	aberto	≥ 4	≥ 1:320	6d em ambos	padrão	Número de pacientes vivos sem VM no 15º dia após a internação	Nenhuma diferença
PLACID, 2020	464	aberto	≥ 4	Mediana 1:40	8d em ambos	padrão	Mortalidade por todas as causas ou progressão para doença grave no dia 28	Nenhuma diferença
AlQahtani et al., 2020	40	aberto	5 e 6	Não reportado	Não reportado	padrão	Requisitos para ventilação e a duração da ventilação	Nenhuma diferença
Ray et al., 2022	80	aberto	≥ 5	Euroimmun ≥1.5	Não reportado	padrão	Mortalidade por todas as causas em 30 dias	Benefício de sobrevida em SRAG
Rasheed et al., 2020	49	aberto	≥ 4	Não reportado	21d no PCC e 28d no controle	padrão	Tempo até a recuperação de uma doença crítica	Redução de mortalidade
Hamdy Salman et al., 2020	30	duplo-cego	≥ 4	Não reportado	30d em ambos	placebo	Pelo menos 50% de melhora da gravidade da doença durante 5 dias	Pelo menos 50% de melhora da gravidade da doença durante 5 dias
RECOVERY 2021	11558	aberto	≥ 4	≥ 1:100	9d em ambos	padrão	Mortalidade em 28 dias	Nenhuma diferença
Simonovich et al., 2021	333	duplo-cego	≥ 4	Mediana 1:300	8d em ambos	placebo	Estado clínico 30 dias após a intervenção (escala ordinal da OMS)	Nenhuma diferença
O'Donnell et al., 2021 ²⁰	223	duplo-cego	≥ 4	Mediana 1:160	10d no PCC e 9d no controle	placebo	Melhora do estado clínico no dia 28	A mortalidade em 28 dias foi em PCC
Libster et al., 2021 ²¹	160	duplo-cego	1 a 3	≥ 1:1000	3d em ambos	placebo	Desenvolvimento de doença grave	48% de redução do risco relativo
Avendaño-Solá et al., 2021 ²²	350	aberto	4 e 5	>1:80	6d em ambos	padrão	Proporção de pacientes nas categorias 5, 6, 7 da escala ordinal COVID-19 no dia 15	Aos 28 dias, 8,4% dos pacientes nas categorias 5-7 no PCC vs. 17% nos controles (P=0,021)
REMAP-CAP, 2021	2011	aberto	≥ 4	Australia ≥ 1:80; Canada ≥ 1:160; RU e EUA ≥ 1:100	42,4h no CCP e 41,3h no controle	padrão	Dias livres de suporte respiratório e cardiovascular até o dia 21	Nenhuma diferença
CONCOR-1, 2021	940	aberto	≥ 4	≥ 1:640	8d no PCC e 7,8d no grupo controle	padrão	Intubação ou morte no dia 30	Nenhuma diferença
CAPSID, 2021	105	aberto	≥ 4	≥ 1:20	7d em ambos	padrão	Sobrevivência e não necessitando mais de suporte ventilatório ou tratamento em UTI e sem taquipneia no dia 21	43,4% dos pacientes com PCC e 32,7% nos controles (P = 0,32)
SIREN-C3PO, 2021	511	duplo-cego	1 a 3	≥ 1:250	4d no PCC e 3d no grupo de controle	placebo	Progressão da doença dentro de 15 dias após a randomização	30% em PCC e 31,9% em controles (diferença, 1,9 pontos percentuais)
Kirenga et al., 2021	136	aberto	≥ 1	Não reportado	7d em ambos	padrão	Tempo para eliminação viral (dois testes de PCR negativos consecutivos) até o dia 28	Nenhuma diferença
PLACOVID, 2021	160	aberto	≥ 4	Mediana 1:320	10d no PCC e 9,8d no controle	padrão	Alta hospitalar ou redução de 2 pontos em uma escala ordinal de 6 níveis no dia 28	Nenhuma diferença
Gharbharan et al., 2021	86	aberto	≥ 4	≥ 1:80	9d no PCC e 11d no grupo controle	padrão	Mortalidade até alta ou máximo de 60 d	Nenhuma diferença
Bennett-Guerrero et al., 2021	74	duplo-cego	≥ 4	Mediana 1:526 (IQR 1:359–1:786)	9d (6-18) no PCC e 9d (6-15) no grupo de controle	placebo	Número total de dias sem ventilador desde a randomização até o dia 28	Nenhuma diferença
Sullivan et al., 2021	1225	duplo-cego	1 a 3	≥1:320	5d em ambos	placebo	Hospitalização relacionada à COVID-19 dentro de 28 dias após a transfusão de plasma	Reduziu as hospitalizações em mais de 50%

Continuação

Ensaio clínico	Nº casos	Tipo	OMS*	Título Anticorpos	Tempo mediano dos sintomas	Controle	Desfecho primário	Resultado
TSUNAMI, 2021	487	aberto	7	Mediana 226,3	7d em ambos	padrão	Piora da insuficiência respiratória	Nenhuma diferença
Bar et al., 2021	80	aberto	≥ 4	Mediana 3,69	6d em ambos	padrão	Comparação de um escore de gravidade clínica	Melhora no escore de gravidade clínica e mortalidade em 28 dias.
Balcells et al., 2021	58	aberto	≥ 4	≥ 1:400	5d no grupo PCC inicial e 6d no grupo PCC deferido	PCC precoce versus deferido	Um composto de ventilação mecânica, hospitalização por > 14 dias ou morte	Nenhuma diferença
CONTAIN, 2022	941	duplo-cego	5 ou 6	Mediana 1:93	7d em ambos	placebo	Pontuação dos participantes na Escala Ordinal de 11 pontos da OMS no dia 14 após a randomização	Nenhuma diferença
CONV-ERT, 2022	376	duplo-cego	1 a 3	Euroimunin ≥6	4,4d em ambos	placebo	Incidência de hospitalização dentro de 28 dias desde o início e a mudança média na carga viral desde o início até o dia 7	Nenhuma diferença
De Santis et al., 2022	120	aberto	≥ 5	Mediana de 128	8d em ambos	padrão	Taxa de mortalidade nos dias 30 e 60 a partir do dia da randomização	Nenhuma diferença
PassITON, 2022	960	cego	≥ 4	IgG ≥256 WHO EU/mL	8d em ambos	placebo	Estado clínico do paciente 14 dias após a infusão em uma escala ordinal de OMS	Nenhuma diferença
Baldeón et al., 2022	158	duplo-cego	≥ 5	Não reportado	10d em ambos	placebo	Taxa de sobrevivência antes de 28 dias desde o início do tratamento de transfusão de plasma	Nenhuma diferença
PROTECT, 2022	103	duplo-cego	≥ 5	≥ 1:160	8d em ambos	Placebo	Alta hospitalar e/ou melhora de ≥ 2 pontos na Escala Ordinal da OMS até o dia 28 da inscrição	Nenhuma diferença
COPLA-II, 2022	400	aberto	≥ 5	≥ 1:80	Não reportado	padrão	Melhora clínica medida por uma redução de dois pontos na escala ordinal	Se o PCC foi administrado até 3 dias após a internação, observou-se uma redução significativa na escala ordinal (p=0,04)
Thorlacius-Ussing et al., 2022	144	duplo-cego	≥ 4	Euroimmun ≥5,2	11d no PCC e 10d no controle	placebo	Estado clínico 14 dias após a intervenção avaliado em escala clínica ordinal	Nenhuma diferença
PLACO COVID, 2022	180	cego	≥ 4	≥ 1:80	8d em PCC, 8d no plasma padrão e 9d no tratamento padrão	padrão	Taxa de mortalidade em 30 dias	Nenhuma diferença
Rojas e outros, 2022	101	cego	≥ 4	≥ 1:3200	10d em ambos	padrão	Redução da carga viral e aumento dos títulos de IgG e IgA para SARS-CoV-2	Reduziu o tempo de permanência no hospital, mas não a carga viral, necessidade de UTI, ventilação mecânica ou mortalidade
Gharbharan et al., 2023	416	duplo-cego	1 a 3	≥ 1:160	5d em ambos	placebo	A pontuação mais alta em uma escala ordinal de 5 pontos	O OR para uma pontuação de gravidade da doença melhorada com PCC foi de 0,86 para pacientes com ≤5 dias de sintomas.
Irawan et al., 2023	44	aberto	≥ 4	Não reportado	Não reportado	padrão	Mortalidade em 14 dias	Nenhuma diferença

Conclusão

Ensaio clínico	Nº casos	Tipo	OMS*	Título Anticorpos	Tempo mediano dos sintomas	Controle	Desfecho primário	Resultado
Denkinger et al., 2023	136	aberto	≥ 4	≥ 1:80	7d em ambos	padrão	Melhoria de dois pontos na escala ordinal de sete pontos ou alta hospitalar em vida, o que ocorrer primeiro A diferença no tempo até a resolução de todos os sintomas no dia 14, definida como a ausência de todos os sintomas questionados no dia 14 de acompanhamento	PCC vacinado pode melhorar os resultados da covid-19 em pacientes com câncer.
Baksh et al., 2023	1070	duplo-cego	1 a 3	Não reportado	6d em ambos	Placebo		Nenhuma diferença

Fonte: próprio autor (2023)

*PCC: Plasma convalescente; COVID-19; SRAG: síndrome respiratória aguda grave; RR: Razão de risco; IC: intervalo de confiança; IQR: intervalo interquartil; OR: razão de chances; VM: ventilação mecânica; UTI: unidade de terapia intensiva; PCR: reação em cadeia da polimerase; d: dias; h: horas

ENFRENTAR O DESAFIO DAS VARIANTES VIRAIS: ANTICORPOS MONOCLONAIS VERSUS POLICLONAIS

Como outros vírus, o SARS-CoV-2 é um vírus de RNA com variabilidade antigênica intrínseca que evolui com o tempo. As taxas de mutação, acumuladas ao longo do tempo em seu genoma de ~30.000 bases, são mais lentas do que as encontradas para outros vírus de RNA, devido à capacidade de correção de erros típica da RNA polimerase dependente de RNA (RdRp) de *Nidovirales* (MOELLER et al., 2022). No entanto, substituições, inserções e deleções de aminoácidos podem ocorrer e conferir diferenças fenotípicas importantes a novas linhagens de vírus, principalmente relacionadas à maior transmissibilidade, como tem sido observado desde o final de 2020. A maioria das mutações no genoma do SARS-CoV-2 não tem impacto na função viral, mas certas variantes emergem rapidamente em populações com alta transmissão evidente e acabam tendo implicações clínicas. Estas são consideradas variantes de preocupação (VOCs) (ZHANG; ZHANG; ZHANG, 2022). Dentre outras proteínas, a proteína Spike é um importante sítio de mutações, que pode não só alterar a afinidade da proteína aos receptores celulares, mas também estão

frequentemente relacionadas ao escape de anticorpos eliciados por linhagens virais anteriores, sendo um assunto importante para o desenho de novas vacinas e terapias baseadas em anticorpos (SOUZA et al., 2021). No contexto das variantes emergentes do SARS-CoV-2, o plasma convalescente, que contém anticorpos policlonais, podem oferecer vantagens terapêuticas distintas às terapias de anticorpos monoclonais, as quais precisam ser repetidamente projetadas e combinadas para otimizar a potência entre as variantes emergentes do SARS-CoV-2. Assim, a eficácia provavelmente dependerá da correspondência entre os anticorpos anti-SARS-CoV-2 transfundidos específicos da cepa no plasma do doador e a variante do vírus infectante no receptor. Este foi o caso da variante ômicron (WONG et al., 2022).

CONSIDERAÇÕES FINAIS PARA BENEFÍCIO TERAPÊUTICO MÁXIMO PARA PACIENTES COM COVID-19

Muito progresso foi feito nos últimos meses em relação ao tratamento de covid-19 em pacientes ambulatoriais. No entanto, a distribuição e o acesso a esses novos medicamentos (anticorpos monoclonais ou antivirais aprovados pela *Food and Drug Administration*) não se mostram equitativos, tendo alto custo e muitas vezes sendo inacessíveis em países com poucos recursos (GANDHI; MALANI; DEL RIO, 2022). A busca por um tratamento de baixo custo e de fácil acesso é fundamental, principalmente para países onde a vacinação ainda não atingiu índices elevados.

Já a ocorrência da variante Ômicron, com mutações na proteína Spike, levou à redução da resposta de alguns anticorpos monoclonais (TAKASHITA et al., 2022). Embora os agentes antivirais pareçam permanecer ativos contra o Ômicron, o uso em gestantes permanece um desafio, além da possibilidade de interações medicamentosas. A maior parte dos estudos de novas terapias também foi realizada na era pré-vacinal, deixando a dúvida sobre qual população ainda se enquadraria no tratamento ambulatorial da covid-19.

Nesse contexto, o PCC surge como uma opção de tratamento de baixo custo e de fácil acesso, mesmo para países com poucos recursos. Além disso, a maioria dos estudos mostra o plasma como uma ferramenta segura, com poucos eventos adversos, inclusive para gestantes, crianças, imunossuprimidos e sem

interações medicamentosas. Embora ainda limitados, os dados disponíveis sugerem que os benefícios do PCC estão diretamente relacionados à duração dos sintomas, gravidade e títulos de anticorpos neutralizantes anti-SARS-CoV-2 do plasma transfundido (ALEMANY et al., 2022; KORLEY et al., 2021; LIBSTER et al., 2021; SULLIVAN et al., 2021). O peso da evidência da maioria dos estudos randomizados reunidos aqui mostra fortemente que o plasma convalescente não melhorou a sobrevida ou quaisquer outros resultados clínicos em pacientes hospitalizados com covid-19 moderado a grave (fase IIb e III). Assim, o benefício é mais provável de ocorrer quando administrado o mais cedo possível no curso da doença (no início da Fase I) e a janela de oportunidade provavelmente será até o terceiro dia após o início dos sintomas, diminuindo rapidamente a partir de então (LIBSTER et al., 2021).

