

Considerações regulatórias sobre a autorização do uso de plasma convalescente (PC) para atender à emergência da COVID-19, 22 de abril de 2020

OPAS



Organização
Pan-Americana
da Saúde



Organização
Mundial da Saúde
ESCRITÓRIO REGIONAL PARA AS Américas

Sumário

Resumo	3
Introdução	3
Objetivo	4
Justificativa para considerar o uso de plasma convalescente	4
Considerações gerais	5
a) Sobre uso clínico do plasma convalescente	5
b) Sobre hemocentros dedicados à coleta, processamento e distribuição do PC	5
c) Sobre doadores, coleta, processamento e rotulagem do PC	6
d) Sobre critérios de inclusão dos pacientes a serem tratados	7
e) Sobre monitoramento de desfechos focados na determinação da segurança e eficácia do produto e na rápida comunicação das melhores práticas	7
Glossário	7
Referências	8

Resumo

Desde o século passado, a imunização passiva tem sido usada para a prevenção e tratamento de algumas doenças infecciosas humanas. O soro de pacientes convalescentes é o tratamento de escolha nos casos de febre hemorrágica argentina. Além disso, foi utilizado durante surtos de Ebola na África e também durante os surtos de SARS e MERS, pois não havia outras opções terapêuticas.

A experiência até o momento com o uso de plasma convalescente no tratamento da COVID-19 é limitada, mas alguns resultados preliminares indicam sua utilidade em potencial. Vários ensaios clínicos controlados estão em andamento, a fim de coletar mais evidências científicas de qualidade para confirmar a segurança e a eficácia dessa intervenção. Nesse contexto, as recomendações preveem seu uso em condições experimentais dentro da estrutura regulamentar de cada país. Além disso, existem dificuldades para a coleta, processamento e distribuição em larga escala de plasma de pacientes convalescentes para atender às necessidades clínicas em potencial. Há algumas orientações publicadas para a coleta e uso de plasma de pacientes convalescentes em casos de doenças infecciosas e surtos de Ebola, e até mesmo na situação atual da COVID-19.

Introdução

Em 11 de março de 2020, com mais de 118.000 casos em 114 países e 4.291 mortes, a OMS caracterizou a situação da COVID-19 como uma pandemia. (1) Até a data deste documento, abril de 2020, não havia tratamento etiológico (ou vacina) aprovado para a COVID-19. O tratamento atual inclui cuidados de suporte e monitoramento de doenças leves e oxigenoterapia e ventilação mecânica para a fase mais agressiva, entre outras. (2)

As terapias séricas foram utilizadas com sucesso no passado para tratar muitas doenças infecciosas bacterianas e virais antes mesmo que seu efeito terapêutico fosse conhecido. (3) É o tratamento de escolha nas infecções pelo vírus Junin, e, em surtos recentes de doenças como o Ebola, o plasma convalescente foi parte da resposta terapêutica no manejo desse tipo de evento. (4-6)

Diversos tipos de produtos sanguíneos foram utilizados (sob o termo geral “produtos sanguíneos convalescentes”) para a obtenção de imunidade passiva artificialmente adquirida: sangue total convalescente (STC), plasma convalescente (PC) ou soro convalescente (SC); imunoglobulina humana combinada (Ig) para administração intravenosa ou intramuscular; Ig humana de altos títulos; e anticorpos policlonais ou monoclonais. (7)

O plasma convalescente foi identificado como terapia experimental para o tratamento da COVID-19, (8) e vários estudos clínicos estão em andamento. (9-11) Do ponto de vista ético, é uma obrigação moral realizar pesquisas sobre tratamentos para a COVID-19 o mais rápido possível, para produzir as evidências necessárias para responder à pandemia. (12,13) Alguns países, com base na experiência de surtos e emergências anteriores e em consonância com diretrizes éticas relevantes, justificaram o uso do plasma convalescente como uma intervenção não comprovada em situações extraordinárias e em um contexto de “uso emergencial monitorado de intervenções não registradas e em investigação” (MEURI). (14,15)

Atualmente, o uso experimental de plasma convalescente não é um tratamento convencional (16) para COVID-19 e há evidências limitadas de sua utilidade. (17,18) Esse uso experimental significa que devem ser seguidos os protocolos aprovados para testes controlados a fim de garantir que sejam atendidas as exigências técni-

cas e sejam observados princípios éticos. (12-15) Além disso, deve ser realizada uma avaliação detalhada dos riscos e benefícios, garantindo que os serviços relevantes tenham capacidade suficiente para coletar, processar, armazenar e administrar com segurança os derivados de sangue utilizados, com garantia de qualidade. (16)

