



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE MATO GROSSO DO SUL**  
**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM DOENÇAS INFECCIOSAS E**  
**PARASITÁRIAS**

**GHISLAINE GONÇALEZ DE ARAÚJO ARCANJO**

**USO DE PLASMA DE DOADOR CONVALESCENTE PARA TRATAR PACIENTES**  
**COM INFECÇÃO GRAVE PELO SARS-COV-2 (COVID-19)**

**CAMPO GRANDE/MS**

**2022**

GHISLAINE GONÇALEZ DE ARAÚJO ARCANJO

**USO DE PLASMA DE DOADOR CONVALESCENTE PARA TRATAR PACIENTES  
COM INFECÇÃO GRAVE PELO SARS-COV-2 (COVID-19)**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação *Strictu Sensu* em Doenças Infecciosas e Parasitárias (PPGDIP) da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, como requisito para obtenção do título de Mestre.

Área temática: Novos procedimentos terapêuticos invasivos

Área do conhecimento: Grande área 4. Ciências da Saúde.

Orientador: Dr. Júlio Henrique Rosa Croda.

Coorientadora: Dra. Crhistine Cavalheiro Maymone Gonçalves

**CAMPO GRANDE-MS**

**2022**

Ficha catalográfica

**Autorizo, exclusivamente para fins acadêmicos e científicos a reprodução total ou parcial desta dissertação, por processos fotocopiadores e outros meios eletrônicos.**

## FOLHA DE APROVAÇÃO

GHISLAINE GONÇALEZ DE ARAÚJO ARCANJO

A dissertação intitulada “USO DE PLASMA DE DOADOR CONVALESCENTE PARA TRATAR PACIENTES COM INFECÇÃO GRAVE PELO SARS-COV-2 (COVID-19) ”, apresentada por GHISLAINE GONÇALEZ DE ARAÚJO ARCANJO, ao Programa de Pós-Graduação em Doenças Infecciosas e Parasitárias da Universidade Federal do Mato Grosso do Sul (UFMS) como exigência para obtenção do título de mestre em Doenças Infecciosas e Parasitárias.

Data \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ APROVADO ( ) REPROVADO ( )

### **Banca Examinadora**

---

Prof. Dr. Júlio Henrique Rosa Croda- Orientador

Universidade Federal de Mato Grosso do Sul.

---

Prof. Dr. Roberto Dias de Oliveira

Universidade Estadual de Mato Grosso do Sul.

---

Profª. Dr. Ana Lucia Lyrio de Oliveira

Universidade Federal de Mato Grosso do Sul.

---

Profª. Dra Karla Regina Warszawshi de Oliveira

Centro Universitário Anhanguera de Campo Grande.

## **DEDICATÓRIA**

Dedico este trabalho a todos os profissionais da saúde, aos pesquisadores envolvidos na realização desta pesquisa, e em especial a todos os pacientes graves que participaram: aos que superaram a doença e in memoriam aos que infelizmente não estão mais entre nós. Minhas sinceras condolências aos familiares e amigos.

## AGRADECIMENTOS

Ao Pai Celestial, agradeço pelo fôlego de vida, saúde e forças para enfrentar todos os desafios, na certeza de Sua presença suprema em todos os momentos. A Ele toda honra glória e louvor! (AMÉM).

Ao Dr. Júlio Henrique Rosa Croda, sou grata por ter essa grande autoridade da Ciência em infectologia como orientador, que vem atuando ativamente em várias pesquisas na área de vigilância epidemiológica, com ênfase em doenças como a tuberculose, arboviroses e que esteve à frente durante esse período de pandemia de COVID-19 na condução de diversos projetos de pesquisas, assim como na Secretaria de Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde (MS). Agradeço a orientação, ensinamentos, paciência, oportunidade e confiança na condução deste projeto de pesquisa aqui em Campo Grande MS, gratidão por todo o conhecimento compartilhado e ajuda recebida na execução desta pesquisa.

À minha coorientadora Dra. Crhistinne Cavalheiro Maymone Gonçalves, agradeço o incentivo, pois mesmo conhecendo minhas limitações não me deixou desanimar, lembro-me de tuas palavras: “Se você se esforçar e não conseguir ser aprovada vou ficar feliz por que você tentou, mas se passar, venho para te dar um abraço”, e a Senhora veio mesmo, obrigada por acreditar que conseguiria e não me deixar desanimar!

Aos Professores do Programa de Pós-Graduação em Doenças Infecciosas e Parasitárias vocês são incríveis, agradeço por todo esse caminho de aprendizado, pelas sugestões, conhecimentos compartilhados e críticas construtivas.

Aos meus companheiros de trabalho “Equipe de Pesquisa Clínica”, vocês são pessoas maravilhosas e incentivadoras. Agradeço a oportunidade de compor essa equipe de excelentes profissionais: Dr. Rivaldo Venâncio da Cunha, Ma. Izillyane Romanholi, Ma. Patricia Vieira da Silva, Ma. Edineia Ribeiro dos Santos, Me. Hugo Miguel Ramos Vieira. Ma. Mariana Trindade Ribeiro da Costa Garcia Croda, Farm. Fabini de Moraes Batista, Enf.<sup>a</sup> Daniela da Silva Ferraz, Daniel Henrique Tsuha, Claudinalva Ribeiro dos Santos e todos os demais dessa equipe por todo o apoio, experiências e bons momentos.

As médicas infectologistas do Hospital de Referência para COVID-19 em Mato Grosso do Sul “Hospital Regional de Mato Grosso do Sul (HRMS) ” Ma. Cláudia Elizabeth Volpe Chaves, Mara Luci Gonçalves Galiz Lacerda e Luciana Ferreira Felix, agradeço a parceria, empenho, disposição e comprometimento com o projeto do uso de plasma de doador convalescente para tratar pacientes com infecção grave pelo SARS-CoV-2 (COVID-19), vocês fizeram toda a diferença e com louvor, o possível para dar oportunidade de melhora clínica,

através da imunização passiva a esses pacientes. Sou grata a todos os demais profissionais do HRMS, a equipe do laboratório na figura a enf. <sup>a</sup> Lahis Freitas Silva que nos receberam de braços abertos nos dando o apoio e suporte necessário.

### **A minha família,**

À Rosangela Lopes Gonzalez de Araújo, minha amada mãe, sou grata por ter sido uma mãe amiga, confidente, incentivadora e principalmente pelas suas orações, conselhos, puxão de orelha e abraços de acalento porque tudo isso faz parte.

Ao José Pascoal de Araújo, meu pai agradeço seus exemplos de honestidade, responsabilidade e coragem, tu és um homem honrado, trabalhador, esforçado e muito sonhador. Desejo que Deus esteja em teus projetos e realize os teus sonhos!

Às minhas irmãs: Ghiszele, Geysiane e Josilene, cada uma de vocês são um pedaço de meus melhores momentos e por isso são tão especiais, agradeço por tê-las em minha vida, por tudo que vivemos, aprendemos e superamos juntas. O amor de irmãos são os presentes mais valiosos que recebemos de nossos pais, e em nossas diferenças evoluímos bastante, aprendemos a ter mais paciência, empatia e amizade.

Ao meu amado esposo Welson da Silva Arcaño, você tem sido mais que um companheiro, sempre me motivou e apoiou nos estudos, e tem sido um braço direito no cuidado com os nossos filhos, desde a graduação e em toda a minha trajetória acadêmica. Você tem sido maravilhoso!

Aos meus filhos: Wislayne, Elizyane e Gabriel Matheus, vocês são motivos de orgulho, força e inspiração, meu amor por vocês é imenso, e meu desejo é que tenham um futuro cheio de possibilidades e oportunidades!

Aos demais familiares cunhados e cunhada, sogros, tios e sobrinhos e avós meu carinho e agradecimento por compreenderem minha ausência.

E a todos que participaram, direta ou indiretamente, dessa incrível jornada e que contribuíram com a realização desta pesquisa, meu muito obrigada!

(...)

“E Sabemos que, em todas as coisas, Deus trabalha para o bem daqueles que O amam, daqueles que foram chamados de acordo com Seu propósito”. **A Bíblia (Romanos cap.8: vers.28).**

## RESUMO

A COVID-19 é uma doença potencialmente fatal sem terapia específica. Evidências sugerem que o plasma convalescente (PCC) pode ser útil contra casos graves de SARS-CoV-2. **Métodos:** Ensaio clínico multicêntrico, controlado e randomizado, em cinco hospitais no Brasil entre abril e dezembro de 2020, para avaliar se a transfusão de PCC de alta doses pode beneficiar pacientes criticamente enfermos com COVID-19. Pacientes graves hospitalizados com até 10 dias de início dos sintomas eram elegíveis. O estudo foi planejado para um tamanho de amostra de 120 participantes. Foram adicionadas ao tratamento padrão três doses diárias (600 ml cada) de transfusão de PCC (anticorpo neutralizante título  $\geq 64$ ), para o grupo randomizado como grupo plasma, o grupo controle não recebeu nenhum tratamento adicional. Os resultados primários foram a taxa de mortalidade em 30 e 60 dias. Os desfechos secundários foram dias sem ventilação mecânica e dias sem hospitalização avaliados respectivamente aos 30 e 60 dias a partir da randomização. **Resultados e discussão:** cento e dez participantes foram inscritos e três posteriormente excluídos. Entre os 107 participantes avaliados, 36 foram randomizados para receber PCC e 71 para o grupo controle. As idades médias entre os grupos foram  $56 \pm 15$  anos (PCC) e  $59 \pm 12$  anos (controle). As taxas de mortalidade foram de 22% no PCC e 25% no grupo de controle (OR 0,84; IC de 95%, 0,32-2,25;  $P = 0,81$ ) no dia 30 e 31% (PCC) e 35% (controle) (OR 0,81; IC de 95%, 0,35-1,86;  $P = 0,67$ ) no dia 60. O número de dias livres de ventilação mecânica na avaliação de 30 dias foram 12,5 (PCC; intervalo, 0-30) e 12 (controle; 0-30;  $P = 0,82$ ) e 42,5 (PCC; 0-60) e 39 (controle; 0-60;  $P = 0,80$ ) no dia 60. O tempo de permanência em internação hospitalar não foi diferente entre os grupos ( $P = 0,43$ ). A transfusão de PCC não gerou impacto significativo nos marcadores inflamatórios séricos. **Conclusão:** A adição de PCC de alta dose para suporte no cuidado dos pacientes com COVID-19 grave, não trouxe benefício na diminuição de mortalidade, nem reduziu o tempo de permanência hospitalar ou a ventilação mecânica. **Palavras-Chave:** Anticorpos neutralizantes. COVID-19. Infecções por Coronavírus. Imunização Passiva. SARS-CoV2.

## ABSTRACT

COVID-19 is a potentially fatal disease without specific therapy. Evidence suggests that convalescent plasma (CCP) may be useful against severe cases of SARS-CoV-2. **Methods:** Multicenter, randomized, controlled Clinical Trial in five hospitals in Brazil between April and December 2020, to assess whether high-dose CCP transfusion can benefit critically ill patients with COVID-19. Critically ill patients hospitalized within 10 days of symptom onset were eligible. The study was designed for a sample size of 120 participants. Three daily doses (600 mL each) of CCP transfusion (neutralizing antibody titer  $\geq 64$ ) were added to standard treatment, for the group randomized as Plasma group, the Control group received no additional treatment. The primary outcomes were the 30- and 60-day mortality rate. Secondary outcomes were days without mechanical ventilation and days without hospitalization evaluated respectively at 30 and 60 days after randomization. **Results and discussion:** One hundred and ten participants were enrolled and three were later excluded. Among the 107 participants evaluated, 36 were randomized to receive CP and 71 to the control group. Mean ages between groups were  $56 \pm 15$  years (CCP) and  $59 \pm 12$  years (control). Mortality rates were 22% in CCP and 25% in the control group (OR 0.84; 95% CI, 0.32-2.25;  $P = 0.81$ ) on day 30 and 31% (CCP) and 35% (control) (OR 0.81; 95% CI, 0.35-1.86;  $P = 0.67$ ) on day 60. The number of days free from mechanical ventilation in the 30-day assessment were 12.5 (CCP; range, 0-30) and 12 (control; 0-30;  $P = 0.82$ ) and 42.5 (CCP; 0-60) and 39 (control; 0-60;  $P = 0.80$ ) on day 60. The length of hospital stay was not different between groups ( $P = 0.43$ ). CCP transfusion had no significant impact on serum inflammatory markers. **Conclusion:** The addition of high-dose CCP to support the care of patients with severe COVID-19 did not bring benefits in reducing mortality, nor did it reduce the length of hospital stay or mechanical ventilation.

**Keywords:** Neutralizing Antibodies. COVID-19. Coronavirus Infection. Passive Immunization. SARS-CoV-2.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 – Mapa de distribuição de casos global de COVID-19 em 02 de abril de 2020. ....	19
Figura 2 - Número de casos, óbitos, casos suspeitos, recuperados e vacinação no Brasil. ....	21
Figura 3 - Morfologia de SARS-COV e suas proteínas estruturais.....	23
Figura 4 - Ciclo de vida do Coronavírus 2 (SARS-CoV-2). ....	25
Figura 5 - Principais vias de Transmissão do Coronavírus 2 (SARS-CoV-2). ....	27
Figura 6 - Fluxograma: Definições de casos suspeitos adotadas no Brasil para COVID-19, (BRASIL, 2020c).....	30
Figura 7 - Mecanismos de transferência de anticorpos de doadores convalescentes a indivíduos com quadros de maior gravidade. ....	39
Figura 8 - Processo de inscrição e randomização de indivíduos para o estudo de PCC de alta dose para tratamento de COVID-19 grave, Brasil.....	51
Figura 9 - Probabilidade de sobrevida entre os grupos de intervenção e controle. ....	53
Figura 10 - Gráfico de dispersão dos níveis de biomarcadores inflamatórios (PCR) entre grupos de intervenção e controle. ....	55
Figura 11 - Gráfico de dispersão dos níveis de biomarcadores inflamatórios (IL-6) entre grupos de intervenção e controle. ....	56

## **LISTA DE TABELAS**

Tabela 1 - Dados demográficos basais e características clínicas dos participantes do estudo de altas doses de plasma convalescente para tratamento da COVID-19 grave, Brasil. ....	52
Tabela 2 - Desfechos clínicos de mortalidade de acordo com os grupos de intervenção e controle.....	53
Tabela 3 - Desfechos clínicos de duração de VM e hospitalização de acordo com os grupos.....	54

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ADCC	Citotoxicidade celular dependente de anticorpo
ADCP	Fagocitose celular dependente de anticorpo
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
CDC	Citotoxicidade dependente do complemento (CDC)
CEP	Comitê de Ética em Pesquisas
CFM	Conselho Federal de Medicina
COE	Centro de Operações de Emergência
CONEP	Comissão Nacional de Ética em Pesquisa
CONITEC	Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS
CONASSEMS	Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde
CoVs	Coronavírus
DPOC	Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica
DM	Diabetes mellitus
ECR	Ensaio Clínico Randomizado
ESPII	Emergência de Saúde Pública de Importância Internacional
ESPIN	Emergência em Saúde Pública de Importância Nacional
FDA	Agência Federal do Departamento de Saúde e Serviços Humanos dos Estados Unidos (do inglês <i>Food and Drug Administration</i> )
FiO <sub>2</sub>	Fração inspirada de oxigênio
HAS	Hipertensão Arterial Sistêmica
HLA	Antígeno Leucocitário Humano
IND	Medicamento Interventivo de Uso Emergencial
ICTV	Comitê Internacional de Taxonomia do Vírus
JHU	Universidade Johns Hopkins
JAKs	Enzimas janus quinases
mAbs	Anticorpos monoclonais
NAb	Títulos de anticorpos neutralizantes
OMS	Organização Mundial da Saúde
OPAS	Organização Pan Americana da Saúde
PaO <sub>2</sub>	Pressão parcial arterial de oxigênio
PC	Plasma Convalescente
PCC	Plasma Convalescente da doença de coronavírus (COVID-19)

PCDTs	Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas
RBD	Domínio de ligação ao receptor
SARS-CoV-2	Coronavírus-2 da síndrome respiratória aguda grave
SCTIE/MS	Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde do Ministério da Saúde
SDRA	Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo
SRAG	Síndrome Respiratória Aguda Grave
SUS	Sistema Único de Saúde
TRALI	Lesão pulmonar aguda associada a transfusão (do inglês <i>Transfusion-related acute Lung injury, TRALI</i> ).
UTIN	Unidade de Terapia Intensiva Neonatal
VM	Ventilação Mecânica
VOCS	Variantes de Preocupação específicas
VOIs	Variantes de Interesse

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO .....</b>	<b>16</b>
<b>2</b>	<b>REFERENCIAL TEÓRICO .....</b>	<b>18</b>
<b>2.1</b>	<b>Histórico da COVID-19 .....</b>	<b>18</b>
<b>2.2</b>	<b>Dados epidemiológicos .....</b>	<b>19</b>
<b>2.3</b>	<b>Agente Etiológico .....</b>	<b>22</b>
<b>2.4</b>	<b>Transmissão do SARS-CoV-2 .....</b>	<b>26</b>
<b>2.5</b>	<b>Sinais e sintomas da infecção.....</b>	<b>29</b>
<b>2.6</b>	<b>Diagnóstico .....</b>	<b>32</b>
2.6.1	<i>Testes moleculares .....</i>	32
2.6.2	<i>Testes sorológicos .....</i>	33
<b>2.7</b>	<b>Tratamento.....</b>	<b>34</b>
<b>2.8</b>	<b>Histórico do uso da Terapia de Anticorpos.....</b>	<b>38</b>
<b>3</b>	<b>OBJETIVOS .....</b>	<b>41</b>
<b>3.1</b>	<b>Objetivo geral .....</b>	<b>41</b>
<b>3.2</b>	<b>Objetivos específicos.....</b>	<b>41</b>
<b>4</b>	<b>MATERIAIS E MÉTODOS.....</b>	<b>42</b>
<b>4.1</b>	<b>Definição do estudo .....</b>	<b>42</b>
<b>4.2</b>	<b>Doadores de Plasma .....</b>	<b>42</b>
<b>4.3</b>	<b>Critério de exclusão do doador .....</b>	<b>43</b>
<b>4.4</b>	<b>Intervenção no doador .....</b>	<b>43</b>
<b>4.5</b>	<b>População do estudo.....</b>	<b>43</b>
<b>4.6</b>	<b>Crítérios de inclusão do participante.....</b>	<b>43</b>
<b>4.7</b>	<b>Crítérios de exclusão do participante .....</b>	<b>44</b>
<b>4.8</b>	<b>Locais da pesquisa .....</b>	<b>44</b>
<b>4.9</b>	<b>Intervenção no participante .....</b>	<b>44</b>
<b>4.10</b>	<b>Desfechos .....</b>	<b>45</b>
<b>4.11</b>	<b>Cronograma do participante.....</b>	<b>45</b>

4.12	Transfusão de Plasma ao grupo de intervenção .....	46
4.13	Tamanho da amostra .....	46
4.14	Alocação .....	46
4.15	Método de coleta de dados e análise estatística.....	46
4.16	Comitê de monitoramento de dados e segurança .....	47
4.17	Eventos adversos (EA) .....	47
4.18	Controle de qualidade.....	48
4.19	Considerações éticas.....	48
4.20	Riscos potenciais.....	49
4.21	Benefícios esperados.....	49
4.22	Política de publicação.....	50
5	<b>RESULTADOS</b> .....	51
5.1	Índice de mortalidade .....	52
5.2	Duração da ventilação mecânica (VM) e hospitalização.....	54
5.3	Biomarcadores inflamatórios .....	54
6	<b>DISCUSSÃO</b> .....	57
7	<b>CONCLUSÃO</b> .....	62
	<b>REFERÊNCIAS</b> .....	63
	<b>APÊNDICE A – Artigo</b> .....	72

## 1 INTRODUÇÃO

Uma crise sanitária global iniciou-se em 2020, em decorrência de um novo tipo de coronavírus-2 (SARS-CoV-2 abreviado do inglês *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2*) causador da Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG). A doença, denominada COVID-19, espalhou-se a partir de Wuhan, China alastrando-se rapidamente para diversos países, aumentando a taxa de contágio e mortalidade (AMAWI *et al.*, 2020; BLOCH *et al.*, 2020; CASADEVALL; PIROFSKI, 2020).

O avanço da doença no cenário global, levou governantes, pesquisadores, gestores e profissionais de saúde a buscar alternativas para mitigar a disseminação da doença, enquanto terapias específicas para tratar COVID-19 não são aprovadas. Estudos investigam o reaproveitamento de medicamentos já aprovado pelo Food and Drug Administration FDA (AMAWI *et al.*, 2020; BLOCH *et al.*, 2020; CAO; SHI, 2020; CASADEVALL; PIROFSKI, 2020; TOBIAN; SHAZ, 2020; XIA *et al.*, 2020; YE *et al.*, 2020; ZENG *et al.*, 2020). No Brasil, com o avanço da pandemia e diante da capacidade limitada do Sistema Único de Saúde (SUS) e possibilidade de superlotação e colapso dos serviços de saúde em todos os níveis de atenção, principalmente no terciário responsável pelos casos de maior complexidade, alternativas terapêuticas que visem reduzir o tempo de internação e melhorar o prognóstico dos pacientes graves se fazem necessárias (AQUINO *et al.*, 2020; NORONHA *et al.*, 2020).

