

**DIRETRIZES PARA O USO DE PLASMA CONVALESCENTE NO TRATAMENTO  
DE PACIENTES COM COVID-19**

Gil Cunha De Santis<sup>a,b</sup>

Alfredo Mendrone<sup>a,c,d</sup>

Dante Langhi Jr. <sup>a,e,\*</sup>

Dimas Tadeu Covas<sup>a,b</sup>

Antônio Fabron Jr. <sup>a,f</sup>

Afonso José Pereira Cortez<sup>a,g</sup>

Carla Luana Dinardo<sup>a,c</sup>

Eugênia Maria Amorim Ubiali<sup>a,b</sup>

José Francisco Comenalli Marques Jr. <sup>a,h</sup>

José Orlando Bordin<sup>a,e,i</sup>

Marilia Alvares Rugani<sup>a,j</sup>

<sup>a</sup>Associação Brasileira de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular (ABHH), São Paulo, SP, Brasil

<sup>b</sup>Hemocentro de Ribeirão Preto, Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (HCFMRP-USP), Ribeirão Preto, SP, Brazil

<sup>c</sup>Fundação Pró-Sangue, Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP), São Paulo, SP, Brazil

<sup>d</sup>Hospital Sírio Libanês, São Paulo, SP, Brazil

<sup>e</sup>Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), São Paulo, SP, Brasil

<sup>f</sup>Faculdade de Medicina de Marília (FAMEMA), Marília, SP, Brasil

<sup>g</sup>Associação Beneficente de Coleta de Sangue (Colsan), São Paulo, SP, Brasil

<sup>h</sup>Hemocentro da Universidade Estadual de Campinas (Unicamp), Campinas, SP, Brazil

**ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE HEMATOLOGIA, HEMOTERAPIA E TERAPIA CELULAR**



<sup>i</sup>Hospital Alemão Oswaldo Cruz, São Paulo, SP, Brazil

<sup>j</sup>Instituto Estadual de Hematologia Arthur de Siqueira Cavalcanti (HEMORIO), Rio de Janeiro, RJ, Brasil

**\*autor correspondente:** Departamento de Oncologia Clínica e Experimental, Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), Rua Dr. Diogo de Faria, 824 - Vila Clementino, CEP: 5539-7289, São Paulo, SP, Brasil

**E-mail:** dlanghi@uol.com.br

Palavras-chaves: SARS-CoV-2, COVID-19, plasma convalescente

## Introdução

A COVID-19 cursa com quadro clínico heterogêneo, leve a moderado na maioria dos casos e grave em aproximadamente 10-15% dos pacientes.

Pacientes que apresentam comorbidades (diabetes melitus, hipertensão arterial, doença cardíaca, obesidade e imunossupressão), em geral idosos, podem evoluir com maior frequência para quadros graves da doença, com insuficiência respiratória severa, na maioria das vezes requerendo cuidados em unidade de terapia intensiva.

Não há, até o momento, terapia específica para a COVID-19. Uma alternativa poderia ser a transfusão do plasma obtido de indivíduos convalescentes da doença, denominado de plasma convalescente (PC), contendo anticorpos neutralizantes contra vírus SARS-CoV-2<sup>o</sup> (Casadevall & Pirofski, 2020).

O objetivo do uso do PC é transferir ao paciente, de forma passiva, anticorpos, até que o próprio organismo afetado tenha tempo de montar a sua resposta imune.

Estudos, tanto observacionais como controlados, sugerem que o PC, especialmente as unidades que contêm altos títulos de anticorpos neutralizantes, possa ser útil no tratamento desses pacientes, com melhor evolução clínica (Maor et al, 2020; Joyner et al, 2021).

**ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE HEMATOLOGIA, HEMOTERAPIA E TERAPIA CELULAR**

Publicações recentes mostraram resultados melhores com a utilização de PC nos primeiros dias do início dos sintomas, até 72 horas, antes de ter havido piora clínica (Libster et al, 2021, Simonovich et al, 2020).

A maioria dos trabalhos publicados utilizou dose única de PC, variando de 200 a 500 mL, infundidos em um ou mais dias.

O conjunto desses estudos sugere que a transfusão de PC com altos títulos de anticorpos neutralizantes pode oferecer benefício clínico para grupos específicos de pacientes, se administrado precocemente.

Com relação aos possíveis riscos associados à transfusão de PC, esses não são maiores que os do uso de plasma em outras situações (Joyner M J et al, 2020). Cabe ressaltar, de formas específicas, o risco de sobrecarga circulatória, especialmente em pacientes idosos e naqueles com insuficiência renal ou cardiopatia, menos aptos a tolerar aumento súbito do volume circulante e de TRALI. Para essa última situação considera-se prudente o uso de plasma de doadoras nuligestas ou de doadores que não tenham recebido anteriormente transfusão de hemocomponentes.

Por fim, determina-se que as unidades de PC coletadas contenham níveis adequados de anticorpos neutralizantes anti-SARS-CoV-2. O teste ideal para determinação desses títulos é o teste de atividade de neutralização do anticorpo (Muecksch F et al. 2020), no entanto, esse teste é muito laborioso, de difícil realização e pouco disponível, além requer laboratório de segurança biológica nível III.