Objetivo

O objetivo deste documento é fornecer recomendações e referências para a coleta e uso experimental de plasma de doadores “convalescentes” da COVID-19, levando em consideração questões relevantes, como a necessidade de garantir a segurança dos doadores, pacientes e pessoal de saúde envolvidos no processo e a necessidade de obter produtos sanguíneos seguros e de qualidade. Um objetivo adicional é facilitar a produção de evidências científicas de qualidade para o uso desse produto em situações epidêmicas. Outros produtos, como concentrados de imunoglobulina produzidos em pequena escala ou imunoglobulinas purificadas, não são discutidos neste documento.

Justificativa para considerar o uso de plasma convalescente

A transfusão de plasma convalescente (PC) recebeu renovada atenção com o surgimento da COVID-19 (SARS-CoV-2), (8,13,15,16) embora as evidências acumuladas até o momento não sejam suficientemente robustas nem dotadas da qualidade necessária para que esse tratamento seja considerado efetivo, de forma isolada ou em combinação com outros tratamentos. A evidência disponível vem principalmente de projetos de pesquisa não randomizados com alto risco de viés. (3) Portanto, a segurança e a eficácia do PC devem ser avaliadas no contexto de ensaios clínicos randomizados (ECR) robustos, bem projetados, aprovados por comitês de ética e específicos para o tratamento da COVID-19. (9-11,15)

Dadas as circunstâncias da atual pandemia de COVID-19 — ou seja, mortalidade considerável e nenhuma opção de tratamento comprovada ou vacina preventiva —, é uma prioridade de saúde pública global considerar opções potencialmente úteis. Projetos experimentais apropriados podem ajudar a confirmar evidências da utilidade dessas opções. Nesse caso, o conhecimento prévio sobre imunização passiva, apoiado em experiências anteriores recentes, (3-6,17-21) poderia mostrar que o uso de plasma de pacientes com COVID-19 (obtidos de pessoas em recuperação da doença) pode ser eficaz no tratamento ou prevenção da infecção por SARS-CoV-2.

A pesquisa sobre o tema também deve considerar as comorbidades e as múltiplas variáveis de tratamento e intervenção associadas aos pacientes hospitalizados com COVID-19, incluindo o uso de corticosteroides, antibióticos para infecções associadas, e medicamentos experimentais como antivirais, medicamentos biológicos, IGIV e outros em estudo. (7) Além disso, as iniciativas de pesquisa devem considerar e prever procedimentos adequados para evitar o risco de infecções transmitidas por transfusão (ITT), como o vírus da imunodeficiência humana (HIV), o vírus da hepatite B (HBV) e o vírus da hepatite C (HCV), e o risco real de infecções transmitidas por transfusão na equipe dos hemocentros (16). Ao mesmo tempo, essa pesquisa deve permitir avaliar a infraestrutura e a capacidade dos hemocentros para a coleta e gerenciamento dos estoques de PC para atender às necessidades. Os resultados da pesquisa também poderiam informar a infraestrutura e os processos necessários para viabilizar essa intervenção nos serviços de saúde, de modo que possa se tornar uma das opções de preparação no gerenciamento de futuros eventos epidêmicos como o atual. (22)

Considerações gerais

a) Sobre uso clínico do plasma convalescente

Uma abordagem experimental baseada em um protocolo de pesquisa ou em um protocolo para uso monitorado de emergência (após avaliação e aprovação por um comitê de ética) – em vez de uma abordagem de prática médica incerta de uso empírico do plasma convalescente no tratamento da COVID-19 ((2,8 12,13) – gerará maiores benefícios em termos de segurança do paciente e na compilação de informações científicas úteis.

