

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
FACULDADE DE MEDICINA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA: CIÊNCIAS MÉDICAS

**Estudo de Coorte Retrospectivo sobre o Tratamento de pacientes com Covid-19 com Transfusão de Plasma Convalescente**

Patrícia da Silva Fernandes

Porto Alegre  
18 de abril de 2023

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
FACULDADE DE MEDICINA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA: CIÊNCIAS MÉDICAS

Estudo de Coorte Retrospectivo sobre o Tratamento de pacientes com Covid-19 com  
Transfusão de Plasma Convalescente

Patrícia da Silva Fernandes

Orientador: Prof<sup>o</sup>. Dr<sup>o</sup>. Alexandre Prehn  
Zavascki

Dissertação apresentada como requisito  
parcial para obtenção de título de Mestre  
em Medicina: Ciências Médicas, da  
Universidade Federal do Rio Grande do Sul,  
Programa de Pós-Graduação em Medicina:  
Ciências Médicas.

Porto Alegre  
18 de abril de 2023

#### CIP - Catalogação na Publicação

Fernandes, Patrícia da Silva  
Estudo de Coorte Retrospectivo sobre o Tratamento  
de pacientes com Covid19 com Transfusão de Plasma  
Convalescente / Patrícia da Silva Fernandes. -- 2023.  
106 f.  
Orientador: Alexandre Prehn Zavascki.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal do  
Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de  
Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas, Porto  
Alegre, BR-RS, 2023.

1. Covid-19. 2. Plasma Convalescente. 3.  
SARS-CoV-2. 4. anticorpos neutralizantes. I. Zavascki,  
Alexandre Prehn, orient. II. Título.

Elaborada pelo Sistema de Geração Automática de Ficha Catalográfica da UFRGS com os  
dados fornecidos pelo(a) autor(a).

---

*Todas as vitórias ocultam uma abdicação.*

(Simone de Beauvoir)

## **AGRADECIMENTOS**

Ao meu orientador, Professor Alexandre Prehn Zavascki, pela oportunidade de realizar este trabalho, que inicialmente foi muito esperado e planejado, entretanto, acabou tendo que ser adaptado ao que era possível dentro de um contexto de importância mundial que vivemos nos anos de 2020 a 2022. Obrigada pela confiança depositada em mim, pelas palavras duras que foram necessárias em alguns momentos, por seguir acreditando que seria possível e por me atender sempre que precisei buscar auxílio. Muito obrigada por tudo!

Ao meu companheiro por todo apoio e paciência durante os anos do mestrado. Obrigada por acreditar no meu sonho e sempre me motivar a seguir em frente. É muito bom saber que podemos caminhar juntos em todos os momentos.

Aos meus pais, Tânia e Cláudio, que nunca mediram esforços para me ensinar o caminho correto, e sempre me apoiaram em todas as etapas da minha vida. Sem vocês, eu não chegaria até aqui. Muito obrigada por tudo!

Às minhas tias Cristina e Vera, por todo exemplo de esforço e dedicação que me ensinaram ao longo dos anos. Obrigada por tudo! É muito bom saber que posso contar com vocês.

À Beatriz Arns, colega de trabalho que se tornou amiga durante a pós-graduação. Foi quem dividiu comigo as angústias e os prazos das disciplinas, assim como atendeu todas as minhas ligações ansiosas para falar sobre a dissertação e sempre soube ser acolhedora. Ter você por perto foi muito importante para eu conseguir trilhar este caminho. Muito obrigada!

Aos amigos do Hospital Moinhos de Vento, em especial todos do Serviço de Controle de Infecção, que prontamente me auxiliaram na coleta e compilação dos dados do meu Mestrado. Vocês foram essenciais nessa trajetória. Fico muito feliz que pude contar com vocês!

Aos Professores do Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas, Ginecologia e Obstetrícia e Epidemiologia da UFRGS por todo conhecimento transmitido durante o Mestrado.

## RESUMO

**Base teórica:** O plasma obtido de indivíduos recentemente recuperados de uma doença (plasma convalescente), que deve conter os níveis mais altos de anticorpos policlonais, é uma terapia de imunização passiva que vem sendo utilizada desde o século XIX contra doenças bacterianas e virais. Portanto, na pandemia da *Coronavirus disease* 2019, principalmente em um contexto inicial de ausência de opções terapêuticas adequadas, o plasma convalescente foi liberado para uso.

**Objetivos:** O objetivo deste estudo é comparar a resposta clínica de pacientes com *Coronavirus disease* 2019 classificados como graves, que receberam infusão de plasma convalescente, com controles históricos em um centro brasileiro de tratamento dessa doença.

**Métodos:** Coorte retrospectiva com controles históricos. Pacientes com confirmação diagnóstica de *Coronavirus disease* 2019 que receberam plasma convalescente foram comparados aos que receberam tratamento convencional. O desfecho primário foi a proporção de resposta clínica favorável, definida como uma diminuição de dois pontos na escala ordinal modificada de seis categorias no 28º dia de seguimento em relação à inclusão.

**Resultados:** Foram incluídos no estudo 225 participantes, sendo que 113 pacientes receberam plasma convalescente e 112 foram selecionados para o controle. Os pacientes do grupo controle estavam alocados mais frequentemente nas categorias da escala ordinal modificada em ar ambiente ou com oxigênio em baixo fluxo por cânula nasal (2 e 3) em comparação com os pacientes do grupo plasma convalescente que necessitavam mais frequentemente de cateter nasal de alto fluxo, ventilação mecânica não invasiva ou invasiva (categorias 4 e 5). A mediana da fração inspirada de oxigênio foi maior e a mediana da saturação de oxigênio foi menor no grupo plasma convalescente do que no grupo controle. O desfecho primário não apresentou uma diferença estatisticamente significativa na melhora clínica entre os dois grupos: 38.1% e 40.2% apresentaram melhora clínica nos grupos plasma e controle, respectivamente ( $P=0.8549$ ). Não houve diferença entre os grupos nos desfechos secundários, incluindo mortalidade em 14 e 28 dias, exceto por uma proporção maior de controles nas categorias 1 ou 2 no dia 28º dia. No modelo de análise multivariada, ajustando para sexo, idade, doença cerebrovascular, índice de massa corporal, saturação de oxigênio na inclusão, uso de corticosteroides e escala ordinal modificada na inclusão, o uso de plasma convalescente não foi associado à melhora clínica no dia 28º dia (*Odds Ratio*, 0.591; Intervalo de Confiança de 95%, 0.293-1.191;  $P=0.141$ ).

**Conclusão:** No dia 28º dia após a inclusão, o uso da terapia com plasma convalescente em pacientes hospitalizados e com grave não resultou em maior proporção de melhora clínica em comparação ao grupo controle. Embora os pacientes do grupo plasma convalescente fossem mais graves, não houve diferença entre os grupos no modelo de análise multivariada. Os achados deste estudo observacional estão de acordo com os resultados de ensaios clínicos randomizados, que indicam a ausência de benefício desta terapia na *Coronavirus disease* 2019 grave.

**Palavras-chave:** Covid-19; Plasma Convalescente; SARS-CoV-2; anticorpos neutralizantes.

## ABSTRACT

**Background:** Plasma obtained from individuals recently recovered from an illness (convalescent plasma), which should contain the highest levels of polyclonal antibodies, is a passive immunization therapy that has been used since the 19th century against bacterial and viral diseases. Therefore, in the Coronavirus disease 2019 pandemic, mainly in an initial context of lack of adequate therapeutic options, convalescent plasma was released for use.

**Objectives:** The aim of this study is to compare the clinical response of patients with Coronavirus disease 2019 classified as severe, who received infusion of convalescent plasma, with historical controls in a Brazilian center for the treatment of this disease.

**Methods:** Retrospective cohort with historical controls. Patients with confirmed diagnosis of Coronavirus disease 2019 who received convalescent plasma were compared to those who received conventional treatment. The primary endpoint was favorable clinical response ratio, defined as a two-point decrease on the six-category modified ordinal scale at day 28 of follow-up relative to enrollment.

**Results:** A total of 225 participants were included in the study, 113 patients received convalescent plasma and 112 were selected for control. Patients in the control group were allocated more frequently to the modified ordinal scale categories in room air or with low-flow oxygen via nasal cannula (2 and 3) compared to patients in the convalescent plasma group who more frequently needed a high-flow nasal catheter, non-invasive or invasive mechanical ventilation (categories 4 and 5). Median fraction of inspired oxygen was higher and median oxygen saturation was lower in the convalescent plasma group than in the control group. The primary endpoint did not show a statistically significant difference in clinical improvement between the two groups, 38.1% and 40.2% showed clinical improvement in the convalescent plasma and control groups, respectively ( $P=0.8549$ ). There was no difference between groups in secondary outcomes, including mortality at 14 and 28 days, except for a greater proportion of controls in categories 1 or 2 at day 28. In the multivariate analysis model, adjusting for gender, age, cerebrovascular disease, body mass index, oxygen saturation at inclusion, corticosteroid use, and modified ordinal scale at inclusion, convalescent plasma use was not associated with clinical improvement on the day 28th day (Odds Ratio, 0.591; Confidence Interval of 95%, 0.293-1.191;  $P=0.141$ ).

**Conclusion:** On the 28th day after inclusion, the use of convalescent plasma therapy in hospitalized patients with severe Coronavirus disease 2019 did not result in a greater proportion of clinical improvement compared to the control group. Although patients in the convalescent plasma group were more severe, there was no difference between groups in the multivariate analysis model. The findings of this observational study are in line with the results of randomized clinical trials, which indicate the lack of benefit of convalescent plasma in severe Coronavirus disease 2019.

**Keywords:** Covid-19; Convalescent Plasma; SARS-CoV-2; Neutralizing antibodies.

## LISTA DE FIGURAS

**Figura 1** – Estratégia de busca das referências

**Figura 2** – Potenciais mecanismos de ação dos anticorpos contra o SARS-CoV-2 na Covid-19

**Figura 3** – Marco conceitual do uso do plasma convalescente como opção terapêutica na Covid-19



## LISTA DE TABELAS

**Tabela 1** – Características dos ECRs sobre o uso de PC no tratamento da Covid-19 em pacientes hospitalizados utilizados na revisão de literatura

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária

Covid-19 - *Coronavirus disease 2019*

ECR - Ensaio clínico randomizado

FDA - *Food and Drug Administration*

IG - Imunoglobulina

MERS - *Middle East Respiratory Syndrome*

OMS - Organização Mundial da Saúde

PC - Plasma convalescente

SARS - *Severe Acute Respiratory Syndrome*

SARS-CoV - *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus*

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

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO .....</b>	<b>10</b>
<b>2 REVISÃO DA LITERATURA .....</b>	<b>13</b>
2.1 Estratégias para localizar e selecionar as informações .....	13
2.2 Aspectos Gerais .....	14
<b>3 MARCO CONCEITUAL .....</b>	<b>63</b>
<b>4 JUSTIFICATIVA.....</b>	<b>64</b>
<b>5 OBJETIVOS.....</b>	<b>65</b>
5.1 Objetivo primário .....	65
5.2 Objetivos secundários .....	65
<b>6 REFERÊNCIAS.....</b>	<b>66</b>
<b>7 ARTIGO .....</b>	<b>76</b>
<b>8 CONSIDERAÇÕES FINAIS .....</b>	<b>98</b>
<b>9 PERSPECTIVAS FUTURAS.....</b>	<b>100</b>
<b>ANEXO A – INSTRUMENTO DE COLETA DE DADOS .....</b>	<b>101</b>
<b>ANEXO B – TERMO DE RESPONSABILIDADE .....</b>	<b>103</b>
<b>ANEXO C – TERMO DE COMPROMISSO DE UTILIZAÇÃO DE PRONTUÁRIOS E BASE DE DADOS .....</b>	<b>104</b>
<b>ANEXO D – SOLICITAÇÃO DE DISPENSA DO TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO .....</b>	<b>105</b>

## 1 INTRODUÇÃO

A *Coronavirus disease 2019* (Covid-19), causada pela infecção pelo *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2* (SARS-CoV-2), apresenta sintomas que podem variar de doença respiratória leve e autolimitada, na maioria dos casos, a pneumonia grave, falência múltipla de órgãos e morte<sup>(1, 2, 3, 4)</sup>. Essa doença apareceu pela primeira vez em dezembro de 2019, quando as autoridades sanitárias chinesas reportaram um *cluster* de uma pneumonia de causa desconhecida, que surgiu na cidade de Wuhan, província de Hubei, na China. A investigação clínico-epidemiológica revelou que a doença estava associada com um novo tipo de beta-coronavírus, denominado provisoriamente “2019-nCoV”. A análise filogenética demonstrou semelhança com o coronavírus causador da *Severe Acute Respiratory Syndrome* (SARS), que é o *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus* (SARS-CoV)<sup>(5, 6)</sup>. Esse surto inicial rapidamente se expandiu pelo mundo, com altas taxas de transmissão, resultando em uma pandemia, declarada em 11 de março de 2020 pela Organização Mundial da Saúde (OMS)<sup>(7)</sup>, que está perpetuando há aproximadamente 3 anos e é responsável por mais de seiscentos e setenta milhões de casos confirmados e seis milhões e oitocentas mil mortes, trazendo grande ônus aos sistemas de saúde de todo o mundo e representando uma ameaça global<sup>(8)</sup>.

Os hospitais foram obrigados a enfrentar um fluxo de pacientes gravemente enfermos sem ter um manejo padronizado para atendimento. Diante dessa situação dramática, a pandemia em curso gerou um esforço histórico envolvendo muitos pesquisadores em todo o mundo e levou a um número sem precedentes de ensaios clínicos.

De acordo com o banco de dados do *Clinical Trials*<sup>(9)</sup>, em 26 de fevereiro de 2023, quase 9.000 estudos investigaram (ou ainda estão em curso) a Covid-19. Alguns medicamentos, como agentes antivirais e imunomoduladores foram considerados opções terapêuticas possíveis, entretanto, o fornecimento desses novos antivirais anti-SARS-CoV-2 era limitado. A falta de evidências para o tratamento e a ausência de vacinas, no período inicial da pandemia, culminaram na utilização de intervenções clássicas e históricas como opções para o controle da doença. O plasma convalescente (PC) emergiu nesse contexto como uma opção terapêutica mais

facilmente disponibilizada<sup>(10)</sup> e, dentro dos Estados Unidos da América, foi considerado escalável para atender às demandas crescentes nos serviços de saúde<sup>(11)</sup>. No entanto, assim como em outras terapias iniciais, a literatura do momento demonstrava evidências conflitantes a respeito de sua real eficácia<sup>(12, 13)</sup>.

O PC refere-se ao plasma obtido de indivíduos recentemente recuperados de uma doença, que deve conter os níveis mais altos de anticorpos policlonais direcionados contra o patógeno. A terapia com PC, uma forma de imunização passiva, foi amplamente aplicada em muitas outras doenças infecciosas virais, como influenza, SARS, *Middle East Respiratory Syndrome* (MERS)<sup>(14)</sup>, febre do oeste do Nilo e Ebola. Assim como em doenças bacterianas como a difteria<sup>(15, 16)</sup> e o tétano, principalmente antes do advento das terapias antimicrobianas. O PC administrado, precocemente, após o início dos sintomas mostrou uma redução na mortalidade em comparação com placebo em casos graves de infecções respiratórias agudas de etiologia viral como influenza<sup>(17, 18)</sup> e SARS-CoV<sup>(19, 20)</sup>, no entanto, não foi observada uma resposta semelhante no Ebola<sup>(21, 22)</sup>.

Os anticorpos específicos no PC podem acelerar a depuração do vírus, promover a citotoxicidade mediada por células dependente de anticorpos e a ativação do complemento. O PC geralmente é administrado em pacientes com infecções virais cuja condição se deteriorou apesar dos cuidados de suporte. Embora o principal mecanismo de ação do PC esteja relacionado com a imunidade passiva, reduzindo a carga viral, também cita-se algo associado à imunidade ativa, aumentando a resposta imune do hospedeiro<sup>(23, 24)</sup>.

Alguns resultados de estudos anteriores sugeriram redução da mortalidade e melhora dos sintomas em pacientes com Covid-19 tratados com PC, e o *Food and Drug Administration* (FDA) dos EUA aprovou a autorização do uso emergencial nesses casos em 23 de agosto de 2020<sup>(25)</sup>. No entanto, esses estudos foram principalmente retrospectivos e continham risco potencial de viés, enquanto os resultados de estudos prospectivos sugeriram que a administração de PC não poderia resultar em redução do risco de mortalidade ou melhora dos sintomas. Metanálises posteriores que incluíram resultados de ensaios clínicos randomizados (ECRs) também não indicaram melhorias significativas na sobrevida dos pacientes com Covid-19 que receberam PC<sup>(26, 27, 28, 29)</sup>. A inconsistência desses estudos gerou

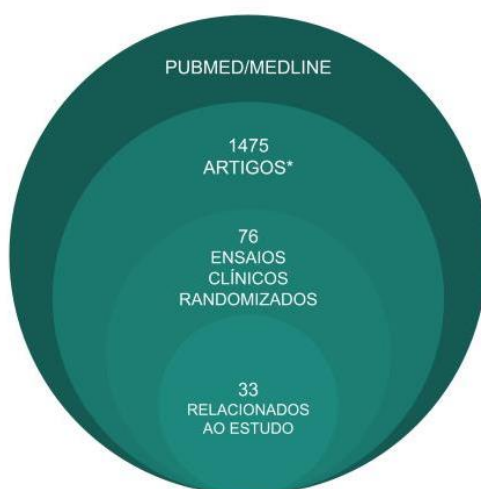
controvérsia se o PC deveria ser considerado uma terapia de rotina para pacientes com Covid-19. Embora, mais recentemente, uma meta-análise *preprint* mostrou que o uso do PC foi associado a uma redução de 13% no risco de mortalidade, particularmente os pacientes tratados precocemente no curso da doença com PC contendo altos títulos de anticorpos neutralizantes<sup>(30)</sup>.

No Brasil, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) permitiu o uso compassivo do PC em pacientes com Covid-19 grave em junho de 2020<sup>(31)</sup>. Embora, ainda não houvesse ECR avaliando o uso do PC na Covid-19, a partir desse momento, essa terapia tornou-se disponível para uso clínico e/ou em protocolos de pesquisa em alguns hospitais do país.

## 2 REVISÃO DA LITERATURA

### 2.1 ESTRATÉGIAS PARA LOCALIZAR E SELECIONAR AS INFORMAÇÕES

Esta revisão da literatura é focada nos aspectos relacionados à resposta clínica dos pacientes hospitalizados e que utilizaram PC para tratamento da Covid-19. A estratégia de busca envolveu a base de dados do PubMed/Medline, no período de 2018 à 2023. Foram realizadas buscas de ECRs (Figura 1) através dos termos “COVID-19”, “SARS-CoV-2”, “2019 Novel Coronavirus Disease”, “2019-nCoV Disease”, “COVID-19 serotherapy”, “convalescent plasma”, “convalescent serum”, “convalescent sera” and “serum therapy”. Além disso, também analisamos alguns estudos observacionais.



**Figura 1.** Estratégia de busca dos ECRs. Fonte: Elaborado pela autora (2023). \*últimos 5 anos, somente em língua inglesa e com *abstract* disponível

## 2.2 ASPECTOS GERAIS

A terapia com PC teve suas bases originárias no final do século XIX, quando o conceito de imunoterapia passiva surgia concomitantemente ao aparecimento da Medicina Experimental. Emil Adolf von Behring e Kitasato Shibasaburo mostraram que o soro de coelhos imunizados com toxina tetânica pode prevenir o tétano nesses animais<sup>(32)</sup>. O mesmo fenômeno foi rapidamente demonstrado por eles para a toxina diftérica, resultando no ganho do Prêmio Nobel de Fisiologia e Medicina em 1901 por esta descoberta. Paralelamente, Paul Ehrlich demonstrou que doses crescentes de toxinas bacterianas poderiam fornecer imunidade contra doses letais de toxina, contribuindo para o desenvolvimento dos conceitos de imunização ativa e passiva, valendo-lhe o Prêmio Nobel em 1908. Ehrlich e von Behring trabalharam juntos a partir da década de 1890 para padronizar a produção de soro para o tratamento da difteria, o que contribuiu para o desenvolvimento da indústria farmacêutica da época<sup>(33, 34)</sup>.

O fracionamento do plasma ocorreu por volta da década de 50, ocasionando a purificação e concentração das imunoglobulinas (IG) de doadores altamente imunizados e totalmente recuperados de infecção clínica ou assintomática pregressa, constituindo as chamadas frações de imunoglobulinas hiperimunes. As IGs humanas substituíram progressivamente o uso de soros animais, especialmente sob a forma de IGs humanas intravenosas e continuam em uso corrente, notadamente para neutralizar a toxina tetânica, o vírus da hepatite B e o vírus da raiva.