Uma alternativa potencialmente promissora aos pacientes graves, consiste no uso terapêutico de plasma convalescente (PC), essa terapia tem sido utilizada a mais de um século como estratégia de imunização passiva, prevenção e tratamento de diversas infecções epidêmicas tais como: a raiva, poliomielite, SARS-CoV-1, Síndrome Respiratória do Oriente Médio (MERS) e Ebola, e consiste no repasse de anticorpos pré-formados de indivíduos que ao entrar em contato com determinado antígeno, desenvolveram sua resposta imunológica e reestabeleceram a saúde. Os anticorpos neutralizantes (NAbs) presentes no plasma de indivíduos recuperados, ao serem administrados em pacientes graves, podem auxiliar na neutralização do patógeno e levá-lo a erradicação na circulação sanguínea, ou impedir a evolução viral para o estágio pulmonar e progressão para a doença grave (BARONE; DESIMONE, 2020; BUDHAI *et al.*, 2020; CASADEVALL; PIROFSKI, 2020; HALSTEAD; AKKINA, 2020; MARANO *et al.*, 2016; OUYANG *et al.*, 2020b).

O plasma convalescente da doença de coronavírus (PCC) tem se mostrado seguro, e poucos eventos adversos têm sido associados a transfusão, além disso, benefícios importantes

foram encontrados em pacientes com COVID-19 internados e submetidos a esta terapia como: redução de carga viral e maior tempo de sobrevida, outra vantagem, é que pode ser utilizado por pacientes sintomáticos em gravidades distintas. O PCC tem sido utilizado como último recurso para melhorar a taxa de sobrevida dos pacientes graves com SRAG com piora clínica, mesmo quando todas as medidas de suporte foram adotadas, e segue as recomendações das diretrizes da Organização Mundial da Saúde (OMS) enquanto não houver tratamento específico disponível (BLOCH et al., 2020b; BRASIL, 2020b; TOBIAN; SHAZ, 2020).

Considerando o baixo nível de evidência do uso de PCC, assim como as limitações nos estudos atuais tais como: número amostral pequeno, participantes em diferentes estágios de gravidade, falta de padronização na titulação de anticorpos ofertadas, tratamentos anteriores ou simultâneos a terapia de PCC, incluindo antivirais, corticoides e antibióticos, há necessidade de mais estudos clínicos que respondam a essas lacunas. Nesse sentido, o presente estudo pretende avaliar a eficácia clínica da transfusão de PCC em indivíduos com acometimento grave pela doença COVID-19, aqui considerados os sob ventilação mecânica. Tal estratégia possui relevância para a saúde pública, uma vez que o plasma rico em anticorpos contra o vírus Sars-CoV-2 possui potencial de reduzir a gravidade da infecção, taxa de mortalidade e o tempo de internação hospitalar, podendo resultar em evolução clínica mais favorável a estes pacientes.

## 2 REFERENCIAL TEÓRICO

### 2.1 Histórico da COVID-19

Em 31 de dezembro de 2019 foi reportado à Organização Mundial da Saúde (OMS), uma pneumonia de etiologia desconhecida, de origem zoonótica, detectada na cidade de Wuhan, província de Hubei, China, observada a partir do dia 8 de dezembro de 2019, quando vários trabalhadores de um Mercado Atacadista de Frutos do Mar de Huanan, começaram a apresentar sintomas graves de infecção respiratória aguda por uma nova cepa de coronavírus ainda não identificada em humanos, alguns desses pacientes acabaram evoluindo para Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo (SDRA), insuficiência respiratória aguda e outras complicações graves (SHEN et al., 2020a).

Com a rápida disseminação do vírus, associada à capacidade de causar doença respiratória potencialmente grave e óbitos em alguns indivíduos, as autoridades sanitárias da China a reportaram milhares de casos confirmados e centenas de óbitos atribuídas ao novo coronavírus. O surto desta nova doença de alta transmissibilidade, logo atingiu diferentes regiões do mundo e, a ausência de tratamento específico, culminou na emissão do mais alto nível de alerta, conforme Regulamento Sanitário Internacional de “Emergência de Saúde Pública de Importância Internacional (ESPII)” em dia 30 de janeiro de 2020 pela OMS (BRASIL, 2020b; SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA, 2020).

Diante dessa doença emergente, o Brasil ativou, via Ministério da Saúde (MS), o Centro de Operações de Emergência (COE) em 22 de janeiro de 2020, coordenado pela Secretaria de Vigilância em Saúde (SVS/MS), com objetivo de nortear as ações do MS ao enfrentamento da possível situação epidemiológica de grande impacto à saúde pública (BRASIL, 2020a; CRODA; GARCIA, 2020).

A partir de 3 de fevereiro de 2020, a infecção humana causada pelo novo coronavírus foi declarada Emergência em Saúde Pública de Importância Nacional (ESPIN), sendo denominada COVID-19 em 11 de fevereiro de 2020 e declarada pandemia pela OMS em 11 de março de 2020, período em que foi regulamentada a Portaria n.º 356 de 11 de março de 2020, que dispõe sobre as medidas de enfrentamento da emergência de saúde pública de importância internacional decorrente do novo coronavírus (COVID-19) (BRASIL, 2020b; DHAMA et al., 2020). O MS com objetivo de fortalecer o SUS no enfrentamento da COVID-19, instituiu a ação estratégica “O Brasil Conta Comigo” através da Portaria n.º 492, de 23 de março de 2020

solicitando o cadastramento de profissionais da área da saúde e capacitação destes, nos protocolos de manejo clínico da COVID-19 disponíveis, visando auxiliar a gestão do cuidado em saúde nas três esferas do governo (BRASIL, 2020a).

## 2.2 Dados epidemiológicos

O primeiro caso de COVID-19 em humanos, ocorreu no dia 12 de dezembro de 2019 em Wuhan (China), quando um grupo de indivíduos foi diagnosticado com uma pneumonia de etiologia desconhecida. Acredita-se que o contágio se deu por transmissão zoonótica e em seguida passou a circular de pessoas a pessoas por transmissão respiratória (DHAMA et al., 2020; ALSHAMMARY; AL-SULAIMAN, 2021; AMAWI et al., 2020).

No Brasil, o primeiro caso de COVID-19 reportado ocorreu na cidade de São Paulo, em 26 de fevereiro de 2020 e o primeiro óbito em 12 de março de 2020. O primeiro caso foi identificado após retorno de viagem à Itália, o outro não tinha histórico prévio de viagens ao exterior, porém apresentava comorbidades, ainda nesse mês, a partir do dia 20 a transmissão comunitária passou a ocorrer em todo o território nacional (CRODA; GARCIA, 2020; RODRIGUEZ-MORALES et al., 2020). Em 2 de abril de 2020, conforme painel interativo COVID-19 criado pela Universidade Johns Hopkins (JHU) a doença atingiu todos os continentes, apresentando casos confirmados em 181 países. Dentre mais afetados estavam os Estados Unidos (EUA), Itália, Espanha, Alemanha, China, França, Irã, Reino Unido, Suíça e Peru (JHU, 2020). Conforme Figura 1 abaixo.

Figura 1 – Mapa de distribuição de casos global de COVID-19 em 02 de abril de 2020.



Fonte: Universidade Johns Hopkins (JHU), 2020

No Brasil, em 16 de abril de 2020 todas as unidades federadas apresentavam casos confirmados da doença, e estes somavam 30,718 e 1,926 óbitos, uma incidência de 14,51 casos por 100 mil habitantes.

Várias redes de combate à pandemia foram criadas ao redor do mundo, e, esforços foram adotados visando frear a propagação descontrolada do vírus e permitir a organização dos serviços de saúde com o suprimento de insumos, equipamentos e recursos humanos necessários. Apesar das várias medidas de emergência adotadas, a propagação do SARS-CoV-2 continuou avançando a nível global, perdurando os desafios contínuos de distanciamento social, isolamento, contenção e da necessidades de aumento na capacidade de resposta de hospitais, propiciando a estratégia de prestação de cuidados assistidos por tecnologia, tais como a telemedicina e triagens que utiliza a internet como ferramenta (STAWICKI et al., 2020).

Em 18 de maio de 2020 a COVID-19 atingiu 188 países, com um total de 4.786,672 casos confirmados e 317,695 óbitos (JHU, 2020). A América Latina passou a ser considerada o epicentro da pandemia e o Brasil, o país de maior preocupação com 245,595 casos confirmados e 16,370 óbitos (CAO; SHI, 2020; RODRIGUEZ-MORALES et al., 2020).

Ainda em maio, o Brasil passa a ser considerado o epicentro da doença pela OMS, e no mês seguinte atinge o patamar de 832 mil casos confirmados e 42 mil óbitos, ficando atrás apenas dos EUA e da Rússia. O pico de óbitos notificados de SRAG por COVID-19 no país em 2020, atinge em maior valor absoluto 33,607 óbitos no mês de maio, seguidos de 29,472 e 30,902 em junho e julho respectivamente (BRASIL, 2021).

No Estado do Mato Grosso do Sul, conforme dados epidemiológicos disponibilizados pela Secretaria de Estado de Saúde (SES/MS)<sup>1</sup> em 30 de junho de 2020, o Estado apresenta casos confirmados de COVID-19 em 89% dos municípios, totalizando 7,965 casos (MS, 2020).

Em 2020, o pico da COVID-19 no Estado de Mato Grosso do Sul ocorreu em 11 de setembro, quando os casos novos chegaram a 2,258 com média de 843 casos confirmados nos últimos 7 dias, e de mortalidade ocorreu em 22 de dezembro quando o estado apresentou 31 óbitos com média de 20 nos últimos 7 dias (JHU, 2020). Em relação ao Estado de São Paulo, o pico de casos da doença ocorreu em 29 de julho, quando atingiu 26,543 indivíduos, com média de 10,679 casos confirmados nos últimos 7 dias, e de mortalidade ocorreu neste mesmo dia, com 713 óbitos e média de 265 nos últimos 7 dias (JHU, 2020). O ápice de mortalidade no Brasil em 2020, ocorreu no mês de maio com 33,607 casos reportados. Em 2021, esse ápice foi

---

<sup>1</sup> Boletim epidemiológico COVID-19 de 30 de junho de 2020.

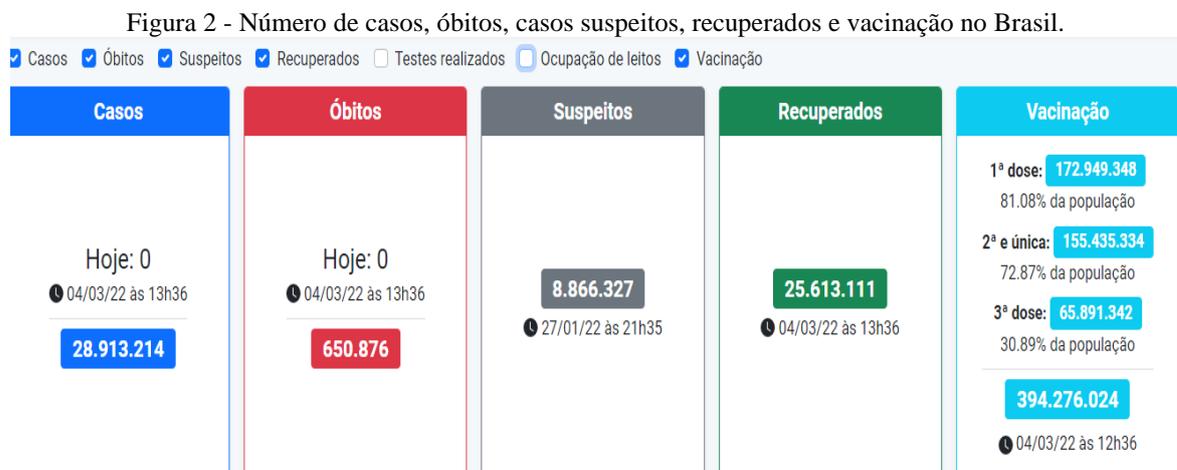
em março sendo 79,298 notificados, isso significa mais que o dobro de óbitos observado no período de pico em 2020 (BRASIL, 2021)<sup>2</sup>.

Com a chegada das vacinas no Brasil, é iniciada a mais ampla campanha de vacinação na história do país, e esse avanço gerou resultados positivos, obtêm-se uma queda de 87,3% na média móvel de óbitos no mês de outubro de 2021, quando comparado ao período de pico da pandemia (BRITO, 2021).

A vacinação contra a COVID-19 no Brasil teve início em 18 de janeiro de 2021, com a aquisição de 6 milhões de doses do imunizante CoronaVac fabricado pela farmacêutica Sinovac em parceria com o Instituto Butantã, em março mais de um milhão de doses do imunizante AstraZeneca/Oxford foram adquiridas por intermédio do consórcio Convax Facility, e, em abril mais um milhão de vacinas da Pfizer foi obtido (COSTA, 2021; CRISTALDO; BRANDÃO, 2021). Atualmente duas vacinas detêm o registro definitivo no país: a comirnaty (Pfizer/Wyeth) obtido em 23 de fevereiro de 2021, e a vacina Oxford/Covishield (FIOCRUZ e ASTRAZENECA) em 12 de março de 2021, além de vacinas que foram aprovadas para o uso emergencial: CoronaVac/Butantan em 17 de janeiro de 2021; Janssen-Cilag em 31 de março de 2021, e a vacina com autorização para importação excepcional Sputnik V (ANVISA, 2021).

Dados atuais da SES/MS de 4 de março de 2022 sobre casos e óbitos por COVID-19, apontam incidência de casos 13.554,07 e óbitos 305,12 por 100 mil habitantes e letalidade em 2,25% dos casos notificados (COTA, 2022).

Em relação ao avanço na vacinação contra a COVID-19, na data de 4 de março de 2022 temos cerca de 155.435,334 indivíduos totalmente imunizados, mais detalhes podem ser observados na Figura 2, abaixo.



Fonte: CORONAVÍRUSBRA1, 2022.

<sup>2</sup> Boletim epidemiológico especial n. 76 do Ministério da Saúde.

### 2.3 Agente Etiológico

Desde o início do século, surgiram em seres humanos diversos grupos de coronavírus causadores de doenças respiratórias. Estes vírus são formados por cadeia simples de RNA e infectam uma gama de vertebrados, sendo identificados inicialmente em aves domésticas (DIAS, 2020).

Vírus são definidos como parasitas intracelulares obrigatórios, não possuem metabolismo próprio e necessitam infectar células suscetíveis para se reproduzirem (AMAWI et al., 2020).

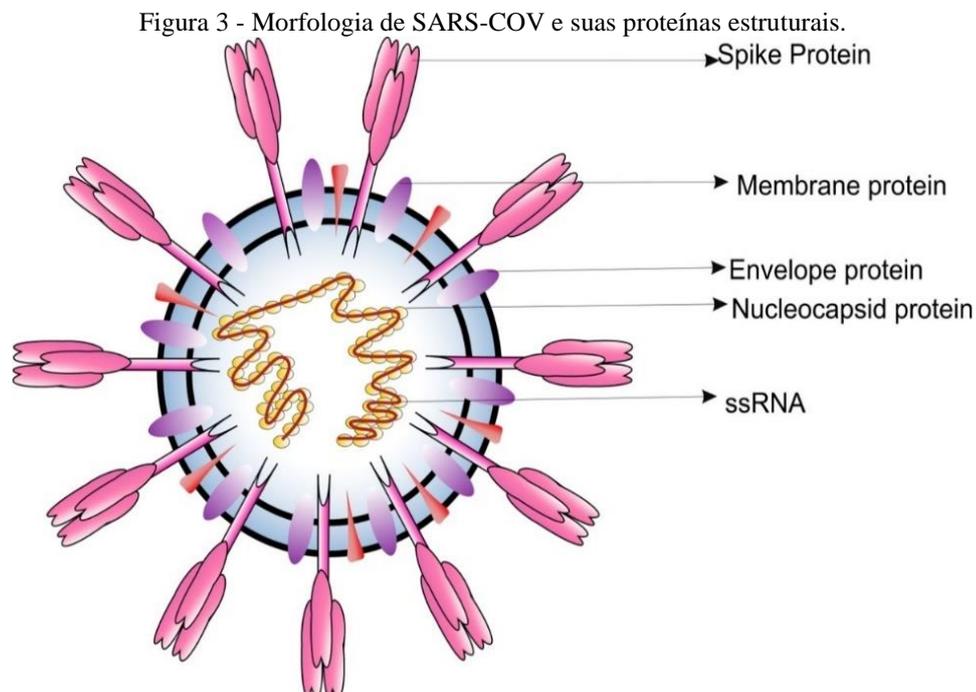
Atualmente, sete diferentes espécies de coronavírus são causadores de doenças em humanos: quatro delas (HCoV-229E, HCoV-NL63, HCoV-OC43 e o HCoV-HKU1) com baixa patogenicidade, porém responsáveis pela alta prevalência de infecções leves no trato respiratório superior.

Outras três espécies trouxeram surtos de maior gravidade e potencialmente fatais:

- a) A Síndrome Respiratória Aguda do inglês Severe Acute Respiratory Coronavirus (SARS-CoV-1) que entre os anos de 2002 e 2003 provocou 8.096 casos e 774 óbitos na China e atingiu 29 países letalidade de 9,5%;
- b) A Síndrome Respiratória do Oriente Médio do inglês Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus (MERS-CoV) causador da doença respiratória grave no Oriente Médio, que teve início na Arábia Saudita em 2012 e alastrou-se para os países vizinhos e posteriormente para regiões geográficas distantes, gerando 2 519 casos, com letalidade de 34%.
- c) SARS-COV-2 causadores da pandemia de COVID-19, esse vírus expressa condições clínicas variáveis, desde evolução benigna a quadros graves e potencialmente fatais, os quadros com desfecho desfavorável gera uma reação imunológica excessiva, levando a um estado de hipercoagulação e inflamação endotelial a partir da 2<sup>a</sup> e 3<sup>a</sup> semana após o início dos sintomas e pode propiciar eventos trombóticos, quadros de insuficiência respiratória e síndrome de dificuldade respiratória aguda (SDRA), muitas vezes gerando necessidade de ventilação mecânica e cuidados intensivos (BOECHAT; CHORA; DELGADO, 2020; FARRAG et al., 2021; SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA, 2020; VALK et al., 2020).

O SARS-COV-2, anteriormente conhecido como o novo coronavírus 2019 (2019-nCoV), é um vírus RNA de fita simples de sentido positivo, ao microscópio eletrônico é

percebido em um capsídeo envelopado de formato cilíndrico e espinhoso, possui aproximadamente 300 a 400 nm e expressam notáveis pequenas gotas que se exteriorizam de sua superfície parecendo uma coroa, de onde se origina a expressão do latim “corona” para denominá-lo. O genoma do SARS-CoV-2 possui 29.891 pares de bases de comprimento, com estrutura de capa 5’ e cauda 3’-poli-A. A capa 5,’corresponde a dois terços do genoma dos coronavírus formando a estrutura de leitura aberta (ORFs) 1a/b que são traduzidas em duas poli proteínas (pp1a e pp1ab) gerando proteoliticamente 16 proteínas não estruturais (NSP 1-16) que compõe o complexo replicasse, por outro lado a cauda 3,’ correspondente a um terço do genoma viral de onde deriva as 9 proteínas acessórias e as 4 estruturais. O papel das proteínas NPS é agrupar no complexo replicasse-transcriptase viral na membrana do reticulo endoplasmático e promover a replicação e transcrição do genoma, enquanto as quatro estruturas proteicas estruturais tem funções definida: A proteína do envelope (E) e a proteína de membrana (M) são envolvidas na morfogênese do vírus, a proteína (N) forma o capsídeo que regula a síntese e empacota o RNA viral em núcleo-capsídeo helicoidal, já a proteínas Spike (S) recebe atenção especial, por promover a adesão e fusão do vírus à membrana celular hospedeira através da ligação do receptor de proteína de membrana denominada enzima conversora de angiotensina 2 (ACE2). Morfologia do SARS-COV e suas proteínas estruturais (Figura 3).



Fonte: ANAND et al., 2021.

Conforme o Comitê Internacional de Taxonomia do Vírus (ICTV), todos os coronavírus (CoVs) são membros da subfamília *Orthocoronavirinae* da família dos *Coronaviridae* e ordem *Nidovirales*. Essa família possui quatro gêneros: *Alphacoronavírus*, *Betacoronavírus*, *Gamacoronavírus* e *Deltacoronavírus*. Análises filogenéticas classificam o novo coronavírus no gênero *Betacoronavírus*, subgênero *Sarbecovírus* compartilhando 79,5% de sua sequência genética com o SARS-CoV-1 (GIOVANETTI et al., 2020; LU et al., 2020; SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA, 2020).

O componente mais complexo do genoma do CoV é o domínio de ligação ao receptor (RBD) na proteína S localizado na subunidade (S1). O SARS-CoV-2 possui um RBD com elevada afinidade ao ACE2, enzima comum em humanos, furões, gatos e outros animais. A interação RBD-ACE ocorre através da ligação de quatro fitas beta ( $\beta$ 4- $\beta$ 7) e duas hélices na interface de ligação ACE2 (H1, H2) (HARRISON; LIN; WANG, 2020; RAHNAMA et al., 2021).