Essa abordagem deve se basear nas seguintes considerações:

- A segurança e eficácia do plasma convalescente no contexto desta epidemia não estão atualmente comprovadas. A coleta e o uso clínico desse produto devem, portanto, ser gerenciados de acordo com princípios éticos (incluindo o consentimento informado dos doadores e pacientes), com aprovação institucional apropriada do protocolo de pesquisa proposto, e condições adequadas para processamento e análise do plasma. Também é importante haver comprometimento na coleta e divulgação dos desfechos alcançados, independentemente de serem positivos ou negativos em relação à eficácia e segurança da intervenção. (12-14,16)
- Um mecanismo ou programa organizado e a supervisão de uma autoridade reguladora devem permitir o uso seguro do PC e determinar o nível de eficácia dessa terapia. (16)
- Todos os critérios de seleção de doadores devem ser seguidos para prevenir doenças transmitidas por transfusão e garantir a segurança e a qualidade do produto, de acordo com as diretrizes internacionais. (16)
- Devem ser selecionadas instituições que tenham capacidade para realizar a coleta de plasma convalescente sem interromper as operações padrão de coleta, processamento e distribuição, de modo a garantir que a obtenção do PC não afete a disponibilidade de sangue para outros eventos que necessitem de transfusão.
- **Deve ser desenvolvido um protocolo condizente com essas recomendações e outras relevantes à luz das evidências científicas atuais.** Alguns protocolos específicos podem ser encontrados em: Ministerio de Sanidad. Comité Científico para la Seguridad Transfusional. España. Recomendaciones para la obtención de plasma de donantes convalecientes de COVID-19, 2020. https://www.msrebs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov-China/documentos/COVID-19_RecPlasma_donantes.pdf
- Mayo Clinic. Expanded Access to Convalescent Plasma for the Treatment of Patients with COVID-19. <https://www.uscovidplasma.org/pdf/20-003312%20COVID-19%20Plasma%20EAP%20Version%202.0.pdf>
- National COVID-19 Convalescent Plasma Project. <https://ccpp19.org/>

b) Sobre hemocentros dedicados à coleta, processamento e distribuição do PC

- As instituições responsáveis devem ser autorizadas pela autoridade reguladora nacional competente, e devem ter pessoal treinado que atue de acordo com procedimentos operacionais padrão e normas nacionais para boas práticas de fabricação e de laboratório, que cumpram padrões internacionalmente reconhecidos, a fim de garantir a segurança dos doadores e receptores. (23)
- Devem ser instituições que coletem e preparem rotineiramente sangue e plasma de acordo com as diretrizes de qualidade nacionais ou internacionais. (23)
- Devem ser identificadas as instituições designadas para a coleta e processamento desse produto.

- Todos os critérios para seleção de doadores devem ser aplicados para garantir a prevenção de ITT nos receptores, a segurança dos doadores e a qualidade do produto, de acordo com as diretrizes internacionais.
- Nesse sentido, o PC deve ser testado, devendo ser negativo para todos os marcadores que detectem ITT definidos pelas normas nacionais.

c) Sobre doadores, coleta, processamento e rotulagem do PC

- Os doadores devem atender a todos os critérios de elegibilidade estabelecidos nas normas nacionais, além de serem confirmados como pacientes que tiveram COVID-19 (confirmação laboratorial ou presença de anticorpos SARS-CoV-2).
- As doações devem ser obtidas de pacientes com infecção por COVID-19 confirmada que estejam livres de sintomas por 14 dias antes da doação de sangue e que tenham resultados negativos para COVID-19, após 2 amostras de swab nasofaríngeo, com pelo menos 48 horas de intervalo (teste molecular), ou em um teste de diagnóstico molecular por exame de sangue, ou em pacientes que completaram um mês após a recuperação total de uma infecção confirmada pelo vírus COVID-19. (15,24-26)
- Talvez seja apropriado selecionar doadores masculinos ou mulheres que nunca estiveram grávidas ou cuidar para que sejam realizados testes para identificar a presença de anticorpos anti-HLA e anti-granulócitos no plasma das mulheres que estiveram grávidas, a fim de minimizar o risco de lesão pulmonar aguda causada por transfusão (TRALI). (16)
- O plasma deve ser testado, devendo ser negativo para todos os agentes infecciosos transmissíveis por transfusão, como o vírus da imunodeficiência humana (HIV), o vírus da hepatite B ou C (HBV, HCV), sífilis e outras doenças identificadas pelas normas nacionais.
- Recomenda-se o uso de plasma tratado para redução de patógenos (UV, solvente/detergente ou outro método aprovado para uso em plasma) ou plasma de quarentena. (27)
- Se possível, devem ser titulados os anticorpos anti-SARS-CoV-2 no plasma doado. Se não puderem ser obtidos antecipadamente os títulos dos anticorpos neutralizantes, uma amostra do plasma convalescente doado deve ser armazenada para determinação posterior.
- Deve ser assegurada a rastreabilidade do produto ao longo da cadeia de transfusão, do doador ao receptor.
- A rotulagem, além das exigências definidas nos regulamentos locais, deve indicar seu uso experimental e outras considerações especiais, caso tenham sido aplicadas, como testes moleculares de reação em cadeia da polimerase ou testes de detecção de ácido nucleico (PCR ou NAT) com resultados negativos para SARS-CoV-2 ou se o plasma foi tratado para redução de patógenos, inativado ou se é de quarentena, e a data de validade. (15,16,28)
- O intervalo de doação deve proteger a saúde do doador e ser apropriado ao método usado (coleta de sangue total ou aférese). Os outros componentes obtidos no procedimento de coleta de sangue total não serão utilizados para transfusão.
- As condições de armazenamento, transporte e manuseio devem ser semelhantes às estabelecidas para o manuseio de outros produtos derivados do plasma, com identificação e separação claras do plasma para uso experimental. (5,29)
- O prazo de validade do plasma convalescente deve ser determinado com base no protocolo para uso experimental e na temperatura de armazenamento (-18 °C ou mais baixa, prazo de validade de 1 ano) (plasma descongelado a 2-6 °C, prazo de validade de 24 horas). (29)
- O plasma convalescente liberado para uso experimental deve ser ABO compatível com o do potencial receptor.