Além de identificar corretamente os pacientes que provavelmente se beneficiarão mais com o PCC, a escolha do doador ideal com altos títulos de anticorpos neutralizantes provavelmente será igualmente crítica. Embora os dados de estudos robustos dependentes do título de anticorpos estejam pendentes, o PCC parece precisar conter um certo nível mínimo (ainda desconhecido) de anticorpos neutralizantes policlonais para determinar um efeito antiviral, uma vez que os anticorpos em uma unidade de plasma padrão de 300 ml (a dose terapêutica média usada na maioria dos ensaios clínicos) será aproximadamente dez vezes diluída quando administrada a um ser humano adulto médio. O estudo de Libster et al. (LIBSTER et al., 2021), por exemplo, mostrou um efeito de IgG dose-dependente em infusões de PCC, onde bolsas de plasma com títulos de IgG de 1:3200 ou mais reduziram o risco de doença respiratória grave em 73%. Nesse sentido, populações totalmente imunizadas com vacinas devem ser pesquisadas como importante fonte de doadores de altos títulos.

Referências

ABANI, O. et al. Convalescent plasma in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised controlled, open-label, platform trial. **The Lancet**, v. 397, n. 10289, p. 2049–2059, 29 maio 2021.

AGARWAL, A. et al. Convalescent plasma in the management of moderate covid-19 in adults in India: Open label phase II multicentre randomised controlled trial (PLACID Trial). **The BMJ**, v. 371, 22 out. 2020a.

AGARWAL, A. et al. Convalescent plasma in the management of moderate covid-19 in adults in India: Open label phase II multicentre randomised controlled trial (PLACID Trial). **The BMJ**, v. 371, 22 out. 2020b.

ALEMANY, A. et al. High-titre methylene blue-treated convalescent plasma as an early treatment for outpatients with COVID-19: a randomised, placebo-controlled trial. **The Lancet Respiratory Medicine**, v. 10, n. 3, p. 278–288, mar. 2022.

ALHAZZANI, W. et al. Surviving Sepsis Campaign: Guidelines on the Management of Critically Ill Adults with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). **Critical Care Medicine**, v. 48, n. 6, p. e440–e469, 25 jun. 2020.

ALQAHTANI, M. et al. Randomized controlled trial of convalescent plasma therapy against standard therapy in patients with severe COVID-19 disease. **Scientific Reports**, v. 11, n. 1, dez. 2021.

ALSVED, M. et al. SARS-CoV-2 in Exhaled Aerosol Particles from COVID-19 Cases and Its Association to Household Transmission. **Clinical Infectious Diseases**, v. 75, n. 1, p. e50–e56, 24 ago. 2022.

ALZGHARI, S. K.; ACUÑA, V. S. Supportive Treatment with Tocilizumab for COVID-19: A Systematic Review. **Journal of Clinical Virology**, v. 127, p. 104380, jun. 2020.

AUSTIN, P. C. An Introduction to Propensity Score Methods for Reducing the Effects of Confounding in Observational Studies. **Multivariate Behavioral Research**, v. 46, n. 3, p. 399–424, 31 maio 2011.

AUSTIN, P. C. et al. Applying Propensity Score Methods in Clinical Research in Neurology. **Neurology**, v. 97, n. 18, p. 856–863, 2 nov. 2021.

AVENDAÑO-SOLÁ, C. et al. A multicenter randomized open-label clinical trial for convalescent plasma in patients hospitalized with COVID-19 pneumonia. **Journal of Clinical Investigation**, v. 131, n. 20, 2021.

AYERBE, L. et al. **Azithromycin in patients with COVID-19: A systematic review and meta-analysis.** **Journal of Antimicrobial Chemotherapy** Oxford University Press, , 1 fev. 2022.

BAJPAI, M. et al. Efficacy of convalescent plasma therapy in the patient with COVID-19: a randomised control trial (COPLA-II trial). **BMJ Open**, v. 12, n. 4, p. e055189, 6 abr. 2022.

BAKSH, S. N. et al. Symptom Duration and Resolution With Early Outpatient Treatment of Convalescent Plasma for Coronavirus Disease 2019: A Randomized Trial. **The Journal of Infectious Diseases**, v. 227, n. 11, p. 1266–1273, 29 maio 2023.

BALCELLS, M. E. et al. Early versus deferred anti-SARS-CoV-2 convalescent plasma in patients admitted for COVID-19: A randomized phase II clinical trial. **PLoS Medicine**, v. 18, n. 3, 3 mar. 2021.

BALDEÓN, M. E. et al. Effect of convalescent plasma as complementary treatment in patients with moderate <scp>COVID</scp> -19 infection. **Transfusion Medicine**, v. 32, n. 2, p. 153–161, 9 abr. 2022.

BAR, K. J. et al. A randomized controlled study of convalescent plasma for individuals hospitalized with COVID-19 pneumonia. **Journal of Clinical Investigation**, v. 131, n. 24, 15 dez. 2021.

BÉGIN, P. et al. Convalescent plasma for hospitalized patients with COVID-19: an open-label, randomized controlled trial. **Nature Medicine**, v. 27, n. 11, p. 2012–2024, 9 nov. 2021a.

BÉGIN, P. et al. Convalescent plasma for adults with acute COVID-19 respiratory illness (CONCOR-1): study protocol for an international, multicentre, randomized, open-label trial. **Trials**, v. 22, n. 1, 1 dez. 2021b.

BEIGEL, J. H. et al. Remdesivir for the Treatment of Covid-19 — Final Report. **New England Journal of Medicine**, v. 383, n. 19, p. 1813–1826, 5 nov. 2020.

BENNETT-GUERRERO, E. et al. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Convalescent Plasma Versus Standard Plasma in Coronavirus Disease 2019 Infected Hospitalized Patients in New York: A Double-Blind

Randomized Trial*. **Critical Care Medicine**, v. 49, n. 7, p. 1015–1025, 1 jul. 2021.

BLOCH, E. M. et al. Deployment of convalescent plasma for the prevention and treatment of COVID-19. **Journal of Clinical Investigation**, v. 130, n. 6, p. 2757–2765, 1 jun. 2020.

BOUADMA, L. et al. Severe SARS-CoV-2 infections: practical considerations and management strategy for intensivists. **Intensive Care Medicine**, v. 46, n. 4, p. 579–582, 26 abr. 2020.

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

CASADEVALL, A.; PIROFSKI, L. A. **The convalescent sera option for containing COVID-19**. **Journal of Clinical Investigation** American Society for Clinical Investigation, , 1 abr. 2020.

CASADEVALL, A.; PIROFSKI, L.-A.; JOYNER, M. J. **The Principles of Antibody Therapy for Infectious Diseases with Relevance for COVID-19**. [s.l.: s.n.]. Disponível em: <<https://doi.org/10>>.

CHAKRABORTY, S. et al. Proinflammatory IgG Fc structures in patients with severe COVID-19. **Nature Immunology**, v. 22, n. 1, p. 67–73, 1 jan. 2021.

CHAN, K. H. et al. Detection of SARS Coronavirus in Patients with Suspected SARS. **Emerging Infectious Diseases**, v. 10, n. 2, p. 294–299, fev. 2004.

CHAUHAN, L. et al. A Multicenter, Prospective, Observational, Cohort-Controlled Study of Clinical Outcomes Following Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Convalescent Plasma Therapy in Hospitalized Patients With COVID-19. **Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America**, v. 75, n. 1, p. e466–e472, 1 jul. 2022.

CHAVDA, V. P. et al. Therapeutics to tackle Omicron outbreak. **Immunotherapy**, v. 14, n. 11, p. 833–838, ago. 2022a.

CHAVDA, V. P. et al. Recent review of COVID-19 management: diagnosis, treatment and vaccination. **Pharmacological Reports**, v. 74, n. 6, p. 1120–1148, 10 dez. 2022b.

DE SANTIS, G. C. et al. High-Dose Convalescent Plasma for Treatment of Severe COVID-19. **Emerging Infectious Diseases**, v. 28, n. 3, p. 548–555, 1 mar. 2022.

DENKINGER, C. M. et al. Anti-SARS-CoV-2 antibody-containing plasma improves outcome in patients with hematologic or solid cancer and severe COVID-19: a randomized clinical trial. **Nature Cancer**, 29 dez. 2022.

DEVOS, T. et al. A randomized, multicentre, open-label phase II proof-of-concept trial investigating the clinical efficacy and safety of the addition of convalescent plasma to the standard of care in patients hospitalized with COVID-19: the Donated Antibodies Working against nCoV (DAWn-Plasma) trial. **Trials**, v. 21, n. 1, 27 dez. 2020.

DEVOS, T. et al. Early high antibody titre convalescent plasma for hospitalised COVID-19 patients: DAWn-plasma. **European Respiratory Journal**, v. 59, n. 2, 1 fev. 2022.

ESTCOURT, L. J. et al. **Effect of Convalescent Plasma on Organ Support-Free Days in Critically Ill Patients with COVID-19: A Randomized Clinical Trial**. JAMA - Journal of the American Medical Association. **Anais...**American Medical Association, 2 nov. 2021.

FISH, M. et al. Coronavirus disease 2019 subphenotypes and differential treatment response to convalescent plasma in critically ill adults: secondary analyses of a randomized clinical trial. **Intensive Care Medicine**, 1 nov. 2022.

GANDHI, R. T.; MALANI, P. N.; DEL RIO, C. COVID-19 Therapeutics for Nonhospitalized Patients. **JAMA**, v. 327, n. 7, p. 617, 15 fev. 2022.

GHARBHARAN, A. et al. Effects of potent neutralizing antibodies from convalescent plasma in patients hospitalized for severe SARS-CoV-2 infection. **Nature Communications**, v. 12, n. 1, 1 dez. 2021.

GHARBHARAN, A. et al. Outpatient convalescent plasma therapy for high-risk patients with early COVID-19: a randomized placebo-controlled trial. **Clinical Microbiology and Infection**, v. 29, n. 2, p. 208–214, fev. 2023.

GORBALENYA, A. E. et al. The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. **Nature Microbiology**, v. 5, n. 4, p. 536–544, 2 mar. 2020.

GORDON, D. E. et al. A SARS-CoV-2 protein interaction map reveals targets for drug repurposing. **Nature**, v. 583, n. 7816, p. 459–468, 16 jul. 2020.

GUAN, W. et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. **New England Journal of Medicine**, v. 382, n. 18, p. 1708–1720, 30 abr. 2020a.

GUAN, W. et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. **New England Journal of Medicine**, v. 382, n. 18, p. 1708–1720, 30 abr. 2020b.

HAJJAR, L. A. et al. **Intensive care management of patients with COVID-19: a practical approach**. **Annals of Intensive Care** Springer Science and Business Media Deutschland GmbH, , 1 dez. 2021.

HAMDY SALMAN, O.; AIL MOHAMED, H. S. Efficacy and safety of transfusing plasma from COVID-19 survivors to COVID-19 victims with severe illness. A double-blinded controlled preliminary study. **Egyptian Journal of Anaesthesia**, v. 36, n. 1, p. 264–272, 1 jan. 2020.

HOSPITAL VIRVI RAMOS.

<https://www.virviramos.com.br/institucional/historia/hospital-virvi-ramos>. .

Acesso em: 20 jul. 2023.

HUANG, C. et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. **The Lancet**, v. 395, n. 10223, p. 497–506, fev. 2020.

IBGE. <https://cidades.ibge.gov.br/brasil/rs/caxias-do-sul/panorama>. .

Acesso em: 20 jul. 2023.

JOYNER, M. J. et al. Early safety indicators of COVID-19 convalescent plasma in 5000 patients. **Journal of Clinical Investigation**, v. 130, n. 9, 10 ago. 2020a.

JOYNER, M. J. et al. Safety Update: COVID-19 Convalescent Plasma in 20,000 Hospitalized Patients. **Mayo Clinic Proceedings**, v. 95, n. 9, p. 1888–1897, 1 set. 2020b.

JOYNER, M. J. et al. Early safety indicators of COVID-19 convalescent plasma in 5000 patients. **Journal of Clinical Investigation**, v. 130, n. 9, p. 4791–4797, 1 set. 2020c.

KAMEL, A. M. et al. **Efficacy and safety of azithromycin in Covid-19 patients: A systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials**. **Reviews in Medical Virology** John Wiley and Sons Ltd, , 1 jan. 2022.

KIRENGA, B. et al. Efficacy of convalescent plasma for treatment of COVID-19 in Uganda. **BMJ Open Respiratory Research**, v. 8, n. 1, p. e001017, 9 ago. 2021.

KORLEY, F. K. et al. Early Convalescent Plasma for High-Risk Outpatients with Covid-19. **New England Journal of Medicine**, v. 385, n. 21, p. 1951–1960, 18 nov. 2021.

KÖRPER, S. et al. Results of the CAPSID randomized trial for high-dose convalescent plasma in patients with severe COVID-19. **Journal of Clinical Investigation**, v. 131, n. 20, 2021a.

KÖRPER, S. et al. Results of the CAPSID randomized trial for high-dose convalescent plasma in patients with severe COVID-19. **Journal of Clinical Investigation**, v. 131, n. 20, 15 out. 2021b.

LI, J. et al. Awake prone positioning for non-intubated patients with COVID-19-related acute hypoxaemic respiratory failure: a systematic review and meta-analysis. **The Lancet. Respiratory medicine**, v. 10, n. 6, p. 573–583, 1 jun. 2022.

LI, L. et al. Effect of Convalescent Plasma Therapy on Time to Clinical Improvement in Patients with Severe and Life-threatening COVID-19: A Randomized Clinical Trial. **JAMA - Journal of the American Medical Association**, v. 324, n. 5, p. 460–470, 4 ago. 2020a.

LI, L. et al. Effect of Convalescent Plasma Therapy on Time to Clinical Improvement in Patients with Severe and Life-threatening COVID-19: A Randomized Clinical Trial. **JAMA - Journal of the American Medical Association**, v. 324, n. 5, p. 460–470, 4 ago. 2020b.

LIBSTER, R. et al. Early High-Titer Plasma Therapy to Prevent Severe Covid-19 in Older Adults. **New England Journal of Medicine**, v. 384, n. 7, p. 610–618, 18 fev. 2021.