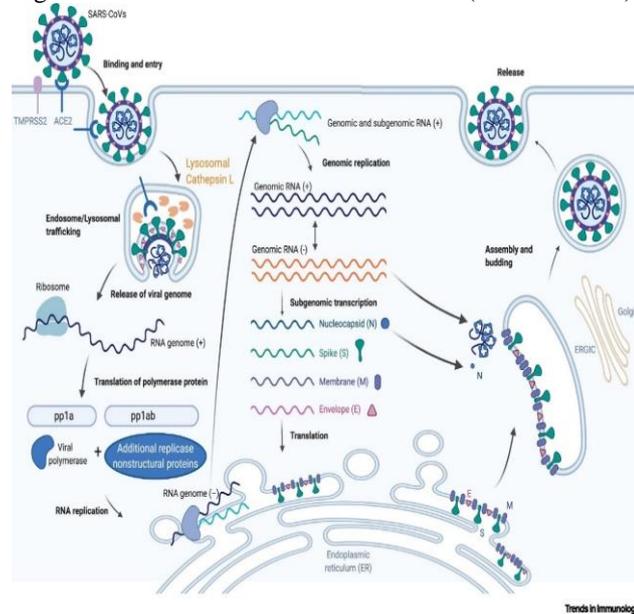
Acredita-se que a origem do SARS-CoV-2 é zoonótica, o vírus presente em seres humanos infectados possui 96, 2 % de semelhança com o vírus que infecta os morcegos (bat-SL-CoVZC45 e bat-SL-CoVZXC21) considerados reservatórios naturais de ampla variedade de coronavírus, entretanto, até o momento o hospedeiro intermediário não foi identificado, especula-se que a transmissão inicial aos seres humanos ocorreu por animais selvagens vendidos no mercado de frutos do mar de Huanan (China) (AMAWI et al., 2020; LU et al., 2020; STAWICKI et al., 2020).

A entrada facilitada do vírus na célula hospedeira ocorre através de mecanismos de entrada, que consiste na clivagem do local S1/S2 subunidades da proteína Spike (S) pela protease serina transmembrana de superfície (TMPRSS2) permitindo a entrada do vírus na membrana plasmática e/ ou catepsina L endolisossomal que ativa o SARS-CoV-2 nos endossomos e consegue adentrar em células que não tem o TMPRSS2.

Essa fusão vírus-membrana celular auxilia a liberação do genoma do RNA viral no citosol, onde se inicia o processo de tradução e replicação pela maquinaria de tradução de proteínas da célula hospedeira (ribossomos), logo a fita de RNA positiva é utilizada como modelo para formação de RNA de fita negativa de comprimento total e RNA subgenômico (AMAWI et al., 2020; CARUSO et al., 2021; DHAMA et al., 2020; GIOVANETTI et al., 2021; HARRISON; LIN; WANG, 2020; MACHHI et al., 2020).

O ciclo de vida do Coronavírus 2 (SARS-CoV-2) está resumido na (Figura 4)<sup>3</sup>.

Figura 4 - Ciclo de vida do Coronavírus 2 (SARS-CoV-2).



Fonte: Harrison, Lin e Wang, 2020.

A ampla variedade de CoVs em hospedeiros naturais, pode ter favorecido o surgimento de novos CoVs através de recombinação genética, e possibilitado múltiplas mutações em consequência da instabilidade de RNA polimerases dependentes de RNA, e recombinações de RNA homólogo (DHAMA et al., 2020).

Essas mutações acabam gerando várias cepas que representam um desafio para a saúde pública, entretanto devido as características estruturais, funcionais e antigênicas da proteína S, ela se tornou um importante mecanismo para o desenvolvimento de vacinas, anticorpos e medicamentos para tratamento da infecção pelo SARS-CoV-2 (KUMAVATH et al., 2021).

Para tanto, o conhecimento da genômica do SARS-CoV-2 é importante para elucidar suas estruturas e características evolutivas, visto que mutações adaptativas ocorrem com frequência durante a replicação viral, quando o material genético do vírus é copiado incorretamente e como resultado dos erros de polimerase, o vírus adquire novas características genéticas e antigênicas.

<sup>3</sup> Figura 4 - Ciclo de vida do Coronavírus 2 (SARS-CoV-2) - o vírus invade a célula através da proteína Spike (S) ao se ligar ao receptor da proteína de membrana celular, denominado enzima conversora de angiotensina-2 (ACE-2), facilitado pela serina protease TMPRSS211 formado pela célula hospedeira. O genoma viral é descarregado no citosol em sentido positivo de RNA de fita simples e então é traduzido e replicado através de mecanismos de tradução de proteínas da célula (ribossomos) para formar a RNA de fita negativa formando estruturas necessárias para a formação do novo vírus que após montado e empacotado, será liberado da célula para infectar novas células suscetíveis.

Muitas dessas alterações não impactam de maneira significativa na capacidade viral, outras, entretanto podem aumentar seu potencial de transmissibilidade ou patogenicidade e muitas vezes escapar a imunidade pré-existente (FARRAG et al., 2021; GIOVANETTI et al., 2021).

O aumento na disseminação global do SARS-CoV-2 e incidência em determinadas regiões geográficas, enquanto declínios acentuados eram observados em outras, suscitaram questões sobre evolução e adaptação viral ao genoma do hospedeiro, variabilidade do sistema imunológico individual, mutações, deleções, recombinação e deriva genética (KHATTAK et al., 2021).

Os CoVs possuem grande capacidade adaptativa podendo transpor espécies, acredita-se que a proteína S tenha papel importante na capacidade de transmissão, visto que engloba características singulares que contribuem para a evolução tais como: a capacidade de uso do receptor ACE-2, a significativa taxa de mutação, o potencial de aquisição de novos locais de clivagem proteolítica e de transmissão, que pode ocorrer de animais para os seres humanos e entre animais suscetíveis (FARRAG et al., 2021).

Devido a capacidade de mutação do vírus SARS-CoV-2, várias cepas novas surgiram, sendo identificadas como mais infecciosas as linhagens B.1.1.7 (variante Alpha) no Reino Unido, a B. 1.351 (variante Beta) na África do Sul e a variante alfa no Brasil (P.1), nessas três linhagens surgiram a mutação N501Y chamadas de mutação de ganho de função, pois aumentaram a interação entre a proteína S e a enzima ACE2 escapando a importantes classes de anticorpos (KUMAVATH et al., 2021).

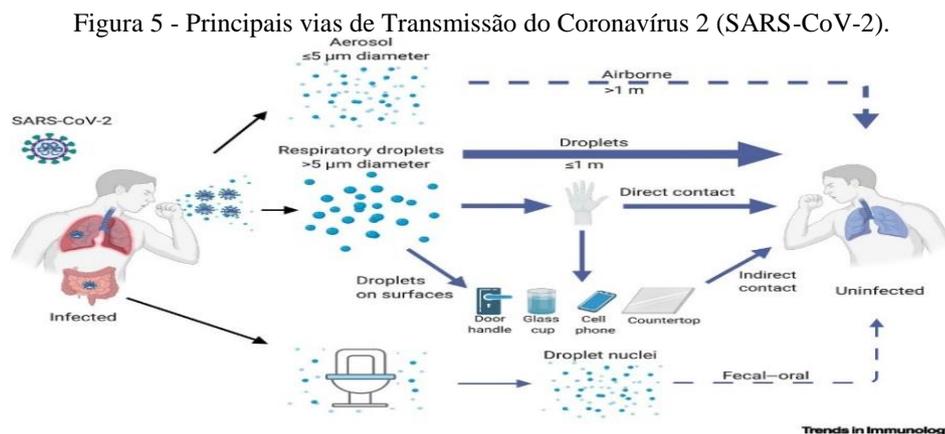
## **2.4 Transmissão do SARS-CoV-2**

A infecção pelo SARS-CoV-2 possui rápida disseminação, o vírus é transmitido principalmente por gotículas respiratórias, aerossóis e por contato com pessoas infectadas sintomáticas ou não. Indivíduos portadores da infecção assintomática são fonte potencial de transmissão, e a proximidade humana atua como fator preponderante no aumento da transmissibilidade. São consideradas principais vias de transmissão as gotículas respiratórias (partículas > 5 - 10 µm de diâmetro) oriundas da tosse; espirro; contato mão-boca-olho; através de fômites e, por aerossol, em caso de exposição prolongada a elevadas concentrações do patógeno em ambientes fechados com ventilação inadequada (DHAMA et al., 2020; HUANG et al., 2020; MACHHI et al., 2020).

A transmissão do SARS-CoV-2 de pessoa a pessoa pode ocorrer, mesmo antes de qualquer manifestação clínica da doença. Uma proporção expressiva de indivíduos com testes positivos por transcrição reversa da reação em cadeia da polimerase (RT-PCR) pode permanecer assintomáticos e transmitir a infecção. O período de transmissibilidade nos infectados por SARS-CoV-2 é em média sete dias após o início dos sintomas. O pico da infecciosidade viral no indivíduo atinge o auge por volta de um dia antes da manifestação sintomática quando ocorre e, diminui substancialmente dentro da semana após o início destes. A capacidade de transmissão da doença é estimada pelo número de reprodução preliminar ( $R_0$ ), cuja média foi estimada em 3,6 sendo que o valor exato do ( $R_0$ ) na COVID-19 não foi estabelecido. A transmissão tardia não foi documentada, mas pode ocorrer através de pacientes que tiveram doença grave, visto que a dispersão viral pode ocorrer por um período maior de tempo a partir do início dos sintomas (DHAMA et al., 2020; HENDERSON et al., 2021; MEYEROWITZ et al., 2021; STAWICKI et al., 2020).

Em relação a transmissão oro-fecal, sabe-se que o RNA do SARS-CoV-2 foi encontrado em fezes e urinas, até em pacientes que não apresentavam mais sintomas. A duração prolongada de eliminação viral por essa via, pode contribuir para a transmissão (HARRISON; LIN; WANG, 2020; STAWICKI et al., 2020; WANG; LIU, 2021)

As principais vias de transmissão do coronavírus 2 (SARS-CoV-2) estão resumidos na (Figura 5)<sup>4</sup>.



Fonte: (HARRISON; LIN; WANG, 2020; STAWICKI et al., 2020; WANG; LIU, 2021).

<sup>4</sup>Figura 5 - Indivíduo infectado elimina gotículas respiratórias e aerossóis através da fala e espirros contaminados com o vírus SARS-CoV-2. As gotículas respiratórias maiores que 5 micrômetros de diâmetro contaminam as superfícies (fômites), logo indivíduos não contaminados podem entrar em contato com o vírus ao tocar essas superfícies contaminadas e tocando mucosas como olhos, nariz após contato direto e adquirir a infecção. As gotículas respiratórias menores que 5 micrômetros de diâmetro permanecem por mais tempo suspensas, sendo consideradas um fator de risco de contaminação para indivíduos saudáveis que não respeitam a distância de segurança de 1 metro e meio (cerca de 6 pés).

Outra possível via de transmissão é a vertical, consiste na passagem de um patógeno da mãe para o seu bebê durante a gestação podendo ocorrer através do sangue placentário, no momento do nascimento através do canal de parto, ou posterior ao nascimento, durante o período da amamentação. A infecção congênita neonatal é considerada comprovada, se o vírus for detectado antes da ruptura de membranas, ou no sangue coletado ao nascimento (ZHU et al., 2020).

O anticorpo do tipo IgG pode ser transmitido por via transplacentária e ser detectado na mãe e no RN, essa detecção isolada não é capaz de confirmar a possibilidade de transmissão vertical de SARS-CoV-2, os anticorpos do tipo IgM produzido no útero seria mais adequado, visto que não é transmitido pela placenta. Todavia muita cautela é necessária para afirmar a possibilidade de transmissão vertical com base em detecção de anticorpos, uma vez que testes sorológicos possuem especificidade e sensibilidade baixa em comparação aos moleculares (LIU et al., 2021).

Há controvérsias sobre a transmissão vertical intrauterina, portanto mais estudos são necessários, para produzirem evidências suficientes de transmissão da infecção pelo SARS-CoV-2 por essa via, visto que as informações atuais disponíveis são limitadas (CHEN, H. et al., 2020; DONG et al., 2020).

Um maior nível de evidência também é necessário, sobre a possível transmissão de SARS-CoV-2 através do leite materno de mães com diagnóstico confirmado de COVID-19 sintomáticas ou assintomáticas e através do processo de amamentação (ou seja, fluidos corporais relacionados, como sangue, suor e gotículas respiratórias. Uma revisão sistemática sobre a transmissão do SARS-CoV-2 através do leite materno, não pode confirmar a possibilidade de transmissão por essa via, apesar de níveis detectáveis de RNA do SARS-CoV-2 terem sido encontrados, o vírus não foi competente para replicação, contudo a possível transmissão de COVID-19 por outros fluidos corporais durante o processo de amamentação não deve ser ignorada (CENTENO-TABLANTE et al., 2021).

Para a compreensão sobre o período de início dos sinais e sintomas de uma doença, é necessário que seja estabelecido o período de incubação, esse período é definido como o tempo entre a infecção por um patógeno e a apresentação dos sinais e sintomas da doença. O período de incubação do vírus SARS-CoV-2, varia de 1 a 14 dias, com média de 4-8 dias, podendo dobrar o número de infecções entre 3-7 dias (HUANG et al., 2020; MACHHI et al., 2020; SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA, 2020).

## 2.5 Sinais e sintomas da infecção

A infecção pela Covid-19 é heterogênea e de amplo espectro clínico, variando desde quadros leves a moderados e cerca de 80% dos indivíduos infectados, geralmente são assintomáticos ou oligossintomáticos. Dentre os sintomáticos 15% apresentam evolução mais grave com dificuldades respiratórias, pneumonias e hipoxemia levando à hospitalização, e 5% apresentam necessidade de cuidados intensivos.

Os sinais e sintomas identificados com maior frequência em pacientes com COVID-19 são: A febre, fadiga, dispneia, tosse, mialgia, confusão, cefaleia, dor de garganta, rinorreia, dor no peito, diarreia, náusea e vômito, anorexia, secreção respiratória, anosmia e ageusia (DHAMA et al., 2020; ISER et al., 2020; SHEN et al., 2020b).

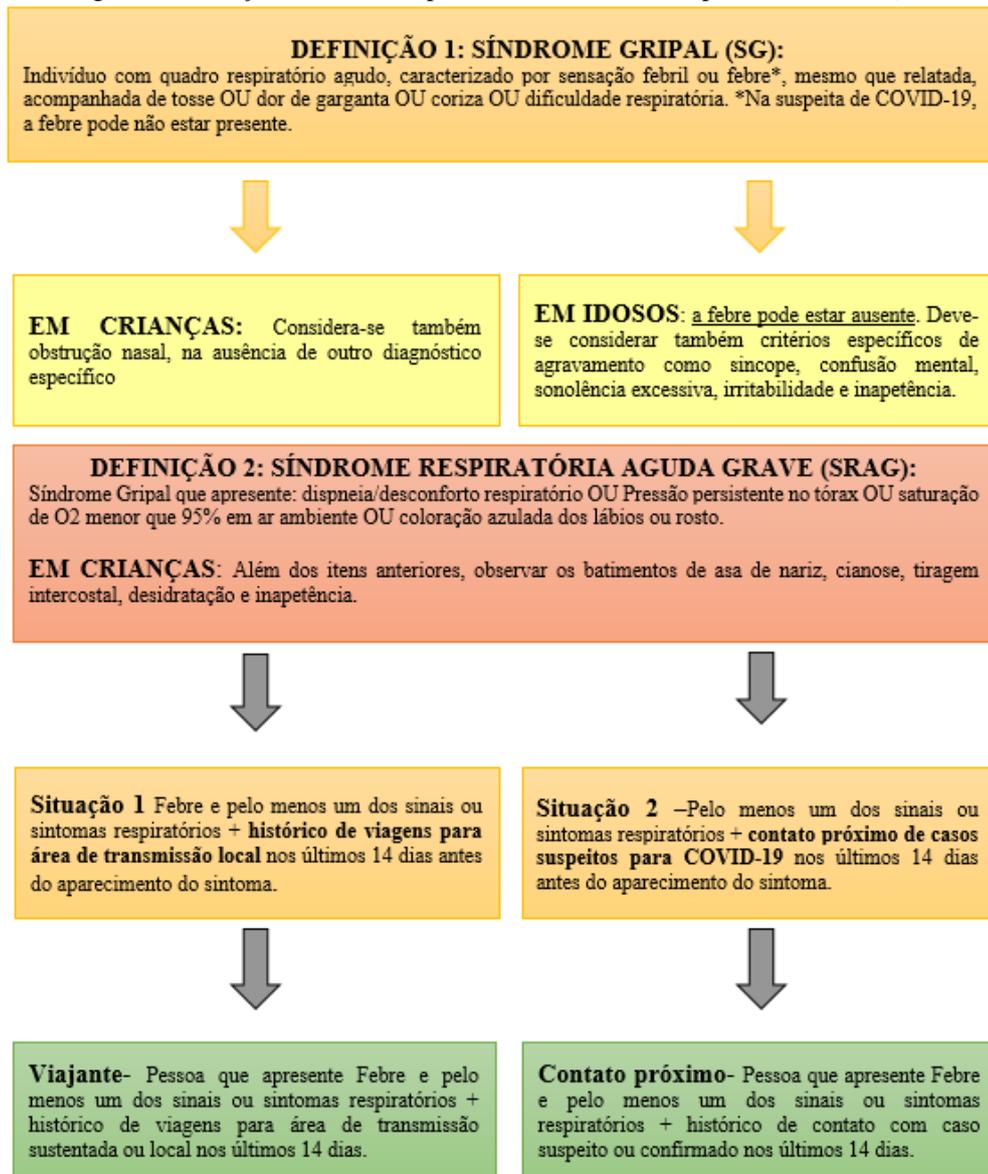
COVID-19 é uma doença sistêmica que pode, a partir dos pulmões, disseminar-se por via sanguínea e afetar diversos órgãos como: os rins, fígado, músculos, sistema nervoso e baço. As complicações mais frequentes são às pneumonias, insuficiência respiratória, hipoxemia, choque séptico e disfunção múltipla de órgãos, quadro responsável pela maioria das mortes (MACHHI et al., 2020; VALK et al., 2020).

Os sintomas graves de COVID-19 atingem uma proporção menor de indivíduos (8 a 15%), os sintomas leves são geralmente mais comuns em crianças e adolescentes, embora a infecção grave possa ocorrer entre indivíduos mais jovens, exemplo bebês com menos de um ano de idade (STAWICKI et al., 2020).

Os pacientes críticos, na maioria das vezes, cursam com sinais e sintomas de maior gravidade, podendo evoluir para quadro de insuficiência respiratória, síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA), seguido de resposta inflamatória descontrolada, lesão cardíaca aguda, insuficiência cardíaca e renal e falência de órgãos (RODRIGUEZ-MORALES et al., 2020; STAWICKI et al., 2020).

Diante desta variabilidade de sintomas e com o intuito de facilitar as ações de vigilância e monitoramento de casos suspeitos de coronavírus, o Ministério da Saúde definiu como CASO SUSPEITO o episódio de SÍNDROME GRIPAL (SG) por ser uma manifestação clínica comum, compreendida como quadro respiratório agudo inicial da doença. Conforme fluxograma a seguir:

Figura 6 - Fluxograma: Definições de casos suspeitos adotadas no Brasil para COVID-19, (BRASIL, 2020c).



Fonte: Adaptado de Protocolo de Manejo Clínico para o Novo Coronavírus (2020c).

A mortalidade entre os pacientes admitidos em Unidade de Terapia Intensiva (UTI) com pneumonia por COVID-19 variou entre (<14% a >66%). Os fatores para risco aumentado de mortalidade incluem: idade avançada, comorbidades pré-existentes relacionadas a alterações metabólicas (por exemplo: Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS); Diabetes Mellitus tipo 2 (DM); Obesidade; Obesidade mórbida e Cardiopatias), os tabagistas podem ser considerados no grupo de risco, por conta dos danos alveolares que resulta em baixos níveis de troca gasosa pulmonar e oxigenação, vários estudos também apontam maior incidência de casos, no sexo masculino (HARRISON; LIN; WANG, 2020; STAWICKI et al., 2020; ZHOU et al., 2020).

Achados laboratoriais de número significativo de pacientes com COVID-19 encontraram leucocitopenia e linfocitopenia, gerando conseqüentemente um estado de imunossupressão/ imunodepressão que acarreta em piora clínica e contribui para complicações graves e muitas vezes fatais (ALSHAMMARY; AL-SULAIMAN, 2021; CHEN, N. et al., 2020).

Outros estudos em pacientes com pneumonias por COVID-19 hospitalizados, encontraram porcentagens diminuídas de glóbulos brancos (basófilos, eosinófilos e monócitos), plaquetopenia (doença grave), aumento nos níveis séricos de biomarcadores tais como a alanina aminotransferase (ALT), creatina quinase, creatinina, desidrogenase láctica (LDH) dímero D  $>1\mu\text{g/l}$ , ferritina sérica, interleucina-6 (IL-6), tempo de protrombina, pro calcitonina, proteína C reativa (PCR) e elevação na pontuação de avaliação sequencial de falência de órgãos (SOFA). As anormalidades em biomarcadores estão relacionadas a maior risco de mortalidade, sendo o escore SOFA um marcador diagnóstico para sepse, choque séptico e que reflete o grau de disfunção de múltiplos órgãos (STAWICKI et al., 2020; ZHOU et al., 2020).

Dados de meta-análise de casos confirmados da COVID-19, dos achados clínicos, laboratoriais e de imagem, encontraram nas radiografias de tórax o comprometimento da pneumonia de forma bilateral em (72,9%) e nos achados de imagem opacidade em vidro fosco em (68,5%) casos (RODRIGUEZ-MORALES et al., 2020).