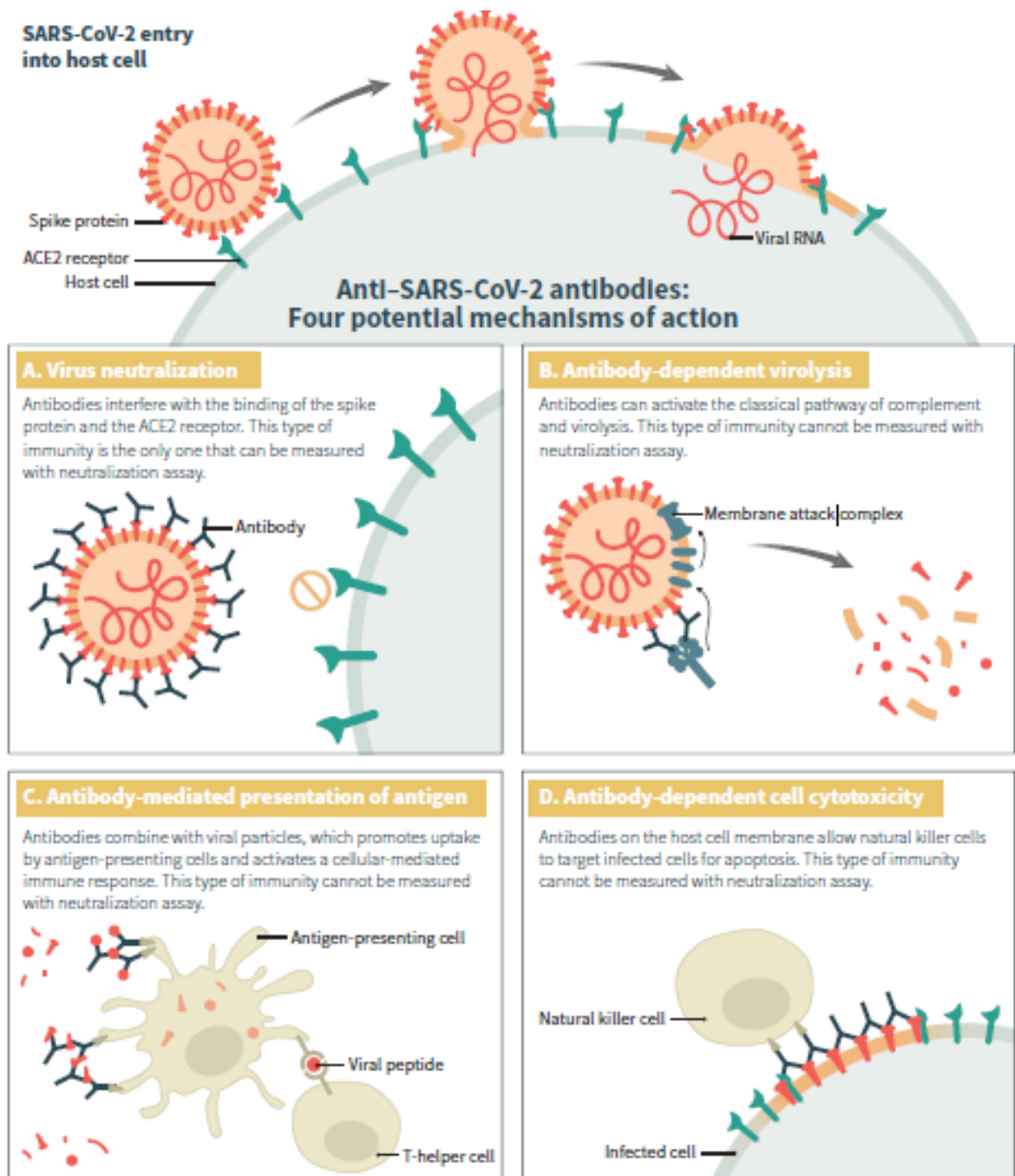
A terapia com plasma, no decorrer dos séculos XX e XXI, evoluiu com amplas tentativas de utilização em doenças virais<sup>(36)</sup>, como influenza<sup>(18)</sup>, sarampo<sup>(37)</sup>, poliomielite<sup>(38)</sup>, SARS<sup>(39)</sup>, MERS<sup>(14)</sup>, febres hemorrágicas virais (e.g. Ebola)<sup>(40)</sup> e em infecções bacterianas, como as causadas por *Haemophilus influenzae* B<sup>(41)</sup> *Streptococcus pneumoniae* e *Neisseria meningitidis*<sup>(42)</sup>.

O PC é atrativo, pois está prontamente disponível assim que há sobreviventes convalescentes, e, ao contrário de drogas ou anticorpos monoclonais, não precisa de desenvolvimento e é policlonal, acessível e implantável mesmo em países com poucos recursos. Apesar de sofrer alguns obstáculos logísticos (coleta dedicada, testes e procedimentos de manuseio, heterogeneidade, padronização da dose terapêutica, compatibilidade de tipo sanguíneo e administração intravenosa), esta terapia já foi proposta como resposta de primeira linha em momentos epidemiológicos



críticos, como para enfrentamento da gripe espanhola, que perdurou de 1917 a 1919<sup>(43)</sup>, e da SARS, que permaneceu de 2002 a 2003<sup>(19, 44)</sup>.

Fundamentado nos relatos anteriores sobre PC, em março de 2020, no início da pandemia da Covid-19, um Relatório de Investigação Conjunta da Covid-19 da China-OMS<sup>(45)</sup> apontou que o soro coletado de pacientes convalescentes da doença poderia neutralizar totalmente o vírus isolado. Os possíveis mecanismos pelos quais o PC convalescente inibe o SARS-CoV-2 estão demonstrados na Figura 2<sup>(24)</sup>.



**Figura 2:** Potenciais mecanismos de ação dos anticorpos contra o SARS-CoV-2 na Covid-19. Esta figura ilustra a entrada normal do SARS-CoV-2 em uma célula hospedeira, na qual a fusão da membrana é mediada pela interação entre a glicoproteína *spike* SARS-CoV-2 (vermelho) e o receptor da enzima conversora da angiotensina 2 (verde) na célula hospedeira, seja através do citoplasma ou via endossômica. Anticorpos direcionados contra o receptor do domínio de ligação da proteína *spike* podem interferir em sua interação com o receptor da enzima conversora da angiotensina 2 e prevenir a entrada viral na célula hospedeira (painel A). Anticorpos direcionados contra epítomos fora do receptor do domínio de ligação também podem exercer funções antivirais através de outros mecanismos (painéis B, C e D). A importância relativa dessas várias funções no resgate de pacientes de uma infecção ativa por SARS-CoV-2 é desconhecida. É importante ressaltar que os ensaios de neutralização geralmente usados para qualificar produtos hiperimunes medem apenas 1 dos 4 mecanismos descritos aqui e não se relacionam necessariamente com os outros<sup>(24)</sup>.

Uma publicação do final de março de 2020 apontou que 5 pacientes com Covid-19 gravemente enfermos, foram seguidos de melhora clínica após a administração de PC contendo anticorpos neutralizantes<sup>(46)</sup>. Consequentemente, foi implantado o uso do PC, inicialmente, em países que experimentaram as primeiras ondas da doença, como China<sup>(47, 48)</sup> e Itália<sup>(49)</sup>.

Ainda que no início de 2020 a maior parte do uso clínico do PC tenha sido relatada em séries de casos ou ensaios clínicos menores<sup>(50)</sup>, a partir do final de março de 2020, o programa de acesso expandido dos EUA, respaldado pelo *United States Department of Health and Human Services*<sup>(51)</sup>, gerou um conjunto grande de dados de tratamento, com informações sobre segurança e forma de utilização da terapia. Esse banco de dados forneceu uma das primeiras evidências claras de que o PC era seguro, o que foi importante, visto que no início da pandemia havia preocupações significativas sobre uma possível piora clínica após a transfusão de PC secundária a uma intensificação da infecção dependente do aumento de anticorpos ou aos efeitos pró-inflamatórios mediados por anticorpos<sup>(11, 52)</sup>. Uma análise dos primeiros 3.082 pacientes no banco de dados do programa de acesso expandido forneceu evidências que relacionaram o início precoce da transfusão de PC com níveis mais elevados de anticorpos apresentando redução da mortalidade<sup>(53)</sup>. Antes do FDA conceder a autorização de uso emergencial<sup>(25)</sup>, o programa de acesso expandido dos EUA já tinha fornecido PC para aproximadamente 70.000 pacientes<sup>(11, 54, 55)</sup>, o que acabou colaborando com um intenso aprendizado e, inicialmente, pareceu uma terapia promissora enquanto ainda não havia outras opções terapêuticas validadas e disponíveis para uso na população em larga escala.

Neste momento, a Covid-19 está bem definida como uma patologia com dois estágios, uma fase viral inicial caracterizada por sintomas respiratórios superiores e inferiores semelhantes aos da gripe, seguida, em casos graves, por uma fase

inflamatória caracterizada por danos causados em múltiplos órgãos e sistemas, incluindo os pulmões. Fato este que pode prejudicar a troca gasosa, ocasionando hipoxemia, lesão de órgão alvo e risco de óbito<sup>(56)</sup>. Logo, a falta de anticorpos neutralizantes endógenos no *baseline* foi associada a um risco aumentado de elevação da carga viral. Um estudo demonstrou o impacto da terapia com PC na velocidade de redução da carga viral antes e após o início da resposta neutralizante endógena<sup>(57)</sup>. É esperado que os anticorpos específicos no PC neutralizem o SARS-CoV-2 no sistema intravascular e, em alguns pacientes, evitem a progressão para doença grave e com risco de vida, assim como observado em alguns modelos animais<sup>(58, 59)</sup>. No entanto, não é esperado que essa terapia consiga reverter a fase inflamatória da doença nem neutralizar os vírus que acabam invadindo o sistema extravascular. Deste modo, o impacto do PC na Covid-19 é semelhante ao observado na gripe, uma doença na qual os antivirais são eficazes no início da doença, mas não têm efeito nos estágios posteriores, quando a sintomatologia decorre em grande parte da resposta inflamatória. A justificativa para administrar o PC o mais precoce possível no curso da Covid-19 decorre da quantidade de substâncias envolvidas na neutralização, ou seja, quanto maior a carga viral, maior a dose de anticorpos neutralizantes necessária para a neutralização<sup>(60)</sup>.

A grande maioria dos pacientes com infecções por SARS-CoV-2 apresenta sintomas leves e é exatamente essa população que tem maior probabilidade de se beneficiar com as terapias baseadas em anticorpos neutralizantes. Entre os pacientes ambulatoriais, um estudo mostrou que as análises de subgrupo sugeriram que os participantes que receberam a transfusão do PC dentro de 5 dias após o início dos sintomas apresentaram um risco menor de hospitalização em relação aos que receberam uma transfusão mais tardia<sup>(61)</sup>. Também, o uso do PC como profilaxia pós-exposição recente com caso confirmado de Covid-19, não reduziu a infecção por SARS-CoV-2 em participantes transfundidos até 120 horas após exposição<sup>(62)</sup>.

A dose efetiva do PC resulta de múltiplos fatores e ainda não possui padronização estabelecida, haja vista que os ensaios sobre anticorpos e outros testes necessários para avaliar a potência dos produtos levam algum tempo para serem desenvolvidos. O primeiro fator é a concentração de anticorpos neutralizantes medida por um teste de neutralização viral, que é uma ferramenta útil na avaliação da imunidade sorológica conferida por vacinação ou infecção anterior por SARS-CoV-2, bem como a potência do PC ou dos anticorpos monoclonais humanos<sup>(63)</sup>. Somente

em agosto de 2020, quando muitos ensaios já estavam em andamento, o FDA definiu o PC de alto título de anticorpos neutralizantes utilizando o vírus vivo do *Broad Institute* e mantendo a seguinte correlação, se apresentar um nível de IgG para SARS-CoV-2  $\geq 12$ , o que corresponde a 50 % de diluição inibitória (ID50)  $\geq 1:250$ , é considerado PC de alto título<sup>(64)</sup>. Entretanto, o uso precoce exclusivamente de PC de altos títulos foi formalmente recomendado pelo FDA apenas em 4 de fevereiro de 2021<sup>(65)</sup>. Os ensaios publicados variaram consideravelmente em suas abordagens para a quantificação de anticorpos, o que dificultou a comparabilidade das doses entre os estudos.

Apesar de algumas incertezas, é possível fazer certas estimativas sobre as prováveis doses efetivas de PC baseados na experiência clínica atual. A falta de utilidade do PC de título baixo (1:40) na Covid-19 moderada foi confirmada pelo estudo PLACID<sup>(13)</sup>. Da mesma forma, outro estudo mostrou que as unidades de PC com títulos de anticorpos neutralizantes semelhantes aos dos receptores (1:160) não conferiram benefício clínico<sup>(66)</sup>. Unidades de PC com título de anticorpos neutralizantes adequado, atualmente estimado em  $> 1:160$ , são mais facilmente encontradas entre homens mais velhos que se recuperaram de um quadro sintomático de Covid-19 e com necessidade de internação hospitalar<sup>(67, 68)</sup>, ao contrário do que era buscado nas primeiras doações, doadores mais jovens, com doença leve e, possivelmente, títulos de anticorpos neutralizantes mais baixos<sup>(13)</sup>. A dose terapêutica de anticorpos neutralizantes é o produto de sua concentração no PC infundido multiplicado pelo volume total de PC infundido, ajustado ao peso corporal do receptor para levar em consideração a diluição no volume sanguíneo e nos tecidos. Os ECRs variaram quanto ao volume por unidade (200 a 300 mL) fornecido e, também, no volume cumulativo por paciente (1 a 9 unidades). Nenhum estudo publicado tem níveis ajustados de anticorpos neutralizantes pelo peso corporal do receptor, o que pode resultar em divergência nos resultados relacionados ao desempenho do PC<sup>(69)</sup>.

Outro fator que também parece se relacionar com a eficácia do PC é o seu local de origem, pois dependendo da região mudam as variantes do SARS-CoV-2. Um estudo demonstrou que a eficácia do PC na redução da mortalidade caiu acentuadamente quando a fonte do PC estava a mais de 241 km de onde foi usado<sup>(70)</sup>. Isso reforça a possibilidade das variantes do SARS-CoV-2, em alguns locais geográficos, criarem respostas aos anticorpos do PC que não são eficazes contra variantes de locais diferentes<sup>(71, 72)</sup>. Também, é importante atentar ao período de

recrutamento dos estudos, pois os que apresentaram tempo muito prolongado atravessaram diversas ondas durante a pandemia, e muitas vezes dependiam do PC coletado e armazenado meses antes, o que pode ter implicado no uso de PC com atividade reduzida contra as cepas de SARS-CoV-2 que estavam circulando na comunidade no momento de administração da terapia<sup>(73, 74)</sup>. Ainda assim, nenhum estudo de PC realizou, mesmo que de forma retrospectiva, o sequenciamento do SARS-CoV-2 nos doadores e nos receptores a fim de identificar a variante subjacente. Por fim, tanto a geografia quanto o tempo de coleta do PC são variáveis importantes quando é analisada a eficácia do tratamento.

Durante os dois últimos anos, muitos estudos foram publicados sobre o PC na Covid-19, o PubMed apresentava no início de março de 2023 trinta e três ECRs sobre o uso desta terapia em pacientes hospitalizados. O *Clinical Trials*<sup>(9)</sup> mostrava 167 estudos clínicos que estavam concluídos, ativos ou ainda recrutando participantes em diversos continentes. Apesar do contexto pandêmico de uma doença que era inicialmente desconhecida caracterizar uma urgência na busca por terapias factíveis, vários fatores importantes devem ser levados em consideração ao analisar os estudos, incluindo o desenho, os critérios de inclusão, cuja grande variabilidade pode resultar em heterogeneidade nos pacientes recrutados, o tamanho da amostra, a indicação, a dose terapêutica e os resultados pretendidos. Haja vista que avaliações superficiais dos estudos podem resultar em uso de terapias, muitas vezes, sem qualquer benefício.

Quando analisados os resultados de alguns estudos observacionais realizados em diversas regiões do mundo sobre o uso do PC para tratamento de pacientes hospitalizados com Covid-19, sendo três coortes dos EUA com 2064 pacientes<sup>(75, 76, 77)</sup>, duas da China com 1935<sup>(78, 79)</sup>, duas da Índia com 3126<sup>(80, 81)</sup>, uma da Argentina com 3529<sup>(82)</sup> e uma da Turquia com 1776<sup>(83)</sup>, todos mostraram que o tratamento com PC foi significativamente associado a uma diminuição no risco de mortalidade geral ou melhora clínica em pacientes com Covid-19 grave ou crítico em comparação com o tratamento padrão. Em contrapartida, temos coortes que não apresentaram benefício algum no uso do PC<sup>(84, 85, 86)</sup>, sendo que uma delas incluiu um grande número de participantes (11269). O volume de plasma recebido foi em média 200-250ml na maioria desses estudos e o tempo médio entre o início de sintomas e a inclusão foi de 2-7 dias. Grande parte não tinha informação sobre os títulos de anticorpos. Apesar

dos resultados de muitos estudos observacionais mostrarem resultados promissores, é necessário interpretar com cautela.

Todavia, quando observado os resultados dos ECRs, os achados não são favoráveis em relação ao uso do PC nesse perfil de pacientes. Na Tabela 1 estão descritos trinta e três ECRs sobre o uso de PC para tratamento de pacientes com Covid-19 grave. A maioria deles eram estudos abertos e multicêntricos, sendo que em torno de metade apresentou período de recrutamento  $\geq 6$  meses. Quanto aos controles, a maior parte recebeu cuidado padrão, salvo quatro que receberam plasma padrão e quatro que receberam placebo. O tempo médio do início dos sintomas até a inclusão no estudo foi de 6 a 11 dias, exceto um dos primeiros ECR sobre PC que foi com tempo médio de 30 dias. A média de idade dos participantes dos estudos foi em torno de 60 anos. Grande parte do grupo intervenção recebeu 2 unidades de PC com aproximadamente 200mL cada, com a ressalva que nem todos conseguiram avaliar adequadamente os anticorpos neutralizantes, haja vista o momento de realização dos estudos e também os recursos locais. A grande maioria dos ECRs não mostrou benefício no uso do PC em pacientes com Covid-19 grave em relação aos controles, ainda mais em pacientes com tempo mais prolongado de sintomas e em uso de suporte ventilatório invasivo. Ainda assim, um número considerável dos ECRs utilizou desfechos compostos ou pontuações especializadas em detrimento da progressão em escala ordinal ou taxa mortalidade, o que pode ter contribuído com a ausência de diferença significativa entre os grupos. Por fim, muitos estudos acabaram sendo interrompidos precocemente devido à aparente futilidade em um momento em que foram insuficientes para detectar benefícios significativos.

Contudo, alguns pontos positivos sobre o uso do PC conseguiram ser demonstrados em alguns estudos, como um que estratificou os pacientes do grupo PC e do controle em quatro subgrupos e notou que o grupo de pacientes com câncer, que fez uso do PC, apresentou resultados significativos relacionados a uma melhor recuperação clínica, assim como alta precoce e melhor sobrevida geral. Outro identificou que o PC com títulos adequados de anticorpos neutralizantes transfundidos antes do 3º dia de admissão resultou em melhora clínica significativa. Na análise dos marcadores imunológicos, identificou-se um potencial papel anti-inflamatório do PC. Também, teve um estudo que encontrou uma correlação significativa entre a IgG da proteína *spike* anti-SARS-CoV-2 com a idade dos doadores, ou seja, quanto maior a idade, mais robusta foi a resposta humoral e o quantitativo de IgG.