d) Sobre critérios de inclusão dos pacientes a serem tratados

- Devem ser definidos os tipos de pacientes a serem tratados e as prioridades para uso clínico do plasma convalescente (pacientes admitidos recentemente ou que foram sintomáticos por apenas alguns dias, em oposição a pacientes com doença avançada e, por fim, até os profissionais de saúde). Vários estudos descobriram que a imunoterapia passiva geralmente é mais eficaz quando administrada no início da doença (8,19,30) e que a imunidade passiva pode ser alcançada com doses menores do que as necessárias para o tratamento da doença estabelecida. Estudos empíricos sugerem que seu uso nos primeiros dias após o início dos sintomas ou hospitalização pode levar a uma melhor resposta. (16,19,27)

e) Sobre monitoramento de desfechos focados na determinação da segurança e eficácia do produto e na rápida comunicação das melhores práticas

- O monitoramento e a comunicação dos desfechos dos pacientes devem incluir indicadores de segurança e eficácia. (16) Alguns indicadores de desfecho podem incluir: mortalidade, tempo de internação, carga viral ou tempo para um teste molecular para SARS-CoV-2 (18) negativo e a ocorrência de eventos adversos como TRALI, tremores e calafrios, uma possível exacerbação dos sintomas em alguns pacientes críticos, reações alérgicas e sobrecarga circulatória. (30-32)
- Recomendações e variantes adicionais sobre o que é proposto aqui podem ser encontradas nos documentos listados abaixo. Em especial, consulte o Documento de posicionamento da rede de reguladores em hematologia (BRN) da OMS sobre o “Uso de plasma convalescente, soro ou concentrados de imunoglobulina como elemento na resposta a um vírus emergente” (2017). (16)

Glossário

Aférese

Processo pelo qual um ou mais componentes sanguíneos são obtidos seletivamente de um doador, retirando-se sangue total, separando-o por centrifugação e/ou filtração em seus componentes e devolvendo aqueles que não são necessários ao doador.

Produtos sanguíneos convalescentes

Produtos derivados de sangue usados para obter imunidade passiva artificialmente adquirida, tais como: sangue total convalescente (STC), plasma convalescente (PC) ou soro convalescente (SC); imunoglobulina humana combinada (Ig) para administração intravenosa ou intramuscular; Ig humana de altos títulos; e anticorpos policlonais ou monoclonais.

Boas práticas de fabricação (BPF)

Todos os elementos da prática estabelecida que resultarão coletivamente em produtos ou serviços finais que atendam, com coerência, às especificações apropriadas, em conformidade com os regulamentos definidos.

Técnicas de amplificação de ácido nucleico (NAT)

Método de teste para detecção de uma sequência específica de um determinado genoma microbiano que utiliza técnicas de amplificação, como a reação em cadeia da polimerase (PCR).

Quarentena

Retenção temporária de matérias-primas, materiais de embalagem, produtos intermediários, a granel ou terminados, que são mantidos isolados fisicamente ou por outros meios, enquanto aguardam uma decisão sobre sua liberação para uso ou rejeição.

FFP de quarentena

O FFP de quarentena pode ser liberado assim que o doador for testado novamente, ao menos para HBsAg, anti-HIV e anti-HCV, com resultados negativos, após um período de tempo definido, projetado de modo a excluir o risco associado ao período de janela.