Em relação a tomografia computadorizada de tórax (TC) dados retrospectivos de 21 pacientes com COVID-19 sintomáticos na China, obteve como achados típicos: comprometimento pulmonar em mais de dois lobos 15 (71%); opacidade em vidro fosco 12 (57%); opacidade com morfologia arredondada 7 (33%); distribuição periférica da doença 7(33%); consolidação com opacidade em vidro fosco 6 (29%) e pavimentação em mosaico 4 (19%), e consolidação com sinais de halo circundantes são achados comum em crianças. Não estavam presentes nesses achados cavitação pulmonar; nódulos pulmonares; derrames pleurais e linfadenopatias e cerca de 14% apresentavam a TC de tórax normal (BRASIL, 2020c; CHUNG et al., 2020; RODRIGUEZ-MORALES et al., 2020).

É importante salientar que nem todos os indivíduos infectados pelo SARS-CoV-2 desenvolvem sintomas, e a disseminação viral é possível por meio de portadores assintomáticos ou pré-sintomáticos, com esses, atuando como nicho de disseminação e penetração social da doença (CRODA; GARCIA, 2020; MACHHI et al., 2020).

## 2.6 Diagnóstico

O diagnóstico da doença pode ser realizado por critério clínico-epidemiológico e por critério laboratorial (BRASIL, 2020c).

O diagnóstico por critério clínico-epidemiológico ocorre quando a investigação laboratorial específica não é possível e, o indivíduo apresenta (SG) ou (SRAG). Este é avaliado através da propedêutica, considera-se o risco de exposição (histórico de contato próximo ou domiciliar nos últimos 7 dias antes do aparecimento dos sintomas com caso confirmado laboratorialmente para COVID-19, ou que esteve, ou resida em local com transmissão sustentada da doença). Quando o indivíduo preenche a estes critérios é considerado um caso provável, sendo tratado conforme protocolo de manejo clínico da COVID-19 (ISER et al., 2020).

O diagnóstico por critério laboratorial ocorre quando casos suspeitos de SG ou SRAG apresentam resultados detectáveis para SARS-CoV-2 por biologia molecular, através das metodologias de RT-PCR em tempo real (RT-qPCR) e por testes imunológicos (resultado positivo de testes rápidos ou de sorologia clássica de detecção de anticorpos (BRASIL, 2020c).

A SRAG pode ser causada por outros vírus, não apenas pelo SARS-CoV-2, e a coinfeção de SARS-CoV-2 com outros vírus respiratórios também ocorre, logo o conhecimento sobre etiologias virais causadoras de pneumonias/SRAG associadas aos dados epidemiológicos, são fundamentais no auxílio da suspeita diagnóstica de COVID-19 (DIAS, 2020).

A detecção do vírus SARS-CoV-2 pode ser realizada através de duas estratégias principais; testes moleculares para ácidos nucleicos virais e imuno ensaio que detectam proteínas virais específicas ou anticorpos contra o vírus (KELLEHER, 2021).

### 2.6.1 Testes moleculares

O método considerado padrão-ouro para o diagnóstico da COVID-19 é a detecção molecular do RNA do SARS-CoV-2 em amostras de secreções respiratórias por reação em cadeia da polimerase de transcrição reversa em tempo real, sigla em inglês RT - PCR (*Real time - Polymerase Chain Reaction*). Esse teste consiste na amplificação de ácidos nucleicos virais, sigla em inglês (NAAT), a coleta é realizada por meio de swab (cotonete longo estéril) coletados na nasofaringe e/ou orofaringe e também de fezes. O período considerado ideal é

entre o 4º a 8º dia a partir do início dos sintomas. A amostra deve ser coletada por profissional habilitado, uma vez que as técnicas empregadas na realização do teste podem influenciar na acurácia diagnóstica. Após extração o RNA viral é transcrito reversamente para uma sequência de cDNA, os primers amplificam diferentes estruturas alvos (N, S, E, ORF1ab) ao longo de 30 a 40 ciclos, sendo as cópias detectadas por sondas fluorescentes quando encontradas na amostra, o número de ciclos (Ct) de PCR necessários para produzir uma leitura, é inversamente relacionado a carga viral. O processamento deve ser feito em laboratórios especializados, sendo a especificidade do teste é em torno de 100% e a sensibilidade de 63%, entretanto um resultado negativo não afasta o diagnóstico de COVID-19 e em casos suspeitos pode ser considerado a possibilidade de repetição do exame a critério clínico, ou a realização de sorologia a partir da segunda semana de infecção (DIAS, 2020; KELLEHER, 2021; KUMAVATH et al., 2021).

RT PCT automatizados e do tipo point of care testing (PoCT) em tradução ao nosso idioma significa “ teste no ponto de atendimento”, detecta a presença do vírus nas vias respiratórias por meio de método de ampliação isotérmica mediada por loop com transcriptase reversa, sendo extremamente sensível e tão responsivo quanto o RT-PCR em tempo real (RT-qPCR), é realizado através de coleta de amostras de nasofaringe utilizando o swab para coleta, possui sensibilidade variada, podendo ser considerada moderada a elevada, o teste é recomendado para diagnóstico de fase aguda entre o 1º e o 10º dia do início dos sintomas (ANVISA, 2019).

O diagnóstico também pode ser realizado por testes de sequenciamento genético que são muito utilizados para aumentar a vigilância genômica de cepas circulantes de SARS-CoV-2, nesse caso, o material é colhido para o RT-PCR sendo capaz de identificar alterações no código genético viral, através deste método é possível confirmar a presença de uma variante ou separar as variantes entre as chamadas de interesse (VOIs) e de preocupação (VOCs) auxiliando em estratégias de controle (KELLEHER, 2021).

Testes de antígenos são considerados testes rápidos, pois ficam pronto entre 15 a 30 minutos, detectam as proteínas do vírus na fase aguda por meio de técnica de imunodiagnóstico, como imunoensaio de fluxo lateral (LFIAs) ou Ag-RDTs (KUMAVATH et al., 2021).

### *2.6.2 Testes sorológicos*

Os testes sorológicos detectam a presença de anticorpos no sangue total, soro e plasma às proteínas do SARS-CoV-2, provenientes da resposta imune adaptativa do corpo à infecção.

Os principais métodos são: ensaio que inclui dispositivos de fluxo lateral, ensaio imunoenzimático (ELISAs) do inglês *Enzyme-Linked Immunosorbent Assay*) imunoensaio enzimático por quimioluminescências, (Clias) e imunoensaio por eletroquimioluminescência (Eclia) e testes rápidos por meio da imunocromatografia. A sorologia detecta as imunoglobulinas (g) do tipo A M e G no soro, plasma ou sangue total na fase convalescente, geralmente após 7 a 9 dias do início dos sintomas, em casos assintomáticos após o oitavo dia do contato inicial com o indivíduo-fonte (positivo para COVID-19). A positividade cruzada pela infecção por outro vírus ou vacinação contra influenza pode ocorrer. Essa técnica não deve ser utilizada para diagnóstico de infecção aguda de COVID-19 uma vez que durante o início da infecção os anticorpos por estarem se formando não podem ser identificados (BRASIL, 2020).

Os testes de sorologia têm papel importante para orçar a prevalência de COVID-19 na população, norteados as políticas de saúde pública e econômicas (KELLEHER, 2021).

## 2.7 Tratamento

No momento em que o presente estudo sobre o uso de PCC para tratamento de pacientes com a infecção grave pelo SARS-CoV-2, foi proposto e realizado, não havia regimes terapêuticos específicos aprovados para o tratamento da infecção por SARS-CoV-2 (CAO; SHI, 2020; TOBIAN; SHAZ, 2020; XIA et al., 2020; ZENG et al., 2020), vários esforços vinham sendo realizados para o desenvolvimento de novos compostos ou vacinas e havia especulações sobre eficácia de uso de alguns medicamentos antivirais, antimaláricos e imunomoduladores (AMAWI et al., 2020). Devido a imunoterapia passiva com uso de PCC é constituída por fatores químicos e composto de mais de mil proteínas séricas distintas, capazes de influenciar os desfechos clínicos na patologia do COVID-19 (FOCOSI et al., 2021; OUYANG et al., 2020a), coube a necessidade de investigar se esta terapia poderia trazer benefícios aos pacientes graves internados em decorrência da infecção pelo vírus Sars-CoV-2, causador da COVID-19.

As terapias de uso de anticorpos pode ser empregadas como tratamento potencial da COVID-19, e consiste basicamente em hemoderivados convalescentes ofertados por pacientes que desenvolveram a resposta humoral produzindo anticorpos humanos disponíveis para imunização passiva, e pode ser ofertada através de sangue total convalescente, plasma convalescente, soro convalescente, imunoglobulina humana combinada, imunoglobulina de alto título e anticorpos monoclonais (mAbs) ou policlonais (IVIG) (MARANO et al., 2016).

Até então, o manejo dos casos de COVID-19 era realizado, utilizando medidas de suporte, que para os casos mais graves, consiste na suplementação de oxigênio, fornecimento conservador de fluidos e ventilação mecânica, assim como tratamento sintomático para o controle dos sintomas. Dessa maneira os analgésicos, antipiréticos, antitussígenos/expectorantes e antieméticos são prescritos conforme necessidade clínica, considerando as contraindicações preexistentes (AMAWI et al., 2020; OUYANG et al., 2020).

Para controle da febre e analgesia, o medicamento recomendado é o paracetamol ou a dipirona, bomba de próton (ex. omeprazol) é indicada para pacientes com risco de sangramento gastrointestinal (ventilação mecânica  $\geq 48$  horas, terapia de substituição renal, doença hepática, disfunção de coagulação ou maior pontuação score SOFA), os anticolinérgicos (ex. brometo de ipratrópio) podem trazer benefícios para pacientes com dificuldades respiratórias, resultantes do aumento da secreção das vias respiratórias, e para reduzir o risco de tromboembolismo, a heparina pode ser utilizada em pacientes com disfunção de coagulação (BRASIL, 2020a).

Pacientes com SG com risco aumentado de complicações, caso não seja possível confirmar caso de COVID-19, o tratamento com fosfato de oseltamivir pode ser iniciado conforme protocolo de tratamento de influenza (BRASIL, 2020).

Na presença de SRAG em adultos ou crianças com sinais de emergência (obstrução, ausência de respiração, desconforto respiratório grave, cianose central, choque, hipoxemia, coma ou convulsão) o manejo das vias aéreas e a suplementação de oxigênio deve ser iniciada até atingir  $SpO_2 \geq 94\%$  para estabilização, e, após, manter meta de  $SpO_2 \geq 90\%$  em adultos e crianças e  $SpO_2 \geq 92 - 95\%$  em gestantes. Na ausência de evidência de choque, a fluidoterapia pode ser iniciada de forma cautelosa por via intravenosa como tratamento conservador, e em casos de sepse o início da antibioticoterapia deve ser realizado preferencialmente dentro de uma hora da avaliação inicial, juntamente com a realização prévia da coleta de cultura (AMAWI et al., 2020; BRASIL, 2020).

Uma estratégia medicamentosa, seria possibilitar a inibição competitiva ao receptor de membrana celular, uma vez que o vírus adentra ao organismo humano utilizando a ligação da proteína estrutural S ao receptor ACE2. O CoV-2 codifica 16 NSPs com fator potencial de virulência, dentre elas a NSP12 uma RNA polimerase dependente de RNA (RdRp) e seus cofatores NSP7 e NSP8 subunidade central, essas subunidades são responsáveis pela replicação viral, logo inibir esses cofatores através de compostos medicamentosos, poderia gerar uma interferência direta na atividade da RdRp da proteína NSP 12 interrompendo o complexo NSP12-NSP7-NSP8 responsável pela replicação viral, neste quesito, sete compostos antivirais

foram propostos com potencial para a inibição do SARS-CoV-2 em suas NSPs sendo: (Saquinavir, Tipranavir, Lonafarnib, Tegobuvir, Olisyo, Filibuvir e Cefaranthine) (GHAEBI et al., 2020).

O remdesivir foi o primeiro medicamento que recebeu autorização para uso emergencial pelo FDA, e se mostrou eficaz no controle da infecção e reabilitação de pacientes graves em uso de oxigênio suplementar e risco elevado de desenvolvimento de quadros hiperinflamatórios. Este medicamento consegue atuar direcionando a RNA polimerase dependente de RNA viral e prevenir a replicação do RNA viral do SARS-CoV-2 ao interromper a transcrição do seu material genético (ANAND et al., 2021; NIKNAM et al., 2022).

Conforme os Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDTs), elaborado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC) n. 638 de junho de 2021, alguns medicamentos obtiveram aprovação para serem utilizados em pacientes com COVID-19 grave sendo: anticoagulantes em dose de profilaxia de tromboembolismo venoso, preferencialmente utilizando a heparina não fracionada na dose de 5.000 UI, via-subcutânea (SC) 8/8h durante regime intra-hospitalar, sendo possíveis opções alternativas enoxaparina 40 mg ou foudaparinux 2,5 mg de forma SC uma vez ao dia; corticosteroides para pacientes internados em uso de O2 suplementar sendo preferencialmente utilizado a dexametasona via-intravenoso (IV) ou oral, na dose de 6 mg/dia, por 10 dias consecutivos, ou como alternativas possíveis hidrocortisona 50 mg IV de 6 em 6 horas por 10 dias consecutivos, ou metilprednisolona 40 mg IV uma vez ao dia durante 10 dias. Os antimicrobianos só devem ser utilizados na suspeita de infecção bacteriana e conforme protocolos institucionais, além disso, o uso de rotina do remdesivir para pacientes hospitalizados não se justifica por benefícios clínicos, nem de medicamentos como: azitromicina, casirivimabe + indevimabe, cloroquina, colchicina, hidroxicloroquina, ivermectina, lopinavir/ ritonavir e plasma convalescente (CONITEC, 2021).

Atualmente, dois medicamentos obtiveram registro na Anvisa, para serem utilizados no tratamento de indivíduos com COVID-19 grave em regime hospitalar sendo: o remdesivir em 12 de março de 2021 e o baracitinibe aprovado em 17 de setembro de 2021, outros quatro receberam autorização para o uso emergencial sendo: a associação de casirivimabe e indevimabe aprovado em 26 de junho de 2021, Regkirona (regdanvimabe) aprovado em 19 de agosto de 2021, sotrovimabe aprovado em 8 de setembro de 2021 e por último o Evusheld® (cilgavimabe+tixagevimabe) (ANVISA, 2022).

Dentre os medicamentos aprovados pela Anvisa para tratamento em uso emergencial, todos são mAbs, para utilização em ambiente hospitalar, a maioria indicada para quadros leves e moderados de COVID-19 em adultos e crianças  $\geq 12$  anos com pelo menos 40 kg sendo: o casirivimabe associado ao indevimabe administrados juntos por infusão intravenosa; o Regkirona (regdanvimabe) indicado para tratamento de pacientes com alto risco de evolução para as formas graves da doença tais como:  $IMC \geq 35$ , DM, idade  $\geq 55$  anos com pelo menos uma doença crônica, ou idade  $\geq 65$  anos, imunossuprimidos, com doenças cardiovasculares ou HAS, ou DPOC, ou doença renal crônica, recomendado em dose única de 40 mg/kg; sotrovimabe por infusão intravenosa na dose única de 500 mg e o Evusheld® (cilgavimabe+tixagevimabe) com indicação de profilaxia antes da exposição ao COVID-19 a indivíduos adultos e pediátricos com comprometimento imunológico moderado a grave, em tratamento imunossupressor, ou para os quais a vacinação não seja recomendada (ANVISA, 2022).

Todos os mAbs aprovados para uso emergencial não são recomendados para pacientes com infecção grave pelo SARS-CoV-2 hospitalizados (internados) e em uso de oxigênio suplementar ou ventilação mecânica, pois estudos não demonstraram benefícios para pacientes nesta gravidade e preveem, quando utilizados, piores desfechos clínicos, entretanto a Anvisa aprovou dois medicamentos para pacientes hospitalizados: um inibidor seletivo e reversível das enzimas janus quinases (JAKs) para tratar adultos (baracitinibe), e um antiviral injetável indicado para o tratamento de adultos e pediátricos (remdesivir) em uso de oxigenioterapia suplementar não invasiva (ANVISA, 2022).

As evidências sobre potenciais tratamentos para COVID-19 incluem as terapias de plasma convalescentes, monoclonais (mAbs), imunoglobulina intravenosa policlonal (IVIG) e as baseadas em células - tronco, em contrapartida, essas terapias, demanda muito trabalho, tempo e recursos financeiros para serem produzidas em grandes proporções com condições que atendam as demandas causadas pelas doenças emergentes (NIKNAM et al., 2022).

Entretanto, conforme disposto nas Portarias n.º 5, 6, 7 e 8 de 25 de janeiro de 2022 da Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde do Ministério da Saúde (SCTIE/MS), houve decisão pública em não aprovar as Diretrizes Brasileiras para Tratamento Hospitalar e ambulatorial do paciente com COVID-19, neste sentido, não há até o presente momento, nenhum medicamento para prevenir ou tratar casos de COVID-19, a não ser vacinas capazes de prevenir a infecção e reduzir a possibilidade de evolução para casos graves e óbitos por esta doença (CONASEMS, 2022).

## 2.8 Histórico do uso da Terapia de Anticorpos

A capacidade de proteção e recuperação do indivíduo contra a COVID-19 está relacionada a condição do organismo de produzir, pós-exposição ao SARS-CoV-2, anticorpos específicos de forma regulada, estes, ao se ligarem aos antígenos são capazes de interferir diretamente na invasão celular e multiplicação do agente (BARONE; DESIMONE, 2020; BRANDÃO et al., 2020).

Entretanto, alguns indivíduos com COVID-19, particularmente com quadros graves, desenvolvem por mecanismos desconhecidos, uma resposta imune desregulada, nesse caso, a terapia com plasma convalescente pode fornecer anticorpos específicos capaz de controlar a infecção, ativar o sistema imune e eliminar as partículas virais através da fagocitose realizada por células fagocitárias especializadas (BRANDÃO et al., 2020; OUYANG et al., 2020).

Segundo Marson, Cozza e De Silvestro (2000), o primeiro relato de uso de soro convalescente, foi como profilaxia à infecção de sarampo, em crianças expostas durante surto epidêmico de 1901, sendo creditado ao italiano Francesco Cenci. Em 1906, Cenci realizou o uso terapêutico do soro convalescente em 40 crianças, atingidas pelo surto de sarampo, em uma pequena cidade da Itália Central perto de Perugia, como desfecho da soroterapia, a infecção tornou-se mais branda e com menor tempo de duração (STAWICKI et al., 2020).

O primeiro relato sobre o uso da terapia de PC, ocorreu durante a pandemia em 1917-1920 decorrente da pneumonia por influenza A espanhola (H1N1), desde então, vem sendo utilizada em diversas epidemias dentre elas: Síndrome Respiratória Aguda Grave (SARS) causada por coronavírus em 2003; epidemias de gripe A aviária (H5N1) de 2005-2015; epidemia de gripe A (H1N1) 2009-2010; epidemias pelo vírus Ebola (2013-2015) dentre outras (CAO; SHI, 2020; ECKHARDT et al., 2020; MARSON; COZZA; DE SILVESTRO, 2020; TOBIAN; SHAZ, 2020).

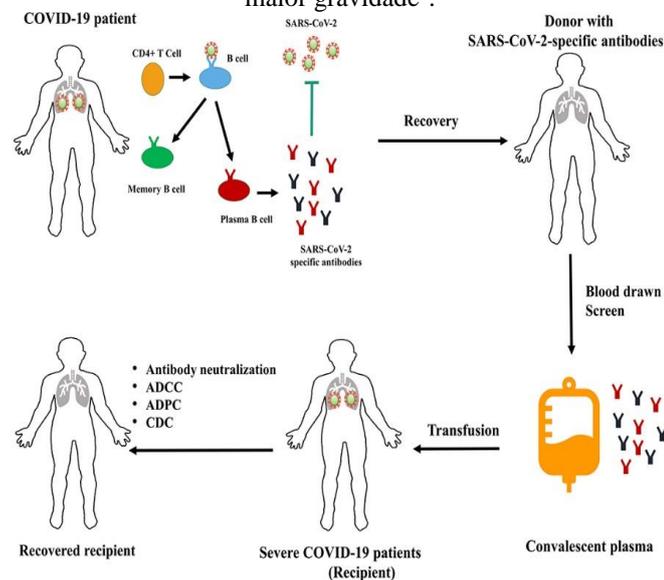
O primeiro estudo a sugerir que o PCC de indivíduos recuperados da COVID-19 poderia auxiliar na neutralização e eliminação viral e aumentar a sobrevida de pacientes com COVID-19 grave, foi realizado em dois hospitais de referência para COVID-19 em Zhengzhou, Henan, (China): No “The First Affiliated Hospital de Zhengzhou University”, e no “The Sixth People’s Hospital”, este estudo entretanto, não apresentou dados significativos na redução de mortalidade e dentre as limitações encontradas estão a quantidade total de pacientes (21), dentre eles apenas 5 receberam o PCC sem padronização nas titulação de anticorpos ofertadas (ZENG et al., 2020).

Outro estudo realizado por Xia et al., (2020) no período entre 4 de fevereiro a 30 de março de 2020 no Hospital Wuhan Huoshenshan (China), envolveu 1568 participantes com COVID-19 grave ou críticos, dentre eles: 1430 indivíduos receberam tratamento padrão e 138 PCC compatível com ABO, os resultados neste estudo foram promissores, os participantes apresentaram melhora clínica dos sintomas respiratórios, indicando que a terapia com o PCC poderia auxiliar no desmame do suporte ventilatório e diminuir os marcadores inflamatórios como a proteína C reativa, além disso, dentro de 14 dias após a terapia com PCC houve redução de lesão pulmonar em 77,9% dos casos (XIA et al., 2020).