MADHI, S. A. et al. Population Immunity and Covid-19 Severity with Omicron Variant in South Africa. **New England Journal of Medicine**, v. 386, n. 14, p. 1314–1326, 7 abr. 2022.

MARSHALL, J. C. et al. A minimal common outcome measure set for COVID-19 clinical research. **The Lancet Infectious Diseases**, v. 20, n. 8, p. e192–e197, ago. 2020a.

MARSHALL, J. C. et al. A minimal common outcome measure set for COVID-19 clinical research. **The Lancet Infectious Diseases**, v. 20, n. 8, p. e192–e197, ago. 2020b.

MENICHETTI, F. et al. Effect of High-Titer Convalescent Plasma on Progression to Severe Respiratory Failure or Death in Hospitalized Patients With COVID-19 Pneumonia A Randomized Clinical Trial. **JAMA Network Open**, v. 4, n. 11, 29 nov. 2021.

MOELLER, N. H. et al. Structure and dynamics of SARS-CoV-2 proofreading exoribonuclease ExoN. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 119, n. 9, 14 mar. 2022.

MORENO, R. P. et al. SAPS 3—From evaluation of the patient to evaluation of the intensive care unit. Part 2: Development of a prognostic model for hospital mortality at ICU admission. **Intensive Care Medicine**, v. 31, n. 10, p. 1345–1355, 17 out. 2005.

O'DONNELL, M. R. et al. A randomized double-blind controlled trial of convalescent plasma in adults with severe COVID-19. **Journal of Clinical Investigation**, v. 131, n. 13, 1 jul. 2021.

ORTIGOZA, M. B. et al. Efficacy and Safety of COVID-19 Convalescent Plasma in Hospitalized Patients. **JAMA Internal Medicine**, v. 182, n. 2, p. 115, 1 fev. 2022.

Painel Conass Covid-19. . Acesso em: 25 fev. 2023.

PASCARELLA, G. et al. COVID-19 diagnosis and management: a comprehensive review. **Journal of Internal Medicine**, v. 288, n. 2, p. 192–206, 13 ago. 2020.

RANZANI, O. T. et al. Characterisation of the first 250 000 hospital admissions for COVID-19 in Brazil: a retrospective analysis of nationwide data. **The Lancet Respiratory Medicine**, v. 9, n. 4, p. 407–418, 2021a.

RANZANI, O. T. et al. Characterisation of the first 250 000 hospital admissions for COVID-19 in Brazil: a retrospective analysis of nationwide data. **The Lancet Respiratory Medicine**, v. 9, n. 4, p. 407–418, 1 abr. 2021b.

RANZANI, O. T. et al. Characterisation of the first 250 000 hospital admissions for COVID-19 in Brazil: a retrospective analysis of nationwide data. **The Lancet Respiratory Medicine**, v. 9, n. 4, p. 407–418, 1 abr. 2021c.

RASHEED AM, F. D. H. H. M. M. K. K. A. Y. A. AS. The therapeutic potential of convalescent plasma therapy on treating critically-ill COVID-19 patients residing in respiratory care units in hospitals in Baghdad, Iraq. **Infez Med.** **2020 Sep 1;28(3):357-366.**, [s.d.].

RAY, Y. et al. A phase 2 single center open label randomised control trial for convalescent plasma therapy in patients with severe COVID-19. **Nature Communications**, v. 13, n. 1, p. 383, 19 jan. 2022.

RECOVERY COLLABORATIVE GROUP ET AL. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19. **New England Journal of Medicine**, v. 384, n. 8, p. 693–704, 25 fev. 2021.

ROEVER, L.; DURÃES, A. R. Compreendendo os métodos de escore de propensão na pesquisa clínica. **Rev Soc Bras Clin Med**, v. 17, n. 3, p. 157–62, 2019.

ROJAS, M. et al. Convalescent plasma in Covid-19: Possible mechanisms of action. **Autoimmunity Reviews**, v. 19, n. 7, jul. 2020.

ROJAS, M. et al. Safety and efficacy of convalescent plasma for severe COVID-19: a randomized, single blinded, parallel, controlled clinical study. **BMC Infectious Diseases**, v. 22, n. 1, p. 575, 27 dez. 2022a.

ROJAS, M. et al. Safety and efficacy of convalescent plasma for severe COVID-19: a randomized, single blinded, parallel, controlled clinical study. **BMC Infectious Diseases**, v. 22, n. 1, p. 575, 27 dez. 2022b.

ROMAGNOLI, S. et al. SARS-CoV-2 and COVID-19: From the Bench to the Bedside. **Physiological Reviews**, v. 100, n. 4, p. 1455–1466, 1 out. 2020.

ROOT, H. B. et al. Evaluation of a COVID-19 convalescent plasma program at a U.S. academic medical center. **PloS one**, v. 17, n. 12, p. e0277707, 1 dez. 2022.

SALAZAR, E. et al. Significantly Decreased Mortality in a Large Cohort of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Patients Transfused Early with Convalescent Plasma Containing High-Titer Anti–Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Spike Protein IgG. **The American Journal of Pathology**, v. 191, n. 1, jan. 2021.

SALAZAR, E. et al. **Significantly decreased mortality in a large cohort of COVID-19 patients 1 transfused early with convalescent plasma containing high titer anti-SARS-2 CoV-2 spike protein IgG 3 4.** [s.l: s.n.].

SANDERS, J. M. et al. Pharmacologic Treatments for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). **JAMA**, 13 abr. 2020.

SARAVOLATZ, L. D.; DEPCINSKI, S.; SHARMA, M. Molnupiravir and Nirmatrelvir-Ritonavir: Oral Coronavirus Disease 2019 Antiviral Drugs. **Clinical Infectious Diseases**, v. 76, n. 1, p. 165–171, 6 jan. 2023.

SCHMID, B. et al. Clinical Medicine Awake Prone Positioning, High-Flow Nasal Oxygen and Non-Invasive Ventilation as Non-Invasive Respiratory Strategies in COVID-19 Acute Respiratory Failure: A Systematic Review and Meta-Analysis. **J. Clin. Med**, 2022.

SEKINE, L. et al. Convalescent plasma for COVID-19 in hospitalised patients: An open-label, randomised clinical trial. **European Respiratory Journal**, v. 59, n. 2, 1 fev. 2022.

SELF, W. H. et al. Passive Immunity Trial for Our Nation (PassITON): study protocol for a randomized placebo-control clinical trial evaluating COVID-19 convalescent plasma in hospitalized adults. [s.d.].

SHEN, C. et al. Treatment of 5 Critically Ill Patients With COVID-19 With Convalescent Plasma. **JAMA**, v. 323, n. 16, p. 1582, 28 abr. 2020.

SHI, H. et al. Radiological findings from 81 patients with COVID-19 pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. **The Lancet Infectious Diseases**, v. 20, n. 4, p. 425–434, abr. 2020.

SIDDIQI, H. K.; MEHRA, M. R. COVID-19 illness in native and immunosuppressed states: A clinical–therapeutic staging proposal. **The Journal of Heart and Lung Transplantation**, v. 39, n. 5, p. 405–407, maio 2020.

SIMONOVICH, V. A. et al. A Randomized Trial of Convalescent Plasma in Covid-19 Severe Pneumonia. **New England Journal of Medicine**, v. 384, n. 7, p. 619–629, 18 fev. 2021a.

SIMONOVICH, V. A. et al. A Randomized Trial of Convalescent Plasma in Covid-19 Severe Pneumonia. **New England Journal of Medicine**, v. 384, n. 7, p. 619–629, 18 fev. 2021b.

SOUZA, W. M. et al. Neutralisation of SARS-CoV-2 lineage P.1 by antibodies elicited through natural SARS-CoV-2 infection or vaccination with an inactivated SARS-CoV-2 vaccine: an immunological study. **The Lancet Microbe**, v. 2, n. 10, p. e527–e535, out. 2021.

SULLIVAN, D. J. et al. Randomized Controlled Trial of Early Outpatient COVID-19 Treatment with High-Titer Convalescent Plasma. **medRxiv: the preprint server for health sciences**, 21 dez. 2021.

TAKASHITA, E. et al. Efficacy of Antibodies and Antiviral Drugs against Covid-19 Omicron Variant. **New England Journal of Medicine**, v. 386, n. 10, p. 995–998, 10 mar. 2022.

TAY, M. Z. et al. The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention. **Nature Reviews Immunology**, v. 20, n. 6, p. 363–374, 28 jun. 2020.

TERPOS, E. et al. **Hematological findings and complications of COVID-19. American Journal of Hematology**Wiley-Liss Inc., , 1 jul. 2020.

THORLACIUS-USSING, L. et al. A randomized placebo-controlled trial of convalescent plasma for adults hospitalized with COVID-19 pneumonia. **Scientific Reports**, v. 12, n. 1, p. 16385, 30 set. 2022.

TIBERGHIE, P. et al. Collecting and evaluating convalescent plasma for COVID-19 treatment: why and how? **Vox Sanguinis**, v. 115, n. 6, 3 ago. 2020.

TOBIAN, A. A. R.; COHN, C. S.; SHAZ, B. H. COVID-19 convalescent plasma. **Blood**, v. 140, n. 3, p. 196–207, 21 jul. 2022.

TU, H. et al. Current epidemiological and clinical features of COVID-19; a global perspective from China. **Journal of Infection**, v. 81, n. 1, p. 1–9, jul. 2020.

VAN DEN BERG, K. et al. Convalescent plasma in the treatment of moderate to severe COVID-19 pneumonia: a randomized controlled trial (PROTECT-Patient Trial). **Scientific Reports**, v. 12, n. 1, p. 2552, 15 fev. 2022.

WANG, W. et al. Detection of SARS-CoV-2 in Different Types of Clinical Specimens. **JAMA**, 11 mar. 2020.

WEINREICH, D. M. et al. REGN-COV2, a Neutralizing Antibody Cocktail, in Outpatients with Covid-19. **New England Journal of Medicine**, v. 384, n. 3, p. 238–251, 21 jan. 2021.

WHO. **COVID-19 weekly epidemiological update, edition 124, 6 july 2023.**

WIERSINGA, W. J. et al. **Pathophysiology, Transmission, Diagnosis, and Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review. JAMA - Journal of the American Medical Association**American Medical Association, , 25 ago. 2020.

WONG, M. K. et al. Convergent CDR3 homology amongst Spike-specific antibody responses in convalescent COVID-19 subjects receiving the BNT162b2 vaccine. **Clinical Immunology**, v. 237, p. 108963, abr. 2022.

WU, C. et al. Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. **JAMA Internal Medicine**, v. 180, n. 7, p. 934, 1 jul. 2020.

XIE, J. et al. Critical care crisis and some recommendations during the COVID-19 epidemic in China. **Intensive Care Medicine**, v. 46, n. 5, p. 837–840, 2 maio 2020.

XU, X. et al. Evolution of the novel coronavirus from the ongoing Wuhan outbreak and modeling of its spike protein for risk of human transmission. **Science China Life Sciences**, v. 63, n. 3, p. 457–460, 21 mar. 2020.

YOUNG, B. E. et al. Epidemiologic Features and Clinical Course of Patients Infected With SARS-CoV-2 in Singapore. **JAMA**, v. 323, n. 15, p. 1488, 21 abr. 2020.

ZHANG, Y.; ZHANG, H.; ZHANG, W. SARS-CoV-2 variants, immune escape, and countermeasures. **Frontiers of Medicine**, v. 16, n. 2, p. 196–207, 6 abr. 2022.

ZHOU, C. K. et al. Multi-center matched cohort study of convalescent plasma for hospitalized patients with COVID-19. **PLoS ONE**, v. 17, n. 8 August, 1 ago. 2022.

ZHOU, F. et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. **The Lancet**, v. 395, n. 10229, p. 1054–1062, mar. 2020.

ANEXO A – COMPROVANTE DE SUBMISSÃO

Medicinal Research Reviews



**Considerations for Maximal Efficacy of Convalescent Plasma
Therapy in CoViD-19**

Journal:	<i>Medicinal Research Reviews</i>
Manuscript ID:	MED-22-083
Wiley - Manuscript type:	Mini Review
Date Submitted by the Author:	14-Mar-2022
Complete List of Authors:	Dal Bó, Andrea Gurgel; Serviço de Controle de Infecção Hospitalar do Virvi Ramos Jones, Marcus; PUCRS, Programa de Pós-Graduação em Medicina Pediátrica e Saúde da Criança Friedrich, Frederico; PUCRS, Programa de Pós-Graduação em Medicina Pediátrica e Saúde da Criança Barcelos, Nêmora; UNISINOS, Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva Spilki, Fernando; FEEVALE, Laboratório de Microbiologia Molecular Amorim Filho, Luiz; HEMORIO, Instituto Estadual de Hematologia Arthur de Siqueira Cavalcanti Klamt, Fabio; Federal University of Rio Grande do Sul, Biochemistry
Keywords:	Convalescent plasma therapy, safety & effectiveness, CoViD-19 disease phases, hyper-immune plasma, early disease

SCHOLARONE™
Manuscripts

ARTIGO CIENTÍFICO II

USO DE PLASMA CONVALESCENTE EM PACIENTES CRÍTICOS COM COVID-19: ANÁLISE DE UMA COORTE RETROSPECTIVA PAREADA POR ESCORE DE PROPENSÃO

*Submetido no jornal *Critical Public Health*

RESUMO

Introdução: No início da pandemia, com a ausência de terapias antivirais e imunomoduladoras para pacientes com a forma grave da covid-19, o plasma de convalescente surgiu como uma possibilidade terapêutica. Este estudo avalia o efeito do tratamento com plasma convalescente para covid -19 (PCC) sobre a mortalidade em 30 dias em pacientes críticos com infecção pelo SARS-CoV-2.

Métodos: Este é um estudo de coorte retrospectivo, pareado por escore de propensão de pacientes hospitalizados em Unidade de Terapia Intensiva (UTI) por covid-19 grave que receberam transfusão de PCC mais tratamento padrão, comparados com controles que receberam apenas tratamento padrão. O desfecho primário foi a mortalidade em 30 dias após admissão hospitalar na UTI.