Com redução de patógenos (RP)

Termo aplicado a um componente sanguíneo que foi preparado após o uso do PRT.

Tecnologias de redução de patógenos (PRT)

Procedimentos que impedem irreversivelmente a proliferação de patógenos, por remoção ou inativação por métodos físicos e/ou químicos.

Plasmaferese

Processo pelo qual se obtém seletivamente o plasma de um doador, separando-o do sangue total por centrifugação ou filtração e devolvendo os outros componentes ao doador.

Referências

1. World Health Organization. *Coronavirus disease 2019 (COVID-19). Situation Report – 51*. https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200311-sitrep-51-covid-19.pdf?sfvrsn=1ba62e57_10
2. Pan American Health Organization. *Guideline for Critical Care of Seriously Ill Adult Patients with Coronavirus (COVID-19) in the Americas (Short version)*. Washington, D.C.: PAHO; 2020. Disponível em: <https://www.paho.org/en/documents/guidelines-critical-care-seriously-ill-adult-patients-coronavirus-covid-19-americas-short>
3. Marano G, Vaglio S, Pupella S, Facco G, Catalano L, Liembruno GM, Grazzini G. Convalescent plasma: new evidence for an old therapeutic tool? *Blood Transfus*. 2016 Mar;14(2):152-7. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4781783/pdf/blt-16-152.pdf>
4. Enria DA, Briggiler AM, Sánchez Z. *Treatment of Argentine hemorrhagic fever Antiviral Research*. Volume 78, Issue 1, April 2008, Pages 132-139. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0166354207004330?via%3Dihub>
5. World Health Organization. *Use of convalescent whole blood or plasma collected from patients from Ebola Virus Disease for Transfusion, as an empirical treatment during outbreaks – interim guidance for national health authorities and blood transfusion services*. World Health Organization. (2014). Disponível em: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/135591/WHO_HIS_SDS_2014.8_eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y
6. Cheng Y, Wong R, Soo YO, Wong WS, Lee CK, Ng MH, Chan P, Wong KC, Leung CB, Cheng G. *Use of convalescent plasma therapy in SARS patients in Hong Kong*. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2005 Jan;24(1):44 -6. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7088355/>

7. Pan American Health Organization. *COVID-19: Convalescent Plasma (CP). Rapid review*. Washington D.C.: PAHO; 2020. In press.
8. Casadevall A, Pirofski LA. *The convalescent sera option for containing COVID-19*. J Clin Invest; 2020. 130(4):1545-548. Disponível em: <https://www.jci.org/articles/view/138003>
9. Anaya Cabrera JC. *Convalescent Plasma for Patients With COVID-19: A Pilot Study (CP-COVID-19)*. UNIVERSIDAD DEL ROSARIO; 2020. ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04332380. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04332380?recrs=b&cond=COVID-19&draw=11&rank=99> Acessado em 7 de abril de 2020.
10. Cardona Huerta S. *Safety in Convalescent Plasma Transfusion to COVID-19*. ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04333355. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04333355?cond=COVID-19&draw=12&rank=43> Acessado em 7 de abril de 2020.
11. John Hopkins University. *Efficacy and Safety Human Coronavirus Immune Plasma (HCIP) vs. Control (SARS-CoV-2 Non-immune Plasma) Among Adults Exposed to COVID-19 (CSSC-001)*. ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04323800. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04323800?id=NCT04323800+OR+NCT04332380+OR+NCT04319172&draw=2&rank=2&load=cart> Acessado em 7 de abril de 2020.
12. World Health Organization. *Ethics of using convalescent whole blood and convalescent plasma during the Ebola epidemic*. Geneva: WHO; 2015 (WHO/HIS/KER/GHE/15.1). Disponível em: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/161912/WHO_HIS_KER_GHE_15.1_eng.pdf?sequence=1 Acessado em 8 de abril de 2020.
13. Pan American Health Organization. *Ethics guidance on issues raised by the novel coronavirus disease (COVID-19) pandemic*. Washington, D.C.: PAHO; 2020. Disponível em: <https://www.paho.org/en/file/61536/download?token=Paza49Sy>
14. World Health Organization. *Guidance For Managing Ethical Issues In Infectious Disease Outbreaks*. Geneva: WHO; 2016. Disponível em: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/250580/9789241549837-eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
15. United States. Food and Drug Administration (FDA). *Revised Information for Investigational COVID-19 Convalescent Plasma*. Washington, D.C.: FDA; 2020. Disponível em: <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/investigational-new-drug-ind-or-device-exemption-ide-process-cber/revised-information-investigational-covid-19-convalescent-plasma> Acessado em 8 de abril de 2020.
16. World Health Organization. Blood Regulators Network (BRN) *Position Paper on Use of Convalescent Plasma, Serum or Immune Globulin Concentrates as an Element in Response to an Emerging Virus*. Geneva: WHO; 2017. Disponível em: https://www.who.int/bloodproducts/brn/2017_BRN_PositionPaper_ConvalescentPlasma.pdf?ua=1
17. Shen et al. *Treatment of 5 Critically Ill Patients With COVID-19 With Convalescent Plasma*. JAMA. Disponível em: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2763983> Acessado em 9 de abril de 2020.
18. Duan K et al. *Effectiveness of convalescent plasma therapy in severe COVID-19 patients*. Proceedings of the National Academy of Sciences Apr 2020, 202004168. Publicado pela primeira vez em 6 de abril de 2020. Disponível em: <https://www.pnas.org/content/early/2020/04/02/2004168117> Acessado em 9 de abril de 2020.
19. Mair-Jenkins J, Saavedra-Campos M, Baillie JK, Cleary P, Khaw FM, Lim WS, Makki S, Rooney KD, Nguyen-Van-Tam JS, Beck CR; Convalescent Plasma Study Group. *The effectiveness of convalescent plasma and*