<b>Autor</b>	<b>Periódico</b>	<b>Fator de impacto</b>	<b>Origem</b>	<b>Desenho</b>	<b>Nº de incluídos</b>	<b>Período de recrutamento</b>	<b>Randomização</b>	<b>Média de idade (anos)</b>	<b>Tempo médio de sintomas até a randomização (dias)</b>	<b>Transfusão de PC</b>	<b>Desfecho primário</b>	<b>Principais resultados</b>
Denkinger et al. (2023)	Nat Cancer	23.177	Alemanha	Aberto e multicêntrico  Plasma anti SARS-CoV-2 (convalescente ou vacinado) + Cuidado padrão  OU  Cuidado padrão	134	03/09/2020-20/01/2022	1:1	68.5	7	Duas unidades, 238–337 mL cada de dois doadores diferentes, foram administradas no dia da randomização e em um dia posterior  Títulos ≥ 1:80 de anticorpos neutralizantes	Tempo desde a randomização até uma melhora de dois pontos em escala clínica ordinal de 7 pontos ou alta hospitalar em tempo real, o que ocorrer primeiro (realizada análise geral e estratificada em 4 subgrupos)	Grupo de pacientes com câncer apresentou resultados significativos relacionados a uma melhor recuperação clínica, assim como alta precoce e melhor sobrevida geral, quando comparado com os demais que não mostraram benefício.  *Término precoce devido demora no recrutamento e mudança nas diretrizes internacionais sobre



<b>Autor</b>	<b>Periódico</b>	<b>Origem</b>	<b>Desenho</b>	<b>Nº de incluídos</b>	<b>Período de recrutamento</b>	<b>Randomização</b>	<b>Média de idade (anos)</b>	<b>Tempo médio de sintomas até a randomização (dias)</b>	<b>Transfusão de PC</b>	<b>Desfecho primário</b>	<b>Principais resultados</b>
											PC
Manzini et al. (2022)		Itália	Simples-cego e multicêntrico	180	01/06/2020-28/02/2021	1:1:1	66.6	8	Três unidades, 100-300mL cada, possivelmente de diferentes doadores, foram administradas	Mortalidade no 30º dia	Nenhum dos tipos de plasma demonstrou melhora no



<b>Autor</b>	<b>Periódico</b>	<b>Origem</b>	<b>Desenho</b>	<b>Nº de incluídos</b>	<b>Período de recrutamento</b>	<b>Randomização</b>	<b>Média de idade (anos)</b>	<b>Tempo médio de sintomas até a randomização (dias)</b>	<b>Transfusão de PC</b>	<b>Desfecho primário</b>	<b>Principais resultados</b>
			Cuidado padrão								
Thorlacius-Ussing et al. (2022)	Sci Rep 4.996	Dinamarca	Duplo-cego e multicêntrico  PC + Cuidado padrão  OU  Placebo +	144	13/06/2020-16/03/2021	2:1	65	11	Duas unidades, 300mL cada, foram transfundidas em até 24 horas após a randomização  Títulos $\geq$ 1:80 de anticorpos neutralizantes	Estado clínico conforme escala ordinal no 14º dia após a intervenção	PC não demonstrou melhora na progressão clínica, na sobrevida ou no tempo de internação

Autor	Periódico	Fator de impacto	Origem	Desenho	Nº de incluídos	Período de recrutamento	Randomização	Média de idade (anos)	Tempo médio de sintomas até a randomização (dias)	Transfusão de PC	Desfecho primário	Principais resultados
				Cuidado padrão								
Bajpai et al. (2022)	An Acad Bras Cienc	1.753	Índia	Aberto e multicêntrico  PC + Cuidado padrão  OU  Plasma	29	20/04-30/05/2020	1:1	48.21	Não descrito no estudo	Duas unidades de PC, 250mL cada, em dias consecutivos  Título mínimo de anticorpos neutralizantes de 1:80	Proporção de pacientes que permaneceram livres de VM no 7º dia em ambos os grupos	Não apresentou diferença no desfecho primário, porém foi notado um aumento precoce dos valores de <i>cycle threshold</i> no grupo PC  *Interrompido precocemente devido recomendação de



<b>Autor</b>	<b>Periódico</b>	<b>Fator de impacto</b>	<b>Origem</b>	<b>Desenho</b>	<b>Nº de incluídos</b>	<b>Período de recrutamento</b>	<b>Randomização</b>	<b>Média de idade (anos)</b>	<b>Tempo médio de sintomas até a randomização (dias)</b>	<b>Transfusão de PC</b>	<b>Desfecho primário</b>	<b>Principais resultados</b>
				Placebo						atividade neutralizante.		
Rojas et al. (2022)	BMC Infect Dis	3.667	Colômbia	Simples-cego e multicêntrico  PC + Cuidado padrão  OU  Cuidado padrão	101	08/08-13/11/2020	1:1	55 no grupo PC e 54 no controle	10	Duas unidades, 250 mL cada, dentro de 48 horas após a inclusão no estudo  Valores plasmáticos de IgG 1:320 e IgA 1:800 para anticorpos SARS-CoV-2	Redução da carga viral e aumento dos títulos de IgG e IgA para SARS-CoV-2	O PC foi associado a um menor tempo de internação e recuperação clínica precoce, entretanto não houve modificação na mortalidade, necessidade de UTI e/ou VM.  Foi associado a níveis mais elevados de anticorpos IgG pós-transfusão, porém

<b>Autor</b>	<b>Periódico</b>	<b>Origem</b>	<b>Desenho</b>	<b>Nº de incluídos</b>	<b>Período de recrutamento</b>	<b>Randomização</b>	<b>Média de idade (anos)</b>	<b>Tempo médio de sintomas até a randomização (dias)</b>	<b>Transfusão de PC</b>	<b>Desfecho primário</b>	<b>Principais resultados</b>
											não foi associado à redução da carga viral.
Bajpai et al. (2022)	3.007	Índia	Aberto e multicêntrico  PC + Cuidado padrão  OU  Cuidado	400	14/06-15/12/2020	1:1	55.52	Esta informação não estava bem descrita nos prontuários	Duas unidades de PC, 250mL cada, com 24 horas de intervalo entre as doses, preferencialmente dentro de 3 dias da randomização  Título mínimo de anticorpos neutralizantes de 1:80	Tempo para melhora clínica em 28 dias conforme redução de 2 pontos em escala ordinal ou alta hospitalare, o que ocorrer primeiro	PC com títulos adequados de anticorpos neutralizantes transfundidos antes do 3º dia de admissão resultou em melhora clínica significativa

Autor	Periódico	Origem	Desenho	Nº de incluídos	Período de recrutamento	Randomização	Média de idade (anos)	Tempo médio de sintomas até a randomização (dias)	Transfusão de PC	Desfecho primário	Principais resultados
			padrão								
van den Berg et al. (2022)	Sci Rep	África do Sul	Duplo-cego e multicêntrico	107	30/09/2020-14/01/2021	1:1	56	9	Uma unidade de 200–250 mL, até 24 horas após a randomização	Tratamento bem sucedido no 28º dia (alta ou melhora clínica de 2 pontos na escala ordinal da OMS)	PC não foi associado à melhora clínica em uma população sul-africana com alta prevalência de HIV
	4.996		PC + Cuidado padrão  OU  Placebo + Cuidado padrão						Inicialmente, eram unidades com IgG anti-spike $\geq 0,4$ , considerada positiva. Após o surgimento de novas informações, o objetivo era transfundir com IgG anti-spike $\geq 2.0$ que correlaciona-se com títulos de anticorpos		*Término precoce do estudo por ausência de benefício



<b>Autor</b>	<b>Periódico</b>	<b>Fator de impacto</b>	<b>Origem</b>	<b>Desenho</b>	<b>Nº de incluídos</b>	<b>Período de recrutamento</b>	<b>Randomização</b>	<b>Média de idade (anos)</b>	<b>Tempo médio de sintomas até a randomização (dias)</b>	<b>Transfusão de PC</b>	<b>Desfecho primário</b>	<b>Principais resultados</b>
										neutralizantes $\geq$ 1:160		
De Santis et al. (2022)	Emerg Infect Dis	16.162	Brasil	Aberto e multicêntrico  Cuidado padrão  OU  PC + Cuidado padrão	120	01/04-30/11/2020	2:1	60	8	Nove unidades (totalizando de 1200-1800mL), por 3 dias, sendo que as três primeiras ocorreram no dia da randomização ou um dia após  Título médio de anticorpos neutralizantes: 1:128	Mortalidade no 30º e 60º dia	PC em altas doses não reduziu as taxas de mortalidade, a duração da hospitalização ou o número de dias recebendo VM  Foi detectada uma taxa de mortalidade ligeiramente reduzida, porém não alcançou significância



Autor	Periódico	Fator de impacto	Origem	Desenho	Nº de incluídos	Período de recrutamento	Randomização	Média de idade (anos)	Tempo médio de sintomas até a randomização (dias)	Transfusão de PC	Desfecho primário	Principais resultados
Ray et al. (2022)	Nat Commun	17.694	Índia	Aberto PC OU Cuidado padrão	80	31/05-12/10/2020	1:1	Information not included in the study	Information not included in the study	Duas unidades, 200 ml cada, foram realizadas em dois dias consecutivos, sendo a primeira no dia da inclusão  A presença de anticorpos anti-SARS-CoV-2 IgG no plasma foi aferida usando uma fórmula onde valores $\geq 1,1$ foram interpretados como positivos.	Mortalidade geral no 30º dia  Identificação de marcadores imunológicos de resposta ao PC	Não foi encontrado nenhum benefício clínico significativo em pacientes que receberam PC em termos de sobrevida ou redução na duração da internação  Na análise dos marcadores imunológicos, foi identificado um potencial papel anti-inflamatório do PC.  Foi encontrada uma

Autor	Periódico	Origem	Desenho	Nº de incluídos	Período de recrutamento	Randomização	Média de idade (anos)	Tempo médio de sintomas até a randomização (dias)	Transfusão de PC	Desfecho primário	Principais resultados
Fator de impacto											<p>correlação significativa entre a IgG da proteína <i>spike</i> anti-SARS-CoV-2 com a idade dos doadores.</p> <p>Quanto maior a idade, mais robusta foi a resposta humoral e o quantitativo de IgG.</p>

<b>Autor</b>	<b>Periódico</b>	<b>Fator de impacto</b>	<b>Origem</b>	<b>Desenho</b>	<b>Nº de incluídos</b>	<b>Período de recrutamento</b>	<b>Randomização</b>	<b>Média de idade (anos)</b>	<b>Tempo médio de sintomas até a randomização (dias)</b>	<b>Transfusão de PC</b>	<b>Desfecho primário</b>	<b>Principais resultados</b>
Baldeón et al. (2022)	Transfus Med.	2.057	Equador	Duplo-cego e multicêntrico  PC  OU  Plasma padrão (coletado em 2018)	158	01/05/2020-31/01/2021	Possivelmente 1:1, porém não está descrito claramente	56.3 no grupo PC e 55 no controle	10	5mL/Kg de PC foi transfundido  Era avaliada a presença de IgG anti-nucleocapsidase do SARS-CoV-2	Sobrevida antes do 28º dia da transfusão do PC	Não mostrou diferença na sobrevivência, entretanto, apresentou uma tendência na redução do tempo de internação e de melhora respiratória nos pacientes que fizeram uso precoce.  *Término precoce devido resultados do estudo
De Silvestro et			Itália	Aberto e		20/04/2020-				Foram fornecidas, no	Mortalidade	O tratamento

<b>Autor</b>	<b>Periódico</b>	<b>Origem</b>	<b>Desenho</b>	<b>Nº de incluídos</b>	<b>Período de recrutamento</b>	<b>Randomização</b>	<b>Média de idade (anos)</b>	<b>Tempo médio de sintomas até a randomização (dias)</b>	<b>Transfusão de PC</b>	<b>Desfecho primário</b>	<b>Principais resultados</b>
al. (2022) Eur J Intern Med 7.749	(região de Veneto)	multicêntrico  Somente com grupo PC	1517	20/04/2021	-	66	7-11	máximo, 3 unidades administradas por um período de 3 a 5 dias  Título de anticorpos neutralizantes $\geq 1:160$	geral 30 dias após a internação	precoce com PC pode contribuir para um desfecho favorável, com redução da mortalidade, na ausência de eventos adversos relevantes	
Ortigoza et al. (2022) JAMA Intern Med 44.409	EUA	Duplo-cego e multicêntrico  PC  OU	941	17/04/2020-15/03/2021	1:1	63	7	Uma unidade de aproximadamente 250 mL, infundida dentro de 24 horas após a randomização	Estado clínico no 14º dia após a randomização conforme escala ordinal da OMS	Não foi demonstrado melhora clínica entre os grupos, entretanto, um possível benefício do PC foi observado no início da pandemia quando PC de alto	



<b>Autor</b>	<b>Periódico</b>	<b>Fator de impacto</b>	<b>Origem</b>	<b>Desenho</b>	<b>Nº de incluídos</b>	<b>Período de recrutamento</b>	<b>Randomização</b>	<b>Média de idade (anos)</b>	<b>Tempo médio de sintomas até a randomização (dias)</b>	<b>Transfusão de PC</b>	<b>Desfecho primário</b>	<b>Principais resultados</b>
				Cuidado padrão								
Menichetti et al. (2021)	JAMA Netw Open	13.370	Itália	Aberto e multicêntrico  PC + Cuidado padrão  OU  Cuidado padrão	487	15/07-08/12/2020	1:1	64	7	O volume infundido foi de 200 mL administrados em 1 a no máximo 3 infusões  Título de anticorpos neutralizantes $\geq$ 1:160	Composição de piora da insuficiência respiratória, indicando a necessidade potencial de VM, ou morte	PC com altos títulos de anticorpos neutralizantes não reduziu a progressão para insuficiência respiratória ou morte em 30 dias comparado com o grupo do cuidado padrão





Autor	Periódico	Origem	Desenho	Nº de incluídos	Período de recrutamento	Randomização	Média de idade (anos)	Tempo médio de sintomas até a randomização (dias)	Transfusão de PC	Desfecho primário	Principais resultados
Fator de impacto										hospital	
REMAP-CAP group (2021)	JAMA	EUA	Aberto e multicêntrico	4763	09/03/2020-18/01/2021	-	61	Não foram coletados dados sobre o tempo de sintomas desde o início do estudo	550mL ± 150mL de plasma dentro de 48 horas após a randomização  Todo o PC usado no estudo foi testado para anticorpos SARS-CoV-2 e atendeu a um critério de título mínimo antes	Dias livres de suporte respiratório e cardiovascular até o 21º dia	Entre adultos gravemente doentes, o tratamento com 2 unidades de PC teve uma probabilidade baixa de fornecer melhora no número de dias livres de suporte de órgãos
157.335			PC na randomização  OU			A randomização começou com distribuição balanceada e depois foi					

<b>Autor</b>	<b>Periódico</b>	<b>Origem</b>	<b>Desenho</b>	<b>Nº de incluídos</b>	<b>Período de recrutamento</b>	<b>Randomização</b>	<b>Média de idade (anos)</b>	<b>Tempo médio de sintomas até a randomização (dias)</b>	<b>Transfusão de PC</b>	<b>Desfecho primário</b>	<b>Principais resultados</b>
<b>Fator de impacto</b>											
			PC se deterioração clínica (disponível somente em um centro)  OU  sem PC			adaptada dando preferência para aquelas intervenções que pareciam mais favoráveis até que os gatilhos estatísticos predefinidos de fossem atendidos			da administração		



<b>Autor</b>	<b>Periódico</b>	<b>Fator de impacto</b>	<b>Origem</b>	<b>Desenho</b>	<b>Nº de incluídos</b>	<b>Período de recrutamento</b>	<b>Randomização</b>	<b>Média de idade (anos)</b>	<b>Tempo médio de sintomas até a randomização (dias)</b>	<b>Transfusão de PC</b>	<b>Desfecho primário</b>	<b>Principais resultados</b>
										de >1:160		O braço do PC apresentou eventos adversos mais graves
Avendaño-Solá et al. (2021)	J Clin Invest	19.456	Espanha	Aberto e multicêntrico  PC + Cuidado padrão	350	04/04/2020-05/02/2021	1:1	62	6	Uma unidade de PC, 250–300 mL, administrada imediatamente após a randomização  Títulos IgG anti-SARS-CoV-2 tiveram	Proporção de pacientes em ventilação não invasiva ou oxigênio de alto fluxo, VM invasiva ou ECMO ou óbito em 14	O PC mostrou um benefício significativo na prevenção da progressão para ventilação não invasiva ou oxigênio de alto fluxo, VM invasiva ou ECMO ou morte

<b>Autor</b>	<b>Periódico</b>	<b>Origem</b>	<b>Desenho</b>	<b>Nº de incluídos</b>	<b>Período de recrutamento</b>	<b>Randomização</b>	<b>Média de idade (anos)</b>	<b>Tempo médio de sintomas até a randomização (dias)</b>	<b>Transfusão de PC</b>	<b>Desfecho primário</b>	<b>Principais resultados</b>
			OU  Cuidado padrão						um valor mediano de 8,2 (IQR 4,5 – 12,0) e a determinação de anticorpos neutralizantes mostrou um título médio de 157 (IQR 64–502)	dias	em 28 dias  O efeito no desfecho primário predefinido aos 14 dias e na sobrevida global não foram estatisticamente significativos
Körper et al. (2021)	J Clin Invest	Alemanha	Aberto e multicêntrico  PC +	105	30/08-24/12/2020	1:1	60	7	Três unidades de PC com um volume total mediano de 846 mL, sendo uma unidade administrada nos dias 1, 3 e 5 após a	Composto de sobrevida e ausência de suporte ventilatório ou necessidade	O PC não foi associado a uma melhora significativa nos desfechos primários

<b>Autor</b>	<b>Periódico</b>	<b>Origem</b>	<b>Desenho</b>	<b>Nº de incluídos</b>	<b>Período de recrutamento</b>	<b>Randomização</b>	<b>Média de idade (anos)</b>	<b>Tempo médio de sintomas até a randomização (dias)</b>	<b>Transfusão de PC</b>	<b>Desfecho primário</b>	<b>Principais resultados</b>
	19.456		Cuidado padrão  OU  Cuidado padrão						randomização  Título médio de anticorpos neutralizantes foi de 1:160 (IQR 1:80 a 1:320)	de UTI e ausência de taquipneia no 21º dia	e secundários  Análise de um subgrupo mostrou um benefício significativo do PC entre os pacientes que receberam uma quantidade maior de anticorpos neutralizantes, fornecendo um sinal de melhores resultados mediante este uso
Devos et al. (2022)  Eur Respir		Bélgica	Aberto e multicêntrico	489	02/05/2020-26/01/2021	2:1	62	Média de tempo do início dos sintomas	Duas unidades de PC, cada com ~200–250 mL, foram administradas dentro	Proporção de pacientes vivos e sem	O uso de grande volume de PC com altos títulos de anticorpos

Autor	Periódico	Origem	Desenho	Nº de incluídos	Período de recrutamento	Randomização	Média de idade (anos)	Tempo médio de sintomas até a randomização (dias)	Transfusão de PC	Desfecho primário	Principais resultados
J	33.795		PC + Cuidado padrão  OU  Cuidado padrão					até a admissão foi 6 dias e da admissão até a randomização foi 1 dia	de 12 h após a randomização, com uma segunda administração de duas unidades 24–36 h após a primeira  Títulos de anticorpos neutralizantes $\geq 1/320$ (em torno de 80,7% das unidades de plasma administradas), porém títulos $\geq 1/160$ foram permitidos em caso de indisponibilidade	VM no 15º dia	neutralizantes precocemente na hospitalização, não modificou o desfecho primário, nem teve um impacto em internação em UTI, mortalidade e qualidade de vida no 30º dia  Nenhum evento adverso grave foi registrado  Foi encontrada associação significativa entre a administração de plasma em



Autor	Periódico	Fator de impacto	Origem	Desenho	Nº de incluídos	Período de recrutamento	Randomização	Média de idade (anos)	Tempo médio de sintomas até a randomização (dias)	Transfusão de PC	Desfecho primário	Principais resultados
												pacientes mais jovens e melhor resposta clínica
Kirenga et al. (2021)	BMJ Open Respir Res	5.054	Uganda	Aberto  PC + Cuidado padrão  OU  Cuidado padrão	136	21/09-02/12/2020	1:1	50	7	Uma unidade foi administrada inicialmente e segunda alíquota foi infundida transfundida 3 horas após a conclusão do primeira (não deixou claro o momento, nem o volume)  O título mediano de anticorpos neutralizantes foi de	Tempo para eliminação viral, definido por dois resultados negativos consecutivos do RT-PCR para SARS-CoV-2	O PC não mostrou efeito na eliminação viral, nem em sintomas, progressão de doença e mortalidade



<b>Autor</b>	<b>Periódico</b>	<b>Fator de impacto</b>	<b>Origem</b>	<b>Desenho</b>	<b>Nº de incluídos</b>	<b>Período de recrutamento</b>	<b>Randomização</b>	<b>Média de idade (anos)</b>	<b>Tempo médio de sintomas até a randomização (dias)</b>	<b>Transfusão de PC</b>	<b>Desfecho primário</b>	<b>Principais resultados</b>
Gharbharan et al. (2021)	Nat Commun	17.694	Holanda	Aberto e multicêntrico	204	08/04-14/06/2020	1:1	63	10	Uma unidade de PC de 300 ml no dia da inclusão, entretanto, casos sem resposta clínica e com RT-PCR para SARS-CoV-2 persistentemente positivo poderiam receber uma segunda unidade após 5 dias	Mortalidade geral até a alta hospitalar ou no máximo 60 dias após a admissão, o que ocorrer primeiro	PC com altos títulos de anticorpos neutralizantes não beneficiou pacientes hospitalizados após 10 dias do início dos sintomas
				OU						O título médio de anticorpos neutralizantes foi de		Não encontraram melhora nos principais parâmetros clínicos, imunológicos ou virológicos indicando qualquer

Autor	Periódico	Origem	Desenho	Nº de incluídos	Período de recrutamento	Randomização	Média de idade (anos)	Tempo médio de sintomas até a randomização (dias)	Transfusão de PC	Desfecho primário	Principais resultados
Fator de impacto									160 (IQR 80–640)		efeito que favoreça o PC  *Interrompido antes da conclusão do recrutamento
RECOVER Y group (2021)  Lancet  202.731	Reino Unido	Aberto e multicêntrico  PC + Cuidado padrão	11558  *Inicialmente eram 13127, porém 1569 foram alocados	28/05/2020-15/01/2021	Até 18/09/2020  1:1  Após 18/09/20	63.5	9	Duas unidades, de 200–350mL cada, sendo a primeira o mais rápido possível e a segunda no dia seguinte (intervalo de pelo menos 12 horas após a primeira)	Mortalidade global 28 dias após a randomização e com análise adicional especificada em 6 meses	PC não melhorou a sobrevivência, nem outros resultados clínicos	

<b>Autor</b>	<b>Periódico</b>	<b>Origem</b>	<b>Desenho</b>	<b>Nº de incluídos</b>	<b>Período de recrutamento</b>	<b>Randomização</b>	<b>Média de idade (anos)</b>	<b>Tempo médio de sintomas até a randomização (dias)</b>	<b>Transfusão de PC</b>	<b>Desfecho primário</b>	<b>Principais resultados</b>
<b>Fator de impacto</b>			OU Cuidado padrão  OU (adicionado em um segundo momento)  combinação de dois anticorpos monoclonais contra a proteína <i>spike</i> do	no REGN-COV-2 e excluídos dessa análise		<u>20</u>  1:1:1			IgG anti-spike (EUROIMMUN) de pelo menos 6.0 (mais alto do que o corte de 3,5 que o FDA reconhecia como alto título)		

<b>Autor</b>	<b>Periódico</b>	<b>Fator de impacto</b>	<b>Origem</b>	<b>Desenho</b>	<b>Nº de incluídos</b>	<b>Período de recrutamento</b>	<b>Randomização</b>	<b>Média de idade (anos)</b>	<b>Tempo médio de sintomas até a randomização (dias)</b>	<b>Transfusão de PC</b>	<b>Desfecho primário</b>	<b>Principais resultados</b>
				SARS-CoV-2 + Cuidado padrão								
AlQahtani et al. (2021)	Sci Rep	4.996	Bahrein	Aberto  PC  OU	40	01/04-30/06/2020	1:1	52.6 no grupo PC e 50.7 no controle	10	Duas unidades de PC, 200mL cada, sendo a segunda dois dias após a primeira  O nível de anticorpos estava disponível para 13 participantes	Necessidade de VM não invasiva, e para aqueles pacientes que necessitaram de ventilação, a duração da	Não houve diferença significativa nos desfechos primários ou secundários, embora menos pacientes tenham necessitado de VM invasiva e não invasiva e por um