Resultados: Um total de 124 pacientes (62 em cada grupo) foi incluído. A mediana de idade para toda a série foi de 66 anos (IQR: 55-73), e 89 (55,6%) eram homens. A mediana de tempo entre início dos sintomas até o PCC foi de 10 dias (IQR: 8-13 dias). No total, 51 (41,1%) morreram dentro de 30 dias após a internação. Os fatores que apresentaram associação com maior ocorrência de mortalidade em 30 dias na análise multivariada foram idade ≥ 60 anos, doença pulmonar obstrutiva crônica, diabetes mellitus e posição prona. A transfusão de PCC não foi independentemente associada a menor taxa de mortalidade em 30 dias (OR: 0,52, IC 95%: 0,23–1,16; $p = 0,11$) e também não teve impacto sobre a evolução para ventilação mecânica nem no tempo da mesma.

Conclusão: A transfusão de PCC para SARS-CoV-2 em pacientes críticos em UTI não foi associada a uma redução na taxa de mortalidade em 30 dias.

Palavras-chave: plasma convalescente; covid-19; SARS-CoV-2

ABSTRACT

Introduction: With the absence of antiviral and immunomodulatory therapies for patients with severe or life-threatening COVID-19 at the pandemic beginning, convalescent plasma emerged as a therapeutic possibility. This study evaluates the effect of convalescent plasma therapy for COVID-19 (PCC) on 30-day mortality in critically ill patients with SARS-CoV-2 infection.

Methods: This is a cohort, propensity-matched, retrospective study of patients hospitalized in the Intensive Care Unit (ICU) for severe or life-threatening COVID-19 who received PCC transfusion plus standard care, compared with controls who received standard care only. The primary outcome was mortality within 30 days of admission to the ICU.

Results: A total of 124 patients (62 in each group) were included. The median age for the entire series was 66 years (IQR: 55-73), and 89 (55.6%) were men. The time from symptom onset to PCC was 10 days (IQR: 8-13 days). In total, 51 (41.1%) died within 30 days of admission. Age \geq 60 years, chronic obstructive pulmonary disease, diabetes mellitus and prone position were associated with a higher occurrence of 30-day mortality in the multivariate analysis. PCC transfusion was not associated with a reduction in the 30-day mortality rate (OR: 0.52, 95% CI: 0.23–1.16; $p = 0.11$) and had no impact on mechanical ventilation.

Conclusion: PCC transfusion in critically ill ICU patients was not associated with a reduction in the 30-day mortality rate.

Keywords: convalescent plasma; COVID-19; SARS-CoV-2

INTRODUÇÃO

A atual pandemia de covid-19 causada pelo novo coronavírus, conhecido como coronavírus-2 da síndrome respiratória aguda grave (SARS-CoV-2), levou a uma alta morbidade e mortalidade em todo o mundo (RANZANI et al., 2021c). Milhões de casos de covid-19 geraram uma pressão sem precedentes nos sistemas de saúde, muito além da capacidade de absorção dos sistemas de saúde públicos e privados, levando ao colapso no atendimento (WHO, 2023). Nesse sentido, políticas públicas de enfrentamento a pandemia deveriam focar não só no aumento da capacidade de absorção, mas principalmente em ações que buscassem diminuir a livre circulação do vírus e sua infectividade, além do agravamento de casos confirmados.

A ausência de imunidade e o surgimento de novas variantes deixou a população suscetível a novas ondas de infecção por SARS-CoV-2. Pessoas com mais de 60 anos de idade e aqueles com comorbidades estão particularmente em risco (GUAN et al., 2020a).

Considerando-se que em torno de 5% das pessoas acometidas por covid-19 irão evoluir de forma grave, necessitando de cuidados intensivos, os tratamentos eficazes para tais pacientes tornaram-se urgentes (HAJJAR et al., 2021). Na ausência de terapias antivirais e imunomoduladoras, o plasma de indivíduos convalescente para covid-19 (PCC) surgiu no início da pandemia como uma possibilidade terapêutica (ROOT et al., 2022)

Os resultados dos estudos randomizados (ABANI et al., 2021; AGARWAL et al., 2020a; BÉGIN et al., 2021a, 2021b; DEVOS et al., 2022; ESTCOURT et al., 2021; HAMDY SALMAN; AIL MOHAMED, 2020; KÖRPER et al., 2021a; LI et al., 2020b; SEKINE et al., 2022) em pacientes hospitalizados são bastante conflitantes quanto à eficácia do PCC. A terapêutica com plasma convalescente tem se mostrado bastante segura em todos os estudos clínicos já publicados (JOYNER et al., 2020b, 2020c; SALAZAR et al., [s.d.]). Somando-se a este fato a alta mortalidade nos grupos de risco para covid-19, leva-se a considerar que os benefícios do PCC parecem superar os riscos, justificando-se a implementação desta forma de terapia como uma opção mais economicamente acessível, sobretudo em países com recursos limitados, onde o acesso a terapias antivirais e anticorpos monoclonais é mais difícil 19.

O presente estudo tem por objetivo avaliar se a terapia com plasma convalescente teve impacto na redução da mortalidade em 30 dias nos pacientes com covid-19 internados nas unidades de terapia intensiva (UTIs) do Hospital Virvi Ramos em Caxias do Sul (cidade com aproximadamente 500.000 habitantes, localizada no Sul do Brasil), de maio de 2020 a fevereiro de 2021.

MÉTODOS

Este é um estudo de coorte, pareado por escore de propensão e retrospectivo, que comparou pacientes hospitalizados em UTI de um único centro (Hospital Virvi Ramos, hospital terciário com 191 leitos, sendo 43 de UTI) e diagnosticados com covid-19 que receberam transfusão de PCC mais tratamento padrão, com controles que receberam apenas tratamento padrão.

Participantes

Todos os pacientes incluídos tinham idade ≥ 18 anos com síndrome respiratória aguda grave por SARS-CoV-2 (SRAG) confirmada laboratorialmente e estavam hospitalizados nas UTIs do Hospital Virvi Ramos em Caxias do Sul, Sul do Brasil, de maio de 2020 a fevereiro de 2021. Para inclusão, todos os pacientes também apresentavam COVID-19 grave ou com risco de óbito pelos critérios definidos pela *Food and Drug Administration (FDA)* dos Estados Unidos: covid-19 grave foi definido como desconforto respiratório (≥ 30 respirações/min; em estado de repouso, saturação de oxigênio de 93% ou menos em ar ambiente; ou pressão arterial parcial de oxigênio (PaO₂)/fração inspirada de oxigênio (FIO₂) de 300 ou menos. A covid-19 com risco de óbito foi definido como insuficiência respiratória que requer ventilação mecânica, choque ou falência de outro órgão (além do pulmão) que requer monitoramento em UTI (LI et al., 2020b; SIMONOVICH et al., 2021b).

Todos os pacientes incluídos foram abordados para transfusão de PCC, exceto: gestantes, pacientes com infecção recente por covid-19 em recuperação; pacientes em cuidados paliativos; com histórico de alergia a componente de plasma; ou com outra contraindicação à transfusão de plasma. Uma revisão retrospectiva dos pacientes foi realizada de modo a selecionar os pacientes que receberam PCC após a admissão hospitalar, que foram considerados como

casos. Pacientes com covid-19 não transfundidos com PCC e admitidos durante o mesmo período foram recuperados como controles.

O diagnóstico de covid-19 foi baseado em critérios clínicos de SRAG e reação em cadeia da polimerase-transcriptase reversa (RT-PCR) positiva para SARS-CoV-2. Para os pacientes do estudo, os seguintes dados foram coletados à admissão na UTI: idade, sexo, índice de massa corporal (IMC), presença de comorbidades, níveis séricos de creatinina, ureia, transaminases, leucócitos, linfócitos, plaquetas, proteína C reativa, D-dímero, tempo de internação na UTI, tempo em ventilação mecânica.

Procedimento

O paciente transfundido recebeu um volume de 250 ml de plasma convalescente. Possíveis reações durante a administração foram avaliadas e acompanhadas, como reações transfusionais alérgicas, sobrecarga circulatória (TACO), lesão pulmonar aguda induzida pela transfusão (TRALI) e aumento da reação inflamatória mediada por anticorpos (Antibody- Dependent Enhancement, ou ADE).

O PCC foi coletado de doadores que tiveram covid-19 confirmada por RT-PCR, que se recuperaram a mais de 28 dias e que testaram positivo para anticorpos IgG contra SARS-CoV-2 em título estimado através da técnica de diluição salina e mensuração com o kit de testagem de anticorpos marca Wondfo. Apenas homens não transfundidos foram elegíveis como doadores para minimizar o risco de lesão pulmonar relacionada à transfusão (TRALI). As qualificações adicionais dos doadores incluíam acesso venoso adequado através de veias periféricas e todos os requisitos técnicos e regulatórios definidos pela Resolução da Diretoria Colegiada da Anvisa – RDC 34, de 11 de junho de 2014 e Portaria de Consolidação nº5, de 28 de setembro de 2017 para plasma fresco congelado (PFC) e/ou plasma fresco congelado dentro de 24 (vinte e quatro) horas (PFC24). Doações de plasma de 500 ml coletadas por aférese foram esgotadas de leucócitos por filtração, reduzidas com azul de metileno pelo método Macopharma, divididas em duas unidades iguais de 250 ml e armazenadas congeladas abaixo de -30°C até a utilização.

Todos os pacientes receberam duas unidades consecutivas de 250 ml de PCC compatível com ABO do mesmo doador. Os pacientes foram monitorados

quanto aos sinais vitais e estado clínico antes, durante e após a transfusão para detectar qualquer evento adverso relacionado à transfusão.

Desfecho

O objetivo primário foi avaliar a mortalidade em 30 dias nos pacientes com covid-19 que receberam PCC internados nas UTIs a partir da admissão, sendo os secundários avaliar se o PCC reduziu a indicação e o tempo de ventilação mecânica.

Considerações éticas

O estudo foi realizado de acordo com a Resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde que regulamenta pesquisas com seres humanos. Foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade da Serra Gaúcha através da Plataforma Brasil e pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP). O consentimento informado oral (para evitar o manuseio do papel) foi obtido de todos os pacientes ou de familiar responsável. O consentimento por escrito testemunhado foi documentado no prontuário médico e a permissão por escrito do paciente foi obtida posteriormente, quando possível, ou de um familiar responsável (suplemento 1). Obteve-se uma dispensa de aprovação da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) devido à classificação do PCC como hemoderivado.

ANÁLISE ESTATÍSTICA

A análise descritiva foi realizada para toda a amostra, e separadamente para os pacientes que fizeram ou não o uso de plasma. Nessa análise, os casos de óbito foram contabilizados apenas para pacientes que faleceram em até 30 dias após a data de internação.

Para analisar a relação entre uma variável categórica e o óbito, ventilação mecânica e tempo de ventilação mecânica, foi realizada a análise descritiva de cada variável, bem como uma análise inferencial, aplicando o Teste Exato de Fisher. Após aplicação do teste de normalidade de Shapiro-Wilk, foi realizado o teste de Mann-Whitney para as variáveis sem distribuição normal e o teste t de student para aquelas com distribuição normal.

Para a análise de sobrevivência, as curvas de Kaplan-Meier foram criadas para estimar os tempos médios de sobrevivência. O modelo de risco proporcional de Cox foi usado para determinar as taxas de risco de tempo para evento. O teste de log-rank foi utilizado para comparar as curvas de sobrevida. O tempo de censura foi definido como tempo até o resultado, alta hospitalar ou óbitos em 30 dias, o que ocorreu primeiro.

O escore de propensão foi utilizado para pareamento de casos e controles a fim de estimar-se o efeito médio do tratamento associado ao plasma convalescente. A correspondência foi realizada por vizinho mais próximo como uma razão 1:1. Os controles foram pareados por sexo, idade e comorbidades prévias à admissão (hipertensão arterial sistêmica, diabetes mellitus, obesidade com índice de massa corporal (IMC) ≥ 30 , doença pulmonar obstrutiva crônica, imunossupressão, doença renal crônica e doença cardiovascular), uso de azitromicina e posição prona.