A maioria das pessoas, ao entrar em contato com o SARS-CoV-2 conseguem produzir defesas imunológicas e evoluir de forma leve. Os mecanismos imunológicos são determinantes no combate às infecções, variando desde uma resposta normal à exacerbada caracterizada por uma síndrome hiper inflamatória capaz de causar dano a múltiplos órgão e levar a óbito.

A Figura 7 abaixo, demonstra mecanismos de transferência de anticorpos de doadores convalescentes de COVID-19 para pacientes com quadros graves, desencadeados pela mesma doença.

Figura 7 - Mecanismos de transferência de anticorpos de doadores convalescentes a indivíduos com quadros de maior gravidade<sup>5</sup>.



Fonte: Ouyang et al., 2020.

<sup>5</sup>Figura 7 - Indivíduo suscetível que em contato com o vírus, é capaz de desenvolver por meio da imunidade adaptativa uma resposta imunológica específica contra o SARS-COV-2 de forma regulada, após o desenvolvimento desses anticorpos o organismo consegue inibir a replicação viral, eliminando o agente e recuperando a saúde deste indivíduo. A transferência de NAb's de indivíduos recuperados presentes no plasma aos pacientes graves, pode servir como uma imunização passiva, através da ligação antígeno-anticorpo pode levar a lise das células infectadas por mecanismos efetores imunes de citotoxicidade celular dependente de anticorpo (ADCC) e fagocitose celular dependente de anticorpo (ADCP) e de citotoxicidade dependente do complemento (CDC) exercendo função imunomoduladora para eliminação viral e melhora do prognóstico do paciente.

Diversos estudos afirmam que a terapia passiva com anticorpos é mais eficaz quando utilizada de forma profilática, porém quando utilizada como terapêutica, deve ser administrado o mais breve possível, preferencialmente logo ao início dos sintomas sendo o tempo médio para o desenvolvimento de anticorpos foi de 11 dias após amostra positiva de SARS-CoV-2 por testes moleculares (BARONE; DESIMONE, 2020; BLOCH et al., 2020; FOCOSI et al., 2021 TOBIAN; SHAZ, 2020).

Xia et al., (2020), observou que 80% dos pacientes positivo para SARS-CoV-2 que utilizaram a terapia com PCC tornaram-se livres do vírus, houve aumento nos níveis de imunoglobulina tipo IgG específica do pico (S) e do domínio de ligação (RBD) em três dias da administração e diminuição na concentração da proteína C reativa indicando efeito anti-inflamatório.

Em 24 de março de 2020, a agência regulatória dos Estados Unidos da América (EUA), publicou um documento de orientação para o uso investigativo de plasma convalescente COVID-19 em paciente com COVID-19 grave e risco imediato de vida, informando os critérios e as vias de acesso ao novo medicamento interventivo de uso emergencial (IND) (BLOCH et al., 2020). A propósito, a doação de plasma por aférese é modalidade de doação de sangue reconhecida e regulamentada na legislação brasileira, e seus critérios estão estabelecidos nos artigos de n.º 160 e 161 da referida Portaria de Consolidação 5/2017, do Ministério da Saúde (BRASIL, 2017).

No Brasil, a intervenção com plasma convalescente não é passíveis de registro pela Agência de Vigilância Sanitária (ANVISA), porém são necessários que os estudos sejam conduzidos através de protocolos de ensaios clínicos aprovados pelos Comitês Regulatórios dos Sistemas Comitês de Ética em Pesquisa (CEPs) / Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP) e do Conselho Federal de Medicina (CFM) conforme orientação de Nota Técnica 19/2020 em 3 de abril de 2020, para o uso de plasma convalescente no tratamento da COVID-19 (WENDEL et al., 2020). A coleta e transfusão de plasma de convalescentes para uso interventivo no tratamento de pacientes com COVID-19 foi regulamentada por meio da Nota Técnica N. 21/2020, da ANVISA e do Ministério da Saúde, publicada em 08 de abril de 2020, e fornece orientações para serviços de hemoterapia em relação aos procedimentos de coleta, processamento, armazenamento, transporte e transfusão de plasma convalescente. Vários Ensaios Clínicos Randomizados (ECRs) vem sendo realizados mundialmente com o uso de PCC, e sugerem que a terapia é segura e eficaz para pacientes gravemente doentes (OUYANG et al., 2020).

### **3 OBJETIVOS**

#### **3.1 Objetivo geral**

- a) Comparar a curva de sobrevivência, até o dia 60 após a randomização, de pacientes com COVID-19 graves internados e tratados com plasma convalescente (grupo intervenção) com aqueles submetidos a tratamento convencional (grupo controle).

#### **3.2 Objetivos específicos**

- a) Comparar o tempo (em dia) de ventilação mecânica e internação hospitalar nos dois grupos do estudo;
- b) Comparar os desfechos do grupo intervenção de acordo com a idade (acima e abaixo da mediana);
- c) Comparar os parâmetros inflamatórios;
- d) Avaliar o índice de complicação da transfusão de plasma no grupo intervenção.

## **4 MATERIAIS E MÉTODOS**

### **4.1 Definição do estudo**

Ensaio clínico multicêntrico, não-cego, randomizado e controlado, para investigar a segurança e eficácia da transfusão de PCC em pacientes com COVID-19 grave.

### **4.2 Doadores de Plasma**

Foram considerados aptos e aceitos para a doação, somente candidatos considerados aptos em todos os demais critérios de aceitação normalmente avaliados, conforme determina a Portaria de consolidação 5/2017, do Ministério da Saúde e ANVISA (Brasil, 2017); os indivíduos do sexo masculino com histórico de infecções classificadas pelo menos como moderada (sem suporte ventilatório tiveram preferência, assim casos de infecção grave pelo SARS-CoV-2 nas semanas anteriores que obtiveram recuperação completa tiveram preferência, ou mulheres nulíparas; a doação de plasma foi iniciada após 14 dias do pleno reestabelecimento da saúde do doador, para sua própria proteção e para ter havido tempo necessário para o aparecimento de títulos de anticorpos anti-SARS-CoV-2 suficientes, especialmente da classe IgG, e tempo para ter ocorrido a depuração do vírus pelo organismo do doador.

A titulação de NAbs no soro do doador foi realizada apenas uma vez antes da primeira doação de plasma, e foram aptos aqueles com valores de titulações de NAbs mínimas estabelecidas no estudo, paralelamente ao estudo clínico ora proposto, o Hemocentro de Ribeirão Preto e o HEMOSUL de Campo Grande (MS) deixaria à disposição da equipe médica dos hospitais envolvidos uma certa quantidade de plasma convalescente para uso compassivo em pacientes que não atenderem aos critérios de inclusão requeridos, como, por exemplo, pacientes com doença falciforme, caso as análises preliminares demonstrasse resultados com significância estatística a favor do grupo de intervenção, e por essa razão, não se saberá de antemão produtos de quais doadores serão destinados a paciente do estudo e quais destinados a uso compassivo; calcula-se que o número de coletas por aféreses necessárias deveria ser pelo menos 120, o mínimo para atender a 40 pacientes com às três transfusões de plasma previstas e considerada a dose padrão neste estudo.

### **4.3 Critério de exclusão do doador**

Indivíduos que não tiveram infecção confirmada pelo SARS-CoV-2, ou os que tiveram infecção confirmada de SARS-COV-2, porém não reestabeleceram sua saúde em um período superior a 14 dias; os que apresentaram titulação de NAbs baixa; os de sexo feminino que já tiveram engravidado e o doador que retirar o seu consentimento de participação no estudo.

### **4.4 Intervenção no doador**

Os candidatos foram buscados ativamente pelo serviço de captação de doadores dos hemocentros envolvidos, e tiveram preferência, candidatos do sexo masculino e os que já doaram sangue, todos os candidatos foram submetidos aos testes para a detecção de ácido nucleico viral tanto em oro ou nasofaringe quanto no plasma, e somente foram qualificados aqueles com testes negativos para RNA viral; cada doador poderia realizar até 4 doações no período de 2 meses, com um intervalo mínimo entre uma e outra coleta, deve ser de pelo menos 48 horas, idealmente, a primeira coleta poderia ser seguida por uma segunda, dois dias depois caso o doador não apresentasse nenhuma reação adversa, e, uma terceira e quarta coletas poderiam ser realizadas 10 e 12 dias após a primeira, considerando os prazos mais estritos, mas que poderiam ser alongados a depender da conveniência e disponibilidade do doador e da avaliação do médico hemoterapeuta, a intervenção no doador segue resolução RDC-ANVISA n.º 153 de junho de 2004.

### **4.5 População do estudo**

Indivíduos maiores de idade, internados com infecção confirmada pelo SARS-CoV-2, que atenderam aos critérios de elegibilidade para o estudo e que não preencheram nenhum critério de exclusão.

### **4.6 Critérios de inclusão do participante**

Indivíduos com infecção confirmada pelo SARS-CoV-2 (RT-PCR de material da oro/nasofaringe, ou pela detecção de anticorpo anti-SARS-CoV-2 de classe IgM, ou IgA, associada a quadro clínico sugestivo da doença), presença de quadro clínico de insuficiência

respiratória: paciente em ventilação mecânica ou com  $\text{SatO}_2 \leq 93\%$  em ar ambiente; com início dos sintomas em no máximo 10 dias e idade entre 18 a 80 anos no quais o termo de concordância formal for obtido (assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido TCLE pelo participante ou por membro de sua família) vale lembrar que a maioria, ou a totalidade, dos pacientes não estavam em condições clínicas de anuir ou não à proposta de participar do estudo, por isso, houve a possibilidade do aceite por parte de parente em primeiro grau, ou por parente de segundo grau na ausência do anterior).

#### **4.7 Critérios de exclusão do participante**

Doença pregressa de comorbidade grave (ex. insuficiência cardíaca, insuficiência renal, doença falciforme, câncer em atividade); infecção concomitante por outro vírus (ex. HIV, vírus das hepatites B e C, HTLV 1/2) ou bactéria; indivíduo com histórico de alergia grave à transfusão de hemocomponentes (inclusive seriam excluídos da análise os pacientes que tivessem apresentado reação adversa durante a primeira transfusão, ou nas seis horas subsequentes ao seu término, neste caso, não seria apto para receber a segunda dose, ou os que tiverem recebido a primeira dose de plasma depois de 72 horas da sua alocação ao grupo de intervenção, assim como participante (ou seu parente) que tiver retirado seu consentimento de participação em qualquer fase do estudo

#### **4.8 Locais da pesquisa**

Este estudo foi realizado em cinco hospitais no Brasil, quatro no Estado de São Paulo (Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo; Hospital Estadual de Américo Brasiliense; Hospital São Camilo e Hospital São Paulo) e um no Estado de Mato Grosso do Sul (Hospital Regional de Mato Grosso do Sul).

#### **4.9 Intervenção no participante**

A dose recomendada para cada receptor foi de aproximadamente 10 ml/kg/dia de plasma convalescente (600 ml/dia para os adultos), por 3 dias consecutivos; obedecendo aos critérios de compatibilidade quanto ao grupo sanguíneo ABO; sendo a primeira dose de plasma transfundida em até 72 horas da alocação do participante ao grupo de intervenção, e em caso

de necessidade de adiar uma transfusão para o dia subsequente não levou à exclusão do participante, também não foram excluídos também participantes que tiverem recebido pelo menos 2 das 3 doses previstas ou que as doses foram administradas em até 7 dias da sua alocação ao grupo de intervenção conforme previsto no protocolo do estudo.

#### 4.10 Desfechos

- a) Os desfechos primários foram as taxas de mortalidade nos dias 30 e 60 da randomização do estudo;
- b) Os desfechos secundários foram dias sem ventilação e dias sem hospitalização.

#### 4.11 Cronograma do participante

Os pacientes internados no hospital com resultado positivo do teste COVID-19 foram avaliados quanto à elegibilidade. Os elegíveis nos quais os consentimentos foram obtidos, foram randomizados o mais rápido possível, sendo o dia da randomização considerado o dia 1.

Os exames realizados à época da randomização foram: sistema ABO e fator RH; lactato desidrogenase (LDH); proteína C reativa (PCR); dímero D; ferritina sérica; hemograma (contagem global e diferencial das células do sangue), esses exames foram solicitados no momento da inclusão e conforme previsão no protocolo do estudo de acordo as seguintes ordens: diariamente do dia (D) 1 até o D4; do D7 ao D 30 foram solicitados a cada 3 dias; a partir do D30 até o D35 foram solicitados a cada 5 dias; a partir do D35 até o D60 foram solicitados a cada 7 dias.

Conforme cronograma de datas de coletas foram também obtidos dados referentes aos parâmetros ventilatórios do paciente:

- Dados de complacência pulmonar estática .....Variação aceitável: 0-200;
- Pressão de Platô.....Variação aceitável:10-50;
- Driving Pressure.....Variação aceitável:2-50;
- Volume total.....Variação aceitável: 200-1000ml;
- Volume corrente (ml) por kilo de peso predito.....ml por kilo de peso predito).

#### **4.12 Transfusão de Plasma ao grupo de intervenção**

Indicação, prescrição e solicitação de hemocomponentes são exclusivas do médico, sendo a transfusão realizada após conclusão de testes pré-transfucionais de acordo aos critérios de compatibilidade. Todos os hemocomponentes foram solicitados aos hemocentros via formulário de requisição específico, sendo a liberação pelo serviço de hemoterapia realizada a partir da solicitação médica ao (HEMOSUL) via sistema do hospital (Soul Peep) em Campo Grande - MS e demais sistemas hospitalares.

#### **4.13 Tamanho da amostra**

O número de participantes pretendido para inclusão foi de 120 participantes na proporção 2:1 (sendo 80 randomizados para o grupo controle e 40 pacientes no grupo de intervenção).

#### **4.14 Alocação**

A alocação dos participantes foi realizada de forma aleatória, através de sorteio eletrônico, realizado por pessoa não envolvida em seu atendimento, sendo randomizados para os grupos:

- a) Controle (pacientes que receberam o tratamento convencional, dito “de suporte”);
- b) Intervenção (pacientes receptores de plasma convalescente).

#### **4.15 Método de coleta de dados e análise estatística**

A coleta de dados utilizou um questionário estruturado, os dados foram armazenados no banco de dados **REDCap** (Research Electronic Date Capture); para avaliação da sobrevida foi utilizado o teste qui-quadrado, realizado por comparação das proporções de óbitos em cada grupo e para as variáveis numéricas contínuas foram comparados os dois grupos pela aplicação do teste t de Student, para a distribuição gaussiana, ou pelo teste de Mann-Whitney, em caso de distribuição não gaussiana; as análises estatísticas foram realizadas utilizando o programa GraphPad Prism versão 8, sendo estabelecido um  $\alpha=5\%$ , o que equivale a considerar significativas as associações com valor de  $P < 0,05$  para todas as análises estatísticas realizadas,

#### **4.16 Comitê de monitoramento de dados e segurança**

A avaliação de segurança foi realizada através do registro de todos os eventos adversos associados à transfusão e eventos adversos com gravidade 3 ou superior. Os eventos adversos foram classificados usando o Dicionário Médico para Atividades Regulatórias (MEDRA) e classificados pelos critérios de terminologia comum para eventos adversos CTCAE do inglês Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) versão 5.0 de 27 de novembro de 2017, desenvolvido pelo National Câncer Institute (NCI) e National Institute of Health (NHI) norte-americano.

O material original em inglês, pode ser acessado a partir do endereço eletrônico: [https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic\\_applications/docs/CTCAE\\_v5\\_Quick\\_Reference\\_5x7.pdf](https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/docs/CTCAE_v5_Quick_Reference_5x7.pdf).

Definição do evento adverso conforme o CTCAE de acordo com o grau de gravidade.

GRAU 1 – leve; assintomático, apenas observações clínicas ou de diagnóstico; sem necessidade de intervenção;

GRAU 2 – moderado; intervenção mínima é indicada, local ou não invasiva; limitação das atividades de vida diária considerando as limitações conforme faixa etária;

GRAU 3 – grave ou, do ponto de vista médico, algo significativo, porém que não coloca a vida do indivíduo em risco, mas necessita hospitalização, ou prolongamento desta, causando limitação no autocuidado e nas atividades de vida diária;

GRAU 4 – consequências que representam risco de morte; onde uma intervenção urgente é indicada;

GRAU 5 – morte relacionada ao evento adverso.

#### **4.17 Eventos adversos (EA)**

Cada uma das etapas de infusão de plasma convalescente foi avaliada pela equipe médica responsável, e não sendo observado nenhuma reação adversa grave à primeira transfusão e sendo o volume previsto considerado seguro, uma nova administração foi realizada.

Se durante a infusão do plasma convalescente fosse observada alguma intercorrência grave, o PCC seria descontinuado imediatamente.

Caso a equipe responsável tivesse suspeita que o EA tenha relação causal com a intervenção, o PCC seria interrompido e o participante receberia atendimento e tratamento apropriados pela equipe responsável. Uma avaliação médica seria precedida ao evento para determinar a possibilidade de o PCC estar relacionado ou não ao evento de modo a minimizar qualquer desfecho deletério ao participante, visando prevenir o risco de nova ocorrência.

Todo o evento adverso grave seria reportado ao investigador principal, para que possa revisar os relatórios clínicos dos eventos e notificar ao comitê regulatório.

Em casos de suspeita de reações adversas inesperadas (SUSAR) o investigador principal seria notificado no prazo de 24 horas.

#### **4.18 Controle de qualidade**

O estudo foi conduzido de acordo ao manual de Boas Práticas Clínicas da Conferência Internacional de Harmonização, assim como a implementação de procedimentos adequados, assegurando a qualidade ética e científica de todos os procedimentos do estudo e a segurança dos participantes.

#### **4.19 Considerações éticas**

Este estudo foi aprovado pelo Comitê Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP; CAAE número 30509920.0.1001.0008) e pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul (CEP-UFMS CAAE número 30509920.0.2007.0021, número do Parecer: 4.382.186), e o consentimento informado foi obtido por escrito de todos os pacientes ou representantes legais em cada hospital, foi assegurado pelos pesquisadores que em nenhuma hipótese quaisquer informações que identifique o participante fosse revelada aos que não possuem compromisso com o sigilo.

O ensaio foi realizado de acordo com os princípios da Declaração de Helsinque e as diretrizes da Conferência Internacional de Boas Práticas Clínicas de Harmonização e registrado no Registro Brasileiro de Ensaio Clínicos (ReBEC) (<http://www.ensaiosclinicos.gov.br>, no. RBR-7f4mt9f);

#### 4.20 Riscos potenciais

No grupo de intervenção: são basicamente os riscos da transfusão de plasma que inclui a sobrecarga volêmica, cujo risco se reduz com a limitação do volume da dose de plasma a ser infundida a cada dia (dose de 10 ml/kg/dia); de lesão pulmonar aguda relacionada à transfusão (TRALI, do inglês transfusion-related acute lung injury), cujo risco se reduz com o uso de plasma preferentemente de doadores do sexo masculino (menor risco de aloimunização HLA, cuja principal causa é a gestação), a razão da preferência é o baixo risco de apresentarem anticorpos anti-HLA, principais responsáveis pela TRALI.

O de reação alérgica, cujo risco pode ser reduzido com o emprego de antialérgicos no período imediatamente anterior à transfusão, participantes que tiverem apresentado reação alérgica considerada grave estariam inaptos para receber outras doses de plasma, sabe-se que o risco de reação alérgica não é bem conhecido em nossa população, mas deve ser de 1 - 10%, na maioria quase totalidade das vezes, leve. O risco de reação grave é inferior a 1%; contaminação por agentes infecciosos, cujo risco não está bem estabelecido em nosso país ou em nossa região, mas que se acredita ser muito baixo em razão da rigorosa seleção dos doadores e do emprego de sorologia para os agentes infecciosos HIV, HTLV 1/2, *Treponema pallidum*, *Trypanosoma cruzi*, vírus das hepatites B e C, além de testes moleculares (NAT) para a detecção de ácidos nucleicos dos vírus HIV, HBV e HCV.

Não foi administrado placebo, por exemplo, solução salina fisiológica 0,9%, pois a solução, além de não ser inócua, teria de ser administrada por via intravenosa, com os riscos relacionados, especialmente se for considerada que parte dos pacientes não tenha condições de tolerar a infusão de volume adicional, de modo que não seria inadmissível acrescentar risco desnecessário ao participante em razão de sua participação no estudo, outro risco a ser considerado é o de quebra da confidencialidade dos dados, entretanto, os pesquisadores envolvidos nesse projeto tomaram todas as medidas necessárias para resguardá-la.

#### 4.21 Benefícios esperados

Benefício direto ao participante com COVID-19 estado de saúde grave, pois se trata de uma alternativa terapêutica no momento em que não havia nenhum tratamento específico bem estabelecido, espera-se que o acesso à alta titulação de NAbs seja capaz de auxiliar na redução

da carga viral, melhorar o estado clínico do participante, aumentar a sobrevida e reduzir a mortalidade, além de possibilitar o melhor controle da doença.

O estudo seria interrompido tão logo se verificasse diferença estatística em favor de um dos grupos (a primeira análise seria feita depois de incluídos 15 participantes no grupo de intervenção, depois, se ainda houver verificada diferença, outra análise seria realizada com 25 participantes incluídos), se o grupo de intervenção tivesse melhor desfecho clínico, o tratamento de intervenção com plasma convalescente seria oferecido para outros pacientes com infecção grave pelo SARS-CoV-2.