<b>Autor</b>	<b>Periódico</b>	<b>Origem</b>	<b>Desenho</b>	<b>Nº de incluídos</b>	<b>Período de recrutamento</b>	<b>Randomização</b>	<b>Média de idade (anos)</b>	<b>Tempo médio de sintomas até a randomização (dias)</b>	<b>Transfusão de PC</b>	<b>Desfecho primário</b>	<b>Principais resultados</b>
<b>Fator de impacto</b>											
									de 1:526 (IQR 1:359–1:786) em dois ensaios diferentes		(dias sem ventilação até 28 dias) ou desfechos secundários (morte, escala ordinal da OMS).  A mortalidade global em 28 e 90 dias até foi numericamente menor no grupo PC, mas não alcançou significância estatística
Balcells et al. (2021)	Chile	Aberto	58	10/05-18/07/2020	1:1	65.8	6	Duas unidades, 200 ml cada, com intervalo de 24 horas	Composto de VM, hospitalização	Não encontraram diferenças significativas no	

<b>Autor</b>	<b>Periódico</b>	<b>Origem</b>	<b>Desenho</b>	<b>Nº de incluídos</b>	<b>Período de recrutamento</b>	<b>Randomização</b>	<b>Média de idade (anos)</b>	<b>Tempo médio de sintomas até a randomização (dias)</b>	<b>Transfusão de PC</b>	<b>Desfecho primário</b>	<b>Principais resultados</b>
PLoS Med	11.613		PC precoce (no dia da inclusão)  OU  PC tardio (somente se piora clínica ou necessidade de internação hospitalar por mais de 7 dias após a inclusão)						entre a infusão de ambas  Título de IgG anti-SARS-CoV- $\geq$ 1:400	por mais de 14 dias ou óbito intra-hospitalar	desfecho primário entre a administração de PC imediato e a administração de plasma apenas em caso de piora clínica

<b>Autor</b>	<b>Periódico</b>	<b>Origem</b>	<b>Desenho</b>	<b>Nº de incluídos</b>	<b>Período de recrutamento</b>	<b>Randomização</b>	<b>Média de idade (anos)</b>	<b>Tempo médio de sintomas até a randomização (dias)</b>	<b>Transfusão de PC</b>	<b>Desfecho primário</b>	<b>Principais resultados</b>
Simonovich et al. (2021)	N Engl J Med	Argentina	Duplo-cego e multicêntrico	334	28/05-27/08/2020	2:1	62	8	Uma unidade de PC (sem informação do volume)	Estado clínico 30 dias após a intervenção conforme escala ordinal de 6 pontos	O PC não modificou a evolução clínica, nem reduziu a mortalidade, sendo que mais de 95% das unidades de PC transfundidas tinham um título total de anticorpos anti-SARS-CoV-2 de pelo menos 1:800 e que o volume de plasma infundido foi corrigido de acordo com o peso do
	176.079		PC OU Placebo						Título mínimo de anticorpos SARS-CoV-2 de 1:400		





<b>Autor</b>	<b>Periódico</b>	<b>Fator de impacto</b>	<b>Origem</b>	<b>Desenho</b>	<b>Nº de incluídos</b>	<b>Período de recrutamento</b>	<b>Randomização</b>	<b>Média de idade (anos)</b>	<b>Tempo médio de sintomas até a randomização (dias)</b>	<b>Transfusão de PC</b>	<b>Desfecho primário</b>	<b>Principais resultados</b>
Li et al. (2020)	JAMA	157.335	China	Aberto e multicêntrico  PC + Cuidado padrão  OU  Cuidado padrão	103	14/02-01/04/2020	1:1	70	30	Uma unidade, aproximadamente 4 a 13 mL/kg  Título de IgG S-RBD específico de pelo menos 1:640, sendo que um título de soro neutralizante de 1:80 é aproximadamente equivalente a um título de 1:1280 para S-RBD-IgG específico	Tempo para melhora clínica dentro de 28 dias  *melhora clínica foi definida como alta hospitalar ou uma redução de 2 pontos em uma escala de gravidade de doença de 6 pontos	Não houve diferença significativa no tempo para melhora clínica, na mortalidade em 28 dias nem no tempo da randomização até a alta entre os grupos  O uso do PC foi associado a maior negatificação do PCR para SARS-CoV-2 em 24, 48 e 72 horas

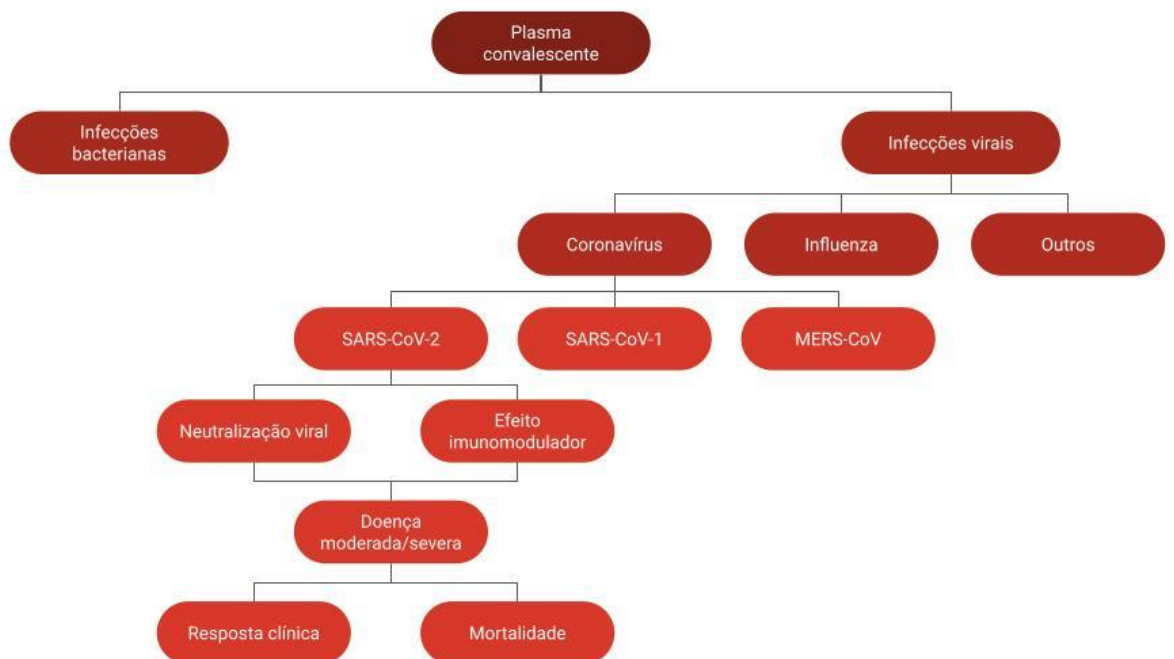
**Legendas:** ECMO - Oxigenação por membrana extracorpórea; ECR - Ensaio Clínico Randomizado; FDA – *Food and Drug Administration*; PC - Plasma Convalescente; Covid-19 - *Coronavirus Disease 2019*; SARS-CoV-2 - *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2*; VM - ventilação mecânica; UTI - Unidade de Terapia Intensiva; OMS - Organização Mundial da Saúde

Atualmente, baseados em todos os achados descritos acima, apesar de muitos estudos observacionais terem demonstrado resultados promissores, os ECRs não consolidaram este achado na população geral, muito pelo contrário, acabaram por restringir o uso do PC para tratamento da Covid-19 a um nicho específico. As diretrizes internacionais estabelecem que a terapia com PC pode ser indicada apenas para o tratamento de pacientes ambulatoriais e internados que sejam imunossuprimidos ou que estejam recebendo tratamento imunossupressor<sup>(87, 88)</sup>. Apesar da falta de evidências definitivas, é possível tentar estabelecer uma justificativa fisiológica para o uso do PC em pacientes imunocomprometidos, pois eles acabam apresentando uma resposta vacinal mais falha e também, uma pior resposta frente à própria infecção pelo SARS-CoV-2, podendo impactar no controle inadequado da replicação viral e na progressão para doença grave. Corroborando com a indicação do PC neste perfil de pacientes, alguns estudos encontraram melhora no curso clínico ou na mortalidade após a administração de PC em pacientes com imunodeficiência primária ou secundária<sup>(77, 89, 90, 91, 92, 93)</sup>.



### 3 MARCO CONCEITUAL

A terapia com PC originou-se no final do século XIX, sendo inicialmente utilizada em infecções bacterianas, evoluindo para o uso em diversas infecções virais ao longo dos anos. Inclusive, nas infecções por coronavírus, como nas epidemias de SARS e MERS. Durante a pandemia da Covid-19, principalmente no início, o PC foi resgatado para uso em pacientes hospitalizados e com critérios de gravidade a fim de tentar melhorar a resposta clínica e/ou reduzir a mortalidade relacionada à doença.



**Figura 3.** Marco conceitual do uso do plasma convalescente como opção terapêutica na Covid-19.

#### 4 JUSTIFICATIVA

O presente estudo foi planejado no primeiro semestre de 2020, um momento epidemiológico onde não dispunham de opções terapêuticas validadas para tratamento dos pacientes com Covid-19 grave, portanto, foi considerado que a análise da experiência local poderia trazer alguma evidência para a manutenção da prática ou não, até que seu papel fosse melhor definido por estudos com delineamento apropriado para avaliar eficácia e segurança.

Posteriormente, diversos ECRs acabaram demonstrando a ineficácia da terapia com PC, principalmente em pacientes com tempo de evolução de doença prolongado e quadro clínico grave, a despeito dos altos títulos de anticorpos neutralizantes. Atualmente, as possibilidades terapêuticas da Covid-19 estão mais consolidadas com alguns antivirais e anticorpos monoclonais, ainda assim, em um cenário de uma nova pandemia, o aprendizado desenvolvido com o PC pode auxiliar em um uso rápido e escalável até que terapias mais elaboradas sejam desenvolvidas e liberadas para uso na população geral.

## **5 OBJETIVOS**

### **5.1 OBJETIVO PRIMÁRIO**

Comparar a resposta clínica de pacientes com Covid-19 classificados como quadro grave que receberam infusão de PC, com controles históricos em um centro brasileiro para tratamento dessa doença.

### **5.2 OBJETIVOS SECUNDÁRIOS**

- a) avaliar o perfil de pacientes que receberam PC;
- b) determinar variáveis relacionadas a melhora clínica desses pacientes;
- c) avaliar os potenciais efeitos adversos dessa terapia.

## 6 REFERÊNCIAS

- 1 Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA*. 2020 Apr 7;323(13):1239-1242. doi: 10.1001/jama.2020.2648
- 2 Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, Crawford JM, McGinn T, Davidson KW, et al. Presenting characteristics, comorbidities, and outcomes among 5700 patients hospitalized with COVID-19 in the New York City area. *JAMA* 2020;323:2052e9
- 3 Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020;395: 497e506
- 4 Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020;323(11):1061-1069. doi:10.1001/jama.2020.1585)
- 5 Carlos WG, Dela Cruz CS, Cao B, Pasnick S, Jamil S. Novel Wuhan (2019-nCoV) Coronavirus. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2020;201(4):7-8.
- 6 Guo YR, Cao QD, Hong ZS, Tan YY, Chen SD, Jin HJ, et al. The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak - an update on the status. *Military Medical Research*. 2020;7(1):11.)
- 7 <https://www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020> > acesso em 26/02/2023),
- 8 Johns Hopkins University & Medicine. Covid-19 dashboard. Available at <https://coronavirus.jhu.edu/map.html>. Accessed [January 8, 2023]
- 9 <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=COVID-19&term=&cntry=&state=&city=&dist=>
- 10 Root H, Bartelt LA, Gilligan P. The promise of COVID-19 convalescent plasma therapy. Washington: American Society for Microbiology; 2020. Disponível em: <https://asm.org/Articles/2020/July/The-Promise-of-COVID-19-Convalescent-Plasma-Therap>. Acesso em: 26 fev. 2023
- 11 Joyner M. J. et al., "Early safety indicators of COVID-19 convalescent plasma in 5000 patients," *J Clin Invest*, vol. 130, no. 9, pp. 4791–4797, Sep. 2020, <https://doi.org/10.1172/JCI140200> PMID: 32525844)
- 12 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*. 2020;324(5):460–470. doi:10.1001/jama.2020.10044

- 13 Agarwal A, Mukherjee A, Kumar G, Chatterjee P, Bhatnagar T, Malhotra P; PLACID Trial Collaborators. Convalescent plasma in the management of moderate covid-19 in adults in India: open label phase II multicentre randomised controlled trial (PLACID Trial). *BMJ*. 2020 Oct 22;371:m3939. doi: 10.1136/bmj.m3939. Erratum in: *BMJ*. 2020 Nov 3;371:m4232.
- 14 Arabi YM, Hajeer AH, Luke T, Raviprakash K, Balkhy H, Johani S, et al. Feasibility of using convalescent plasma immunotherapy for MERS-CoV infection, Saudi Arabia. *Emerg Infect Dis* (2016) 22(9):1554–61. doi: 10.3201/eid2209.151164)
- 15 Gluud C. Danish contributions to the evaluation of serum therapy for diphtheria in the 1890s. *J R Soc Med*. 2011 May;104(5):219-22. doi: 10.1258/jrsm.2010.10k073.
- 16 Hróbjartsson A, Gøtzsche PC, Gluud C. The controlled clinical trial turns 100 years: Fibiger's trial of serum treatment of diphtheria. *BMJ*. 1998;317(7167):1243-1245. doi:10.1136/bmj.317.7167.1243)
- 17 McGuire LW, Redden WR. The use of convalescent human serum in influenza pneumonia: a preliminary report. *Am J Public Health (N Y)*. 1918;8(10):741-744. doi:10.2105/AJPH.8.10.741
- 18 Luke TC, Kilbane EM, Jackson JL, Hoffman SL. Meta-analysis: convalescent blood products for Spanish influenza pneumonia: a future H5N1 treatment? *Ann Intern Med*. 2006;145(8):599-609. doi:10.7326/0003-4819-145-8-200610170-00139)
- 19 Cheng Y, Wong R, Soo YO, et al. Use of convalescent plasma therapy in SARS patients in Hong Kong. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2005;24:44-6.
- 20 Mair-Jenkins J, Saavedra-Campos M, Baillie JK, Cleary P, Khaw F-M, Lim WS, et al. The effectiveness of convalescent plasma and hyperimmune immunoglobulin for the treatment of severe acute respiratory infections of viral etiology: A systematic review and exploratory meta-analysis. *J Infect Dis* 2015;211:80–90. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiu396>)
- 21 Van Griensven J, Edwards T, de Lamballerie X, Semple MG, Gallian P, Baize S, et al. Evaluation of convalescent plasma for Ebola virus disease in Guinea. *N Engl J Med* 2016;374:33–42. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1511812>
- 22 Kraft CS, Hewlett AL, Koepsell S, et al; Nebraska Biocontainment Unit and the Emory Serious Communicable Diseases Unit. The use of TKM-100802 and convalescent plasma in 2 patients with Ebola virus disease in the United States. *Clin Infect Dis*. 2015;61(4):496-502. doi:10.1093/cid/civ334)
- 23 Rojas M, Rodríguez Y, Monsalve DM, Acosta-Ampudia Y, Camacho B, Gallo JE, Rojas-Villarraga A, Ramírez-Santana C, Díaz-Coronado JC, Manrique R, Mantilla RD, Shoenfeld Y, Anaya JM. Convalescent plasma in Covid-19: Possible mechanisms of action. *Autoimmun Rev*. 2020 Jul;19(7):102554. doi: 10.1016/j.autrev.2020.102554. Epub 2020 May 5.

- 24 Devasenapathy N, Ye Z, Loeb M, Fang F, Najafabadi BT, Xiao Y, Couban R, Bégin P, Guyatt G. Efficacy and safety of convalescent plasma for severe COVID-19 based on evidence in other severe respiratory viral infections: a systematic review and meta-analysis. *CMAJ*. 2020 Jul 6;192(27):E745-E755. doi: 10.1503/cmaj.200642. Epub 2020 May 22.
- 25 FDA Issues Emergency Use Authorization for Convalescent Plasma as Potential Promising COVID–19 Treatment, Another Achievement in Administration’s Fight Against Pandemic. <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-issues-emergency-use-authorization-convalescent-plasma-potential-promising-covid-19-treatment> (accessed March 11, 2023)
- 26 Jorda A, Kussmann M, Kolenchery N, Siller-Matula JM, Zeitlinger M, Jilma B, et al. Convalescent plasma treatment in patients with covid-19: A systematic review and meta-analysis. *Front Immunol* (2022) 13:817829. doi: 10.3389/fimmu.2022.817829
- 27 Troxel AB, Petkova E, Goldfeld K, Liu M, Tarpey T, Wu Y, et al. Association of convalescent plasma treatment with clinical status in patients hospitalized with COVID-19: A meta-analysis. *JAMA Netw Open* (2022) 5(1):e2147331. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2021.47331
- 28 Janiaud P, Axfors C, Schmitt AM, Gloy V, Ebrahimi F, Hepprich M, et al. Association of convalescent plasma treatment with clinical outcomes in patients with COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *JAMA* (2021) 325(12):1185–95. doi: 10.1001/jama.2021.2747
- 29 Qian Z, Zhang Z, Ma H, Shao S, Kang H and Tong Z (2022) The efficiency of convalescent plasma in COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *Front. Immunol.* 13:964398. doi: 10.3389/fimmu.2022.964398)
- 30 Senefeld JW, Gorman EK, Johnson PW, Moir ME, Klassen SA, Carter RE, Paneth NS, Sullivan DJ, Morkeberg OH, Wright RS, Fairweather DL, Bruno KA, Shoham S, Evan M. Bloch, Daniele Focosi, Jeffrey P. Henderson, Justin E. Juskewitch, Liise-anne Pirofski, Brenda J. Grossman, Aaron A.R. Tobian, Massimo Franchini, Ravindra Ganesh, Ryan T. Hurt, Neil E. Kay, Sameer A. Parikh, Sarah E. Baker, Zachary A. Buchholtz, Matthew R. Buras, Andrew J. Clayburn, Joshua J. Dennis, Juan C. Diaz Soto, Vitaly Herasevich, Allan M. Klompas, Katie L. Kunze, Kathryn F. Larson, John R. Mills, Riley J. Regimbal, Juan G. Ripoll, Matthew A. Sexton, John R.A. Shepherd, James R. Stubbs, Elitza S. Theel, Camille M. van Buskirk, Noud van Helmond, Matthew N.P. Vogt, Emily R. Whelan, Chad C. Wiggins, Jeffrey L. Winters, Arturo Casadevall, Michael J. Joyner Mortality rates among hospitalized patients with COVID-19 treated with convalescent plasma A Systematic review and meta-analysis medRxiv 2023.01.11.23284347; doi: <https://doi.org/10.1101/2023.01.11.23284347>
- 31 Brasil. Coordenação-Geral de Sangue e Hemoderivados. Ministério da Saúde. Ofício circular n. 40, de 12 de junho de 2020.
- 32 Winau F, Winau R. Emil von Behring and serum therapy. *Microbes and infection / Institut Pasteur*. 2002; 4(2):185–8. [PubMed: 11880051]

- 33 Graham BS, Ambrosino DM. History of passive antibody administration for prevention and treatment of infectious diseases. *Curr Opin HIV AIDS* 2015;10:129–34
- 34 Shahani L, Singh S, Khardori NM. Immunotherapy in clinical medicine: Historical perspective and current status. *Med Clin North Am* 2012;96:421–31. ix <https://doi.org/10.1016/j.mcna.2012.04.001>
- 35 Kak V, Sundareshan V, Modi J, Khardori NM. Immunotherapies in infectious diseases. *Med Clin N Am* 2012;96:455–74.
- 36 Garraud O, Heshmati F, Pozzetto B, Lefrere F, Girot R, Saillol A, Laperche S. Plasma therapy against infectious pathogens, as of yesterday, today and tomorrow. *Transfus Clin Biol.* 2016 Feb;23(1):39-44. doi: 10.1016/j.tracli.2015.12.003. Epub 2016 Jan 6.
- 37 Janeway CA. Use of concentrated human gamma globulin in the prevention and attenuation of measles. *Bull NY Acad Med.* 1945; 21:202–2.)
- 38 H V W. Before the vaccines: medical treatments of acute paralysis in the 1916 New York Epidemic of Poliomyelitis. *Open Microbiol J.* 2014 Dec 12;8:144-7. doi: 10.2174/1874285801408010144.
- 39 Mair-Jenkins J, Saavedra-Campos M, Baillie JK, Cleary P, Khaw F-M, Lim WS, et al. The effectiveness of convalescent plasma and hyperimmune immunoglobulin for the treatment of severe acute respiratory infections of viral etiology: A systematic review and exploratory meta-analysis. *J Infect Dis* 2015;211:80–90. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiu396>
- 40 World Health Organization. (2014). Use of convalescent whole blood or plasma collected from patients recovered from Ebola virus disease for transfusion, as an empirical treatment during outbreaks: interim guidance for national health authorities and blood transfusion services, Version 1.0 September 2014. World Health Organization. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/135591> (accessed 2023 Feb. 26)
- 41 Fruchter L, Insel R. Management of Recurrent Invasive Haemophilus influenzae Infection. *Am J Dis Child.* 1981;135(10):927–929. doi:10.1001/archpedi.1981.02130340033012),
- 42 Casadevall A, Scharff MD. Serum therapy revisited: animal models of infection and development of passive antibody therapy. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy.* 1994; 38(8):1695–702. [PubMed: 7985997])
- 43 O'malley Jj, Hartman Fw. Treatment of Influenzal Pneumonia with Plasma of Convalescent Patients. *JAMA.* 1919;72(1):34–37. doi:10.1001/jama.1919.26110010013009d)
- 44 Wong VWS, Dai D, Wu AKL, Sung JJY. Treatment of severe acute respiratory syndrome with convalescent plasma. *Hong Kong Med J* 2003;9:199–201. // Cheng Y, Wong R, Soo YO, Wong WS, Lee CK, Ng MH, et al. Use of convalescent plasma therapy in SARS patients in Hong-Kong. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2005;24:44–6.