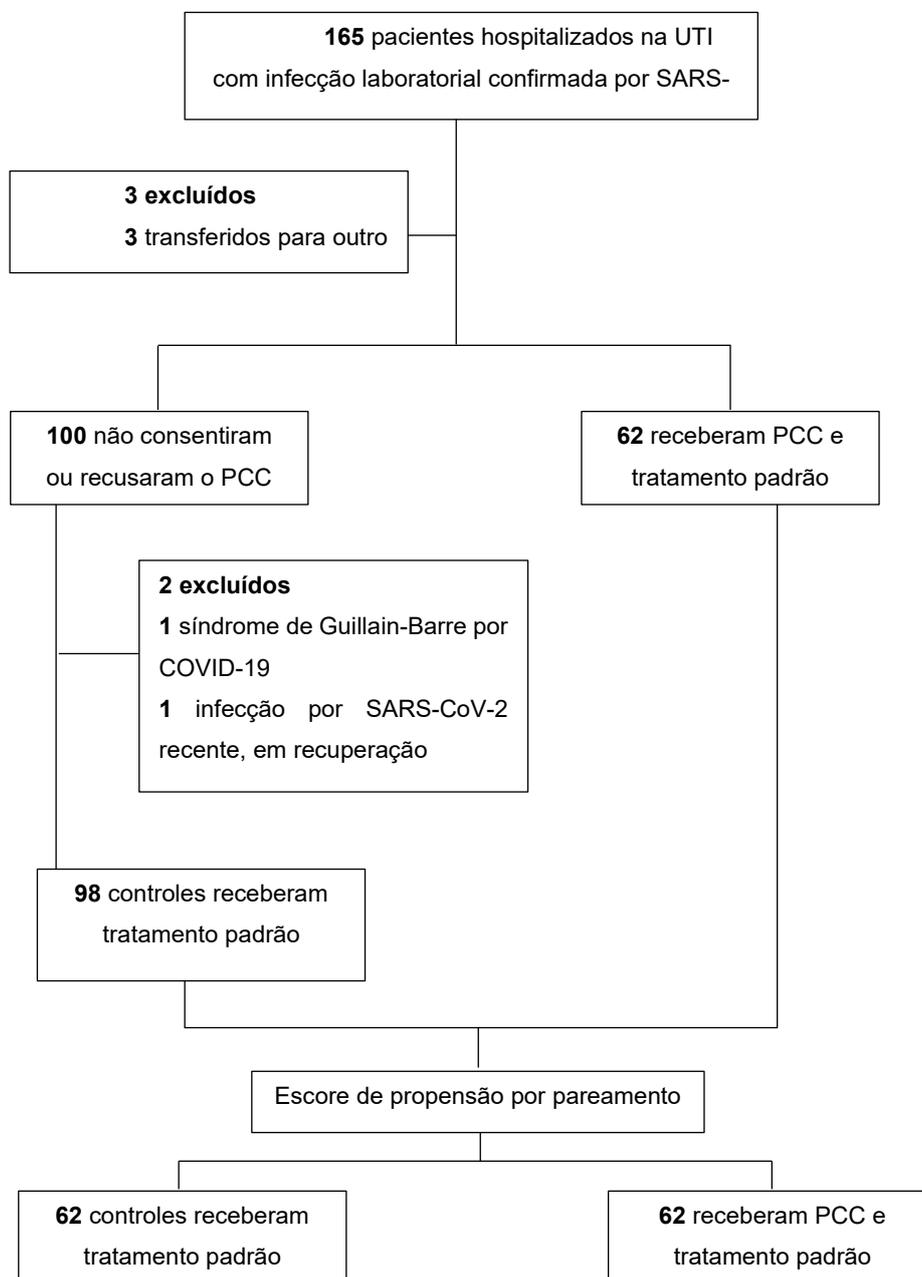
Através da regressão logística, avaliou-se a associação entre as variáveis basais e a mortalidade em 30 dias nos 124 pacientes após pareamento por meio do cálculo do odds ratio (OR) e do intervalo de confiança (IC) de 95%. Aquelas variáveis com valor de $p \leq 0,5$ foram submetidas à regressão logística condicional, multivariada através do método *stepwise* de seleção de variáveis baseados no Critério de Informação de Akaike (AIC) a fim de encontrar um conjunto de variáveis que estão associadas ao óbito. A variável plasma foi fixada e depois selecionadas quais variáveis, em conjunto com plasma, melhor explicariam o óbito. Todas as análises e gráficos foram realizados utilizando o software R, e, para o escore de propensão, o pacote *MatchIt* do mesmo software.

RESULTADOS

Após uma revisão retrospectiva do banco de dados foram selecionados 165 pacientes com SRAG por covid-19 internados nos leitos de UTI do hospital Virvi Ramos de maio de 2020 a fevereiro de 2021, dos quais 62 receberam PCC após a admissão hospitalar. 103 pacientes com covid-19 não transfundidos com PCC e admitidos durante o mesmo período foram recuperados como controles, sendo cinco excluídos: três por transferência para outro hospital, um por infecção por covid-19 recente em recuperação, e um por síndrome de Guillain-Barre

associada a covid-19 (o que contraindicaria o uso do PCC), restando um total de 98 controles (Figura 1).

Figura 1 - Pacientes selecionados e pareados por escore de propensão



*UTI, Unidade de terapia intensiva; PCC, plasma convalescente de covid-19

A mediana de idade para toda a série foi de 66 anos (IQR: 55-73), e 89 (55,6%) eram homens. As Tabelas 1 e 2 resumem as características da linha de base para os pacientes que receberam o PCC e os controles, antes e após pareamento.

Tabela 1 - Características sócio-demográficas e laboratoriais de todos os pacientes com diagnóstico de covid-19 à admissão na UTI após pareamento por escore de propensão

Variáveis	Pacientes não tratados com PCC (N=62)	Pacientes tratados com PCC (N=62)	Valor de p	IC 95%
Idade, média, DP*, anos	62,4 ± 12,9	60,6 ± 15	0,48	59 a 63,9
Sexo masculino, N (%)	33 (53,2)	33 (53,2)	1,00	0,44 a 0,62
Sexo feminino, N (%)	29 (46,8)	29 (46,8)		
Hipertensão Arterial Sistêmica, N (%)			0,85	0,61 a 0,77
Sim	44 (71)	42 (67,7)		
Não	18 (29)	20 (32,3)		
Diabetes Mellitus, N (%)			0,71	0,26 a 0,43
Sim	23 (37,1)	20 (32,3)		
Não	39 (62,9)	42 (67,7)		
Obesidade (IMC* ≥ 30), N (%)			1,00	0,30 a 0,47
Sim	24 (38,7)	24 (38,7)		
Não	38 (61,3)	38 (61,3)		
DPOC*, N (%)			1,00	0,12 a 0,25
Sim	11 (17,7)	12 (19,4)		
Não	51 (82,3)	50 (80,6)		
Doença cardiovascular, N (%)			0,60	0,08 a 0,20
Sim	10 (16,1)	7 (11,3)		
Não	52 (83,9)	55 (88,7)		
Doença renal crônica, N (%)			1,00	0,00 a 0,06
Sim	2 (3,2)	2 (3,2)		
Não	60 (96,8)	60 (96,8)		
Imunossupressão, N (%)			1,00	1 a 2
Sim	2 (3,2)	1 (1,6)		
Não	60 (96,8)	61 (98,4)		
Contagem de leucócitos, mediana, (IQR), células/ mm ³	9085 (6592-13100)	8700 (5600-12900)	0,41	9319 a 11334

Conclusão

Variáveis	Pacientes não tratados com PCC (N=62)	Pacientes tratados com PCC (N=62)	Valor de p	IC 95%
Contagem de linfócitos, mediana, (IQR), células/ mm ³	971 (639-1346)	746 (557-1085)	0,04	1091 a 1376
Contagem de neutrófilos, mediana, (IQR), células/ mm ³	7051 (4729-9766)	6920 (4104-9726)	0,68	7062 a 8747
Contagem de plaquetas, mediana, (IQR), células/ mm ³	219000 (164250-250250)	254000 (180000-334000)	0,02	264839 a 298251
ALT, mediana, (IQR), U/L	44 (31-72)	44 (28-63)	0,56	50 a 65
AST, mediana, (IQR), U/L	49 (35-66)	40 (25-54)	0,04	47 a 63
D-dímero, mediana, (IQR), ng/mL	897 (625-1643)	1070 (558-2170)	0,50	1175 a 1598
Creatinina, mediana, (IQR), mg/dL	1,00 (0,8-1,7)	0,8 (0,7-1,5)	0,10	1,18 a 1,42
Ureia, mediana, (IQR), mg/dL	46 (35-65)	44,5 (33-61)	0,74	48 a 58
Proteína C reativa, mediana, (IQR), mg/dL	10,3 (6,2-14,9)	10,6 (6,8-15,8)	0,95	10,2 a 12,8

Fonte: próprio autor, 2023

* ALT: alanina transaminase; ASP: aspartato transaminase; DP: desvio padrão; DPOC: Doença pulmonar obstrutiva crônica; IQR: intervalo interquartil; PCC, plasma convalescente de covid-19; IC 95%, intervalo de confiança de 95% da diferença da mediana dos grupos

Tabela 2 - Características clínicas e de tratamento de todos os pacientes com diagnóstico de covid-19 à admissão na UTI após pareamento por escore de propensão

Variáveis	Pacientes não tratados com PCC (N=62)	Pacientes tratados com PCC (N=62)	Valor de p	IC 95%
Temperatura $\geq 37,5^\circ$ C, N (%)				
Sim	41 (68,3)	30 (48,4)	0,03	0,49 a 0,66
Não	19 (31,7)	32 (51,6)		
Frequência respiratória ≥ 30 rpm, N (%)				
Sim	18 (30)	15 (24,2)	0,54	0,19 a 0,34
Não	42 (70)	47 (75,8)		
Pressão arterial sistólica ≥ 140 mmHg, N (%)				
Sim	45 (75)	47 (75,8)	1,00	0,66 a 0,82
Não	15 (25)	15 (24,2)		
Frequência cardíaca ≥ 100 bpm, N (%)				
Sim	44 (73,3)	24 (38,7)	<0,001	0,46 a 0,64
Não	16 (26,7)	38 (61,3)		

Conclusão

Variáveis	Pacientes não tratados com PCC (N=62)	Pacientes tratados com PCC (N=62)	Valor de p	IC 95%
Saturação de oxigênio \leq 93% em ar ambiente, N (%)				
Sim	61 (100)	60 (96,8)	0,50	0,95 a 1,00
Não	0 (0)	2 (3,2)		
PaO ₂ /FiO ₂ \leq 300, N (%)				
Sim	51 (83,6)	52 (86,7)	0,80	0,76 a 0,90
Não	10 (16,4)	8 (13,3)		
Paciente grave, N (%)				
Sim	14 (22,6)	19 (30,6)	0,42	0,19 a 0,34
Não	48 (77,4)	43 (69,4)		
Paciente com risco de óbito, N (%)				
Sim	48 (77,4)	43 (69,4)	0,42	0,66 a 0,81
Não	14 (22,6)	19 (30,6)		
Diálise, N (%)				
Sim	15 (24,2)	12 (19,4)	0,66	0,15 a 0,29
Não	47 (75,8)	50 (80,6)		
Corticoide, N (%)				
Sim	62 (100)	62 (100)	1,00	0,99 a 1,00
Não	0 (0)	0 (0)		
Heparina, N (%)				
Sim	62 (100)	62 (100)	1,00	0,99 a 1,00
Não	0 (0)	0 (0)		
Azitromicina, N (%)				
Sim	55 (88,7)	62 (100)	0,01	0,90 a 0,98
Não	7 (11,3)	0 (0)		
Posição prona, N (%)				
Sim	42 (67,7)	30 (48,4)	0,04	0,49 a 0,67
Não	20 (32,3)	32 (51,6)		
Ventilação mecânica, N (%)				
Sim	48 (77,4)	43 (69,4)	0,42	0,66 a 0,81
Não	14 (22,6)	19 (30,6)		

Fonte: próprio autor (2023)

* IC 95%, intervalo de confiança de 95% da diferença da mediana dos grupos

Amostra não pareada

Na amostra não pareada, os receptores de PCC eram ligeiramente mais jovens do que os pacientes controles (média: 61 e 66 anos, respectivamente, $p=0,01$), não havendo diferenças quanto às comorbidades. Os pacientes do grupo de plasma convalescente apresentaram mediana de plaquetas acima dos que

não transfundiram (254.000 e 214.000 células/mm³, respectivamente, $p = 0,01$), embora todos os valores de plaquetas tenham sido acima de 140.000 células/mm³, em ambos os grupos.

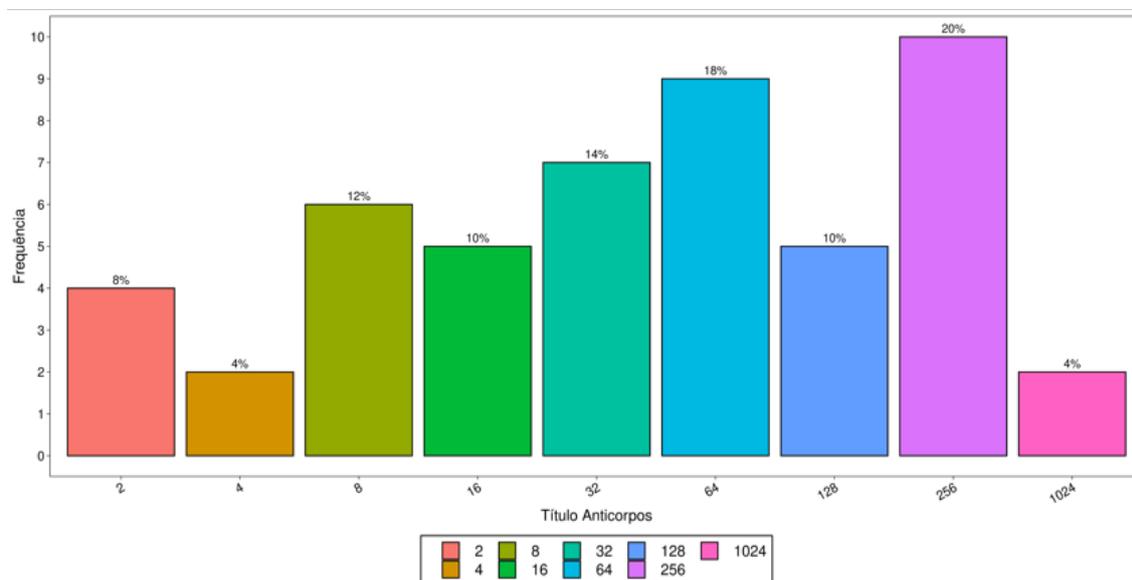
Os pacientes no grupo de plasma convalescente também eram menos propensos a apresentarem febre (30 e 60 pacientes com temperatura $\geq 37,5^{\circ}\text{C}$ respectivamente, $p = 0,04$), bem como tinha menor frequência cardíaca (24 e 64 pacientes com frequência cardíaca ≥ 100 batimentos por minuto, respectivamente, $p = 0,00$). Entretanto, quando os demais critérios foram analisados em conjunto nas definições de paciente com covid-19 grave e em risco de óbito, não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos de tratamento e controle.

Todos os pacientes, dos dois grupos, foram tratados com corticosteroides e heparina profilática ou para tratamento, em algum momento da internação. Nenhum paciente do presente estudo recebeu quaisquer antivirais, tocilizumabe ou anticorpos monoclonais para tratamento de covid-19 em ambos os grupos. 149 (93,1%) pacientes no total receberam azitromicina, sendo 87 (88,8%) no grupo sem PCC e 62 (100%) com PCC ($p = 0,01$).

No total, 71 (44,4%) dos 160 pacientes morreram dentro de 30 dias após à admissão hospitalar. A taxa bruta de mortalidade em 30 dias foi significativamente menor no grupo PCC do que no grupo controle (32,3% vs. 67,7%, $p = 0,02$). Necessitaram de ventilação mecânica 120 pacientes (75%), sendo 77 (78,6%) no grupo sem plasma e 43 (69,4%) entre os que receberam PCC ($p = 0,19$). A mediana de tempo de internação para sobreviventes foi de 18 dias (IQR: 11–37).