#### **4.22 Política de publicação**

Os pesquisadores principais foram responsáveis pela publicação dos dados em tempo hábil, comprometendo-se em publicar e divulgar os resultados obtidos, independente de confirmarem ou não a hipótese do estudo.

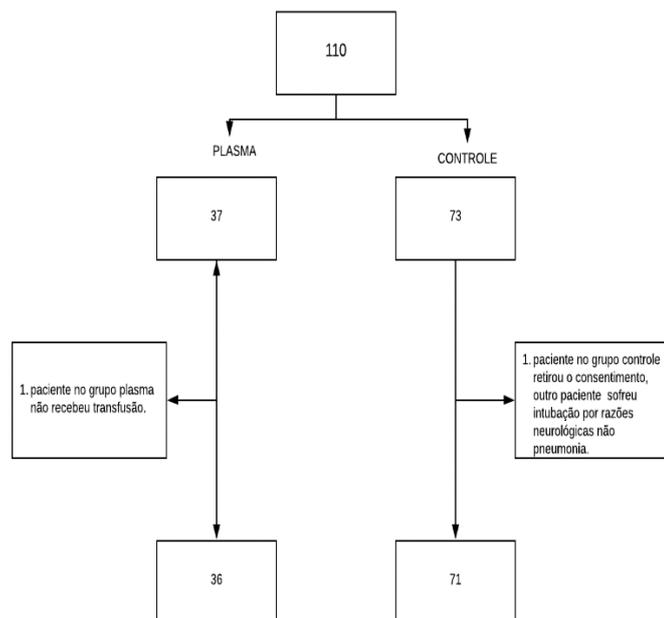
Os dados foram publicados através do Centro de Controle e Prevenção de Doenças do inglês *Centers For Disease Control and Prevention (CDC)* no jornal de Doenças Infecciosas Emergentes em março de 2022. Disponível em [https://wwwnc.cdc.gov/eid/article/28/3/21-2299\\_article](https://wwwnc.cdc.gov/eid/article/28/3/21-2299_article) (DE SANTIS et al., 2022).

## 5 RESULTADOS

Um total de 110 participantes foram incluídos no estudo no período de 15 de abril de 2020 a 19 de novembro de 2020 nos 5 centros. O recrutamento foi interrompido antes de atingir 120 participantes, à medida que os casos novos diminuía substancialmente, e porque as análises preliminares não apontaram dados com significância estatística em relação ao grupo de intervenção que justificasse a continuidade de inclusão. Dos 110, três participantes foram excluídos da análise pelos seguintes motivos: um participante do grupo de intervenção não recebeu transfusão de plasma e, dois no grupo controle, um porque retirou o consentimento e o outro, por falha no recrutamento (o participante foi intubado e submetido ao procedimento de ventilação mecânica invasiva por causa neurológica e não por pneumonia) (Figura 8).

Todos os participantes tiveram COVID-19 grave ( $\geq 6$  pontos de acordo com a escala ordinal de gravidade da Organização Mundial da Saúde).

Figura 8 - Processo de inscrição e randomização de indivíduos para o estudo de PCC de alta dose para tratamento de COVID-19 grave, Brasil.



A duração média dos sintomas nos indivíduos antes da randomização para o estudo, foi de 8 dias (intervalo de 3-10). A média de idade dos participantes randomizados foram de 60 anos (intervalo, 24-80), com uma proporção homem: mulher de 1,7:1,0. As características dos participantes do estudo na admissão em UTI estão detalhadas na (Tabela 1).

Tabela 1 - Dados demográficos basais e características clínicas dos participantes do estudo de altas doses de plasma convalescente para tratamento da COVID-19 grave, Brasil.

Variável:	Intervenção(36)	Controle (71)	Valor p
<b>Demográfico:</b>			
Idade (ano), média ± DP	56,11 ± 15,15	59,25 ± 12,35	0,25
Sexo (%)			
Masculino	23 (63,89)	44 (64,79)	1,0
Feminino	13 (36,11)	27 (35, 21)	
<b>Condições subjacentes:</b>			
Hipertensão (%)	19 (52,78)	41 (57,75)	0,68.
Diabetes mellitus (%)	12 (33,33)	29 (40,85)	0,53
Terapia de substituição renal (%)	13 (36,11)	27 (38,03)	1,0.
Pontuação SAPS-3, mediana (variação)	56 (37-94)	68 (39-100)	0,15.
Pontuação SOFA, mediana (variação)	7,5 (1,0-14,0)	9,0 (2,0-14,0)	0,17.
<b>Características clínicas:</b>			
Ventilação mecânica (%)	32 (88,88)	58 (81,69)	0,41.
D-dímero (g / ml), mediana (intervalo)*	1,02 (0,27-10,00)	1,65 (0,39-20,00)	0,12.
Tipo sanguíneo O / A **	13/18	31/27	0,38
Tipo sanguíneo RhD (positivo / negativo) **	** 33/3	67/3	0,41

PCC, plasma convalescente COVID-19; COVID-19, doença de coronavírus; PCR: proteína C reativa; SAPS-3: score, Pontuação Fisiologia Aguda Simplificada (do inglês Simplified Acute Physiology Score 3) na admissão em Unidade de Terapia Intensiva (UTI). Pontuação SOFA: Avaliação sequencial da falência de órgãos (do inglês Sequential Organ Failure Assessment) no dia da randomização, para 20 (Intervenção) e 41 (controle). PCR: proteína C reativa. # amostra de 31 (Intervenção) e 57 (controle). \* amostra de 23 (Intervenção) e 39 (controle), no dia da randomização. \*\* amostra de 106 participantes.

Dois participantes receberam 1.200-ml de PCC por segurança, devido ao baixo peso (50 kg), para estes, as doses de PCC foram divididas ao longo de 4 dias, conforme permitido pelo protocolo.

## 5.1 Índice de mortalidade

Dos 107 participantes incluídos após randomização no estudo, um total de 36 (34%) morreram durante o período de hospitalização, 10 dos quais após o dia 30 de admissão no estudo (mediana 45,5, intervalo 31 a 50 dias) sendo três no grupo de intervenção e sete no grupo controle (p = 1,00).

No dia 30 após a randomização, as taxas de mortalidade foram de 22% e 25% nos grupos de intervenção e controle, respectivamente (odds ratio [OR], 0,84; intervalo de confiança de 95% [IC 95%], 0,32-2,25;  $p = 0,81$ ).

No dia 60, as taxas de mortalidade eram 31% e 35% nos grupos de intervenção e controle, respectivamente (OR, 0,81; IC 95%, 0,35-1,86;  $p = 0,67$ ) (Tabela 2).

Tabela 2 - Desfechos clínicos de mortalidade de acordo com os grupos de intervenção e controle.

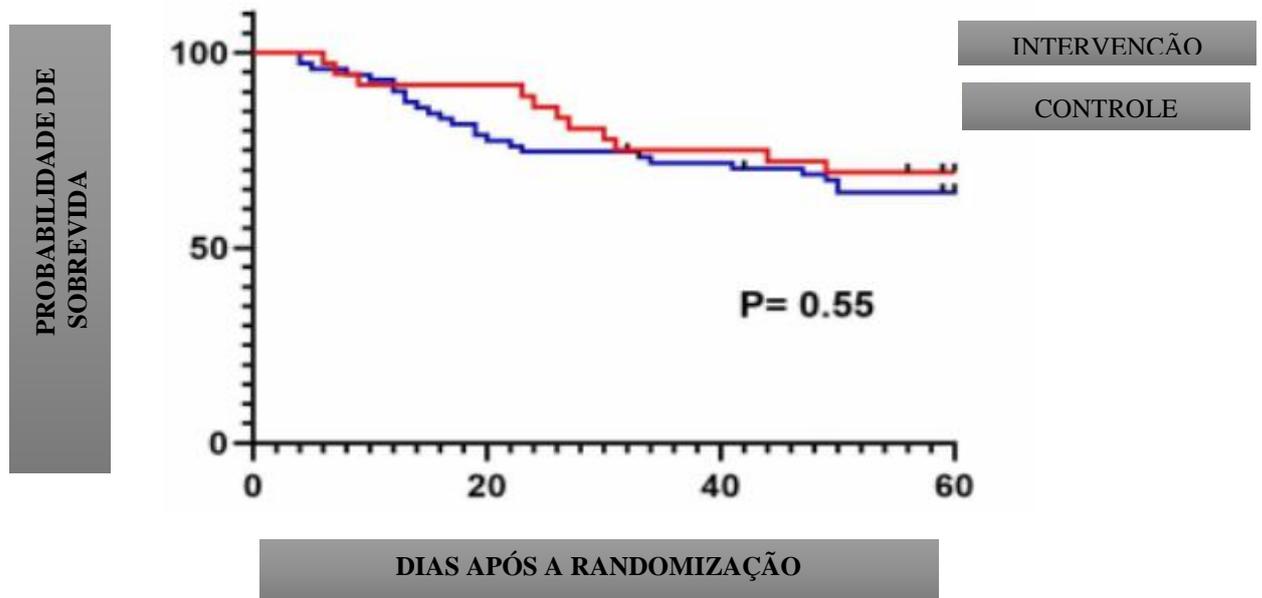
Resultado	Intervenção, PCC n. = (36)	Controle, n. = (71)	Valor <i>p</i>
Morte em HD 30+ (%)	8 (22,22)	18,0 (25,35)	0,81.
Morte em HD 60++ (%)	11 (30,55)	25,0 (35,21)	0,67.

\* PCC, plasma convalescente COVID-19; COVID-19, doença de coronavírus; HD, dia de internação. +35 (intervenção) e 70 (controle). ++33 (intervenção) e 67 (controle).

Uma análise não programada foi realizada sobre as taxas de mortalidade no dia 21 após a randomização, porque naquele momento parecia haver diferença entre os grupos, conforme sugerido pela curva de sobrevida (Figura 9).

No dia 21, houve um total de 3/36 (8,33%) óbitos no grupo PCC e 14/71 (19,7%) no grupo controle (OR 0,37, IC 95% 0,11-1,3;  $p = 0,17$ ).

Figura 9 - Probabilidade de sobrevida entre os grupos de intervenção e controle<sup>6</sup>.



<sup>6</sup>Figura 9. Sobrevida geral entre os grupos de intervenção e controle. Probabilidade de sobrevivência após randomização para estudo de PCC de alta dose para tratamento de COVID-19 grave. COVID-19, doença de coronavírus; PCC, plasma convalescente de COVID-19.

## 5.2 Duração da ventilação mecânica (VM) e hospitalização

Em relação ao tempo (em número de dias livres) de ventilação mecânica invasiva, avaliados em 30 e 60 dias da randomização do participante para os grupos de intervenção e controle foram respectivamente: 12,5 (0-30) e 12 (0-30) ( $P = 0,82$ ), e 42,5 (0-60) e 39 (0-60) ( $P = 0,80$ ) (Tabela 3).

Tabela 3 - Desfechos clínicos de duração de VM e hospitalização de acordo com os grupos.

Resultado	Intervenção	Controle	Valor <i>p</i>
	PCC n. = (36)	n. = (71)	
Dias sem ventilação em HD 30 *	12,5 (0 - 30)	12,0 (0 - 30)	0,82.
Dias sem ventilação em HD 60 **	42,5 (0-60)	39,0 (0 - 60)	0,80
Dias sem hospitalização HD30 *	3 (0-24)	0 (0-28)	0,27.
Dias sem hospitalização HD60 §	# 30,5 (0- 53)	21,0 (0-58)	0,45.

\* PCC, plasma convalescente COVID-19; COVID-19, doença de coronavírus; HD, dia de internação. \*35 (intervenção) e 70 amostras de (controle). \*\*33 (intervenção) e 67 amostras de (controle). § 33 (intervenção) e 69 amostras de (controle).

Não foram observadas diferenças no tempo de permanência em internação hospitalar entre os grupos no dia 30 e no dia 60.

No dia 30, os dias livres de internação hospitalar foram 3 (0-24) dias para o grupo de intervenção e 0 (0-28) para o grupo controle ( $p = 0,27$ ); no dia 60, os dias livres de hospitalização foram 30,5 (0-53) para o grupo de intervenção e 21 (0-58) para o grupo controle ( $p = 0,43$ ).

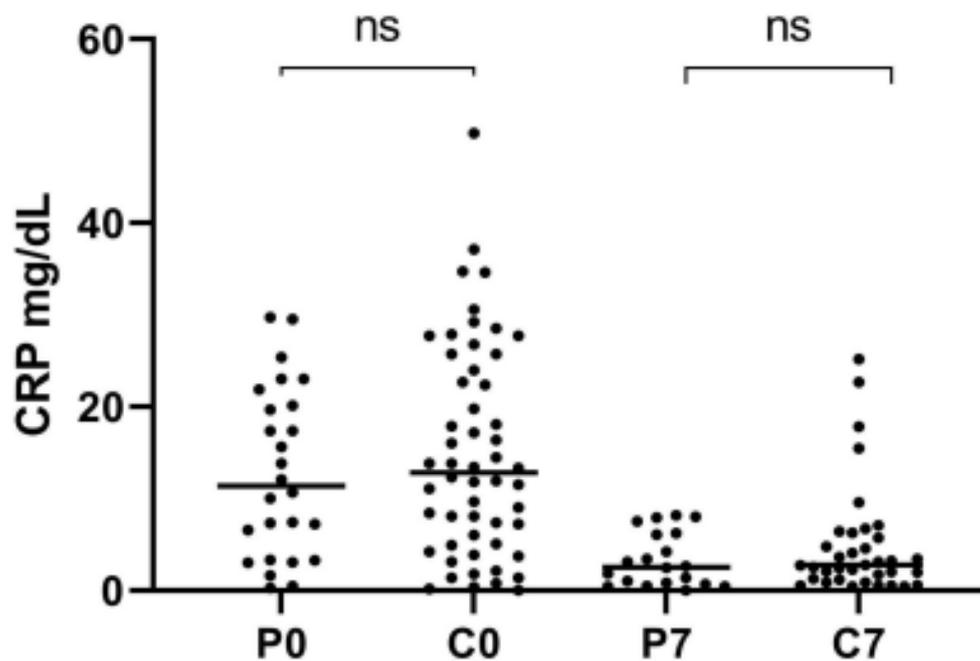
## 5.3 Biomarcadores inflamatórios

As concentrações de proteína C reativa foram consideradas elevadas na randomização no dia da randomização (D0) e diminuíram significativamente no dia 7 (D7) de forma semelhante em ambos os grupos.

As medianas (IQR) no dia 0 foram: 11,4 mg/dL (3,31-20,55) para o grupo de intervenção e 12,82 mg/dL (5,05-24,40) para o grupo controle ( $p = 0,55$ ).

No dia 7, as medianas (IQR) foram 2,53 mg/dL (0,72-6,17) para o grupo de intervenção e 2,75 mg/dL (1,19-6,15), para o grupo controle ( $p = 0,52$ ) (Figura 10).

Figura 10 - Gráfico de dispersão dos níveis de biomarcadores inflamatórios (PCR) entre grupos de intervenção e controle.

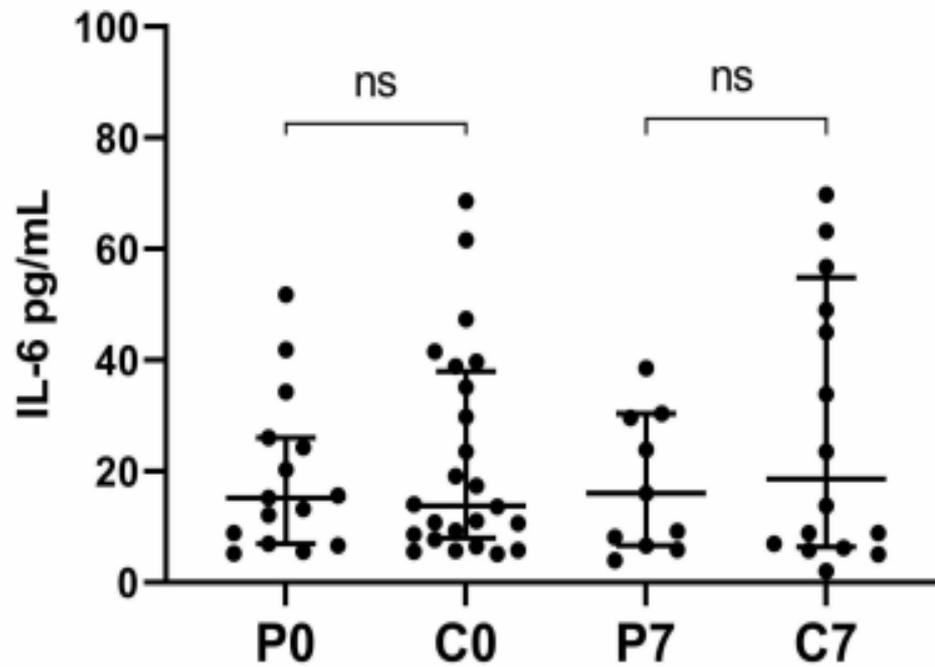


**Figura 10.** Gráfico de dispersão dos níveis de biomarcadores inflamatórios entre os participantes do estudo de altas doses de plasma convalescente para tratamento de COVID-19 grave, Brasil. Proteína C reativa (PCR); total de 80 pacientes (26 PCC, 54 controles) no dia 0 e 56 (20 PCC, 36 controles) no dia 7.

As concentrações de interleucina-6 (IL6) foram elevadas no dia 0 e no dia 7 e, da mesma forma, não diferiram significativamente entre os grupos.

No dia 0 e no dia 7, as concentrações de IL6 foram elevadas, porém não diferiam entre os grupos. As medianas de IL6 (IQR) foram de 15,20 (6,99-26,00) pg / ml no dia 0 (D0) e 13,80 (7,95-37,95) pg / ml ( $p = 0,88$ ) no dia 7 (D7) para o grupo de intervenção, e 16,00 (6,61-30,40) pg / ml no D0 e 18,65 (6,40-54,85) pg / ml no D7 ( $p = 0,72$ ) para o grupo controle. (Figura 11).

Figura 11 - Gráfico de dispersão dos níveis de biomarcadores inflamatórios (IL-6) entre grupos de intervenção e controle.



**Figura 11** - Gráfico de dispersão dos níveis de biomarcadores inflamatórios entre os participantes do estudo de altas doses de plasma convalescente para tratamento de COVID-19 grave, Brasil. Interleucina-6 (IL-6); total de 39 pacientes (15 PCC, 24 controles) no dia 0 e 27 (11 PCC, 16 controle) no dia 7. As barras horizontais indicam as medianas. C0, grupo controle dia 0; C7, grupo controle dia 7; COVID-19, doença de coronavírus; PCC, plasma convalescente COVID-19; NS, não significativo; P0, grupo de plasma convalescente dia 0; P7, grupo de plasma convalescente dia 7.

## 6 DISCUSSÃO

Neste ensaio clínico randomizado, a transfusão de plasma convalescente de alta titulação de anticorpos, não reduziu a taxa de mortalidade, a duração da hospitalização ou o número de dias em ventilação mecânica entre os pacientes com COVID-19 grave.

Uma ligeira redução na taxa de mortalidade foi observada, mas não teve significância estatística, assim como houve redução nos níveis de biomarcadores inflamatórios séricos, e da mesma maneira não foi devido a transfusão de PCC com base nos resultados apresentados, o efeito esperado no ataque as citocinas pró-inflamatórias, também não foi alcançado nos participantes hospitalizados nesta gravidade, contrariando a premissa de que os NAbs, por seu efeito imunomodulador, poderia mediar a resposta inflamatória ao bloquear seu acesso a célula hospedeira, neutralizar infectividade celular, reduzir a inflamação, contribuir para o efeito terapêutico e de melhora clínica.

Todos os participantes, apresentavam insuficiência respiratória grave devido à pneumonia viral e, a maioria deles estavam em ventilação mecânica invasiva, além de grande parte ter pelo menos uma comorbidade relatada, conhecida por aumentar a taxa de mortalidade (ROSENTHAL et al., 2020). Mais de um terço dos participantes, necessitaram de terapia de substituição renal, essas características enfatizam a extrema gravidade de COVID-19 no estudo. Estes achados, confirmam os encontrados em um estudo conduzido por Xia et al., (2020) que demonstrou que a terapia com PCC não pode beneficiar pacientes gravemente enfermos intubados e com risco de vida.

O PCC foi ofertado aos participantes, em até dez dias a partir dos sintomas iniciais, essa janela de transfusão foi relativamente precoce em comparação a outros estudos, nos quais a transfusão ocorreu tão tardiamente quanto no dia 30 (LI et al., 2020). A maioria dos estudos avaliou a taxa de mortalidade nos dias 28 ou 30, mas observamos que mais de um quarto das mortes neste estudo, ocorreram entre o período de 30 e 60 dias.

Os resultados encontrados, contrastam estudos não randomizados anteriores desde o início da pandemia, bem como um grande estudo não randomizado envolvendo mais de 3.000 pacientes nos Estados Unidos que sugeriram que a PCC poderia ser uma modalidade eficaz de tratamento para COVID-19 (SHEN et al., 2020).

Segundo Joiner et al., (2020) a taxa de mortalidade no dia 30 foi menor em participantes que receberam PCC com títulos de anticorpos anti-SARS-CoV-2 mais elevados do que aqueles que receberam títulos médios ou baixos (22,3% vs 27,4% vs 29,6%, respectivamente).