- 45 Report of the WHO-China Joint Mission on Coronavirus Disease 2019 (COVID-19), 16-24 February 2020. <https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/who-china-joint-mission-on-covid-19-final-report.pdf> (acessado em 06 de março de 2023)
- 46 Shen C, Wang Z, Zhao F, et al. Treatment of 5 Critically Ill Patients With COVID-19 With Convalescent Plasma. *JAMA* 2020; published online Mar 27. DOI: 10.1001/jama.2020.4783.)
- 47 Duan K, Liu B, Li C, Zhang H, Yu T, Qu J, Zhou M, Chen L, Meng S, Hu Y, Peng C, Yuan M, Huang J, Wang Z, Yu J, Gao X, Wang D, Yu X, Li L, Zhang J, Wu X, Li B, Xu Y, Chen W, Peng Y, Hu Y, Lin L, Liu X, Huang S, Zhou Z, Zhang L, Wang Y, Zhang Z, Deng K, Xia Z, Gong Q, Zhang W, Zheng X, Liu Y, Yang H, Zhou D, Yu D, Hou J, Shi Z, Chen S, Chen Z, Zhang X, Yang X. 2020. Effectiveness of convalescent plasma therapy in severe COVID-19 patients. *Proc Natl Acad Sci USA* 117:9490–9496. Crossref. PubMed. ISI.
- 48 Li L, Zhang W, Hu Y, Tong X, Zheng S, Yang J, Kong Y, Ren L, Wei Q, Mei H, Hu C, Tao C, Yang R, Wang J, Yu Y, Guo Y, Wu X, Xu Z, Zeng L, Xiong N, Chen L, Wang J, Man N, Liu Y, Xu H, Deng E, Zhang X, Li C, Wang C, Su S, Zhang L, Wang J, Wu Y, Liu Z. 2020. Effect of convalescent plasma therapy on time to clinical improvement in patients with severe and life-threatening COVID-19: a randomized clinical trial. *JAMA* 324:460–470.
- 49 Perotti C, Baldanti F, Bruno R, Delfante C, Seminari E, Casari S, Percivalle E, Glingani C, Musella V, Belliato M, Garuti M, Meloni F, Frigato M, Di Sabatino A, Klersy C, De Donno G, Franchini M. 2020. Mortality reduction in 46 severe Covid-19 patients treated with hyperimmune plasma. A proof of concept single arm multicenter interventional trial. *Haematologica* 105:2834–2840.
- 50 Focosi D, Anderson AO, Tang JW, Tuccori M. 2020. Convalescent plasma therapy for COVID-19: state of the art. *Clin Microbiol Rev* 33:e00072-20.
- 51 HHS. Emergency Use Authorization Declaration. 85 FR 18250 (April 1, 2020). [https://www.govinfo.gov/content/pkg/FR-2020-04-01/pdf/2020-06905.pdf.](https://www.govinfo.gov/content/pkg/FR-2020-04-01/pdf/2020-06905.pdf))
- 52 de Alwis R, Chen S, Gan ES, Ooi EE. Impact of immune enhancement on Covid-19 polyclonal hyperimmune globulin therapy and vaccine development. *EBioMedicine*. 2020;55:102768.)
- 53 Joyner MJ, Carter RE, Senefeld JW, Klassen SA, Mills JR, Johnson PW, Theel ES, Wiggins CC, Bruno KA, Klompas AM, Lesser ER, Kunze KL, Sexton MA, Diaz Soto JC, Baker SE, Shepherd JRA, van Helmond N, Verdun NC, Marks P, van Buskirk CM, Winters JL, Stubbs JR, Rea RF, Hodge DO, Herasevich V, Whelan ER, Clayburn AJ, Larson KF, Ripoll JG, Andersen KJ, Buras MR, Vogt MNP, Dennis JJ, Regimbald RJ, Bauer PR, Blair JE, Paneth NS, Fairweather D, Wright RS, Casadevall A. 2021. Convalescent plasma antibody levels and the risk of death from Covid-19. *N Engl J Med* 384:1015–1027.
- 54 Senefeld J. W. et al., “Access to and safety of COVID-19 convalescent plasma in the United States Expanded Access Program: A national registry study,” *PLOS Medicine*, vol. 18, no. 12, p. e1003872, Dec. 2021, <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1003872>



- 55 Evaluation of a COVID-19 convalescent plasma program at a U.S. academic medical center. Root HB, Gilleskie M, Lu CH, Gilmore A, Evans M, et al. (2022). PLOS ONE 17(12): e0277707. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0277707>
- 56 Pirofski LA, Casadevall A. 2020. Pathogenesis of COVID-19 from the perspective of the damage-response framework. *mBio* 11:e01175-20. Crossref. PubMed)
- 57 Marconato M, Abela IA, Hauser A, Schwarzmüller M, Katzensteiner R, Braun DL, Epp S, Audigé A, Weber J, Rusert P, Schindler E, Pasin C, West E, Böni J, Kufner V, Huber M, Zaheri M, Schmutz S, Frey BM, Kouyos RD, Günthard HF, Manz MG, Trkola A. Antibodies from convalescent plasma promote SARS-CoV-2 clearance in individuals with and without endogenous antibody response. *J Clin Invest*. 2022 Jun 15;132(12):e158190. doi: 10.1172/JCI158190.
- 58 Van Rompay KKA, Olstad KJ, Sammak RL, Dutra J, Watanabe JK, Usachenko JL, Immareddy R, Roh JW, Verma A, Shaan Lakshmanappa Y, Schmidt BA, Di Germanio C, Rizvi N, Liu H, Ma ZM, Stone M, Simmons G, Dumont LJ, Allen AM, Lockwood S, Pollard RE, Ramiro de Assis R, Yee JL, Nham PB, Ardeshir A, Deere JD, Jain A, Felgner PL, Coffey LL, Iyer SS, Hartigan-O'Connor DJ, Busch MP, Reader JR. Early post-infection treatment of SARS-CoV-2 infected macaques with human convalescent plasma with high neutralizing activity had no antiviral effects but moderately reduced lung inflammation. *PLoS Pathog*. 2022 Apr 20;18(4):e1009925. doi: 10.1371/journal.ppat.1009925.
- 59 Highly Neutralizing COVID-19 Convalescent Plasmas Potently Block SARS-CoV-2 Replication and Pneumonia in Syrian Hamsters. Authors: Yuki Takamatsu, Masaki Imai, Kenji Maeda, Noriko Nakajima, Nobuyo Higashi-Kuwata, Kiyoko Iwatsuki-Horimoto, Mutsumi Ito, Hiroaki Mitsuya. February 23 of 2022. DOI: <https://doi.org/10.1128/jvi.01551-21>).
- 60 Focosi D, Maggi F, Franchini M, Aguzzi A, Lanza M, Mazzoni A, Menichetti F. 2021. Patient-blood management for COVID19 convalescent plasma therapy: relevance of affinity and donor-recipient differences in concentration of neutralizing antibodies. *Clin Microbiol Infect* 27:987–992. Crossref. PubMed. ISI
- 61 Early Outpatient Treatment for Covid-19 with Convalescent Plasma. Sullivan, David J; Gebo, Kelly A; Shoham, Shmuel; Bloch, Evan M; Lau, Bryan; Shenoy, Aarthi G; Mosnaim, Giselle S; Gniadek, Thomas J; Fukuta, Yuriko; Patel, Bela; Heath, Sonya L; Levine, Adam C; Meisenberg, Barry R; Spivak, Emily S; Anjan, Shweta; Huaman, Moises A; Blair, Janis E; Currier, Judith S; Paxton, James H; Gerber, Jonathan M; Petrini, Joann R; Broderick, Patrick B; Rausch, William; Cordisco, Marie-Elena; Hammel, Jean; Greenblatt, Benjamin; Cluzet, Valerie C; Cruser, Daniel; Oei, Kevin; Abinante, Matthew; Hammitt, Laura L; Sutcliffe, Catherine G; Forthal, Donald N; Zand, Martin S; Cachay, Edward R; Raval, Jay S; Kassaye, Seble G; Foster, E Colin; Roth, Michael; Marshall, Christi E; Yarava, Anusha; Lane, Karen; McBee, Nichol A; Gawad, Amy L; Karlen, Nicky; Singh, Atika; Ford, Daniel E; Jabs, Douglas A; Appel, Lawrence J; Shade, David M. *N Engl J Med* ; 386(18): 1700-1711, 2022 05 05
- 62 Shmuel Shoham, Evan M Bloch, Arturo Casadevall, Daniel Hanley, Bryan Lau, Kelly Gebo, Edward Cachay, Seble G Kassaye, James H Paxton, Jonathan Gerber, Adam C Levine, Arash Naeim, Judith Currier, Bela Patel, Elizabeth S

- Allen, Shweta Anjan, Lawrence Appel, Sheriza Baksh, Paul W Blair, Anthony Bowen, Patrick Broderick, Christopher A Caputo, Valerie Cluzet, Marie Elena Cordisco, Daniel Cruser, Stephan Ehrhardt, Donald Forthal, Yuriko Fukuta, Amy L Gawad, Thomas Gniadek, Jean Hammel, Moises A Huaman, Douglas A Jabs, Anne Jedlicka, Nicky Karlen, Sabra Klein, Oliver Laeyendecker, Karen Lane, Nichol McBee, Barry Meisenberg, Christian Merlo, Giselle Mosnaim, Han-Sol Park, Andrew Pekosz, Joann Petrini, William Rausch, David M Shade, Janna R Shapiro, J Robinson Singleton, Catherine Sutcliffe, David L Thomas, Anusha Yarava, Martin Zand, Jonathan M Zenilman, Aaron A R Tobian, David J Sullivan, Transfusing Convalescent Plasma as Post-Exposure Prophylaxis Against Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Infection: A Double-Blinded, Phase 2 Randomized, Controlled Trial, *Clinical Infectious Diseases*, Volume 76, Issue 3, 1 February 2023, Pages e477–e486, <https://doi.org/10.1093/cid/ciac372>)
- 63 Focosi D, Maggi F, Mazzetti P, Pistello M. Viral infection neutralization tests: A focus on severe acute respiratory syndrome-coronavirus-2 with implications for convalescent plasma therapy. *Rev Med Virol*. 2021 Mar;31(2):e2170. doi: 10.1002/rmv.2170. Epub 2020 Sep 21.
- 64 CLINICAL MEMORANDUM acesso: <https://www.fda.gov/media/141480/download>. Emergency use authorization request for convalescent plasma for the treatment of patients with covid-19 sponsored by: the office of the assistant secretary for preparedness and response EUA 26382. <https://www.fda.gov/media/141481/download>
- 65 <https://www.fda.gov/news-events/fda-brief/fda-brief-fda-updates-emergency-use-authorization-covid-19-convalescent-plasma-reflect-new-data> acessado em 11/03/2023
- 66 Gharbharan A, Jordans CCE, GeurtsvanKessel C, den Hollander JG, Karim F, Mollema FPN, Stalenhoef JE, Dofferhoff A, Ludwig I, Koster A, Hassing R-J, Bos JC, van Pottelberge GR, Vlasveld IN, Ammerlaan HSM, Segarceanu E, Miedema J, van der Eerden M, Papageorgiou G, Te Broekhorst P, Swaneveld FH, Katsikis PD, Mueller Y, Okba NMA, Koopmans MPG, Haagmans BL, Rokx C, Rijnders B. 2021. Effects of potent neutralizing antibodies from convalescent plasma in patients hospitalized for severe SARS-CoV-2 infection. *Nat Comm* 12:3189.
- 67 Del Fante C, Franchini M, Baldanti F, Percivalle E, Glingani C, Marano G, Mengoli C, Mortellaro C, Viarengo G, Perotti C, Liunbruno GM. 2021. A retrospective study assessing the characteristics of COVID-19 convalescent plasma donors and donations. *Transfusion* 61:830–838.
- 68 Mehew J, Johnson R, Roberts D, Harvala H. 2020. Convalescent plasma for COVID-19: male gender, older age and hospitalisation associated with high neutralising antibody levels, England, 22 April to 12 May 2020. *Euro Surveill* 25:2001754.
- 69 Focosi D, Franchini M, Pirofski LA, Burnouf T, Paneth N, Joyner MJ and Casadevall A. COVID-19 Convalescent Plasma and Clinical Trials: Understanding Conflicting Outcomes. c2022. American Society for Microbiology. <https://doi.org/10.1128/cmr.00200-21>

- 70 Kunze KL, Johnson PW, van Helmond N, Senefeld JW, Petersen MM, Klassen SA, Wiggins CC, Klompas AM, Bruno KA, Mills JR, Theel ES, Buras MR, Golafshar MA, Sexton MA, Diaz Soto JC, Baker SE, Shepherd JRA, Verdun NC, Marks P, Paneth NS, Fairweather D, Wright RS, van Buskirk CM, Winters JL, Stubbs JR, Senese KA, Pletsch MC, Buchholtz ZA, Rea RF, Herasevich V, Whelan ER, Clayburn AJ, Larson KF, Ripoll JG, Andersen KJ, Lesser ER, Vogt MNP, Dennis JJ, Regimbal RJ, Bauer PR, Blair JE, Casadevall A, Carter RE, Joyner MJ. 2021. Mortality in individuals treated with COVID-19 convalescent plasma varies with the geographic provenance of donors. *Nat Commun* 12:4864.
- 71 Rochman ND, Wolf YI, Faure G, Mutz P, Zhang F, Koonin EV. 2021. Ongoing global and regional adaptive evolution of SARS-CoV-2. *Proc Natl Acad Sci USA* 118:e02104241118.
- 72 Focosi D, Tuccori M, Baj A, Maggi F. 2021. SARS-CoV-2 variants: a synopsis of in vitro efficacy data of convalescent plasma, currently marketed vaccines, and monoclonal antibodies. *Viruses* 13:1211.
- 73 Menichetti F, Popoli P, Puopolo M, Spila Alegiani S, Tiseo G, Bartoloni A, De Socio G, Luchi S, Blanc P, Puoti M, De Donno G, Toschi E, Massari M, Palmisano L, Marano G, Chiamenti M, Martinelli L, Franchi S, Pallotto C, Suardi L, Luciani Pasqua B, Merli M, Fabiani P, Bertolucci L, Borchetti B, Modica S, Moneta S, Marchetti G, d'Arminio Monforte A, Stoppini L, Ferracchiato N, Piconi S, Fabbri C, Beccastrini E, Saccardi R, Giacometti A, Esperti S, Pierotti P, Bernini I, Bianco C, Benedetti S, Lanzi A, Bonfanti P, Massari M, Sani S, Saracino A, Castagna A, Trabace I, Lanza M, Focosi D, et al. 2021. Effect of high-titer convalescent plasma on progression to severe respiratory failure or death in hospitalized patients with COVID19 pneumonia: a randomized clinical trial. *JAMA Netw Open* 4:e2136246.  
<https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.36246>
- 74 Avendano-Sola C, Ramos-Martinez A, Munez-Rubio E, Ruiz-Antoran B, Malo de Molina R, Torres F, Fernandez-Cruz A, Callejas-Diaz A, Calderon J, Payares-Herrera C, Salcedo I, Romera I, Lora-Tamayo J, Mancheno-Losa M, Paciello ML, Villegas C, Estrada V, Saez-Serrano I, Porrás-Leal ML, Jarilla-Fernandez MC, Pano-Pardo JR, Moreno-Chulilla JA, Arrieta-Aldea I, Bosch A, Belhassen-Garcia M, Lopez-Villar O, Ramos-Garrido A, Blanco L, Madrigal ME, Contreras E, Muniz-Diaz E, Domingo-Morera JM, CasasFlecha I, Perez-Olmeda M, Garcia-Perez J, Alcamí J, Bueno JL, Duarte RF. 2021. A multicenter randomized open-label clinical trial for convalescent plasma in patients hospitalized with COVID-19 pneumonia. *J Clin Invest* 131:e152740.  
<https://doi.org/10.1172/JCI152740:152740>.)
- 75 Liu STH, Lin H-M, Baine I, et al. Convalescent plasma treatment of severe covid-19: a propensity score-matched control study. *Nat Med*. 2020;26:1708-1713
- 76 Salazar E, Christensen PA, Graviss EA, 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. *Am J Pathol*. 2021;191:90-107.

- 77 Thompson MA, Henderson JP, Shah PK, et al. Association of convalescent plasma therapy with survival in patients with hematologic cancers and COVID-19. *JAMA Oncol.* 2021. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2021.1799>)
- 78 Xia X, Li K, Wu L, et al. Improved clinical symptoms and mortality among patients with severe or critical covid-19 after convalescent plasma transfusion. *Blood.* 2020;136:755-759
- 79 Dai W, Wu J, Li T, et al. Clinical outcomes for COVID-19 patients with diabetes mellitus treated with convalescent plasma transfusion in Wuhan, China. *J Med Virol.* 2021;93(4):2321-2331
- 80 Budhiraja S, Dewan A, Aggarwal R, et al. Effectiveness of convalescent plasma in Indian patients with covid-19. *Blood Cells Mol Dis.* 2021;88:102548
- 81 Mahapatra S, Rattan R, Mohanty CBK. Convalescent Plasma Therapy in the management of COVID-19 patients-The newer dimensions. *Transfus Clin Biol.* 2021;28(3):246-253.)
- 82 Salazar MR, Gonzalez SE, Regairaz L, et al. Risk factors for COVID-19 mortality: The effect of convalescent plasma administration. *PLoS One.* 2021;16(4):e0250386.)
- 83 Altuntas F, Ata N, Yigenoglu TN, et al. Convalescent plasma therapy in patients with COVID-19. *Transfus Apher Sci.* 2021;60(1):102955.)
- 84 Kurtz P, Righy C, Gadelha M, et al. Effect of convalescent plasma in critically ill patients With COVID-19: an observational study. *Front Med.* 2021;8:630982.
- 85 Cho K, Keithly SC, Kurgansky KE, et al. Early convalescent plasma therapy and mortality among US veterans hospitalized with nonsevere COVID-19: an observational analysis emulating a target trial. *J Infect Dis.* 2021:jiab330. <http://dx.doi.org/10.1093/infdis/ jiab330>
- 86 Klapholz M, Pentakota SR, Zertuche JP, et al. Matched cohort study of convalescent COVID-19 plasma treatment in severely or life threateningly ill COVID-19 patients. *Open Forum Infect Dis.* 2021;8(2):ofab001
- 87 COVID-19 Treatment Guidelines Panel. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. National Institutes of Health. Available at <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>. Accessed [February 18, 2023]
- 88 Bhimraj A, Morgan RL, Shumaker AH, Baden L, Cheng VC, Edwards KM, Gallagher JC, Gandhi RT, Muller WJ, Nakamura MM, O'Horo JC, Shafer RW, Shoham S, Murad MH, Mustafa RA, Sultan S, Falck-Ytter Y. Infectious Diseases Society of America Guidelines on the Treatment and Management of Patients with COVID-19. *Infectious Diseases Society of America* 2022; Version 10.2.0. Available at <https://www.idsociety.org/practice-guideline/covid-19-guideline-treatment-and-management/>. Accessed February 18, 2023).
- 89 Senefeld JW, Franchini M, Mengoli C, Cruciani M, Zani M, Gorman EK, Focosi D, Casadevall A, Joyner MJ. COVID-19 Convalescent Plasma for the Treatment of Immunocompromised Patients: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA*

Netw Open. 2023 Jan 3;6(1):e2250647. doi:  
10.1001/jamanetworkopen.2022.50647.