Cinquenta dos sessenta e dois pacientes que foram transfundidos com PCC tiveram os títulos de anticorpos dosados, variando de 1:4 a 1:1024, e apenas 12 (24%) tinham títulos maiores ou iguais a 1:256 (Figura 2). Entretanto, devido ao baixo número de pacientes incluídos, não foi possível realizar a análise do impacto dos títulos de anticorpos sobre a mortalidade em 30 dias. Da mesma forma, quando associamos os títulos de anticorpos igual ou acima de 1:256 e transfusão do plasma em até 10 dias do início dos sintomas, apenas cinco pacientes se enquadraram nessa categoria, não permitindo uma análise sobre o impacto na mortalidade em 30 dias. Nenhum paciente apresentou evento adverso relacionado ao PCC.

Figura 2 - Títulos de anticorpos nas bolsas de plasma convalescente de covid-19 transfundidas nos pacientes críticos com covid-19 confirmada



Fonte: próprio autor (2023)

Amostra pareada

O pareamento por escore de propensão permitiu um equilíbrio nas características sócio-demográficas e quanto à presença de comorbidades que poderiam ter influenciado na decisão sobre o uso de PCC. Já nas características laboratoriais, os receptores de PCC apresentavam menor contagem de linfócitos (746 e 971 células/mm³, respectivamente, $p = 0,04$) e maior de plaquetas que os pacientes do grupo controle (254.000 e 219.000 células/mm³, $p = 0,02$, respectivamente), bem como menor valor de aspartato transaminase (AST) (40 e 49 U/L, respectivamente, $p = 0,04$) (Tabela 1).

Pode-se observar que os pacientes que receberam tratamento padrão tinham mais febre em relação aos que receberam plasma (30 e 41 pacientes com temperatura $\geq 37,5^{\circ}\text{C}$ respectivamente, $p = 0,03$) e maior frequência cardíaca à admissão na UTI (24 e 44 pacientes com frequência cardíaca ≥ 100 batimento por minuto, respectivamente, $p = <0,001$). Quando avaliamos as características em conjunto na definição de pacientes graves e em risco de óbito, não houve diferença significativa. Todos os pacientes em ambos os grupos usaram corticosteroides e heparina em algum momento da internação e 117 (94,4%)

usaram azitromicina (62 no grupo do plasma e 55 no controle, $p = 0,01$). Os pacientes receptores de PCC utilizaram menos frequentemente a posição prona do que aqueles do grupo controle (30 e 42 pacientes, respectivamente, $p = 0,04$) (Tabela 2).

A mediana em dias do início dos sintomas até a administração do PCC foi de 10 dias (Intervalo interquartil de 8 a 13 dias) e a mediana a admissão na UTI e a transfusão do plasma foi de 2 dias (intervalo interquartil de 0 a 3 dias). Portanto, a aplicação do PCC foi realizada de forma precoce na maior parte dos pacientes. Os pacientes do grupo de tratamento com PCC tiveram uma mediana de permanência hospitalar de 16,5 dias, e a do grupo com tratamento padrão, de 17 dias. Da mesma forma, a mediana de permanência na UTI foi de 12 dias para ambos os grupos.

No total, 51 (41,1%) dos 124 pacientes pareados morreram dentro de 30 dias após a internação. Os fatores que apresentaram associação com maior ocorrência de mortalidade em 30 dias na análise multivariada foram idade ≥ 60 anos, doença pulmonar obstrutiva crônica, diabetes mellitus e posição prona (Tabela 3). Após o ajuste para os fatores prognósticos por escore de propensão, a transfusão de PCC não foi independentemente associada a menor ocorrência de mortalidade em 30 dias (OR: 0,52, IC 95%: 0,23–1,16; $p = 0,11$). O PCC também não teve impacto sobre a ventilação mecânica nem no tempo da mesma (Tabela 4). Na análise de sobrevida, observou-se que a curva do grupo com uso de plasma está levemente acima da curva do grupo sem uso, o que significa uma sobrevivência maior dentre os pacientes que fizeram uso do plasma. Entretanto, de acordo com o Teste Log-rank, essa diferença observada na amostra não foi estatisticamente significativa ($p = 0.33$) (Figura 3).

Tabela 3 - Características presentes à admissão na UTI independentemente associadas ao aumento da ocorrência de mortalidade em 30 dias na amostra com escore de propensão

Variável	valor de p	Razão de Chances*	Limite inferior	Limite Superior
Idade ≥ 60 anos	0,001	1,05	1,02	1,08
Sexo masculino	0,67	0,86	0,57	2,39

Variável	valor de p	Razão de Chances*	Conclusão	
			Limite inferior	Limite Superior
DPOC**	0,04	2,69	1,07	7,04
HAS***	0,03	2,55	1,13	6,12
Diabetes Mellitus	0,04	2,18	1,03	4,67
Obesidade	0,78	0,90	0,43	1,88
Doença cardiovascular	0,29	1,74	0,62	4,98
Doença cerebrovascular	0,60	1,47	0,33	6,49
Doença renal crônica	0,99	24.309.560,4	0,00	---
Doença hepática crônica	0,78	0,71	0,03	7,61
Neoplasia	0,96	0,95	0,12	5,95
Imunodeficiência	0,38	2,94	0,27	64,26
Posição prona	0,11	1,84	0,89	3,92
Diálise	0,09	2,12	0,90	5,11
Título de anticorpos > 256	0,59	0,69	0,39	6,23

Fonte: próprio autor (2023)

*Intervalo de confiança de 95%; ** DPOC, doença pulmonar obstrutiva crônica; ***HAS, hipertensão arterial sistêmica

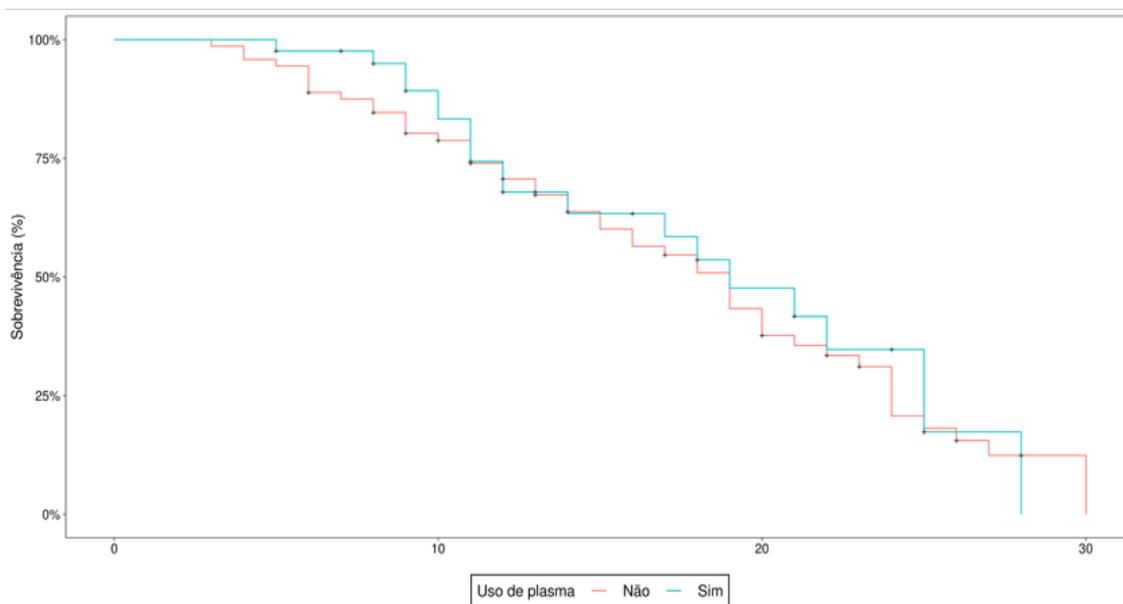
Tabela 4 - Desfechos primário e secundário associados à transfusão com plasma convalescente na amostra pareada por escore de propensão

Variável	valor de p	Razão de Chances*	Limite inferior	Limite Superior
Mortalidade em 30 dias	0,11	0,52	0,23	1,16
Ventilação mecânica	0,15	0,54	0,23	1,23
Tempo de ventilação mecânica	0,89	0,99	0,97	1,02

Fonte: próprio autor (2023)

*Intervalo de confiança de 95%

Figura 3 - Curva de Kaplan-Meier da variável mortalidade até 30 dias segundo uso de plasma convalescentes de covid-19



Fonte: próprio autor (2023)

DISCUSSÃO

Neste estudo com pareamento por escore de propensão, a transfusão de PCC para SARS-CoV-2 em pacientes críticos em UTI não foi associada a uma redução na taxa de mortalidade em 30 dias, bem como não teve impacto na indicação de ventilação mecânica e no tempo desta. Houve uma tendência na redução da ocorrência de mortalidade, mas sem significância estatística.

Fatores associados ao aumento da ocorrência de mortalidade em nossos pacientes foram semelhantes aos encontrados em estudos anteriores (GUAN et al., 2020a; RANZANI et al., 2021c), incluindo idade avançada, doença pulmonar obstrutiva crônica e diabetes mellitus. Além disso, um terço dos indivíduos incluídos necessitaram de hemodiálise e mais da metade teve indicação de ventilação mecânica e de posição prona, mostrando a gravidade da covid-19 nestes pacientes. Quando os pacientes foram avaliados quanto à covid-19 grave

ou risco de óbito, não houve diferença entre os grupos. Não houve também diferença quanto ao tempo de permanência hospitalar e na UTI.

Do ponto de vista laboratorial, todos os pacientes apresentavam linfopenia, apesar do grupo com plasma ter valores de linfócitos mais baixos, o que pode estar relacionado a um pior prognóstico (TERPOS et al., 2020; WIERSINGA et al., 2020). Os pacientes do grupo que recebeu PCC tinham uma mediana de contagem de plaquetas superior ao grupo controle, mas todos, de ambos os grupos, apresentavam contagem de plaquetas superior a 140.000 células/mm³, o que do ponto de vista clínico não representa maior gravidade. Da mesma forma pode ser interpretado o menor valor da mediana de AST no grupo com PCC, uma vez que nenhum paciente dos dois grupos mostrou valores acima de 5 vezes o basal.

Os pacientes que foram transfundidos com plasma receberam mais azitromicina e utilizaram menos a posição prona que aqueles do grupo controle. Entretanto, revisões sistemáticas com metanálise recentes mostram que a azitromicina não apresenta impacto na taxa de mortalidade de pacientes com covid-19 (AYERBE et al., 2022; KAMEL et al., 2022), enquanto com relação à posição prona, existem controvérsias sobre o seu impacto na mortalidade nestes pacientes (LI et al., 2022; SCHMID et al., 2022).

A ausência de resposta na taxa de mortalidade em 30 dias do nosso estudo foi comparável aos números relatados na maioria dos estudos anteriores sobre PCC em pacientes críticos, tanto observacionais quanto randomizados (ABANI et al., 2021; CHAUHAN et al., 2022; DEVOS et al., 2022; KÖRPER et al., 2021a; LI et al., 2020b; SIMONOVICH et al., 2021b; ZHOU et al., 2022). Em dois estudos randomizados brasileiros (DE SANTIS et al., 2022; SEKINE et al., 2022) em pacientes hospitalizados com covid-19 grave, também não foi observado impacto na taxa de mortalidade em 30 dias, mesmo utilizando altas doses de PCC e início precoce da transfusão. Esses estudos também não mostraram redução na ventilação mecânica, no tempo de ventilação e na permanência hospitalar.

Uma subanálise do estudo REMAP-CAP (FISH et al., 2022) do Reino Unido sugere um benefício do PCC de altos títulos em pacientes críticos de acordo com a sua classificação por marcadores inflamatórios e presença de anticorpos para SARS-CoV-2. O estudo dividiu 1239 pacientes críticos com covid-19 que

apresentavam características clínicas semelhantes em três subfenótipos e analisou o impacto do uso do plasma convalescente sobre dias livres de suporte e sobre a mortalidade em 21 dias. Os pacientes soronegativos para anticorpos contra SARS-CoV-2 e com o subfenótipo-1, com um estado imunológico desregulado com biomarcadores heterogêneos e fortemente associados a covid-19 grave, tiveram um benefício para dias livres de suporte e mortalidade em 21 dias, sugerindo que esse perfil de paciente crítico teria indicação para o uso de plasma convalescente de altos títulos.

Ainda na subanálise do REMAP-CAP (FISH et al., 2022) os subfenótipos 2 e 3 com maior resposta inflamatória e que receberam PCC tiveram maior ocorrência de mortalidade em 21 dias. Assim, os autores levantaram a hipótese de que os anticorpos de baixa afinidade presentes no plasma do doador ou formados em receptores após a administração de plasma convalescente podem ativar vias pró-inflamatórias piorando os resultados nos pacientes com os subfenótipos 2 e 3 (CHAKRABORTY et al., 2021).

Em nosso estudo, apesar dos pacientes terem sido transfundidos com PCC precocemente, apenas um quarto recebeu plasma com títulos de anticorpos acima de 1:256. Assim, não foi possível avaliar a correspondência dos nossos resultados com os estudos clínicos que indicam uma melhor eficácia do PCC com anticorpos neutralizantes de altos títulos para SARS-CoV-2 quando transfundidos no início do curso de covid-19 (LIBSTER et al., 2021; SULLIVAN et al., 2021). Tais estudos sugerem um papel do plasma mais precoce e a nível ambulatorial, levando a um bloqueio da replicação do SARS-CoV-2 e da consequente resposta inflamatória descontrolada que define a doença grave (CASADEVALL; PIROFSKI; JOYNER, 2021; WEINREICH et al., 2021).

Dentre outras limitações do estudo, deve-se citar o desenho observacional e aberto, o que não permitiu análise de outras intervenções médicas, como dosagem de corticoide. Apesar do uso de escore de propensão com pareamento, não foi possível estabelecer uma associação causal. Como o estudo foi realizado em um único centro, o tamanho da amostra foi pequeno, o que também pode ter implicações no resultado que mostrou uma tendência na redução da ocorrência de mortalidade, mas que não foi estatisticamente significativa.