Em relação ao grupo de participantes que não necessitaram de ventilação mecânica antes da transfusão, a menor taxa de mortalidade foi observada no grupo que recebeu titulação mais alta de anticorpos em relação aos receberam titulações mais baixas (Risco relativo (RR) 0,66; intervalo de confiança (IC) de 95%, 0,48-0,91). Essa mesma correlação de diminuição na mortalidade não foi observada entre os participantes que receberam ventilação mecânica (RR, 1,02; IC de 95%, 0,78-1,32) (JOYNER et al., 2021).

Estes achados também contrastam parcialmente com um ensaio clínico multicêntrico anterior envolvendo 103 participantes (52 receberam plasma e 51 tratamentos padrão), que mostrou melhora clínica em 28 dias no subgrupo de pacientes com doença grave que receberam PCC, mas não no subgrupo com doença e risco de vida. A transfusão de PCC resultou em uma taxa maior de conversão negativa de PCR viral em 72 horas, o que sugere benefício potencial (LI et al., 2020). Neste estudo, a maioria dos participantes apresentava doença com risco de vida, o que pode explicar, pelo menos em parte, as diferenças nos resultados. Com isso a hipótese de que participantes com doença de menor gravidade se beneficiassem da PCC.

No entanto, nosso estudo confirma os resultados de um robusto estudo randomizado argentino envolvendo 228 pacientes recebendo PCC e 105 recebendo um placebo, que não mostraram nenhum benefício na sobrevivência entre os pacientes que receberam PCC. Importante destacar que no ensaio argentino, o perfil dos pacientes era menos grave do que em nosso estudo, pois pacientes em ventilação mecânica foram excluídos, conflitando com a hipótese de que pacientes com doenças menos graves podem se beneficiar da PCC. A diferença na gravidade da doença também pode explicar a maior taxa de mortalidade observada em nosso estudo quando comparada ao estudo argentino (33,64% vs 10,96%, respectivamente) (SIMONOVICH et al., 2021).

Outra semelhança entre os dados deste estudo foi o obtido em um ensaio clínico indiano, no qual 464 participantes com COVID-19 moderado ( $\text{PaO}_2 / \text{FiO}_2$  entre 200 e 300 mmHg ou frequência respiratória de mais de 24 / min com saturação de oxigênio  $\leq 93\%$ ) foram designados para receber duas doses de 200 ml de PCC ( $n = 235$ ) ou tratamento padrão ( $n = 229$ ). Na avaliação dos resultados de progressão para doença grave ( $\text{PaO}_2 / \text{FiO}_2 < 100$  mmHg e óbito no dia 28 pós-inscrição) foi observado que a transfusão de PCC não estava associada à redução na progressão para doença grave nem à redução da mortalidade. Além disso, não houve diferença entre os grupos em relação aos biomarcadores inflamatórios PCR e IL-6 (AGARWAL et al., 2020).

O desenho randomizado deste estudo, permitiu homogeneidade e comparabilidade adequada entre grupos com características e gravidade semelhante da doença. Outra vantagem foi que se utilizou apenas PCC com títulos de NAbs relativamente alto, assim como um volume alto de PCC transfundido, tornando menos provável que a falta de resposta pudesse ser atribuída a uma dose baixa de NAbs. Transfusão de PCC foi precoce, em relação a outros estudos, os participantes receberam plasma em até o décimo dia após os sintomas iniciais, no entanto, pode-se supor que até 10 dias para transfusão de PCC pode ser tarde demais para aqueles com a doença mais grave. É possível que no dia 9 a 10 após o início dos sintomas, a maioria dos pacientes tenha adquirido anticorpos endógenos, como foi encontrado neste estudo e também por outros (GHARBHARAN et al., 2021; LI et al., 2020; SHEN et al., 2020).

Talvez, seria mais eficaz administrar PCC mais cedo na evolução da doença, antes de apresentarem sinais clínicos de evolução mais grave, especialmente em pacientes considerados de maior risco para desfecho desfavorável, como foi demonstrado recentemente por Libster e colaboradores, onde início precoce de transfusão de PCC (dentro de 72 horas do início dos sintomas) em pacientes mais velhos com COVID-19 leve, resultou em uma redução de 48% na progressão para doença respiratória grave (LIBSTER et al., 2021).

Entre as limitações deste estudo, o número amostral no grupo de intervenção foi considerado relativamente pequeno (36 participantes), quando comparados a outros estudos. No entanto, como se previu dificuldades em obter quantidades necessárias de PCC programada para ser usada em cada paciente, foi decidido atribuir aos participantes uma proporção de 2 controle para 1 grupo de plasma.

Existem várias desvantagens neste tipo de terapia: o PCC é um produto essencialmente heterogêneo em relação à variação na titulação de NAbs (não se deve esquecer que os doadores de plasma geralmente têm uma doença leve a moderada, supostamente produzindo uma resposta humoral menos robusta); a logística de recrutamento e seleção de doadores convalescentes, coleta de plasma, teste e armazenamento é relativamente trabalhosa, o que poderia ser um empecilho dificultando sua utilização na prática clínica a um grande número de pacientes.

As análises preliminares, foram realizadas conforme previsto no protocolo do estudo, não sendo observada diferença com significância estatística entre os grupos.

Em relação aos desfechos conforme mediana, quatro variáveis clínicas foram avaliadas: índice de massa corporal (IMC), Pontuação da Fisiologia Aguda Simplificada (SAPS-3), Pontuação da avaliação Sequencial da falência de órgãos (SOFA) e os biomarcadores inflamatórios (D-Dímero, Proteína C reativa, e Interleucina 6 (IL-6)).

No que concerne ao IMC, a mediana no grupo de intervenção foi de 29,75 e no controle 29,41 p (0,88) ambos considerados em sobrepeso. O risco preditivo de mortalidade (SAPS-3) avaliado na admissão dos participantes em UTI no grupo de intervenção foi de 56 e no grupo controle 68, p (0,15). O score SOFA demonstrou similaridade entre os grupos em relação a gravidade, sendo encontrado pontuação de 7,5 de intervenção e 9,0 no de controle p (0,17), predizendo um risco de mortalidade de cerca de 15% a 20%.

Achados concordantes entre os grupos também foram observados em relação aos biomarcadores inflamatórios, que sinalizam para anormalidades homeostáticas e trombose intravascular e aumento na disfunção orgânica, considerado pior indicador de prognóstico aos pacientes graves.

Os achados entre os grupos foram parecidos nas avaliações realizadas na randomização e em 7 dias a partir desta: a mediana do D-dímero no grupo de intervenção foi de 1,02 g/ml e no controle 1,65 g / ml sendo o p (0,12); conforme dados encontrados na PCR, a mediana em ambos os grupos foi considerada elevada na randomização e diminuiu semelhantemente em ambos os grupos no sétimo dia, sendo no dia 0, encontrado PCR de 11,4 mg / dl no grupo de intervenção, e de 12,82 mg / dl no de controle p (0,55); e na avaliação com 7 dias, um valor de 2,53 mg / dl no grupo de intervenção e 2,75 mg / dl no de grupo controle p (0,52).

As concentrações de IL-6 seguiram o mesmo padrão, sendo consideradas elevadas na randomização com diminuição semelhante em ambos os grupos no sétimo dia, no dia 0, a IL-6 foi de 15,20 pg / ml grupo de intervenção e 13,80 pg / ml grupo controle p (0,88); no dia 7, foi encontrado 16,00 pg / ml no grupo de intervenção, e 18,65 pg / ml no grupo controle p (0,72) que demonstrou a queda na resposta inflamatória correlativo entre os grupos, não tendo significância estatística o uso do PCC.

O sexo masculino foi preponderante entre os grupos, com porcentagem acima de 63%, confirmando estudos anteriores que apontaram este gênero como relacionado a quadros de maior gravidade e com piores desfechos clínicos, esses achados podem estar relacionados a fatores sociais e culturais, sendo necessários mais estudos para elencar esses determinantes.

A extrema gravidade dos participantes foi um fator importante a ser considerado no desfecho clínico após terapia de PCC, cerca de 80% dos participantes estavam em UTI, destes, cerca de 88,88% em ventilação mecânica (VM) no grupo de intervenção e 81,69% no controle, além disso, o sobrepeso foi notado em mais de 29% dos participantes de ambos os grupos, considerado fator de risco para uma série de comorbidades que pode comprometer um bom prognóstico: dentre as mais observadas foram: hipertensão arterial sistêmica (HAS) seguido de diabetes mellitus (DM) e necessidade de terapia de substituição renal (hemodiálise).

Em relação aos biomarcadores inflamatórios avaliados no dia da randomização e após sete dias no estudo, não houve diferença com significância estatística entre os grupos, logo, a transfusão do PCC não impactou na redução da inflamação, e nem foram observadas reações adversas graves (grau 3 ou mais) atribuíveis a transfusão de PCC durante o acompanhamento do estudo.

Uma dificuldade observada no processo do recrutamento, foi a postergação dos indivíduos sintomáticos na busca pelos serviços de saúde, essa procura se deu na maioria das vezes, quando na apresentação do desconforto respiratório a partir de 10 dias dos sintomas iniciais, essa investigação tardia impediu a inclusão de muitos indivíduos com SRAG neste estudo.

A interrupção do recrutamento para este estudo ocorreu à medida em que diminuía o número de casos e porque durante as análises provisórias, não houve diferença com significância estatística que justificasse a continuidade no uso de PCC a pacientes com infecção grave pelo SARS-CoV-2.

## 7 CONCLUSÃO

Este estudo demonstrou que a transfusão precoce de PCC não reduziu a mortalidade dos pacientes graves dos grupos de intervenção e controle nas avaliações previstas em 30 e 60 dias a partir da randomização p (0,81 e 0,67), e não houve diferença com significância estatística em relação ao tempo de permanência em ventilação mecânica p (0,82 e 0,80) e internação p (0,27 e 0,45).

Em conclusão, o tratamento de pacientes com COVID-19 em estado grave, continua sendo um desafio à saúde pública, evidências atuais sobre o uso de PCC possuem baixo nível de evidência na redução de mortalidade e no tempo de permanência em ventilação mecânica, várias limitações importantes, foram encontradas nos estudos: relacionadas ao tempo de acompanhamento dos pacientes, estágios de gravidade da infecção, tempo de início de administração do PCC, volume de infusão, oferta de NAbs com titulações variadas ou não tituladas e terapias concomitantes. Atualmente a OMS, não recomenda o uso de PCC em pacientes não graves, tampouco em pacientes graves fora do contexto de ensaios clínicos.

Novos ECRs bem desenhados podem ser projetados para preencherem lacunas atuais em relação aos potenciais benefícios encontrados por terapias passivas como as de mAbs e NAbs em pacientes no estágio leve e moderado da doença, uma vez que os mAbs e NAbs não foram indicados para pacientes graves internados em uso de ventilação mecânica invasiva, mas poderia trazer proveito aos de menor gravidade, pois enquanto os mAbs são desenvolvidos contra epítomos específicos do SARS-CoV-2, os NAbs contêm anticorpos contra vários dos epítomos do vírus envolvidos em sua patogenia, o que em tese os NAbs poderiam proporcionar melhor resposta terapêutica. Portanto, atualmente não há evidência científica disponível, fora do contexto de ensaios clínicos, que justifique o uso terapêutico de PCC em pacientes com COVID-19 não graves e graves.

## REFERÊNCIAS

AGARWAL, Anup *et al.* Convalescent plasma in the management of moderate covid-19 in adults in India: open label phase II multicentre randomised controlled trial (PLACID Trial). **BMJ**, [s. l.], v. 371, p. m3939, Oct. 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1136/bmj.m3939>. Acesso em: 10 fev. 2021.

ALSHAMMARY, Amal F; AL-SULAIMAN, Abdulrahman M. The journey of SARS-CoV-2 in human hosts: a review of immune responses, immunosuppression, and their consequences. **Virulence**, v. 12, n. 1, p. 1771–1794, Feb. 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1080/21505594.2021.1929800>. Acesso em: 15 jan. 2022.

AMAWI, Haneen *et al.* COVID-19 pandemic: an overview of epidemiology, pathogenesis, diagnostics and potential vaccines and therapeutics. **Therapeutic Delivery**, [s. l.], v. 11, n. 4, p. 245–268, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.4155/tde-2020-0035>. Acesso em: 10 fev. 2021.

ANAND, Uttpal *et al.* Potential Therapeutic Targets and Vaccine Development for SARS-CoV-2/COVID-19 Pandemic Management: A Review on the Recent Update. **Front Immunol**, v. 12, p. 658519, 2021. Disponível em: <https://doi.org/s://dx.doi.org/10.3389/fimmu.2021.658519>. Acesso em: 15 jan. 2022.

ANVISA. **Point-of-care testing ( poct ) em farmácias comunitárias**. Brasília, DF: Anvisa, 2019. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/servicosdesaude/temas-em-destaque/arquivos/7891json-file-1>. Acesso em: 15 jan. 2022.

ANVISA, Agência de Vigilância Sanitária. **Vacinas - Covid-19**. Brasília, DF: Anvisa, 2021. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/paf/coronavirus/vacinas>. Acesso em: 10 fev. 2021.

ANVISA, Agência de Vigilância Sanitária. **Medicamentos aprovados para tratamento da COVID-19**. Brasília, DF: Anvisa, 2022. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/paf/coronavirus/medicamentos>. Acesso em: 04 mar. 2022.

AQUINO, Estela M. L. *et al.* Social distancing measures to control the COVID-19 pandemic: potential impacts and challenges in Brazil. **Ciencia & saúde coletiva**, [s. l.], v. 25, n. suppl 1, p. 2423–2446, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/1413-81232020256.1.10502020>. Acesso em: 10 fev. 2021.

BARONE, Paul; DESIMONE, Robert A. Convalescent plasma to treat coronavirus disease 2019 (COVID-19): considerations for clinical trial design. **Transfusion**, [s. l.], v. 60, n. 6, p. 1123–1127, June 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/trf.15843>. Acesso em: 10 fev. 2021.

BLOCH, Evan M. *et al.* Deployment of convalescent plasma for the prevention and treatment of COVID-19. **Journal of Clinical Investigation**, [s. l.], v. 130, n. 6, p. 2757–2765, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1172/JCI138745>. Acesso em: 01 mar. 2022.

BOECHAT, José Laerte; CHORA, Inês; DELGADO, Luís. Imunologia da Doença por Coronavírus-19 (COVID-19): uma perspectiva para o clínico, nos primeiros 4 meses da emergência do SARS-CoV-2. **Medicina interna**, v. 19, p. 1-10, maio 2020. Disponível em: [https://www.spmi.pt/revista/covid19/covid19\\_202005\\_44.pdf](https://www.spmi.pt/revista/covid19/covid19_202005_44.pdf). Acesso em: 01 mar. 2022.

BRANDÃO, Simone Cristina Soares *et al.* **Covid-19, imunidade, endotélio e coagulação: compreenda a interação**. Recife: Ed. dos Autores, 2020, 2020. (E-book em PDF, 1,7 Mb). Disponível em: <https://repositorio.ufpe.br/handle/123456789/37570>. Acesso em: 04 mar.2022

BRASIL. Ministério da saúde. **Boletim epidemiológico n. 76**. Semana Epidemiológica 32 8/8 a 14/8/2021. Boletim epidemiológico especial. Doença pelo Novo Coronavírus – COVID-19. Brasil: Ministério da Saúde, 2021. Disponível em: [https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/boletins/boletins-epidemiologicos/covid-19/2021/boletim\\_epidemiologico\\_covid\\_76-final20ago.pdf](https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/boletins/boletins-epidemiologicos/covid-19/2021/boletim_epidemiologico_covid_76-final20ago.pdf). Acesso em: 08 mar. 2022.

BRASIL. Ministério da saúde. Centro de operações de emergências em saúde pública/coe-covid-19. **Plano de contingência nacional para infecção humana pelo novo coronavírus COVID-19**. Brasília, DF: Ministério da saúde, 2020. Disponível em: <https://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2020/fevereiro/13/plano-contingencia-coronavirus-COVID19.pdf>. Acesso em: 15 jan. 2021.

BRASIL. Ministério da saúde. Gabinete do ministro. **Portaria n. 492, de 23 de março de 2020**. Brasília: Ministério da saúde, 2020a. Disponível em: <https://www.in.gov.br/en/web/dou/-/portaria-n-492-de-23-de-marco-de-2020-249317442>. Acesso em: 15 jan. 2021.

BRASIL. Ministério da saúde. Gabinete do ministro. **Portaria n. 188, de 3 de Fevereiro de 2020**. Brasília-DF: Ministério da saúde, 2020b. Disponível em: <https://www.in.gov.br/en/web/dou/-/portaria-n-188-de-3-de-fevereiro-de-2020-241408388>. Acesso em: 15 jan. 2021.

BRASIL. Ministério da saúde. Secretaria de atenção especializada à saúde. **Protocolo de manejo clínico da Covid-19 na atenção especializada**. Brasília-DF: Ministério da Saúde, 2020c. Disponível em: [https://bvsmis.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manejo\\_clinico\\_covid-19\\_atencao\\_especializada.pdf](https://bvsmis.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manejo_clinico_covid-19_atencao_especializada.pdf). Acesso em: 09 mar. 2022.

BRASIL. Ministério da saúde. **Diretrizes para diagnóstico e tratamento da COVID-19**. Brasília-DF: Ministério da Saúde, 2020a. Disponível em: <https://pncq.org.br/uploads/2020-1/Diretriz-Covid19-v4-07-05.20h05m.pdf>. Acesso em: 15 jan. 2021.

BRASIL. Ministério da saúde. **Utilização de plasma convalescente para tratamento de COVID-19 TT - Use of convalescent plasma for COVID-19 treatment**. Brasília: Ministério da saúde, 2020b. Disponível em: <https://portalarquivos.saude.gov.br/images/pdf/2020/May/11/PlasmaConvalescente-COVID19.pdf%0Ahttp://fi-admin.bvsalud.org/document/view/m6m62>. Acesso em: 15 jan. 2021.

BRITO, Fernando. **Média móvel de óbitos por Covid-19 tem queda de quase 90% desde o pico da pandemia** 19 de outubro de 2021. Brasília-DF: Ministério da Saúde, 2021.

Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/noticias/2021-1/outubro/media-movel-de-obitos-por-covid-19-tem-queda-de-quase-90-desde-o-pico-da-pandemia>. Acesso em: 13 jan. 2022.

BUDHAI, Alexandra *et al.* How did we rapidly implement a convalescent plasma program?

**Transfusion**, [s. l.], v. 60, n. 7, p. 1348–1355, 2020. Disponível em:

<https://doi.org/10.1111/trf.15910>. Acesso em: 13 jan. 2022.

CAO, Huiling; SHI, Yuan. Convalescent plasma: possible therapy for novel coronavirus disease 2019. **Transfusion**, [s. l.], v. 60, n. 5, p. 1078–1083, 2020. Disponível em:

<https://doi.org/10.1111/trf.15797>. Acesso em: 15 jan. 2021.

CARUSO, Ícaro P. *et al.* Dynamics of the SARS-CoV-2 nucleoprotein N-terminal domain triggers RNA duplex destabilization. **Biophys J**, v. 120, n. 14, p. 2814–2827, July 2021.

Disponível em: <https://doi.org/https://dx.doi.org/10.1016/j.bpj.2021.06.003>. Acesso em: 16 ago. 2021.

CASADEVALL, Arturo; PIROFSKI, Liise-anne. The convalescent sera option for containing COVID-19. **The Journal of clinical investigation**, [s. l.], v. 130, n. 4, p. 1545–1548, 2020.

Disponível em: <https://doi.org/10.1172/JCI138003>. Acesso em: 13 jan. 2022.

CENTENO-TABLANTE, Elizabeth *et al.* Transmission of SARS-CoV-2 through breast milk and breastfeeding: a living systematic review. **Annals of the New York academy of sciences**, [s. l.], v. 1484, n. 1, p. 32–54, Aug. 2021. Disponível em:

<https://doi.org/10.1111/nyas.14477>. Acesso em: 13 jan. 2022.

CHEN, Huijun *et al.* Clinical characteristics and intrauterine vertical transmission potential of COVID-19 infection in nine pregnant women: a retrospective review of medical records. **The Lancet**, [s. l.], v. 395, n. 10226, p. 809–815, Feb. 2020. Disponível em:

[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30360-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30360-3). Acesso em: 16 ago. 2021

CHEN, Nanshan *et al.* Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. **The Lancet**, [s. l.], v. 395, n. 10223, p. 507–513, Feb. 2020. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30211-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30211-7). Acesso em: 16 ago. 2021.

CHUNG, Michael *et al.* CT imaging features of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV).

**Radiology**, [s. l.], v. 295, n. 1, p. 202–207, 2020. Disponível em:

<https://doi.org/10.1148/radiol.2020200230>. Acesso em: 31 ago. 2021.

CONASEMS, Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde. **Legislação Diária Nacional – 26/01/2022**. Brasília, DF: Conasems, 2022. Disponível em:

<https://www.conasems.org.br/juridico/legislacao-diaria-nacional-26-01-2022/#:~:text=PORTARIA SCTIE%2FMS N° 6,Pacientes sob Ventilação Mecânica Invasiva>.

Acesso em: 28 fev. 2022.

CONITEC. **Diretrizes brasileiras para tratamento hospitalar do paciente com COVID-19.** Capítulo 2 : Tratamento Medicamentoso. Brasília-DF: Ministério da Saúde, n. 638, jun. 2021. Disponível em:

[http://conitec.gov.br/images/Relatorios/DiretrizesBrasileiras\\_TratamentoHospitalarPaciente\\_CapII.pdf](http://conitec.gov.br/images/Relatorios/DiretrizesBrasileiras_TratamentoHospitalarPaciente_CapII.pdf). Acesso em: 08 mar. 2022.