- 90 Denkinger CM, Janssen M, Schäkel U, Gall J, Leo A, Stelmach P, Weber SF, Krisam J, Baumann L, Stermann J, Merle U, Weigand MA, Nussbag C, Bullinger L, Schrezenmeier JF, Bornhäuser M, Alakel N, Witzke O, Wolf T, Vehreschild MJGT, Schmiedel S, Addo MM, Herth F, Kreuter M, Tepasse PR, Hertenstein B, Hänel M, Morgner A, Kiehl M, Hopfer O, Wattad MA, Schimanski CC, Celik C, Pohle T, Ruhe M, Kern WV, Schmitt A, Lorenz HM, Souto-Carneiro M, Gaeddert M, Halama N, Meuer S, Kräusslich HG, Müller B, Schnitzler P, Parthé S, Bartenschlager R, Gronkowski M, Klemmer J, Schmitt M, Dreger P, Kriegsmann K, Schlenk RF, Müller-Tidow C. Anti-SARS-CoV-2 antibody-containing plasma improves outcome in patients with hematologic or solid cancer and severe COVID-19: a randomized clinical trial. *Nat Cancer*. 2023 Jan;4(1):96-107. doi: 10.1038/s43018-022-00503-w. Epub 2022 Dec 29.
- 91 Ferrari S, Caprioli C, Weber A, Rambaldi A, Lussana F. Convalescent hyperimmune plasma for chemo-immunotherapy induced immunodeficiency in COVID-19 patients with hematological malignancies. *Leuk Lymphoma*. Published online January 18, 2021. doi:10.1080/10428194.2021.
- 92 Tremblay D, Seah C, Schneider T, et al; Mount Sinai Health System Convalescent Plasma Team. Convalescent plasma for the treatment of severe COVID-19 infection in cancer patients. *Cancer Med*. 2020;9(22):8571-8578. doi:10.1002/cam4.3457
- 93 Hueso T, Pouderoux C, Péré H, et al. Convalescent plasma therapy for B-cell-depleted patients with protracted COVID-19. *Blood*. 2020; 136(20):2290-2295. doi:10.1182/blood.2020008423)

## 7 ARTIGO

### Retrospective Cohort Study on the Treatment of Patients with Covid-19 with Convalescent Plasma Transfusion

Patrícia da Silva Fernandes<sup>a</sup>, Beatriz Arns<sup>a</sup>, Charles Francisco Ferreira<sup>b</sup>, Aline Galloto<sup>a</sup>,  
Lindayane Debom Motta<sup>a</sup>, Felipe Cadore Klabunde<sup>c</sup>, Renata Feil Klafke<sup>a</sup>, Alexandre Prehn  
Zavascki<sup>a,d</sup>

<sup>a</sup> Infection Control, Hospital Moinhos de Vento, Porto Alegre, RS, Brazil;

<sup>b</sup> Department of Pharmacology - Institute of Basic Health Sciences, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, Brazil;

<sup>c</sup> Pulmonology Service, Hospital Moinhos de Vento, Porto Alegre, RS, Brazil;

<sup>d</sup> Medical Sciences Post-Graduate Program, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, Brazil;

**Background:** Plasma obtained from individuals recently recovered from an illness (convalescent plasma) is a passive immunization therapy that has been used since the 19th century against bacterial and viral diseases. Therefore, in the Coronavirus disease 2019 pandemic, convalescent plasma was released for use. **Objectives:** The aim of this study is to compare the clinical response of patients with Coronavirus disease 2019 classified as severe, who received infusion of convalescent plasma, with historical controls in a Brazilian center for the treatment of this disease. **Methods:** Retrospective cohort with historical controls. Patients with confirmed diagnosis of Coronavirus disease 2019 who received convalescent plasma were compared to those who received conventional treatment. The primary endpoint was favorable clinical response ratio, defined as a two-point decrease on the six-category modified ordinal scale at day 28 of follow-up relative to enrollment. **Results:** A total of 225 participants were included in the study, 113 patients received convalescent plasma and 112 were selected for control. The primary endpoint did not show a statistically significant difference in clinical improvement between the two groups, 38.1% and 40.2% showed clinical improvement in the convalescent plasma and control groups, respectively ( $P=0.8549$ ). There was no difference between groups in secondary outcomes, including mortality at 14 and 28 days, except for a greater proportion of controls in categories 1 or 2 at day 28. In the multivariate analysis model, adjusting for gender, age, cerebrovascular disease, body mass index, oxygen saturation at inclusion, corticosteroid use, and modified ordinal scale at inclusion, convalescent plasma use was not associated with clinical improvement on the day 28th day (Odds Ratio, 0.591; Confidence Interval of 95%, 0.293-1.191;  $P=0.141$ ). **Conclusion:** On the 28th day after inclusion, the use of convalescent plasma therapy in hospitalized patients with severe Coronavirus disease 2019 did not result in a greater proportion of clinical improvement compared to the control group. These findings are in line with the results of randomized clinical trials, which indicate the lack of benefit of convalescent plasma in severe Coronavirus disease 2019.

**Keywords:** Covid-19; Convalescent Plasma; SARS-CoV-2; Neutralizing antibodies.

## Introduction

By February/2023, Coronavirus disease 2019 (Covid-19) has been diagnosed in nearly 670 million individuals around the globe, of whom around 6,8 million have died<sup>(1)</sup>. Many patients with Covid-19 develop severe acute respiratory illness requiring admission to intensive care units and often mechanical ventilation<sup>(2)</sup>. The case fatality rate in Covid-19 is around 1% in the general population, however, when we focus only on risk groups, the case fatality rate rises considerably<sup>(3, 4)</sup>. Even so, it is necessary to take into account that this value may not represent reality, given that not all infected people must have been diagnosed<sup>(5)</sup>.

The infection caused by Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-COV-2) brought a heavy burden to the healthcare system and became a serious threat to human beings. At the beginning, the absence of effective therapies prompted Covid-19 convalescent plasma (CP) use because of biological plausibility and historical use in many viral and bacterial infectious diseases like Severe Acute Respiratory Syndrome<sup>(6, 7)</sup>, Middle East Respiratory Syndrome<sup>(8)</sup>, Ebola<sup>(9)</sup>, Tetanus and Diphtheria<sup>(10, 11)</sup>. CP therapy, a form of passive immunization, may have different mechanisms of action such as specific antibodies accelerating clearance of virus, promoting antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity and complement activation. (12)

Early in Covid-19 pandemics, results of the initial studies suggested reduced mortality and improved symptoms in Covid-19 patients treated with Covid-19 CP<sup>(13, 14)</sup>, and the Food and Drug Administration of the United States of America had approved the emergency use authorization of CP<sup>(15)</sup>. However, these studies were mainly retrospective and contained potential risk of bias, while the results from prospective studies suggested that administration of CP could not result in reduced risk of mortality or improved symptoms<sup>(16, 17)</sup>. Several randomized clinical trials (RCTs) could not show any benefit of CP for severe Covid-19<sup>(18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25)</sup>, although, more recently, a preprint meta-analysis showed that CP use was associated with a 13% reduction in mortality risk, particularly patients treated early in the disease course with CP containing high titers of neutralizing antibodies<sup>(26)</sup>. Noteworthy, most of these studies have been performed previously to the Covid-19 vaccination period and the emergence of variants of concern.

As Covid-19 was declared a public health emergency in Brazil, the National Sanitary Surveillance Agency (ANVISA) released a document allowing the use of CP as a compassionate therapy in patients with severe Covid-19<sup>(27)</sup>. While there was no RCT assessing the use of CP for Covid-19, this therapy became available for clinical use in our hospital. In this study, we compared the clinical response of patients with severe Covid-19, who received infusion of CP, with historical controls in a Brazilian hospital that has been a regional reference for the treatment of the disease.

## **Material and Methods**

### **Study design**

This study was a retrospective cohort with historical controls. It examined hospitalized patients at a single Covid-19 reference private hospital from Porto Alegre, Brazil, with diagnostic confirmation of Covid-19 by RT-PCR exam collection for SARS-CoV-2. Patients who received CP (CP group) were selected from June 2, 2020 to August 31, 2020, and were compared to controls who did not receive this treatment (controls), who were selected from March 16, 2020 to September 30, 2020.

The study was approved by the Research Ethics Committee of Moinhos de Vento Hospital and the number of the Presentation Certificate of Ethical Appreciation of the Brazil Platform is 36559320.6.0000.5330. In addition, the use of CP was approved by ANVISA of Brazil in an emergency situation according to Technical Note<sup>(28)</sup>.

### **Inclusion and Exclusion Criteria**

The inclusion criteria were Covid-19 diagnosis confirmed by RT-PCR<sup>(29, 30)</sup>, evidence of Covid-19 pneumonia on chest computed tomography <sup>(31)</sup>, and classification as severe disease according to National Institutes of Health (NIH) criteria<sup>(32)</sup>. NIH classified severe illness by the presence of one or more of the following: an oxygen saturation (SpO<sub>2</sub>) <94% on room air at sea level, a ratio of arterial partial pressure of oxygen to fraction of inspired oxygen (PaO<sub>2</sub> /FiO<sub>2</sub>) <300 mmHg, a respiratory rate >30 breaths/min, or lung infiltrates >50%. Patients were excluded if



they were under 18 years old, pregnant or lactating women, or received CP infusion without the severity criterion.

### **Study procedures**

The identification of patients in the CP group was carried out in partnership with the Pharmacy Service of the institution, which informed patients who had a prescription of CP. All patients fulfilling the inclusion criteria were enrolled. The evaluation of the eligibility of patients in the control group was performed using a spreadsheet shared by the Hospital Infection Control Service of the institution, which contained all patients with positive RT-PCR results for SARS-CoV-2 in the established period. One non-matched control fulfilling the inclusion criteria was selected for each CP. Data were obtained by collecting information from medical records using a paper data collection form. Subsequently, all data were included in a Google spreadsheet. The report about adverse events related to CP therapy was provided by the Patient Quality and Safety Service, together with the institution's Pharmacy Service. Information on CP bags was given by a center located in Caxias do Sul, Brazil, which was responsible for delivering the institution's CP bags. Neutralizing antibody titers were not provided, only the information that all bags were reagents for anti-nucleocapsid immunoglobulin G (IgG) of SARS-CoV-2.

### **Variables and Outcome**

The primary outcome was the proportion of favorable clinical response, defined as a two-point increase on the modified World Health Organization (WHO) ordinal scale<sup>(33)</sup> on the 28th day of inclusion in the study according to severity criteria. The modified WHO ordinal scale includes: 1 - discharge (alive); 2 - hospital admission, not requiring supplemental oxygen; 3 - hospital admission, requiring supplemental oxygen; 4 - hospital admission, requiring high-flow nasal cannula or non-invasive mechanical ventilation; 5 - hospital admission, requiring extracorporeal membrane oxygenation or invasive mechanical ventilation; 6 - death.

Secondary outcomes were: mortality in the 14th and 28th day from inclusion, proportion of individuals in categories 1 or 2 of the ordinal scale, on the 28th day and occurrence of severe adverse events related to CP up to 28 days.

The covariates analyzed were: age, sex/gender, race/ethnicity, body mass index (BMI); pre-existing conditions (chronic obstructive pulmonary disease – COPD, diabetes, hypertension, coronary heart disease, heart failure, cerebrovascular disease, liver disease, cancer, rheumatologic disease, immunosuppression, previous venous thromboembolism); days from symptom onset to enrollment; days from symptom onset to CP; days from enrollment to CP; proportion of patients in each category of the modified WHO ordinal scale; proportion of patients in the first 3 and last 3 categories of modified WHO ordinal scale; clinical parameters (only on the day of enrollment): maximum axillary temperature, maximum heart rate, minimum systolic blood pressure, minimum diastolic blood pressure, peripheral SpO<sub>2</sub>, FiO<sub>2</sub>, oxygen device (monitored during the 28 days); laboratory findings (only on the day of enrollment): leukocytes, lymphocytes, troponin, C-reactive protein, D-dimers and creatinine; use of some other medications (monitored during the 28 days): tocilizumab, vasoactive drug, corticosteroid, anticoagulant prophylactic dose, anticoagulant therapeutic dose.

### **Sample size calculation**

The sample size calculation was performed considering the proportions found in critically ill patients in a randomized clinical trial in China<sup>(18)</sup>. For an  $\alpha=0.05$  and a  $\beta=0.8$  in a two-tailed test, assuming an approximate ratio of 1:1 in exposed and unexposed. Estimating the proportion of patients with a favorable clinical response on day 28 to be 90% in the exposed group and 67% in the unexposed group, the calculated  $n$  would be 49 individuals per group. Adding 20% of individuals to the sample for the purposes of multivariate analysis, the total to be included is 120 individuals (60 in each study arm).

### **Statistical analysis**

Data were by SPSS program, version 18.0 [SPSS Inc. Released 2009. PASW Statistics for Windows, Version 18.0. Chicago: SPSS Inc.].

Descriptive analysis was carried out by measures of central tendency and dispersion. Quantitative variables were expressed by means  $\pm$  standard errors of means ( $\pm$ SEM) or by medians (md) and interquartile range (IQR, 25<sup>th</sup> and 75<sup>th</sup> percentiles), according to the normality test of Shapiro-Wilk. Qualitative variables were expressed by absolute ( $n$ ) and relative (%) frequencies.

Binary logistic regression (Backward Stepwise) was performed controlling for demographic variables, regardless of the p value, and covariates that presented a p value  $\leq 0.05$  in bivariate analysis. In all analyses, the level of significance used was set at 5%.

## Results

A total of 1061 patients had the diagnosis of Covid-19 by PCR and were admitted to the hospital during the study period. Of these, 127 were excluded because they were under 18 years old, 705 for not meeting the severity inclusion criteria and 4 for unavailable records, resulting in 225 participants included in the study: 113 patients received CP and 112 were selected to control (n = 112) (Figure 1). We did not include the same number of patients in the control, as the period stipulated for the search, which was September 30, 2020, had ended.

The baseline characteristics of the participants are shown in Table 1. The median age was 64.35 and 64% were male. The median BMI was significantly higher in the CP group, although the value was very similar between both groups (27.21 in control and 28.41 in CP). The most prevalent comorbidities in both groups were hypertension in 50.7% and diabetes in 21.3%. Furthermore, the CP group had a significantly higher frequency of cerebrovascular disease compared to the control group (9 in CP and 1 in control). Median time from symptom onset to enrollment was 8 days and enrollment to CP was 1 day in both groups. Patients in both groups were most often in categories 2 and 3 of the modified WHO ordinal scale, however, the control group was significantly more common in category 2 and the CP group in category 4 at baseline. Patients in the control group were more often in the modified WHO ordinal scale categories with no or low oxygen flow via nasal cannula (2 and 3) compared to patients in the CP group who most often needed a high-flow nasal catheter, non-invasive or invasive mechanical ventilation (categories 4 and 5), including not using supplemental oxygen, was significantly higher in the control group than in the CP group. Corroborating with other findings that demonstrate greater severity of patients in the CP group, there were also statistically significant differences in both systolic and diastolic blood pressure, FiO<sub>2</sub> and oxygen saturation between groups. Median arterial pressures were significantly lower, FiO<sub>2</sub> was significantly

higher, and oxygen saturation was significantly lower in the CP group compared to the control group. The results related to lymphocytes and C-reactive protein were statistically significant, the CP group had a lower average of lymphocytes and a higher average of C-reactive protein when compared to the control. Regarding the other medications used by participants in both groups, the only statistically significant finding was the greater use of corticosteroids in the CP group (81.4%).

On day 28, there was no significant difference between the CP group and the control group in the proportion of patients with clinical improvement. It was observed in 43 (38.1%) of 113 and 45 (40.2%) of 112 in CP and control groups, respectively ( $p=0.85$ ). There was no difference among groups in secondary outcomes, including 14-day and 28-day mortality, except for a significantly higher proportion of controls on day 28 in categories 1 or 2, 80.4%, and CPs in categories 3, 4 or 5, 44.2%. There were no reports of serious adverse events in either group (Table 2).

In the multivariate analysis model, CP therapy was not associated with clinical improvement, after adjustment for sex, age, cerebrovascular disease, BMI, oxygen saturation at baseline, corticosteroid use and modified WHO ordinal scale at baseline, the use of CP was not associated with clinical improvement at day 28 (Table 3). Lower age and use of corticosteroids were independently associated with clinical improvement (Table 3).

## **Discussion**

Currently, international guidelines state that CP therapy for Covid-19 can only be indicated for the treatment of outpatients and inpatients who are immunosuppressed or who are receiving immunosuppressive treatment<sup>(32, 34)</sup>. Corroborating this indication, some studies found an improvement in the clinical course or mortality after CP administration in patients with primary or secondary immunodeficiency<sup>(35, 36, 37, 38, 39, 40)</sup>.

In this retrospective cohort study, the use of CP therapy did not significantly increase the proportion of clinical improvement on day 28 compared with the control group. These data are consistent with previous RCTs that found no significant benefit from CP use in patients hospitalized with Covid-19 for the same primary endpoint of

this study<sup>(18, 21, 24, 25, 41, 42)</sup>. Notably, patients in the CP group were more severe than those in the control group, which can be inferred from the worst ratings on the modified WHO ordinal scale on day 28, the lowest blood pressure levels, the highest oxygen demand and the largest use of corticosteroids, considering that the latter had its indication of use well established in mid-2020 when a preliminary version of the RECOVERY<sup>(43)</sup> was published. This can be explained by the later initiation of CP at that time of the pandemic, which was more related to its use in severe cases, regardless of disease progression time, given the lack of available therapeutic options, and the absence of an ideal time established for CP infusion<sup>(14, 18, 44, 45, 46)</sup>.

However, patients who received CP were more severe at baseline in this study, it did not reflect a difference in mortality on day 14 and 28 when compared to the control group. These findings were compatible with a variety of studies for the treatment of hospitalized patients with Covid-19, which did not demonstrate difference in mortality for those allocated in the CP group at the end of the follow-up<sup>(47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54)</sup>. Despite this, some studies, mostly observational, have suggested a reduction in mortality with the use of CP therapy<sup>(37, 45, 55, 56, 57, 58)</sup>, including the preprint meta-analysis posted in mid-January 2023 that selected thirty-nine RCTs enrolling 21,529 participants and 70 matched cohort studies enrolling 50,160 participants. The results of this meta-analysis showed that CP use compared to the control group was associated with a 13% reduction in mortality risk, particularly patients treated early in the disease course with CP containing high titers of neutralizing antibodies. This reduction has been demonstrated in RCTs (OR, 0.87 [95% CI, 0.76-1.00]) and matched cohort studies (OR, 0.77 [95% CI, 0.64-0.94])<sup>(26)</sup>.

In addition to the limitations of the retrospective design, our study has limitations that must be acknowledged. First, the patients selected for the control groups were, for the most part, not contemporaries of patients who received CP. Therefore, the results may have been affected by different hospital conditions during the pandemic and different clinical practices, which evolved rapidly during the pandemic. In Brazil, there were much more severe cases of Covid-19 during the CP period, there were more hospitalizations during the CP period, and this may have adversely affected their overall care. On the other hand, the beneficial effect of corticosteroids in severe cases has already been known during the PC period and, in general, more has already been known about oxygen management and ventilatory strategies for patients. Second, it is

clear from the bivariate analysis that the groups are quite distinct in terms of severity. Thus, even though our primary outcome is a two-point decrease, we believe that clinical improvement as defined by the scale is excluded by more severe patients. Although we fitted no logistic regression model for baseline severity, we cannot rule out a residual effect of patient severity for ranking clinical improvement. Third, the CP group is composed mainly of severe cases, a group of patients in whom one would expect less potential benefit. The neutralizing antibody titer was not evaluated by the reference laboratory that provides CP, the only information checked was whether the SARS-CoV-2 nucleocapsid IgG was reactive. Thus, in addition to limiting our analysis, it is possible that patients in the intervention group received PC with low neutralizing antibodies titers, and this favors the null hypothesis. Finally, assessment of laboratory parameters was performed only at baseline. Then, we could not assess whether CP infusion can affect inflammatory or coagulation parameters.

In conclusion, in our cohort, the use of CP therapy in hospitalized patients with severe Covid-19 did not result in a greater rate of clinical improvement at day 28 compared to the control group. The absence of differences in this and other clinical outcomes is in line with the results of RCTs that generally found no effect of CP in severe COVID-19. Despite being more severe, the deaths were similar. In a context of lack of clinical trials, this effect could be attributed to CP. As we know from the results of the RCTs that PC is not effective in severe covid-19, and we know that the corticoid has a beneficial effect, we understand that this lack of difference may have been due to the more frequent use of this therapy in the PC group. The magnitude of the effect (adjusted odds ratio = 2.182) reinforces our hypothesis that the corticoid contributed to a better response of patients in the PC groups.

## **Funding**

This study did not receive any financial support.

## **Appendix**

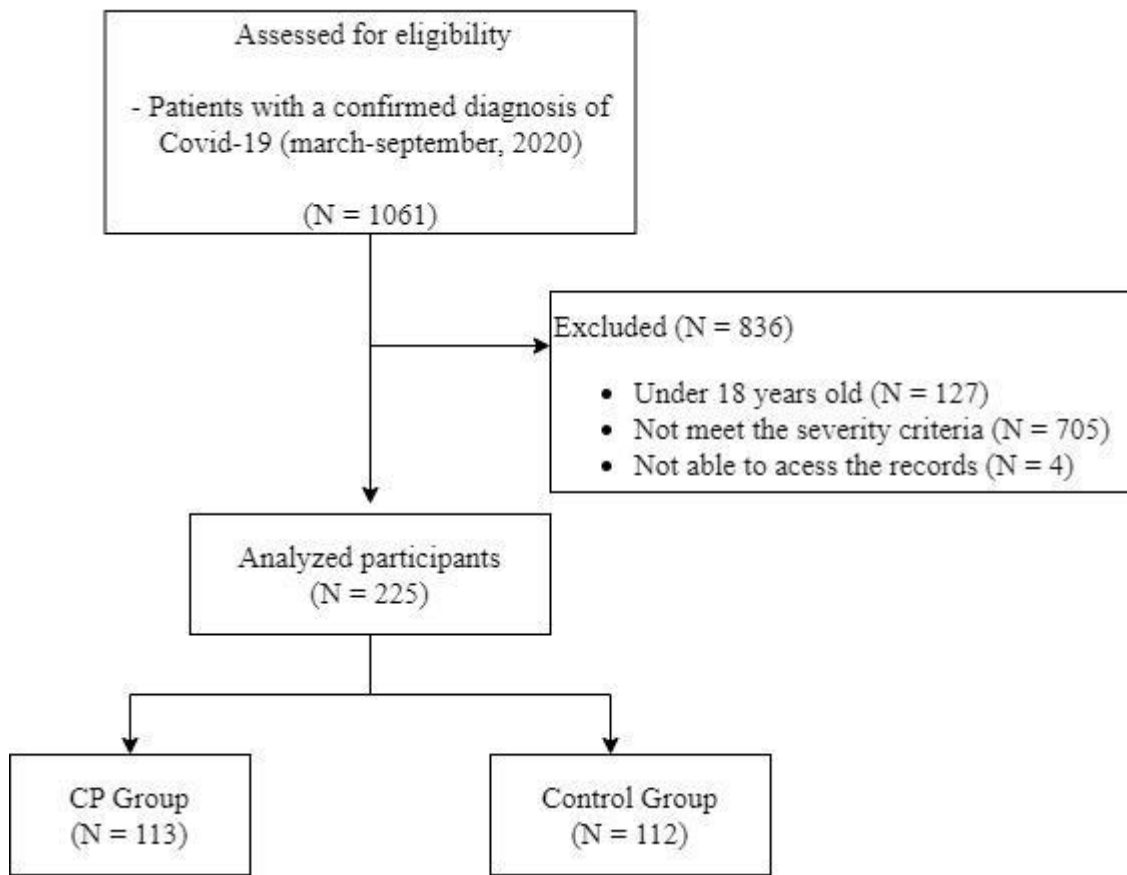


Fig. A1 Flowchart indicating selection of study participants. Legend: N – absolute frequency.