Os achados deste estudo indicaram que o plasma convalescente para covid-19 não foi efetivo em reduzir a ocorrência de mortalidade em 30 dias após a

admissão na UTI, bem como em evitar a ventilação mecânica ou diminuir o tempo desta. Ensaio clínico randomizado têm demonstrado que o plasma convalescente teria um lugar quando utilizado precocemente, com ideal de até 3 dias do início dos sintomas e com altos títulos de anticorpos no plasma doado.

Por ser de menor custo, o PCC pode ser uma grande ferramenta para países com poucos recursos em pacientes idosos ou imunossuprimidos de forma precoce e a nível ambulatorial, onde o uso de anticorpos monoclonais ou antivirais para covid-19 ainda apresentam um acesso restrito. O aprendizado retirado do uso do plasma durante a pandemia de covid-19 pode ser útil para novas epidemias, bem como ser cogitado o seu uso em doenças negligenciadas, para as quais não estão disponíveis agentes terapêuticos.

REFERÊNCIAS

ABANI, O. et al. Convalescent plasma in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised controlled, open-label, platform trial. **The Lancet**, v. 397, n. 10289, p. 2049–2059, 29 maio 2021.

AGARWAL, A. et al. Convalescent plasma in the management of moderate covid-19 in adults in India: Open label phase II multicentre randomised controlled trial (PLACID Trial). **The BMJ**, v. 371, 22 out. 2020a.

AGARWAL, A. et al. Convalescent plasma in the management of moderate covid-19 in adults in India: Open label phase II multicentre randomised controlled trial (PLACID Trial). **The BMJ**, v. 371, 22 out. 2020b.

ALEMANY, A. et al. High-titre methylene blue-treated convalescent plasma as an early treatment for outpatients with COVID-19: a randomised, placebo-controlled trial. **The Lancet Respiratory Medicine**, v. 10, n. 3, p. 278–288, mar. 2022.

ALHAZZANI, W. et al. Surviving Sepsis Campaign: Guidelines on the Management of Critically Ill Adults with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). **Critical Care Medicine**, v. 48, n. 6, p. e440–e469, 25 jun. 2020.

ALQAHTANI, M. et al. Randomized controlled trial of convalescent plasma therapy against standard therapy in patients with severe COVID-19 disease. **Scientific Reports**, v. 11, n. 1, dez. 2021.

ALSVED, M. et al. SARS-CoV-2 in Exhaled Aerosol Particles from COVID-19 Cases and Its Association to Household Transmission. **Clinical Infectious Diseases**, v. 75, n. 1, p. e50–e56, 24 ago. 2022.

ALZGHARI, S. K.; ACUÑA, V. S. Supportive Treatment with Tocilizumab for COVID-19: A Systematic Review. **Journal of Clinical Virology**, v. 127, p. 104380, jun. 2020.

AUSTIN, P. C. An Introduction to Propensity Score Methods for Reducing the Effects of Confounding in Observational Studies. **Multivariate Behavioral Research**, v. 46, n. 3, p. 399–424, 31 maio 2011.

AUSTIN, P. C. et al. Applying Propensity Score Methods in Clinical Research in Neurology. **Neurology**, v. 97, n. 18, p. 856–863, 2 nov. 2021.

AVENDAÑO-SOLÁ, C. et al. A multicenter randomized open-label clinical trial for convalescent plasma in patients hospitalized with COVID-19 pneumonia. **Journal of Clinical Investigation**, v. 131, n. 20, 2021.

AYERBE, L. et al. **Azithromycin in patients with COVID-19: A systematic review and meta-analysis.** **Journal of Antimicrobial Chemotherapy** Oxford University Press, , 1 fev. 2022.

BAJPAI, M. et al. Efficacy of convalescent plasma therapy in the patient with COVID-19: a randomised control trial (COPLA-II trial). **BMJ Open**, v. 12, n. 4, p. e055189, 6 abr. 2022.

BAKSH, S. N. et al. Symptom Duration and Resolution With Early Outpatient Treatment of Convalescent Plasma for Coronavirus Disease 2019: A Randomized Trial. **The Journal of Infectious Diseases**, v. 227, n. 11, p. 1266–1273, 29 maio 2023.

BALCELLS, M. E. et al. Early versus deferred anti-SARS-CoV-2 convalescent plasma in patients admitted for COVID-19: A randomized phase II clinical trial. **PLoS Medicine**, v. 18, n. 3, 3 mar. 2021.

BALDEÓN, M. E. et al. Effect of convalescent plasma as complementary treatment in patients with moderate COVID-19 infection. **Transfusion Medicine**, v. 32, n. 2, p. 153–161, 9 abr. 2022.

BAR, K. J. et al. A randomized controlled study of convalescent plasma for individuals hospitalized with COVID-19 pneumonia. **Journal of Clinical Investigation**, v. 131, n. 24, 15 dez. 2021.

BÉGIN, P. et al. Convalescent plasma for hospitalized patients with COVID-19: an open-label, randomized controlled trial. **Nature Medicine**, v. 27, n. 11, p. 2012–2024, 9 nov. 2021a.

BÉGIN, P. et al. Convalescent plasma for adults with acute COVID-19 respiratory illness (CONCOR-1): study protocol for an international, multicentre, randomized, open-label trial. **Trials**, v. 22, n. 1, 1 dez. 2021b.

BEIGEL, J. H. et al. Remdesivir for the Treatment of Covid-19 — Final Report. **New England Journal of Medicine**, v. 383, n. 19, p. 1813–1826, 5 nov. 2020.

BENNETT-GUERRERO, E. et al. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Convalescent Plasma Versus Standard Plasma in Coronavirus Disease 2019 Infected Hospitalized Patients in New York: A Double-Blind Randomized Trial*. **Critical Care Medicine**, v. 49, n. 7, p. 1015–1025, 1 jul. 2021.

BLOCH, E. M. et al. Deployment of convalescent plasma for the prevention and treatment of COVID-19. **Journal of Clinical Investigation**, v. 130, n. 6, p. 2757–2765, 1 jun. 2020.

BOUADMA, L. et al. Severe SARS-CoV-2 infections: practical considerations and management strategy for intensivists. **Intensive Care Medicine**, v. 46, n. 4, p. 579–582, 26 abr. 2020.

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

CASADEVALL, A.; PIROFSKI, L. A. **The convalescent sera option for containing COVID-19. Journal of Clinical Investigation**American Society for Clinical Investigation, , 1 abr. 2020.

CASADEVALL, A.; PIROFSKI, L.-A.; JOYNER, M. J. **The Principles of Antibody Therapy for Infectious Diseases with Relevance for COVID-19.** [s.l.: s.n.]. Disponível em: <<https://doi.org/10>>.

CHAKRABORTY, S. et al. Proinflammatory IgG Fc structures in patients with severe COVID-19. **Nature Immunology**, v. 22, n. 1, p. 67–73, 1 jan. 2021.

CHAN, K. H. et al. Detection of SARS Coronavirus in Patients with Suspected SARS. **Emerging Infectious Diseases**, v. 10, n. 2, p. 294–299, fev. 2004.

CHAUHAN, L. et al. A Multicenter, Prospective, Observational, Cohort-Controlled Study of Clinical Outcomes Following Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Convalescent Plasma Therapy in Hospitalized Patients With COVID-19. **Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America**, v. 75, n. 1, p. e466–e472, 1 jul. 2022.

CHAVDA, V. P. et al. Therapeutics to tackle Omicron outbreak. **Immunotherapy**, v. 14, n. 11, p. 833–838, ago. 2022a.

CHAVDA, V. P. et al. Recent review of COVID-19 management: diagnosis, treatment and vaccination. **Pharmacological Reports**, v. 74, n. 6, p. 1120–1148, 10 dez. 2022b.

DE SANTIS, G. C. et al. High-Dose Convalescent Plasma for Treatment of Severe COVID-19. **Emerging Infectious Diseases**, v. 28, n. 3, p. 548–555, 1 mar. 2022.

DENKINGER, C. M. et al. Anti-SARS-CoV-2 antibody-containing plasma improves outcome in patients with hematologic or solid cancer and severe COVID-19: a randomized clinical trial. **Nature Cancer**, 29 dez. 2022.

DEVOS, T. et al. A randomized, multicentre, open-label phase II proof-of-concept trial investigating the clinical efficacy and safety of the addition of convalescent plasma to the standard of care in patients hospitalized with COVID-19: the Donated Antibodies Working against nCoV (DAWn-Plasma) trial. **Trials**, v. 21, n. 1, 27 dez. 2020.

DEVOS, T. et al. Early high antibody titre convalescent plasma for hospitalised COVID-19 patients: DAWn-plasma. **European Respiratory Journal**, v. 59, n. 2, 1 fev. 2022.

ESTCOURT, L. J. et al. **Effect of Convalescent Plasma on Organ Support-Free Days in Critically Ill Patients with COVID-19: A Randomized Clinical Trial**. *JAMA - Journal of the American Medical Association*. **Anais**...American Medical Association, 2 nov. 2021.

FISH, M. et al. Coronavirus disease 2019 subphenotypes and differential treatment response to convalescent plasma in critically ill adults: secondary analyses of a randomized clinical trial. **Intensive Care Medicine**, 1 nov. 2022.

GANDHI, R. T.; MALANI, P. N.; DEL RIO, C. COVID-19 Therapeutics for Nonhospitalized Patients. **JAMA**, v. 327, n. 7, p. 617, 15 fev. 2022.

GHARBHARAN, A. et al. Effects of potent neutralizing antibodies from convalescent plasma in patients hospitalized for severe SARS-CoV-2 infection. **Nature Communications**, v. 12, n. 1, 1 dez. 2021.

GHARBHARAN, A. et al. Outpatient convalescent plasma therapy for high-risk patients with early COVID-19: a randomized placebo-controlled trial. **Clinical Microbiology and Infection**, v. 29, n. 2, p. 208–214, fev. 2023.

GORBALENYA, A. E. et al. The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. **Nature Microbiology**, v. 5, n. 4, p. 536–544, 2 mar. 2020.

GORDON, D. E. et al. A SARS-CoV-2 protein interaction map reveals targets for drug repurposing. **Nature**, v. 583, n. 7816, p. 459–468, 16 jul. 2020.

GUAN, W. et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. **New England Journal of Medicine**, v. 382, n. 18, p. 1708–1720, 30 abr. 2020a.

GUAN, W. et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. **New England Journal of Medicine**, v. 382, n. 18, p. 1708–1720, 30 abr. 2020b.

HAJJAR, L. A. et al. **Intensive care management of patients with COVID-19: a practical approach**. **Annals of Intensive Care** Springer Science and Business Media Deutschland GmbH, , 1 dez. 2021.

HAMDY SALMAN, O.; AIL MOHAMED, H. S. Efficacy and safety of transfusing plasma from COVID-19 survivors to COVID-19 victims with severe illness. A double-blinded controlled preliminary study. **Egyptian Journal of Anaesthesia**, v. 36, n. 1, p. 264–272, 1 jan. 2020.

HOSPITAL VIRVI RAMOS.
<https://www.virviramos.com.br/institucional/historia/hospital-virvi-ramos>. .
Acesso em: 20 jul. 2023.

HUANG, C. et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. **The Lancet**, v. 395, n. 10223, p. 497–506, fev. 2020.

IBGE. <https://cidades.ibge.gov.br/brasil/rs/caxias-do-sul/panorama>. .
Acesso em: 20 jul. 2023.

JOYNER, M. J. et al. Early safety indicators of COVID-19 convalescent plasma in 5000 patients. **Journal of Clinical Investigation**, v. 130, n. 9, 10 ago. 2020a.

JOYNER, M. J. et al. Safety Update: COVID-19 Convalescent Plasma in 20,000 Hospitalized Patients. **Mayo Clinic Proceedings**, v. 95, n. 9, p. 1888–1897, 1 set. 2020b.

JOYNER, M. J. et al. Early safety indicators of COVID-19 convalescent plasma in 5000 patients. **Journal of Clinical Investigation**, v. 130, n. 9, p. 4791–4797, 1 set. 2020c.

KAMEL, A. M. et al. **Efficacy and safety of azithromycin in Covid-19 patients: A systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. Reviews in Medical Virology** John Wiley and Sons Ltd, , 1 jan. 2022.

KIRENGA, B. et al. Efficacy of convalescent plasma for treatment of COVID-19 in Uganda. **BMJ Open Respiratory Research**, v. 8, n. 1, p. e001017, 9 ago. 2021.

KORLEY, F. K. et al. Early Convalescent Plasma for High-Risk Outpatients with Covid-19. **New England Journal of Medicine**, v. 385, n. 21, p. 1951–1960, 18 nov. 2021.

KÖRPER, S. et al. Results of the CAPSID randomized trial for high-dose convalescent plasma in patients with severe COVID-19. **Journal of Clinical Investigation**, v. 131, n. 20, 2021a.

KÖRPER, S. et al. Results of the CAPSID randomized trial for high-dose convalescent plasma in patients with severe COVID-19. **Journal of Clinical Investigation**, v. 131, n. 20, 15 out. 2021b.

LI, J. et al. Awake prone positioning for non-intubated patients with COVID-19-related acute hypoxaemic respiratory failure: a systematic review and meta-analysis. **The Lancet. Respiratory medicine**, v. 10, n. 6, p. 573–583, 1 jun. 2022.

LI, L. et al. Effect of Convalescent Plasma Therapy on Time to Clinical Improvement in Patients with Severe and Life-threatening COVID-19: A Randomized Clinical Trial. **JAMA - Journal of the American Medical Association**, v. 324, n. 5, p. 460–470, 4 ago. 2020a.

LI, L. et al. Effect of Convalescent Plasma Therapy on Time to Clinical Improvement in Patients with Severe and Life-threatening COVID-19: A

Randomized Clinical Trial. **JAMA - Journal of the American Medical Association**, v. 324, n. 5, p. 460–470, 4 ago. 2020b.

LIBSTER, R. et al. Early High-Titer Plasma Therapy to Prevent Severe Covid-19 in Older Adults. **New England Journal of Medicine**, v. 384, n. 7, p. 610–618, 18 fev. 2021.