COSTA, Ana Gabriela. Via Covax: Brasil recebe remessa de 1 milhão de vacinas Oxford/Astrazeneca. **CNN Brasil**, São Paulo, 15 jul. 2021. Caderno Saúde. Disponível em: <https://www.cnnbrasil.com.br/saude/via-covax-brasil-recebe-remessa-de-1-milhao-de-vacinas-oxford-astrazeneca/>. Acesso em: 18 fev. 2022

COTA, Wesley. **Número de casos confirmados de COVID-19 no Brasil.** Viçosa: UFV, 2022. Disponível em: <https://covid19br.wcota.me/#footer>. Acesso em: 08 mar. 2022.

CORONAVIRUSBRA1. **Relação de casos, óbitos, casos suspeitos, recuperados e vacinação no Brasil em 04 mar. 2022.** [S. l.]: Coronavirusbra1, 2022. 1 imagem printada, color, 4cm x 14cm. Disponível em: <https://coronavirusbra1.github.io/>. Acesso em: 04 mar. 2022.

CRISTALDO, Heloisa; BRANDÃO, Marcelo. Vacinação contra a covid-19 começa em todo o país. **Agência Brasil**, Brasília, DF, 19 jan. 2021. Disponível em: <https://agenciabrasil.ebc.com.br/saude/noticia/2021-01/vacinacao-contra-covid-19-comeca-em-todo-o-pais>. Acesso em: 18 fev. 2022.

CRODA, Julio Henrique Rosa; GARCIA, Leila Posenato. Resposta imediata da Vigilância em Saúde à epidemia da COVID-19. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, [s. l.], v. 29, n. 1, p. 5–7, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.5123/S1679-49742020000100021>. Acesso em: 08 mar. 2022.

DE SANTIS, Gil C. *et al.* High-Dose Convalescent Plasma for Treatment of Severe COVID-19. **Emerging Infectious Diseases**, [s. l.], v. 28, n. 3, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.3201/eid2803.212299>. Acesso em: 08 mar. 2022.

DHAMA, Kuldeep *et al.* Coronavirus Disease 2019-COVID-19. **Clinical microbiology reviews**, [s. l.], v. 33, n. 4, p. 1–48, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1128/CMR.00028-20>. Acesso em: 18 fev. 2022.

DIAS, Viviane Maria de Carvalho Hessel *et al.* Orientações sobre Diagnóstico, tratamento e isolamento de pacientes com COVID-19/ Guidelines on the diagnosis, treatment and isolation of patients with COVID-19. **Journal of Infection Control**, [s. l.], v. 9, n. 2, p. 58–77, abr. 2020. Disponível em: [http://jic-abih.com.br/index.php/jic/article/view/295/pdf\\_1](http://jic-abih.com.br/index.php/jic/article/view/295/pdf_1). Acesso em: 16 ago. 2021.

DONG, Lan *et al.* Possible Vertical Transmission of SARS-CoV-2 from an infected mother to her newborn. **JAMA - Journal of the American Medical Association**, [s. l.], v. 323, n. 18, p. 1846–1848, Mar. 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.4621>. Acesso em: 16 ago. 2021.

ECKHARDT, Christina M. *et al.* Evaluating the efficacy and safety of human anti-SARS-CoV-2 convalescent plasma in severely ill adults with COVID-19: A structured summary of a study protocol for a randomized controlled trial. **Trials**, [s. l.], v. 21, n. 1, p. 499, June 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s13063-020-04422-y>. Acesso em: 31 ago. 2021.

FARRAG, Mohamed A *et al.* SARS-CoV-2: an overview of virus genetics, transmission, and immunopathogenesis. **International journal of environmental research and public health**, v. 18, n. 12, p. 6312, June 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/ijerph18126312>. Acesso em: 16 ago. 2021.

FOCOSI, Daniele *et al.* Covid-19 convalescent plasma is more than neutralizing antibodies: A narrative review of potential beneficial and detrimental co-factors. **Viruses**, [s. l.], v. 13, n. 8, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/V13081594>, Acesso em: 08 mar. 2022.

GHAEBI, Mahnaz *et al.* Vaccine development and therapeutic design for 2019-nCoV/SARS-CoV-2: Challenges and chances. **Journal of Cellular Physiology**, [s. l.], v. 235, n. 12, p. 9098–9109, June 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/jcp.29771>. Acesso em: 16 ago. 2021.

GHARBHARAN, Arvind *et al.* Effects of potent neutralizing antibodies from convalescent plasma in patients hospitalized for severe SARS-CoV-2 infection. **Nature Communications**, [s. l.], v. 12, n. 1, p. 3189, May 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41467-021-23469-2>. Acesso em: 16 ago. 2021.

GIOVANETTI, Marta *et al.* Evolution patterns of SARS-CoV-2: Snapshot on its genome variants. **Biochemical and biophysical research communications**, [s. l.], v. 538, p. 88–91, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2020.10.102>. Acesso em: 16 ago. 2021.

HALSTEAD, Scott B.; AKKINA, Ramesh. COVID-19 and SARS Coronavirus 2: Antibodies for the Immediate Rescue and Recovery Phase. **Frontiers in Immunology**, [s. l.], v. 11, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01196>. Acesso em: 16 ago. 2021.

HARRISON, Andrew G.; LIN, Tao; WANG, Penghua. mechanisms of SARS-CoV-2 transmission and pathogenesis. **Trends in Immunology**, [s. l.], v. 41, n. 12, p. 1100–1115, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.it.2020.10.004>. Acesso em: 31 ago. 2021.

HENDERSON, David K *et al.* The perplexing problem of persistently PCR-positive personnel. **Infection control & hospital epidemiology**, Cambridge, UK, v. 42, n. 2, p. 203–204, July 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1017/ice.2020.343>. Acesso em: 31 ago. 2021.

HUANG, Jiansheng *et al.* Pharmacological therapeutics targeting RNA-dependent RNA polymerase, proteinase and spike protein: from mechanistic studies to clinical trials for COVID-19. **Journal of Clinical Medicine**, [s. l.], v. 9, n. 4, p. 1131, Apr. 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/jcm9041131>. Acesso em: 24 jun. 2021.

ISER, Betine Pinto Moehlecke *et al.* Definição de caso suspeito da COVID-19: uma revisão narrativa dos sinais e sintomas mais frequentes entre os casos confirmados. **Epidemiologia e serviços de saúde**, Brasília, DF, v. 29, n. 3, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.5123/S1679-49742020000300018>. Acesso em: 31 ago. 2021.

JOHNS HOPKINS UNIVERSITY & MEDICINE (JHU). Coronavirus resource center. **COVID dashboard**. Center for systems science and engineering. Baltimore, MD (EUA): CSSE [2020]. 1 mapa, color, sem escala definida. Disponível em: <https://coronavirus.jhu.edu/map.html>. Acesso em: 02 abr. 2020.

JOHNS HOPKINS UNIVERSITY & MEDICINE (JHU). Coronavirus resource center. **COVID dashboard**. Center for systems science and engineering. Baltimore, MD (EUA): CSSE [2020]. Disponível em: <https://coronavirus.jhu.edu/map.html>. Acesso em: 02 abr. 2020.

JOYNER, Michael J. *et al.* Convalescent plasma antibody levels and the risk of death from Covid-19. **New England Journal of Medicine**, [s. l.], v. 384, n. 11, p. 1015–1027, Mar. 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1056/nejmoa2031893>. Acesso em: 31 ago. 2021.

KELLEHER, Peter. The battle of testing in COVID-19: the secrets of victory against the virus. **Cardiovasc Res**, [s. l.], v. 117, n. 8, p. e101–e103, 2021. Disponível em: <https://doi.org/https://dx.doi.org/10.1093/cvr/cvab175>. Acesso em: 05 mar. 2022.

KHATTAK, Saadullah *et al.* Genome-Wide Analysis of Codon Usage Patterns of SARS-CoV-2 Virus Reveals Global Heterogeneity of COVID-19. **Biomolecules**, [S. l.], v. 11, n. 6, p. 912, June 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/biom11060912>. Acesso em: 31 ago. 2021.

KUMAVATH, Ranjith *et al.* The spike of SARS-CoV-2: uniqueness and applications. **Front Immunol**, Lausanne, Switzerland, v. 12, art. 663912, July 2021. Disponível em: <https://doi.org/https://dx.doi.org/10.3389/fimmu.2021.663912>. Acesso em: 31 ago. 2021.

LI, Ling *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**, [s. l.], v. 324, n. 5, p. 460–470, June 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.10044>. Acesso em: 31 ago. 2021.

LIBSTER, Romina *et al.* Early High-Titer Plasma Therapy to Prevent Severe Covid-19 in Older Adults. **The New England journal of medicine**, [s. l.], v. 384, n. 7, p. 610–618, Feb. 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2033700>. Acesso em: 05 mar. 2022.

LIU, Chunlian *et al.* Effects of infection with SARS-CoV-2 on the male and female reproductive systems: a review. **Med Sci Monit**, v. 27, p. e930168–e930168, July 2021. Disponível em: <https://doi.org/https://dx.doi.org/10.12659/MSM.930168>. Acesso em: 05 mar. 2022.

LU, Roujian *et al.* Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. **Lancet**, London, England, v. 395, n. 10224, p. 565–574, 2020. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30251-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30251-8). Acesso em: 05 mar. 2022.

MACHHI, Jatin *et al.* The natural history, pathobiology, and clinical manifestations of SARS-CoV-2 infections. **Journal of Neuroimmune Pharmacology**, [s. l.], v. 15, n. 3, p. 359–386, July 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s11481-020-09944-5>. Acesso em: 24 jun. 2021.

MARANO, Giuseppe *et al.* Convalescent plasma: new evidence for an old therapeutic tool? **Blood transfusion**, [s. l.], v. 14, n. 2, p. 152–157, Mar./Apr. 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.2450/2015.0131-15>. Acesso em: 24 jun. 2021.

MARSON, Piero; COZZA, Andrea; DE SILVESTRO, Giustina. The true historical origin of convalescent plasma therapy. **Transfusion and apheresis science**, [s. l.], v. 59, n. 5, p. 102847, June 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.transci.2020.102847>. Acesso em: 24 jun. 2021.

MATO GROSSO DO SUL. Secretaria de estado de saúde (SES). **Boletim Coronavírus**, de 30 de junho de 2020. Mato Grosso do Sul: SES, 2020. Disponível em: <https://www.vs.saude.ms.gov.br/wp-content/uploads/2020/06/Boletim-Epidemiol%C3%B3gico-COVID-19-2020.06.30.pdf>. Acesso em: 09 mar. 2022.

MEYEROWITZ, Eric A *et al.* Transmission of SARS-CoV-2. **Annals of internal medicine**, Philadelphia, PA, v. 174, n. 7, p. 1037, July 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.7326/L21-0166>. Acesso em: 8 out. 2021.

NIKNAM, Zahra *et al.* Potential therapeutic options for COVID-19: an update on current evidence. **European Journal of Medical Research**, [s. l.], v. 27, n. 1, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/S40001-021-00626-3>. Acesso em: 10 mar. 2022.

NORONHA, Kenya V. M. S. *et al.* Pandemia por COVID-19 no Brasil: análise da demanda e da oferta de leitos hospitalares e equipamentos de ventilação assistida segundo diferentes cenários. **Cadernos de Saúde Pública**, [s. l.], v. 36, n. 6, p. 1–17, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/0102-311x00115320>. Acesso em: 8 out. 2021.

OUYANG, Jing *et al.* Convalescent Plasma: The relay baton in the race for coronavirus disease 2019 treatment. **Frontiers in Immunology**, [s. l.], v. 11, p. 570063, Set. 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.570063>. Acesso em: 31 ago. 2021.

RAHNAMA, Shadi *et al.* S494 O-glycosylation site on the SARS-CoV-2 RBD affects the virus affinity to ACE2 and its infectivity; a molecular dynamics study. **Sci Rep**, Tehran, Iran., v. 11, n. 1, p. 15162, July 2021. Disponível em: <https://doi.org/https://dx.doi.org/10.1038/s41598-021-94602-w>. Acesso em: 31 ago. 2021.

RODRIGUEZ-MORALES, Alfonso J. *et al.* Clinical, laboratory and imaging features of COVID-19: A systematic review and meta-analysis. **Travel medicine and infectious disease**, [s. l.], v. 34, p. 101623, Feb. 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.tmaid.2020.101623>. Acesso em: 24 jun. 2021.

ROSENTHAL, Ning *et al.* Risk factors associated with in-hospital mortality in a us national sample of patients with COVID-19. **JAMA network open**, [s. l.], v. 3, n. 12, p. e2029058, Dec. 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.29058>. Acesso em: 05 mar. 2022.

SHEN, Chenguang *et al.* Treatment of 5 critically ill patients with COVID-19 with convalescent plasma. **JAMA**, [s. l.], v. 323, n. 16, p. 1582–1589, 2020a. Disponível em: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.4783>. Acesso em: 24 jun. 2021.

SIMONOVICH, Ventura A. *et al.* A Randomized Trial of Convalescent Plasma in Covid-19 Severe Pneumonia. **New england journal of medicine**, [s. l.], v. 384, n. 7, p. 619–629, Feb. 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1056/nejmoa2031304>. Acesso em: 24 jun. 2021.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA. Novo coronavírus (COVID-19). Departamento Científico de Infectologia (2019-2021). Rio de Janeiro, n. 14, fev. 2020. Disponível em: [https://www.sbp.com.br/fileadmin/user\\_upload/22340d-DocCientifico\\_-\\_Novo\\_coronavirus.pdf](https://www.sbp.com.br/fileadmin/user_upload/22340d-DocCientifico_-_Novo_coronavirus.pdf). Acesso em: 24 ago. 2021.

STAWICKI, Stanislaw P. *et al.* The 2019–2020 novel coronavirus (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2) pandemic: A joint american college of academic international medicine-world academic council of emergency medicine multidisciplinary COVID-19 working group consensus paper. **Journal of global infectious diseases**, Tampa, Florida, v. 12, n. 2, p. 47, 2020. Disponível em: [https://doi.org/10.4103/jgid.jgid\\_86\\_20](https://doi.org/10.4103/jgid.jgid_86_20). Acesso em: 24 ago. 2021.

TOBIAN, Aaron A. R.; SHAZ, Beth H. Earlier the better: convalescent plasma. **Blood**, [s. l.], v. 136, n. 6, p. 652–654, Aug. 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1182/blood.2020007638>. Acesso em: 27 fev. 2022.

VALK, Sarah J. *et al.* Convalescent plasma or hyperimmune immunoglobulin for people with COVID-19: a rapid review. **The Cochrane database of systematic reviews**, [s. l.], v. 5, n. 5, p. CD013600, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD013600>. Acesso em: 27 fev. 2022.

WANG, Qiuyun; LIU, Lu. On the critical role of human feces and public toilets in the transmission of COVID-19: evidence from China. **Sustainable cities and society**, [s. l.], v. 75, p. 103350, Dec. 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.scs.2021.103350>. Acesso em: 24 ago. 2021.

WENDEL, Silvano *et al.* Screening for SARS-CoV-2 antibodies in convalescent plasma in Brazil: Preliminary lessons from a voluntary convalescent donor program. **Transfusion**, [s. l.], v. 60, n. 60, p. 2938-2951, Dec.2020. Disponível em: doi: 10.1111/trf.16065. Acesso em: 25 abr. 2021.

WHO. **Terapeutics and COVID-19: Living guideline**. [S. l.]: WHO, 2022. Disponível em: <https://app.magicapp.org/#/guideline/5999>. Acesso em: 27 fev. 2022.

XIA, Xinyi *et al.* Improved clinical symptoms and mortality among patients with severe or critical COVID-19 after convalescent plasma transfusion. **Blood**, [s. l.], v. 136, n. 6, p. 755–759, Aug. 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1182/blood.2020007079>. Acesso em: 24 ago. 2021.

YE, Mingxiang *et al.* Treatment with convalescent plasma for COVID-19 patients in Wuhan, China. **Journal of Medical Virology**, [s. l.], v. 92, n. 10, p. 1890–1901, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/jmv.25882>. Acesso em: 25 abr. 2021.

ZENG, Qing-Lei *et al.* Effect of convalescent plasma therapy on viral shedding and survival in patients with coronavirus disease 2019. **The Journal of Infectious Diseases**, [s. l.], v. 222, n. 1, p. 38–43, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/infdis/jiaa228>. Acesso em: 25 abr. 2021.

ZHOU, Fei *et al.* Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. **The Lancet**, [s. l.], v. 395, n. 10229, p. 1054–1062, Mar. 2020. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3). Acesso em: 8 out. 2021.

ZHU, Huaping *et al.* Clinical analysis of 10 neonates born to mothers with 2019-nCoV pneumonia. **Translational Pediatrics**, [s. l.], v. 9, n. 1, p. 51–60, Feb. 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.21037/tp.2020.02.06>. Acesso em: 8 out. 2021.

## APÊNDICE A – Artigo

## RESEARCH

## High-Dose Convalescent Plasma for Treatment of Severe COVID-19

Gil C. De Santis, Luciana Correa Oliveira, Pedro M.M. Garibaldi, Carlos E.L. Almado, Julio Croda, Ghislaine G.A. Arcaño, Érika A.F. Oliveira, Adriana C. Tonacio, Dante M. Langhi Jr., José O. Bordin, Renato N. Gilio, Leonardo C. Palma, Elaine V. Santos, Simone K. Haddad, Benedito P.A. Prado Jr., Marjorie Comejo Pontelli, Rogério Gomes, Carlos H. Miranda, Maria Auxiliadora Martins, Dimas T. Covas, Eurico Aruda, Benedito A.L. Fonseca, Rodrigo T. Calado

To assess whether high-dose coronavirus disease (COVID-19) convalescent plasma (CCP) transfusion may benefit patients with severe COVID-19, we conducted a multicenter randomized trial in Brazil. Patients with severe COVID-19 who were within 10 days of initial symptom onset were eligible. Patients in the CCP group received 3 daily doses of CCP (500 mL/d) in addition to standard treatment; control patients received standard treatment only. Primary outcomes were death rates at days 30 and 60 of study randomization. Secondary outcomes were ventilator-free days and hospital-free days. We enrolled 107 patients: 38 CCP and 71 control. At day 30, death rates were 22% for CCP and 25% for the control group; at day 60, rates were 31% for CCP and 35% for control. Needs for invasive mechanical ventilation and durations of hospital stay were similar between groups. We conclude that high-dose CCP transfused within 10 days of symptom onset provided no benefit for patients with severe COVID-19.

**Author affiliations:** University of São Paulo, São Paulo, Brazil (G.C. De Santis, L.C. Oliveira, E.V. Santos, S.K. Haddad, B.P.A. Prado Jr., D.T. Covas, R.T. Calado); Hospital Estadual de Sorana, Sorana, Brazil (P.M.M. Garibaldi, C.E.L. Almado); Hospital Regional do Mato Grosso do Sul, Campo Grande, Brazil (J. Croda); Fundação Oswaldo Cruz, Campo Grande (J. Croda); Universidade do Mato Grosso do Sul, Campo Grande (J. Croda, G.G.A. Arcaño); Hospital São Camilo, São Paulo (E.A.F. Oliveira, A.C. Tonacio, D.M. Langhi Jr.); Universidade Federal de São Paulo, São Paulo (D.M. Langhi Jr., J.O. Bordin); Hospital Estadual de Américo Brasiliense, Américo Brasiliense, Brazil (R.N. Gilio); Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Ribeirão Preto, Brazil (L.C. Palma); Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, São Paulo (M.C. Pontelli, R. Gomes, C.H. Miranda, M.A. Martins, E. Aruda, B.A.L. Fonseca)

DOI: <https://doi.org/10.3201/eid2803.2112299>

Clinical signs and symptoms of coronavirus disease (COVID-19) are pleomorphic, varying from none (asymptomatic) to life-threatening. Typical signs/symptoms are fever, dry cough, dyspnea, fatigue, myalgia, anosmia, and ageusia (1). Radiography or computed tomography of the chest usually reveals bilateral pulmonary ground-glass opacifications, mainly in posterior and peripheral areas of the lungs (2). The most common laboratory test alterations are lymphopenia and elevated serum concentrations of inflammatory biomarkers and D-dimers (3). Risk factors for unfavorable outcomes are older age, concurrent conditions, and perhaps but of lesser importance, blood type A (4,5). Thus far, there is no consensual agreement about specific therapy for this disease, despite several attempts to develop one (3,6). More recently, antiviral agents such as MK-4482/EIDD-2801 and PF-07321332 seem to be promising (7,8).

In the past, passive antibody transfer by plasma or serum transfusion has been used clinically to treat other infectious diseases, including Ebola, influenza A, severe acute respiratory syndrome, and Middle East respiratory syndrome, as well as COVID-19 (9–13). The presence of antiviral antibodies, in patient serum or in COVID-19 convalescent plasma (CCP), has been associated with more favorable clinical outcomes (14). Thus, CCP seems to be an attractive therapy because it is a potential source of neutralizing antibodies (15,16).

The first case series reported from China suggested favorable outcomes for 5 patients receiving undergoing mechanical ventilation who received CCP on days 10–22 after hospital admission (17). Also in China, 10 critically ill patients received 200 mL of CCP with a neutralizing antibody titer of >640, which resulted in undetectable viral load and clinical improvement for 7 of the 10 patients (18). In a nonrandomized