Table 1. Characteristics of the participants.

Variable	Total (N=225)	Control group (n=112)	CP group (n=113)	*p-value
Sex				
Male	144 (64.0)	68 (60.7)	76 (67.3)	0.333
Female	81 (36.0)	44 (39.3)	37 (32.7)	
Age, years	64.35 ± 1.06	64.66 ± 1.56	64.04 ± 1.44	0.768
BMI, kg/m <sup>2</sup>	27.76 [25.20 – 31.70]	27.21 [24.87 – 30.51]	<b>28.41 [25.34 – 32.87]</b>	<b>0.050</b>
Comorbidities				
COPD	11 (4.9)	5 (4.5)	6 (5.3)	0.999
Diabetes	48 (21.3)	20 (17.9)	28 (24.8)	0.269
Hypertension	114 (50.7)	54 (48.2)	60 (53.1)	0.506

Coronary artery disease	10 (4.4)	3 (2.7)	7 (6.2)	0.339
Cardiac insufficiency	9 (4.0)	5 (4.5)	4 (3.5)	0.989
Cerebrovascular disease	10 (4.4)	1 (0.9)	<b>9 (8.0)</b>	<b>0.024</b>
Liver disease	3 (1.3)	1 (0.9)	2 (1.8)	0.999
Neoplastic disease	10 (4.4)	5 (4.4)	5 (4.5)	0.999
Rheumatological disease	1 (0.4)	1 (0.9)	0 (0.0)	0.996
Immunosuppression	1 (0.4)	1 (0.9)	0 (0.0)	0.996
Deep vein thrombosis	3 (1.3)	1 (0.9)	2 (1.8)	0.999
Days from symptom onset to enrollment	8.00 [6.00 – 10.00]	8.00 [6.00 – 10.00]	8.00 [5.00 – 10.00]	
Days from symptom onset to CP	9.00 [7.00 – 12.00]	NA	9.00 [7.00 – 12.00]	NA
Days from enrollment to CP	1.00 [1.00 – 2.00]	NA	1.00 [1.00 – 2.00]	NA

#### Modified WHO ordinal scale

##### Distribution by category

1	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	
2	72 (32.0)	<b>44 (39.3)</b>	28 (24.8)	
3	127 (56.4)	61 (54.5)	66 (58.4)	
4	17 (7.6)	4 (3.6)	<b>13 (11.5)</b>	<b>0.023</b>
5	9 (4.0)	3 (2.7)	6 (5.3)	
6	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	

##### Distribution by cluster

≤3	199 (88.4)	<b>105 (93.8)</b>	94 (83.2)	
≥4	26 (11.6)	7 (6.3)	<b>19 (16.8)</b>	<b>0.023</b>

#### Oxygen device

No supplemental oxygen	72 (32.0)	<b>44 (39.3)</b>	28 (24.8)	
Nasal cannula	115 (51.1)	58 (51.8)	57 (50.4)	
Venturi/Hudson mask	12 (5.3)	3 (2.7)	9 (8.0)	
High flow nasal catheter	14 (6.2)	4 (3.6)	10 (8.8)	<b>0.022</b>
Invasive mechanical ventilation	3 (1.3)	3 (2.7)	5 (5.3)	
Non-invasive mechanical	9 (4.0)	0 (0.0)	3 (2.7)	



## ventilation

**Clinical parameters**

Systolic blood pressure (mmHg)	116.00 [106.00 – 130.00]	120.00 [107.00 – 132.00]	110.00 [102.00 – 122.00]	<b>0.001</b>
Diastolic blood pressure (mmHg)	65.00 [60.00 – 73.00]	69.00 [62.00 – 80.00]	60.00 [56.00 – 70.00]	<b>≤0.0001</b>
Axillary temperature (°C)	37.32 ± 0.06	37.21 ± 0.10	37.43 ± 0.08	0.086
FiO <sub>2</sub> (%)	32.00 [28.00 – 40.00]	28.00 [28.00 – 32.00]	32.00 [28.00 – 60.00]	<b>0.002</b>
Oxygen saturation (%)	92.00 [90.00 – 94.00]	94.00 [92.00 – 95.00]	91.00 [89.00 – 92.00]	<b>≤0.0001</b>

**Laboratory findings\*\***

White blood cell (mm <sup>3</sup> )	6390.00 [4620.00 - 8810.00]	6080.00 [4470.00 - 8170.00]	6780.00 [4730.00 - 9020.00]	0.204
Lymphocyte (mm <sup>3</sup> )	870.00 [610.00 - 1190.00]	1000.00 [720.00 - 1405.00]	780.00 [590.00 - 1090.00]	<b>0.005</b>
C-reactive protein (mg/dL)	10.01 [4.45 - 15.43]	7.18 [3.90 - 13.72]	11.42 [5.25 - 16.17]	<b>0.015</b>
D-dimer (ng/mL FEU)	750.50 [463.00 - 1236.00]	620.00 [383.00 - 1154.00]	808.00 [480.50 - 1236.00]	0.321
Troponin (ng/mL)	0.008 [0.006 - 0.015]	0.010 [0.006 - 0.015]	0.007 [0.006 - 0.014]	0.772
Creatinine (mg/dL)	0.96 [0.77 - 1.17]	0.95 [0.74 - 1.16]	0.98 [0.83 - 1.19]	0.153

**Medications**

Tocilizumab	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0.999
Vasoactive drug	22 (9.8)	11 (9.8)	11 (9.7)	0.999
Corticosteroid	133 (59.4)	41 (36.9)	<b>92 (81.4)</b>	<b>≤0.0001</b>
Anticoagulant prophylactic dose	197 (87.6)	100 (89.3)	97 (85.8)	0.459
Anticoagulant therapeutic dose	17 (7.6)	6 (5.4)	11 (9.7)	

Data expressed as mean ± SEM, median and interquartile range [IQR, percentiles 25<sup>th</sup> and 75<sup>th</sup>], or absolute (n) and relative (%) frequencies. Legend: CP – convalescent plasma. BMI - body mass index. COPD – chronic obstructive pulmonary disease. NA – not applicable. 1 - discharge (alive). 2 - hospital admission, not requiring supplemental oxygen. 3 - hospital admission, requiring supplemental oxygen. 4 - hospital admission, requiring high-flow nasal cannula or non-invasive mechanical ventilation. 5 - hospital admission, requiring extracorporeal membrane oxygenation or invasive mechanical ventilation. 6 - death. FiO<sub>2</sub>– Fraction of inspired oxygen. p – statistical significance index. \*Student's t test for independent samples, Mann-Whitney test, or Chi-Square test with adjusted residual analysis. Significance set as p≤0.05 for all analysis. \*\*Absolute number per exam in each group: White blood cell (110 in CP group and 107 in control group); Lymphocyte (110 in CP group and 107 in control group); C reactive protein (102 in CP group and 88 in control group); D-dimer (99 in CP group and 73 in

control group); Troponin (50 in CP group and 37 in control group) and Creatinine (105 in CP group and 92 in control group).

**Table 2.** Clinical outcomes and modified WHO ordinal scale characteristics on day 28 after inclusion.

Variable	Total (N=225)	Control group (n=112)	CP group (n=113)	*p-value
<b>Clinical outcomes</b>				
Clinical improvement in modified WHO ordinal scale**	88 (39.1)	45 (40.2)	43 (38.1)	0.8549
Death from inclusion to 14th day	11 (4.9)	8 (7.1)	3 (2.7)	0.211
Death from inclusion to 28th day	25 (11.1)	9 (8.0)	16 (14.2)	0.212
Severe adverse events to CP	0 (0.0)	NA	0 (0.0)	NA
<b>Modified WHO ordinal scale</b>				
1 or 2	153 (68.0)	<b>90 (80.4)</b>	63 (55.8)	<b>≤0.0001</b>
3, 4 or 5	72 (32.0)	22 (19.6)	<b>50 (44.2)</b>	

Data expressed as absolute (n) and relative (%) frequencies. Legend: CP – convalescent plasma. NA – not applicable. p – statistical significance index. \*Student's t test for independent samples, Mann-Whitney test, or Chi-Square test with adjusted residual analysis. \*\*Considered clinical improvement in modified WHO ordinal scale was considered as those participants who improved at least two points on the scale. Significance set as  $p \leq 0.05$  for all analysis.

**Table 3.** Logistic regression analysis for predictors of clinical improvement\*\* in hospitalized patients.

Variable	Odds Ratio	95% CI	*p-value
CP therapy	0.591	0.293 - 1.191	0.141
Age	0.965	0.945 - 0.986	<b>0.001</b>
Cerebrovascular disease	0.759	0.137 - 4.190	0.752
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	1.004	0.948 - 1.062	0.899
Oxygen saturation	0.993	0.921 - 1.071	0.863
Corticosteroid use	2.182	1.110 - 4.289	<b>0.024</b>
Modified WHO ordinal scale ≤3	0.619	0.245 - 1.565	0.311

Legend: CP – convalescent plasma. BMI - body mass index. CI - confidence interval.

## References

- 1 Johns Hopkins University & Medicine. Covid-19 dashboard. Available at <https://coronavirus.jhu.edu/map.html>. Accessed [January 8, 2023]
- 2 Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA* 2020 Feb. 24 [Epub ahead of print]. doi: 10.1001/jama.2020.2648)
- 3 Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al. China Medical Treatment Expert Group for COVID-19. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med* 2020;382:1708-20
- 4 Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet* 2020;395:1054-62
- 5 Our World in Data. Mortality risk Covid-19. Available at <https://ourworldindata.org/mortality-risk-covid>). Accessed [February 8, 2023]
- 6 Cheng Y, Wong R, Soo YO, et al. Use of convalescent plasma therapy in SARS patients in Hong Kong. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2005;24:44-6.
- 7 Mair-Jenkins J, Saavedra-Campos M, Baillie JK, Cleary P, Khaw F-M, Lim WS, et al. The effectiveness of convalescent plasma and hyperimmune immunoglobulin for the treatment of severe acute respiratory infections of viral etiology: A systematic review and exploratory meta-analysis. *J Infect Dis* 2015;211:80–90. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiu396>.
- 8 Arabi YM, Hajeer AH, Luke T, Raviprakash K, Balkhy H, Johani S, et al. Feasibility of using convalescent plasma immunotherapy for MERS-CoV infection, Saudi Arabia. *Emerg Infect Dis* (2016) 22(9):1554–61. doi: 10.3201/eid2209.151164
- 9 Van Griensven J, Edwards T, de Lamballerie X, Semple MG, Gallian P, Baize S, et al. Evaluation of convalescent plasma for Ebola virus disease in Guinea. *N Engl J Med* 2016;374:33–42. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1511812>.
- 10 Gluud C. Danish contributions to the evaluation of serum therapy for diphtheria in the 1890s. *J R Soc Med*. 2011 May;104(5):219-22. doi: 10.1258/jrsm.2010.10k073.
- 11 Hróbjartsson A, Gøtzsche PC, Gluud C. The controlled clinical trial turns 100 years: Fibiger's trial of serum treatment of diphtheria. *BMJ*. 1998;317(7167):1243-1245. doi:10.1136/bmj.317.7167.1243
- 12 Rojas M, Rodríguez Y, Monsalve DM, Acosta-Ampudia Y, Camacho B, Gallo JE, Rojas-Villarraga A, Ramírez-Santana C, Díaz-Coronado JC, Manrique R, Mantilla RD, Shoenfeld Y, Anaya JM. Convalescent plasma in Covid-19: Possible mechanisms of action. *Autoimmun Rev*. 2020 Jul;19(7):102554. doi: 10.1016/j.autrev.2020.102554. Epub 2020 May 5.
- 13 Duan K, Liu B, Li C, Zhang H, Yu T, Qu J, et al. Effectiveness of convalescent plasma therapy in severe COVID-19 patients. *Proc Natl Acad Sci USA* (2020) 117 (17):9490–6. doi: 10.1073/pnas.2004168117

- 14 Liu STH, Lin HM, Baine I, Wajnberg A, Gumprecht JP, Rahman F, et al. Convalescent plasma treatment of severe COVID-19: a propensity score-matched control study. *Nat Med* (2020) 26(11):1708–13. doi: 10.1038/s41591-020-1088-9
- 15 Convalescent Plasma COVID-19 Emergency Use Authorization. Available at <https://www.uscovidplasma.org/>. Accessed [February 12, 2023].
- 16 Koirala J, Gyanwali P, Gerzoff RB, Bhattarai S, Nepal B, Manandhar R, et al. Experience of treating COVID-19 with remdesivir and convalescent plasma in a resource-limited setting: A prospective, observational study. *Open Forum Infect Dis* (2021) 8(8):ofab391. doi: 10.1093/ofid/ofab391
- 17 Chauhan L, Pattee J, Ford J, Thomas C, Lesteberg K, Richards E, et al. A multi-center, prospective, observational-cohort controlled study of clinical outcomes following COVID-19 convalescent plasma therapy in hospitalized COVID-19 patients. *Clin Infect Dis* (2021) 21:ciab834. doi: 10.1101/2021.06.14.21258910
- 18 Li L, Zhang W, Hu Y, Tong X, Zheng S, Yang J, Kong Y, Ren L, Wei Q, Mei H, Hu C, Tao C, Yang R, Wang J, Yu Y, Guo Y, Wu X, Xu Z, Zeng L, Xiong N, Chen L, Wang J, Man N, Liu Y, Xu H, Deng E, Zhang X, Li C, Wang C, Su S, Zhang L, Wang J, Wu Y, Liu Z. Effect of Convalescent Plasma Therapy on Time to Clinical Improvement in Patients With Severe and Life-threatening COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2020 Aug 4;324(5):460-470. doi: 10.1001/jama.2020.10044. Erratum in: *Journal of the American Medical Association*. 2020 Aug 4;324(5):519.
- 19 Agarwal A, Mukherjee A, Kumar G, Chatterjee P, Bhatnagar T, Malhotra P; PLACID Trial Collaborators. Convalescent plasma in the management of moderate covid-19 in adults in India: open label phase II multicentre randomised controlled trial (PLACID Trial). *BMJ*. 2020 Oct 22;371:m3939. doi: 10.1136/bmj.m3939. Erratum in: *BMJ*. 2020 Nov 3;371:m4232.
- 20 *N Engl J Med*. 2021 Feb 18;384(7):619-629. doi: 10.1056/NEJMoa2031304. Epub 2020 Nov 24.
- 21 Sekine L, Arns B, Fabro BR, Cipolatti MM, Machado RRG, Durigon EL, Parolo E, Pellegrini JAS, Viana MV, Schwarz P, Lisboa TC, Dora JMS, Portich JP, Paz AA, Silla L, Balsan AM, Schirmer FD, Franz JPM, da-Silveira LM, Breunig RC, Petersen V, Sosnoski M, Mesquita NF, Volpato FCZ, Sganzerla D, Falavigna M, Rosa RG, Zavascki AP; PLACOVID Study Group. Convalescent plasma for COVID-19 in hospitalised patients: an open-label, randomised clinical trial. *Eur Respir J*. 2022 Feb 10;59(2):2101471. doi: 10.1183/13993003.01471-2021.
- 22 Writing Committee for the REMAP-CAP Investigators. Effect of Convalescent Plasma on Organ Support–Free Days in Critically Ill Patients With COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2021;326(17):1690–1702. doi:10.1001/jama.2021.18178
- 23 Menichetti F, Popoli P, Puopolo M, Spila Alegiani S, Tiseo G, Bartoloni A, De Socio GV, Luchi S, Blanc P, Puoti M, Toschi E, Massari M, Palmisano L, Marano G, Chiamenti M, Martinelli L, Franchi S, Pallotto C, Suardi LR, Luciani Pasqua B, Merli M, Fabiani P, Bertolucci L, Borchi B, Modica S, Moneta S, Marchetti G,

- d'Arminio Monforte A, Stoppini L, Ferracchiato N, Piconi S, Fabbri C, Beccastrini E, Saccardi R, Giacometti A, Esperti S, Pierotti P, Bernini L, Bianco C, Benedetti S, Lanzi A, Bonfanti P, Massari M, Sani S, Saracino A, Castagna A, Trabace L, Lanza M, Focosi D, Mazzoni A, Pistello M, Falcone M; TSUNAMI Study group. 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 Netw Open*. 2021 Nov 1;4(11):e2136246. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2021.36246. Erratum in: *JAMA Netw Open*. 2021 Dec 1;4(12):e2144236. Erratum in: *JAMA Netw Open*. 2022 Jan 4;5(1):e2146944.
- 24 van den Berg K, Glatt TN, Vermeulen M, Little F, Swanevelder R, Barrett C, Court R, Bremer M, Nyoni C, Swarts A, Mmenu C, Crede T, Kritzinger G, Naude J, Szymanski P, Cowley J, Moyo-Gwete T, Moore PL, Black J, Singh J, Bhiman JN, Baijnath P, Mody P, Malherbe J, Potgieter S, van Vuuren C, Maasdorp S, Wilkinson RJ, Louw VJ, Wasserman S. Convalescent plasma in the treatment of moderate to severe COVID-19 pneumonia: a randomized controlled trial (PROTECT-Patient Trial). *Sci Rep*. 2022 Feb 15;12(1):2552. doi: 10.1038/s41598-022-06221-8.
- 25 Self WH, Wheeler AP, Stewart TG, et al.; Passive Immunity Trial for Our Nation (PassITON) Investigators. Neutralizing COVID-19 Convalescent Plasma in Adults Hospitalized With COVID-19: A Blinded, Randomized, Placebo-Controlled Trial. *Chest*. 2022 Nov;162(5):982-994. doi: 10.1016/j.chest.2022.06.029.
- 26 Senefeld JW, Gorman EK, Johnson PW, et al. Mortality rates among hospitalized patients with COVID-19 treated with convalescent plasma A Systematic review and meta-analysis. medRxiv 2023.01.11.23284347; doi: <https://doi.org/10.1101/2023.01.11.23284347>
- 27 Brasil. Coordenação-Geral de Sangue e Hemoderivados. Ministério da Saúde. Ofício circular n. 40, de 12 de junho de 2020.
- 28 Brasil. Agência Nacional de Vigilância em Saúde. Nota Técnica n. 19, de 03 de abril de 2020.
- 29 Corman VM, Landt O, Kaiser M, et al. Detection of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) by real-time RT-PCR. *Euro Surveill*. 2020;25. doi:10.2807/1560-7917.ES.2020.25.3.2000045
- 30 Cheng MP, Papenburg J, Desjardins M, Kanjilal S, Quach C, Libman M, Dittrich S, Yansouni CP. Diagnostic Testing for Severe Acute Respiratory Syndrome-Related Coronavirus 2: A Narrative Review. *Ann Intern Med*. 2020 Jun 2;172(11):726-734. doi: 10.7326/M20-1301. Epub 2020 Apr 13.
- 31 Ai T, Yang Z, Hou H, Zhan C, Chen C, Lv W, Tao Q, Sun Z, Xia L. Correlation of Chest CT and RT-PCR Testing for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in China: A Report of 1014 Cases. *Radiology*. 2020 Aug;296(2):E32-E40. doi: 10.1148/radiol.2020200642. Epub 2020 Feb 26.
- 32 COVID-19 Treatment Guidelines Panel. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. National Institutes of Health. Available at <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>. Accessed [February 8, 2023]