MADHI, S. A. et al. Population Immunity and Covid-19 Severity with Omicron Variant in South Africa. **New England Journal of Medicine**, v. 386, n. 14, p. 1314–1326, 7 abr. 2022.

MARSHALL, J. C. et al. A minimal common outcome measure set for COVID-19 clinical research. **The Lancet Infectious Diseases**, v. 20, n. 8, p. e192–e197, ago. 2020a.

MARSHALL, J. C. et al. A minimal common outcome measure set for COVID-19 clinical research. **The Lancet Infectious Diseases**, v. 20, n. 8, p. e192–e197, ago. 2020b.

MENICHETTI, F. et al. Effect of High-Titer Convalescent Plasma on Progression to Severe Respiratory Failure or Death in Hospitalized Patients With COVID-19 Pneumonia A Randomized Clinical Trial. **JAMA Network Open**, v. 4, n. 11, 29 nov. 2021.

MOELLER, N. H. et al. Structure and dynamics of SARS-CoV-2 proofreading exoribonuclease ExoN. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 119, n. 9, 14 mar. 2022.

MORENO, R. P. et al. SAPS 3—From evaluation of the patient to evaluation of the intensive care unit. Part 2: Development of a prognostic model for hospital mortality at ICU admission. **Intensive Care Medicine**, v. 31, n. 10, p. 1345–1355, 17 out. 2005.

O'DONNELL, M. R. et al. A randomized double-blind controlled trial of convalescent plasma in adults with severe COVID-19. **Journal of Clinical Investigation**, v. 131, n. 13, 1 jul. 2021.

ORTIGOZA, M. B. et al. Efficacy and Safety of COVID-19 Convalescent Plasma in Hospitalized Patients. **JAMA Internal Medicine**, v. 182, n. 2, p. 115, 1 fev. 2022.

Painel Conass Covid-19. Acesso em: 25 fev. 2023.

PASCARELLA, G. et al. COVID-19 diagnosis and management: a comprehensive review. **Journal of Internal Medicine**, v. 288, n. 2, p. 192–206, 13 ago. 2020.

RANZANI, O. T. et al. Characterisation of the first 250 000 hospital admissions for COVID-19 in Brazil: a retrospective analysis of nationwide data. **The Lancet Respiratory Medicine**, v. 9, n. 4, p. 407–418, 2021a.

RANZANI, O. T. et al. Characterisation of the first 250 000 hospital admissions for COVID-19 in Brazil: a retrospective analysis of nationwide data. **The Lancet Respiratory Medicine**, v. 9, n. 4, p. 407–418, 1 abr. 2021b.

RANZANI, O. T. et al. Characterisation of the first 250 000 hospital admissions for COVID-19 in Brazil: a retrospective analysis of nationwide data. **The Lancet Respiratory Medicine**, v. 9, n. 4, p. 407–418, 1 abr. 2021c.

RASHEED AM, F. D. H. H. M. M. K. K. A. Y. A. AS. The therapeutic potential of convalescent plasma therapy on treating critically-ill COVID-19 patients residing in respiratory care units in hospitals in Baghdad, Iraq. **Infez Med. 2020 Sep 1;28(3):357-366.**, [s.d.].

RAY, Y. et al. A phase 2 single center open label randomised control trial for convalescent plasma therapy in patients with severe COVID-19. **Nature Communications**, v. 13, n. 1, p. 383, 19 jan. 2022.

RECOVERY COLLABORATIVE GROUP ET AL. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19. **New England Journal of Medicine**, v. 384, n. 8, p. 693–704, 25 fev. 2021.

ROEVER, L.; DURÃES, A. R. Compreendendo os métodos de escore de propensão na pesquisa clínica. **Rev Soc Bras Clin Med**, v. 17, n. 3, p. 157–62, 2019.

ROJAS, M. et al. Convalescent plasma in Covid-19: Possible mechanisms of action. **Autoimmunity Reviews**, v. 19, n. 7, jul. 2020.

ROJAS, M. et al. Safety and efficacy of convalescent plasma for severe COVID-19: a randomized, single blinded, parallel, controlled clinical study. **BMC Infectious Diseases**, v. 22, n. 1, p. 575, 27 dez. 2022a.

ROJAS, M. et al. Safety and efficacy of convalescent plasma for severe COVID-19: a randomized, single blinded, parallel, controlled clinical study. **BMC Infectious Diseases**, v. 22, n. 1, p. 575, 27 dez. 2022b.

ROMAGNOLI, S. et al. SARS-CoV-2 and COVID-19: From the Bench to the Bedside. **Physiological Reviews**, v. 100, n. 4, p. 1455–1466, 1 out. 2020.

ROOT, H. B. et al. Evaluation of a COVID-19 convalescent plasma program at a U.S. academic medical center. **PloS one**, v. 17, n. 12, p. e0277707, 1 dez. 2022.

SALAZAR, E. et al. Significantly Decreased Mortality in a Large Cohort of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Patients Transfused Early with Convalescent Plasma Containing High-Titer Anti–Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Spike Protein IgG. **The American Journal of Pathology**, v. 191, n. 1, jan. 2021.

SALAZAR, E. et al. **Significantly decreased mortality in a large cohort of COVID-19 patients 1 transfused early with convalescent plasma containing high titer anti-SARS-2 CoV-2 spike protein IgG 3 4.** [s.l: s.n.].

SANDERS, J. M. et al. Pharmacologic Treatments for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). **JAMA**, 13 abr. 2020.

SARAVOLATZ, L. D.; DEPCINSKI, S.; SHARMA, M. Molnupiravir and Nirmatrelvir-Ritonavir: Oral Coronavirus Disease 2019 Antiviral Drugs. **Clinical Infectious Diseases**, v. 76, n. 1, p. 165–171, 6 jan. 2023.

SCHMID, B. et al. Clinical Medicine Awake Prone Positioning, High-Flow Nasal Oxygen and Non-Invasive Ventilation as Non-Invasive Respiratory Strategies in COVID-19 Acute Respiratory Failure: A Systematic Review and Meta-Analysis. **J. Clin. Med**, 2022.

SEKINE, L. et al. Convalescent plasma for COVID-19 in hospitalised patients: An open-label, randomised clinical trial. **European Respiratory Journal**, v. 59, n. 2, 1 fev. 2022.

SELF, W. H. et al. Passive Immunity Trial for Our Nation (PassITON): study protocol for a randomized placebo-control clinical trial evaluating COVID-19 convalescent plasma in hospitalized adults. [s.d.].

SHEN, C. et al. Treatment of 5 Critically Ill Patients With COVID-19 With Convalescent Plasma. **JAMA**, v. 323, n. 16, p. 1582, 28 abr. 2020.

SHI, H. et al. Radiological findings from 81 patients with COVID-19 pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. **The Lancet Infectious Diseases**, v. 20, n. 4, p. 425–434, abr. 2020.

SIDDIQI, H. K.; MEHRA, M. R. COVID-19 illness in native and immunosuppressed states: A clinical–therapeutic staging proposal. **The Journal of Heart and Lung Transplantation**, v. 39, n. 5, p. 405–407, maio 2020.

SIMONOVICH, V. A. et al. A Randomized Trial of Convalescent Plasma in Covid-19 Severe Pneumonia. **New England Journal of Medicine**, v. 384, n. 7, p. 619–629, 18 fev. 2021a.

SIMONOVICH, V. A. et al. A Randomized Trial of Convalescent Plasma in Covid-19 Severe Pneumonia. **New England Journal of Medicine**, v. 384, n. 7, p. 619–629, 18 fev. 2021b.

SOUZA, W. M. et al. Neutralisation of SARS-CoV-2 lineage P.1 by antibodies elicited through natural SARS-CoV-2 infection or vaccination with an inactivated SARS-CoV-2 vaccine: an immunological study. **The Lancet Microbe**, v. 2, n. 10, p. e527–e535, out. 2021.

SULLIVAN, D. J. et al. Randomized Controlled Trial of Early Outpatient COVID-19 Treatment with High-Titer Convalescent Plasma. **medRxiv: the preprint server for health sciences**, 21 dez. 2021.

TAKASHITA, E. et al. Efficacy of Antibodies and Antiviral Drugs against Covid-19 Omicron Variant. **New England Journal of Medicine**, v. 386, n. 10, p. 995–998, 10 mar. 2022.

TAY, M. Z. et al. The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention. **Nature Reviews Immunology**, v. 20, n. 6, p. 363–374, 28 jun. 2020.

TERPOS, E. et al. **Hematological findings and complications of COVID-19. American Journal of Hematology**Wiley-Liss Inc., , 1 jul. 2020.

THORLACIUS-USSING, L. et al. A randomized placebo-controlled trial of convalescent plasma for adults hospitalized with COVID-19 pneumonia. **Scientific Reports**, v. 12, n. 1, p. 16385, 30 set. 2022.

TIBERGHIE, P. et al. Collecting and evaluating convalescent plasma for COVID-19 treatment: why and how? **Vox Sanguinis**, v. 115, n. 6, 3 ago. 2020.

TOBIAN, A. A. R.; COHN, C. S.; SHAZ, B. H. COVID-19 convalescent plasma. **Blood**, v. 140, n. 3, p. 196–207, 21 jul. 2022.

TU, H. et al. Current epidemiological and clinical features of COVID-19; a global perspective from China. **Journal of Infection**, v. 81, n. 1, p. 1–9, jul. 2020.

VAN DEN BERG, K. et al. Convalescent plasma in the treatment of moderate to severe COVID-19 pneumonia: a randomized controlled trial (PROTECT-Patient Trial). **Scientific Reports**, v. 12, n. 1, p. 2552, 15 fev. 2022.

WANG, W. et al. Detection of SARS-CoV-2 in Different Types of Clinical Specimens. **JAMA**, 11 mar. 2020.

WEINREICH, D. M. et al. REGN-COV2, a Neutralizing Antibody Cocktail, in Outpatients with Covid-19. **New England Journal of Medicine**, v. 384, n. 3, p. 238–251, 21 jan. 2021.

WHO. **COVID-19 weekly epidemiological update, edition 124, 6 July 2023.**

WIERSINGA, W. J. et al. **Pathophysiology, Transmission, Diagnosis, and Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review. JAMA - Journal of the American Medical Association**American Medical Association, , 25 ago. 2020.

WONG, M. K. et al. Convergent CDR3 homology amongst Spike-specific antibody responses in convalescent COVID-19 subjects receiving the BNT162b2 vaccine. **Clinical Immunology**, v. 237, p. 108963, abr. 2022.

WU, C. et al. Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. **JAMA Internal Medicine**, v. 180, n. 7, p. 934, 1 jul. 2020.

XIE, J. et al. Critical care crisis and some recommendations during the COVID-19 epidemic in China. **Intensive Care Medicine**, v. 46, n. 5, p. 837–840, 2 maio 2020.

XU, X. et al. Evolution of the novel coronavirus from the ongoing Wuhan outbreak and modeling of its spike protein for risk of human transmission. **Science China Life Sciences**, v. 63, n. 3, p. 457–460, 21 mar. 2020.

YOUNG, B. E. et al. Epidemiologic Features and Clinical Course of Patients Infected With SARS-CoV-2 in Singapore. **JAMA**, v. 323, n. 15, p. 1488, 21 abr. 2020.

ZHANG, Y.; ZHANG, H.; ZHANG, W. SARS-CoV-2 variants, immune escape, and countermeasures. **Frontiers of Medicine**, v. 16, n. 2, p. 196–207, 6 abr. 2022.

ZHOU, C. K. et al. Multi-center matched cohort study of convalescent plasma for hospitalized patients with COVID-19. **PLoS ONE**, v. 17, n. 8 August, 1 ago. 2022.

ZHOU, F. et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. **The Lancet**, v. 395, n. 10229, p. 1054–1062, mar. 2020.

ANEXO B – COMPROVANTE DE SUBMISSÃO

Dear Andrea Gurgel Batista Leite Dal Bo,

Thank you for your submission.

Submission ID	238583649
Manuscript Title	Single-center propensity score matched study of convalescent plasma therapy for severe or life-threatening patients with COVID-19
Journal	Critical Public Health

You can check the progress of your submission, and make any requested revisions, on the Author Portal

Thank you for submitting your work to our journal.
If you have any queries, please get in touch with journalshelpdesk@taylorandfrancis.com.

Kind Regards,
Critical Public Health Editorial Office

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Diante da dificuldade em se realizar um estudo randomizado devido às condições de emergência em saúde pública no início da pandemia, bem como pela ausência de tratamentos específicos para covid-19, este estudo optou por utilizar o escore de propensão. Esta metodologia permite simular um ensaio clínico randomizado retirando o viés de seleção mensurável, embora não possa medir aqueles não mensuráveis.

Como se pôde observar, após a utilização do escore de propensão, as diferenças observáveis antes do pareamento entre os dois grupos, com e sem plasma, desapareceram na maioria das variáveis, bem como o resultado final seria diferente com e sem pareamento, mostrando a importância dessa metodologia para remoção do viés. Assim, o escore de propensão se mostrou um método prático, de baixo custo e facilmente exequível para estudos observacionais, sobretudo no cenário de saúde coletiva.

Os achados deste estudo indicaram que o plasma convalescente para covid-19 não foi efetivo em reduzir a ocorrência de mortalidade em 30 dias após a admissão na UTI, bem como em evitar a ventilação mecânica ou diminuir o tempo desta. Ensaio clínicos randomizados têm demonstrado que o plasma convalescente teria um lugar quando utilizado precocemente, com ideal de até 3 dias do início dos sintomas e com altos títulos de anticorpos no plasma doado.

Por ser de menor custo, o PCC pode ser uma grande ferramenta para países com poucos recursos em pacientes idosos ou imunossuprimidos de forma precoce e a nível ambulatorial, onde o uso de anticorpos monoclonais ou antivirais para covid-19 ainda apresentam um acesso restrito. O aprendizado retirado do uso do plasma durante a pandemia de covid-19 pode ser útil para novas epidemias, bem como ser cogitado o seu uso em doenças negligenciadas, para as quais não estão disponíveis agentes terapêuticos.