Uma alternativa ao teste de neutralização, é empregar métodos imunoenzimáticos tradicionais, como o Elisa e a quimioluminescência, em que a intensidade da leitura (DO) teve boa correlação com os títulos de anticorpos neutralizantes, como demonstraram alguns estudos (Mendrone-Junior et al, 2020; Hinton-FDA, 2021). Tabela 1.

Em resumo, considerar o uso do PC, em pacientes com COVID-19, nas situações e formas descritas abaixo:

- 1- Pacientes imunossuprimidos (especialmente aqueles tratados com anticorpos monoclonais anti-CD20).
- 2- Pacientes idosos ( $\geq 60$  anos de idade).
- 3- Pacientes com comorbidades: diabetes mellitus, hipertensão arterial, coronariopatia e obesidade.
- 4- PC com altos títulos de anticorpos neutralizantes ( $\geq 80$ ) ou DO alta.
- 5- Até 72 horas do início dos sintomas.

Tabela 1. Testes para detecção de anticorpos anti-SARS-CoV-2

Tests Acceptable for Use in the Manufacture of High Titer COVID-19 Convalescent Plasma		
Manufacturer (listed alphabetically)	Assay	Qualifying Result
<b>Abbott</b>	SARS-CoV-2 IgG (ARCHITECT and Alinityi)	Index (S/C) $\geq 4.5$
<b>Beckman Coulter</b>	Access SARS-CoV-2 IgG	S/CO $\geq 3.3$
<b>EUROIMMUN</b>	Anti-SARS-CoV-2 ELISA (IgG)	Ratio $\geq 3.5$
<b>GenScript</b>	cPass SARS-CoV-2 Neutralization Antibody Detection Kit	Inhibition $\geq 68\%$
<b>Kantaro</b>	COVID-SeroKlir, Kantaro Semi-Quantitative SARS-CoV-2 IgG Antibody Kit	Spike ELISA $> 47$ AU/mL
<b>Mount Sinai</b>	COVID-19 ELISA IgG	Spike ELISA titer $\geq 1:2880$
<b>Ortho</b>	VITROS Anti-SARS-CoV-2 IgG	S/C $\geq 9.5$
<b>Roche</b>	Elecsys Anti-SARS-CoV-2 S	$\geq 132$ U/mL
<b>Siemens</b>	ADVIA Centaur SARS-CoV-2 IgG (COV2G)	Index $\geq 4.8$

Tabela extraída de Hinton-FDA, 2021

## Referências

- Casadevall A, Pirofski LA. The convalescent sera option for containing COVID-19. *J Clin Invest.* 2020;130(4):1545-8.
- Maor Y, Cohen D, Paran N, Israely T, Ezra V, Axelrod O, et al. Compassionate use of convalescent plasma for treatment of moderate and severe pneumonia in COVID-19 patients and association with IgG antibody levels in donated plasma. *EClinicalMedicine.* 2020 Sep; 26:100525.
- Joyner MJ, Carter RE, Senefeld JW, Klassen SA, Mills JR, Johnson PW, et al. Convalescent Plasma Antibody Levels and the Risk of Death from Covid-19. *N Engl J Med.* 2021 Jan 13:NEJMoa2031893. doi: 10.1056/NEJMoa2031893. [Epub ahead of print].
- Libster R, Pérez Marc G, Wappner D, Coviello S, Bianchi A, Braem V, et al; Fundación INFANT–COVID-19 Group. Early High-Titer Plasma Therapy to Prevent Severe Covid-19 in Older Adults. *N Engl J Med.* 2021;384(7):610-8.
- Simonovich VA, Burgos Pratz LD, Scibona P, Beruto MV, Vallone MG, Vázquez C, et al; PlasmAr Study Group. A Randomized Trial of Convalescent Plasma in Covid-19 Severe Pneumonia. *N Engl J Med.* 2020 Nov 24: NEJMoa2031304.
- Joyner MJ, Wright RS, Fairweather D, Senefeld JW, Bruno KA, Klassen SA, et al. Safety indicators of COVID-19 convalescent plasma in 5,000 patients. *J Clin Invest* 2020;130(9):4791-7.
- Mendrone-Junior A, Dinardo CL, Ferreira SC, Nishya A, Salles NA, de Almeida Neto C, et al. Correlation between SARS-COV-2 antibody screening by immunoassay and neutralizing antibody testing. *Transfusion.* 2021 . doi: 10.1111/trf.16268. [Epub ahead of print]
- Muecksch F, Wise H, Batchelor B, Squires M, Semple E, Richardson C, et al. Longitudinal analysis of clinical serology assay performance and neutralising antibody levels in COVID19 convalescents. *medRxiv [Preprint].* 2020 Aug 6:2020.08.05.20169128. doi: 10.1101/2020.08.05.20169128
- USA. Food and Drug Administration (FDA). Hinton DM. The Authorized COVID-19 Convalescent Plasma. [ acesso 26 fevereiro 2021] Disponível em: file:///C:/Users/7050/Downloads/CCP.LOA\_.2.4.21\_FINAL%20VERSION%20FOR%20C ONCURRENCE\_0%20(1).pdf