- 33 Wang Y, Zhang D, Du G, Du R, Zhao J, Jin Y, Fu S, Gao L, Cheng Z, Lu Q, Hu Y, Luo G, Wang K, Lu Y, Li H, Wang S, Ruan S, Yang C, Mei C, Wang Y, Ding D, Wu F, Tang X, Ye X, Ye Y, Liu B, Yang J, Yin W, Wang A, Fan G, Zhou F, Liu Z, Gu X, Xu J, Shang L, Zhang Y, Cao L, Guo T, Wan Y, Qin H, Jiang Y, Jaki T, Hayden FG, Horby PW, Cao B, Wang C. Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet*. 2020 May 16;395(10236):1569-1578. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31022-9. Epub 2020 Apr 29. Erratum in: *Lancet*. 2020 May 30;395(10238):1694.
- 34 Bhimraj A, Morgan RL, Shumaker AH, Baden L, Cheng VC, Edwards KM, Gallagher JC, Gandhi RT, Muller WJ, Nakamura MM, O'Horo JC, Shafer RW, Shoham S, Murad MH, Mustafa RA, Sultan S, Falck-Ytter Y. Infectious Diseases Society of America Guidelines on the Treatment and Management of Patients with COVID-19. *Infectious Diseases Society of America 2022; Version 10.2.0*. Available at <https://www.idsociety.org/practice-guideline/covid-19-guideline-treatment-and-management/>. Accessed February 18, 2023.
- 35 Senefeld JW, Franchini M, Mengoli C, Cruciani M, Zani M, Gorman EK, Focosi D, Casadevall A, Joyner MJ. COVID-19 Convalescent Plasma for the Treatment of Immunocompromised Patients: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Netw Open*. 2023 Jan 3;6(1):e2250647. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2022.50647.
- 36 Denkinger CM, Janssen M, Schäkel U, Gall J, Leo A, Stelmach P, Weber SF, Krisam J, Baumann L, Stermann J, Merle U, Weigand MA, Nussbag C, Bullinger L, Schrezenmeier JF, Bornhäuser M, Alakel N, Witzke O, Wolf T, Vehreschild MJGT, Schmiedel S, Addo MM, Herth F, Kreuter M, Tepasse PR, Hertenstein B, Hänel M, Morgner A, Kiehl M, Hopfer O, Wattad MA, Schimanski CC, Celik C, Pohle T, Ruhe M, Kern WV, Schmitt A, Lorenz HM, Souto-Carneiro M, Gaeddert M, Halama N, Meuer S, Kräusslich HG, Müller B, Schnitzler P, Parthé S, Bartenschlager R, Gronkowski M, Klemmer J, Schmitt M, Dreger P, Kriegsmann K, Schlenk RF, Müller-Tidow C. Anti-SARS-CoV-2 antibody-containing plasma improves outcome in patients with hematologic or solid cancer and severe COVID-19: a randomized clinical trial. *Nat Cancer*. 2023 Jan;4(1):96-107. doi: 10.1038/s43018-022-00503-w. Epub 2022 Dec 29.
- 37 Thompson MA, Henderson JP, Shah PK, et al. Association of Convalescent Plasma Therapy With Survival in Patients With Hematologic Cancers and COVID-19. *JAMA Oncol*. 2021;7(8):1167–1175. doi:10.1001/jamaoncol.2021.1799
- 38 Ferrari S, Caprioli C, Weber A, Rambaldi A, Lussana F. Convalescent hyperimmune plasma for chemo-immunotherapy induced immunodeficiency in COVID-19 patients with hematological malignancies. *Leuk Lymphoma*. Published online January 18, 2021. doi:10.1080/10428194.2021.1872070
- 39 Tremblay D, Seah C, Schneider T, et al; Mount Sinai Health System Convalescent Plasma Team. Convalescent plasma for the treatment of severe COVID-19 infection in cancer patients. *Cancer Med*. 2020;9(22):8571-8578. doi:10.1002/cam4.3457

- 40 Hueso T, Pouderoux C, Péré H, et al. Convalescent plasma therapy for B-cell-depleted patients with protracted COVID-19. *Blood*. 2020; 136(20):2290-2295. doi:10.1182/blood.2020008423
- 41 Ortigoza MB, Yoon H, Goldfeld KS, et al. Efficacy and Safety of COVID-19 Convalescent Plasma in Hospitalized Patients: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med*. 2022;182(2):115–126. doi:10.1001/jamainternmed.2021.6850
- 42 *J Clin Invest*. 2021 Jul 1;131(13):e150646. doi: 10.1172/JCI150646 // *N Engl J Med*. 2021 Feb 18;384(7):619-629. doi: 10.1056/NEJMoa2031304. Epub 2020 Nov 24
- 43 Recovery Collaborative Group; Horby P, Lim WS, Emberson JR, Mafham M, Bell JL, Linsell L, Staplin N, Brightling C, Ustianowski A, Elmahi E, Prudon B, Green C, Felton T, Chadwick D, Rege K, Fegan C, Chappell LC, Faust SN, Jaki T, Jeffery K, Montgomery A, Rowan K, Juszczak E, Baillie JK, Haynes R, Landray MJ. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2021 Feb 25;384(8):693-704. doi: 10.1056/NEJMoa2021436. Epub 2020 Jul 17.
- 44 Altuntas F, Ata N, Yigenoglu TN, et al. Convalescent plasma therapy in patients with COVID-19. *Transfus Apher Sci*. 2021;60(1):102955.
- 45 Xia X, Li K, Wu L, et al. Improved clinical symptoms and mortality among patients with severe or critical covid-19 after convalescent plasma transfusion. *Blood*. 2020;136:755-759
- 46 Zeng Q-L, Yu Z-J, Gou J-J, et al. Effect of convalescent plasma therapy on viral shedding and survival in patients with coronavirus disease 2019. *J Infect Dis*. 2020;222:38-43
- 47 Irawan C, Rumende CM, Sukrisman L, Pitoyo CW, Suwanto S, Susilo A, Mulansari NA, Harahap AT, Priantono D, Syafitri R, Chunaeni S, Ritchie NK. Efficacy of COVID convalescent plasma therapy in hospitalized moderate coronavirus disease 2019 patients. *J Infect Dev Ctries* 2023; 17(1):43-51. doi:10.3855/jidc.17146
- 48 Manzini, P.M., Ciccone, G., De Rosa, F.G. et al. Convalescent or standard plasma versus standard of care in the treatment of COVID-19 patients with respiratory impairment: short and long-term effects. A three-arm randomized controlled clinical trial. *BMC Infect Dis* 22, 879 (2022). <https://doi.org/10.1186/s12879-022-07716-5>
- 49 De Santis GC, Oliveira LC, Garibaldi PMM, Almado CEL, Croda J, Arcanjo GGA, Oliveira ÉAF, Tonacio AC, Langhi DM Jr, Bordin JO, Gilio RN, Palma LC, Santos EV, Haddad SK, Prado BPA Jr, Pontelli MC, Gomes R, Miranda CH, Auxiliadora Martins M, Covas DT, Arruda E, Fonseca BAL, Calado RT. High-Dose Convalescent Plasma for Treatment of Severe COVID-19. *Emerg Infect Dis*. 2022 Mar;28(3):548-555. doi: 10.3201/eid2803.212299. Epub 2022 Jan 26.
- 50 Ray, Y., Paul, S.R., Bandopadhyay, P. et al. A phase 2 single center open label randomised control trial for convalescent plasma therapy in patients with severe COVID-19. *Nat Commun* 13, 383 (2022). <https://doi.org/10.1038/s41467-022-28064-7>



- 51 Arvind Gharbharan & Carlijn C. E. Jordans & Corine GeurtsvanKessel & Jan G. Hollander & Faiz Karim & Femke P. N. Mollema & Janneke E. Stalenhoef – Schukken & Anthonius Dofferhoff & Inge Ludwig & Adria, 2021. Effects of potent neutralizing antibodies from convalescent plasma in patients hospitalized for severe SARS-CoV-2 infection, *Nature Communications*, Nature;12(1): 1-12, December.
- 52 Recovery Collaborative Group. Convalescent plasma in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised controlled, open-label, platform trial. *Lancet*. 2021 May 29;397(10289):2049-2059. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00897-7. Epub 2021 May 14
- 53 Cho K, Keithly SC, Kurgansky KE, et al. Early convalescent plasma therapy and mortality among US veterans hospitalized with nonsevere COVID-19: an observational analysis emulating a target trial. *J Infect Dis*. 2021:jiab330. <http://dx.doi.org/10.1093/infdis/jiab330>
- 54 Klapholz M, Pentakota SR, Zertuche JP, et al. Matched cohort study of convalescent COVID-19 plasma treatment in severely or life threatening COVID-19 patients. *Open Forum Infect Dis*. 2021;8(2):ofab001
- 55 Salazar E, Christensen PA, Graviss EA, 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. *Am J Pathol*. 2021;191: 90-107
- 56 Salazar MR, Gonzalez SE, Regairaz L, et al. Risk factors for COVID-19 mortality: The effect of convalescent plasma administration. *PLoS One*. 2021;16(4):e0250386
- 57 De Silvestro G, Marson P, La Raja M, Cattelan AM, Guarnieri G, Monticelli J, Tiberio I, Vianello A, Gandini G, Gessoni G, Fiorin F, Sardella C, Astolfi L, Saia M; Veneto Hospitals. Outcome of SARS CoV-2 inpatients treated with convalescent plasma: One-year of data from the Veneto region (Italy) Registry. *Eur J Intern Med*. 2022 Mar;97:42-49. doi: 10.1016/j.ejim.2021.12.023. Epub 2021 Dec 27.
- 58 Bar KJ, Shaw PA, Choi GH, Aqui N, Fesnak A, Yang JB, Soto-Calderon H, Grajales L, Starr J, Andronov M, Mastellone M, Amonu C, Feret G, DeMarshall M, Buchanan M, Caturla M, Gordon J, Wanicur A, Monroy MA, Mampe F, Lindemuth E, Gouma S, Mullin AM, Barilla H, Pronina A, Irwin L, Thomas R, Eichinger RA, Demuth F, Luning Prak ET, Pascual JL, Short WR, Elovitz MA, Baron J, Meyer NJ, Degnan KO, Frank I, Hensley SE, Siegel DL, Tebas P. A randomized controlled study of convalescent plasma for individuals hospitalized with COVID-19 pneumonia. *J Clin Invest*. 2021 Dec 15;131(24):e155114. doi: 10.1172/JCI155114.

#### STROBE Statement - *cohort studies*

Item No	Recommendation
------------	----------------

<b>Title and abstract</b>	1	(a) Indicate the study's design with a commonly used term in the title or the abstract
<b>Page 76</b>		(b) Provide in the abstract an informative and balanced summary of what was done and what was found
<b>Introduction</b>		
Background/rationale	2	Explain the scientific background and rationale for the investigation being reported
<b>Page 77</b>		
Objectives <b>Page 78</b>	3	State specific objectives, including any prespecified hypotheses
<b>Methods</b>		
Study design <b>Page 78</b>	4	Present key elements of study design early in the paper
Setting <b>Page 78</b>	5	Describe the setting, locations, and relevant dates, including periods of recruitment, exposure, follow-up, and data collection
Participants	6	(a) Give the eligibility criteria, and the sources and methods of selection of participants. Describe methods of follow-up
<b>Page 78</b>		(b) For matched studies, give matching criteria and number of exposed and unexposed
Variables <b>Page 79</b>	7	Clearly define all outcomes, exposures, predictors, potential confounders, and effect modifiers. Give diagnostic criteria, if applicable
Data sources/ measurement <b>Page 79</b>	8	For each variable of interest, give sources of data and details of methods of assessment (measurement). Describe comparability of assessment methods if there is more than one group
Bias <b>not described</b>	9	Describe any efforts to address potential sources of bias
Study size <b>Page 80</b>	10	Explain how the study size was arrived at
Quantitative variables <b>Page 80</b>	11	Explain how quantitative variables were handled in the analyses. If applicable, describe which groupings were chosen and why
Statistical methods	12	(a) Describe all statistical methods, including those used to control for confounding
<b>Page 80</b>		(b) Describe any methods used to examine subgroups and interactions
		(c) Explain how missing data were addressed
		(d) If applicable, explain how loss to follow-up was addressed

		(e) Describe any sensitivity analyses
<b>Results</b>		
Participants	13	(a) Report numbers of individuals at each stage of study—eg numbers potentially eligible, examined for eligibility, confirmed eligible, included in the study, completing follow-up, and analysed
<b>Page 81</b>		(b) Give reasons for non-participation at each stage
		(c) Consider use of a flow diagram
Descriptive data	14	(a) Give characteristics of study participants (eg demographic, clinical, social) and information on exposures and potential confounders
<b>Page 81</b>		(b) Indicate number of participants with missing data for each variable of interest
		(c) Summarise follow-up time (eg, average and total amount)
Outcome data	15	Report numbers of outcome events or summary measures over time
<b>Page 82</b>		
Main results	16	(a) Give unadjusted estimates and, if applicable, confounder-adjusted estimates and their precision (eg, 95% confidence interval). Make clear which confounders were adjusted for and why they were included
<b>Page 82</b>		(b) Report category boundaries when continuous variables were categorized
		(c) If relevant, consider translating estimates of relative risk into absolute risk for a meaningful time period
Other analyses	17	Report other analyses done—eg analyses of subgroups and interactions, and sensitivity analyses
<b>Page 82</b>		
<b>Discussion</b>		
Key results	18	Summarise key results with reference to study objectives
<b>Page 82</b>		
Limitations	19	Discuss limitations of the study, taking into account sources of potential bias or imprecision. Discuss both direction and magnitude of any potential bias
<b>Page 83</b>		
Interpretation	20	Give a cautious overall interpretation of results considering objectives, limitations, multiplicity of analyses, results from similar studies, and other relevant evidence
<b>Page 84</b>		
Generalisability	21	Discuss the generalisability (external validity) of the study results
<b>Page 84</b>		

---

**Other information**

---

Funding <b>Page 84</b>	22	Give the source of funding and the role of the funders for the present study and, if applicable, for the original study on which the present article is based
------------------------	----	---

---

O artigo será submetido no *The Brazilian Journal of Infectious Diseases*.

## **8 CONSIDERAÇÕES FINAIS**

Neste estudo, o uso da terapia com PC em pacientes hospitalizados com Covid-19 grave não resultou em maior taxa de melhora clínica no 28º dia em comparação ao grupo controle. A ausência de diferenças neste e em outros desfechos clínicos está de acordo com os resultados dos ECRs que, na maioria das vezes, não encontraram efeito benéfico do PC na Covid-19 grave. Os pacientes do grupo PC eram mais graves conforme distribuição na escala ordinal modificada da OMS e sinais vitais no *baseline*, porém não ocorreu impacto na mortalidade, haja vista que os óbitos em ambos os grupos foram semelhantes. Se estivéssemos em um contexto de falta de ECRs, esse efeito poderia ser atribuído, eventualmente, ao PC. Entretanto, como sabemos pelos resultados dos ECRs que o PC não é eficaz na Covid-19 grave, e que o corticoide tem um efeito benéfico, entendemos que esta falta de diferença pode ter sido devido ao uso mais frequente deste medicamento no grupo PC.

## 9 PERSPECTIVAS FUTURAS

Durante a pandemia da Covid-19 o aprendizado sobre o uso do PC foi muito significativo e esclarecedor sobre o seu papel no tratamento da infecção pelo SARS-CoV-2, que conforme relatado nesta dissertação e nos estudos revisados, os dados de eficácia clínica não são favoráveis ao uso do PC. As descobertas sobre a produção precoce de anticorpos na Covid-19, a porcentagem da população com infecção prévia, as diferentes variáveis circulantes e a vacinação em massa, todos fatores que contribuem para redução da especificidade do PC, os quais acabaram tornando difícil encontrar um uso dessa terapia na Covid-19. Salvo, os pacientes imunossuprimidos que poderiam ser incluídos em ECRs específicos para avaliar um potencial benefício desse tratamento.

Todavia, essa terapia continua sendo relativamente barata e disponível em todo o mundo, mesmo em áreas com poucos recursos que não podem pagar medicamentos antivirais caros ou terapias com anticorpos monoclonais. Portanto, ainda pode ser considerada como uma opção terapêutica em outras doenças virais, necessitando estudos com desenho adequado, como os ECRs a fim de gerar resultados mais confiáveis.



## DADOS ACOMPANHAMENTO PACIENTES PLASMA CONVALESCENTE COVID-19

	FC	TAX	PAS	PAD	Vasopressor	FIO2	PaO2	VM	Escala Ordinal
D0									
D1									
D2									
D3									
D4									
D5									
D6									
D7									
D8									
D9									
D10									
D11									
D12									
D13									
D14									
D28									

## TRATAMENTOS - COLOCAR A DOSE NO DIA

	Corticóide	Hidroxicloroquina	Azitromicina	Ivermectina	Tocilizumabe	Znco	Vitamina D	Anticoagulante	Lopinavir/Ritona- vir
D0									
D1									
D2									
D3									
D4									
D5									
D6									
D7									
D8									
D9									
D10									
D11									
D12									
D13									
D14									
D28									

## PERFIL DE SEGURANÇA

	Reação hemolítica aguda	Reação febril não hemolítica	Reação alérgica	TRALI	Sobrecarga circulatória
D0					
D1					
D2					
D3					
D4					
D5					
D6					
D7					
D8					
D9					
D10					
D11					
D12					
D13					
D14					
D28					

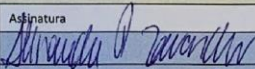
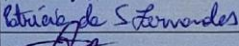
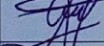
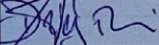
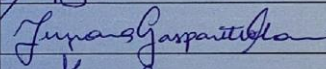
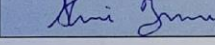


## ANEXO B – TERMO DE RESPONSABILIDADE


FORMULÁRIO

### TERMO DE RESPONSABILIDADE

Preencha abaixo os dados gerais sobre o seu projeto, utilizando somente os campos azuis.

PROJETO DE PESQUISA		
Título	Estudo de Coorte Retrospectivo sobre o Tratamento de pacientes com COVID-19 com transfusão de plasma convalescente	
Os pesquisadores do presente projeto, declaram que irão cumprir todos os termos das Diretrizes e Normas Regulamentadoras de Pesquisa envolvendo Seres Humanos (Resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde).		
EQUIPE DO ESTUDO		
Nome completo	Assinatura	Data
Alexandre Prehn Zavascki		29/07/20
Patrícia da Silva Fernandes		28/07/2020
Marcelo Basso Gazzana		29/07/2020
Diego Rodrigues Falci		29/07/2020
Juçara Casparetto Maccari		30/07/2020
Aline Brenner		29/07/20

## ANEXO C – TERMO DE COMPROMISSO DE UTILIZAÇÃO DE PRONTUÁRIOS E BASE DE DADOS

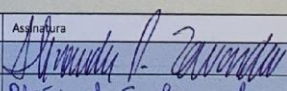
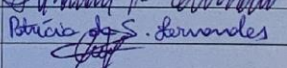
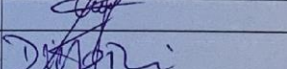
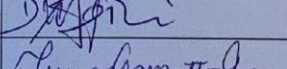
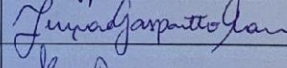
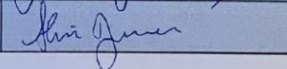


**HOSPITAL  
MOINHOS DE VENTO**  
Instituto de Educação  
e Pesquisa

FORMULÁRIO

### TERMO DE COMPROMISSO DE UTILIZAÇÃO DE PRONTUÁRIOS E BASE DE DADOS

Preencha abaixo os dados gerais sobre o seu projeto, utilizando somente os campos azuis.

PROJETO DE PESQUISA		
Título	Estudo de Coorte Retrospectivo sobre o Tratamento de pacientes com COVID-19 com transfusão de plasma convalescente	
Descrição sumária do projeto	O objetivo dessa pesquisa é avaliar a eficácia clínica do plasma convalescente comparado a controles históricos em centro brasileiro de tratamento de COVID-19. Planeja-se um estudo de coorte retrospectiva, comparando pacientes que realizaram terapia com plasma convalescente com controles históricos. Os dados serão obtidos através de registros médicos sobre sinais, sintomas, exames laboratoriais e de imagem nos períodos pré e pós tratamento. A pesquisa terá duração prevista de 6 meses. Ao final do estudo, espera-se compreender melhor o impacto desta nova modalidade terapêutica na melhora clínica dos pacientes, mortalidade, tempo de internação hospitalar, tempo de VM e perfil de segurança deste agente.	
Justificativa da impossibilidade de obtenção e/ou dispensa do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido	Por conta do caráter retrospectivo e observacional deste estudo baseado em informações de registros médicos fica formalizada a dispensa da aplicação de termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE).	
<p>Os pesquisadores do presente projeto, declaram que:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>irão cumprir todos os termos das Diretrizes e Normas Regulamentadoras de Pesquisa envolvendo Seres Humanos (Resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde).</li> <li>comprometem-se a preservar a privacidade dos dados e identidade dos pacientes cujos dados serão coletados em prontuários e bases de dados da Associação Hospitalar Moinhos de Vento.</li> <li>concordam, igualmente, que estas informações serão utilizadas única e exclusivamente para execução do presente projeto, sendo que só poderão ser divulgadas de forma anônima, sem qualquer identificador como data de nascimento, número de prontuário ou outro que possibilite o reconhecimento do paciente.</li> </ul>		
EQUIPE DO ESTUDO		
Nome completo	Assinatura	Data
Alexandre Pehrn Zavascki		29/07/20
Patrícia da Silva Fernandes		29/07/2020
Marcelo Basso Gazzana		29/07/2020
Diego Rodrigues Falci		29/07/2020
Juçara Gasparetto Maccari		30/07/2020
Aline Brenner		29/07/20

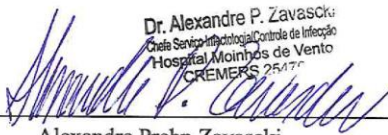
TERMO DE COMPROMISSO PARA UTILIZAÇÃO DE PRONTUÁRIOS E BASE DE DADOS - VERSAO 09-04-2012 - Página 1 de 1

## ANEXO D – SOLICITAÇÃO DE DISPENSA DO TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

### SOLICITAÇÃO DE DISPENSA DO TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Eu, Alexandre Prehn Zavascki, pesquisador responsável pelo projeto “Estudo de Coorte Retrospectivo sobre o Tratamento de pacientes com COVID-19 com Transfusão de Plasma Convalescente”, solicito perante este Comitê de Ética em Pesquisa a dispensa da utilização do TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO para realização deste projeto tendo em vista que o mesmo utilizará somente dados secundários obtidos a partir da revisão de prontuários médicos. A coleta será realizada através de um formulário de papel, que será incluído posteriormente no Google Forms. Saliento que respeitarei a privacidade e o sigilo tanto dos sujeitos como dos dados confidenciais envolvidos na pesquisa e asseguro que os dados não serão divulgados. Nestes termos, me comprometo a cumprir todas as diretrizes e normas reguladoras descritas na Resolução nº 466 de 12 de dezembro de 2012.

Porto Alegre, 03 de agosto de 2020.

  
Dr. Alexandre P. Zavascki  
Chefe Serviço de Controle de Infecção  
Hospital Moisés de Vento  
CREMERS 25470  
Alexandre Prehn Zavascki  
Pesquisador responsável