- hyperimmune immunoglobulin for the treatment of severe acute respiratory infections of viral etiology: a systematic review and exploratory meta-analysis.* J Infect Dis. 2015 Jan 1;211(1):80-90. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4264590/>
20. Soo YO, Cheng Y, Wong R, Hui DS, Lee CK, Tsang KK, Ng MH, Chan P, Cheng G, Sung JJ. *Retrospective comparison of convalescent plasma with continuing high-dose methylprednisolone treatment in SARS patients.* Clin Microbiol Infect. 2004 Jul;10(7):676-8. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7129386/pdf/main.pdf>
 21. Hung IF, To KK, Lee CK, Lee KL, Chan K, Yan WW, Liu R, Watt CL, Chan WM, Lai KY, Koo CK, Buckley T, Chow FL, Wong KK, Chan HS, Ching CK, Tang BS, Lau CC, Li IW, Liu SH, Chan KH, Lin CK, Yue n KY. *Convalescent plasma treatment reduced mortality in patients with severe pandemic influenza A (H1N1) 2009 virus infection.* Clin Infect Dis. 2011 Feb 15;52(4):447-56. <https://academic.oup.com/cid/article/52/4/447/378553>
 22. Bloch EM, Shoham S, Casadevall A et al. *Deployment of convalescent plasma for the prevention and treatment of COVID-19.* J Clin Invest: 2020. <https://doi.org/10.1172/JCI138745>. Acessado em 11 de abril de 2020.
 23. World Health Organization. *Guidelines on good manufacturing practices for blood establishments. In: WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. Forty-fifth Report.* Geneva, World Health Organization, 2011 (WHO Technical Report Series; No. 961, Annex 4). http://www.who.int/bloodproducts/publications/GMP_Bloodestablishments.pdf. (Acessado em 10 de abril de 2020)
 24. WHO. *Maintaining a safe and adequate blood supply during the pandemic outbreak of coronavirus disease (COVID-19): interim guidance, 20 March 2020.* Geneva: WHO; 2020. Disponível em: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/331523>.
 25. Chang L, Zhao L, Gong H, Wang Lunan, Wang L. *Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 RNA detected in blood donations.* Emerg Infect Dis.; 2020 Jul. Disponível em <https://doi.org/10.3201/eid2607.200839> Acessado em 9 de abril de 2020.
 26. So-Yong Kwon, Eun-Jin Kim, Yu Soek Jung, Jin Sung Jang, Nam-Sun Cho. *Post-donation COVID-19 identification in blood donors.* Publicado pela primeira vez em 2 de abril de 2020. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/vox.12925> Acessado em 17 de abril de 2020.
 27. Council of Europe. *Guide to the preparation, use and quality assurance of blood components Recommendation No. R (95) 15 19th Edition.* European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare of the Council of Europe (EDQM). Council of Europe, 2017. Disponível em: http://www.ipst.pt/files/IPST/INFORMACAO_DOCUMENTACAO/EDQM_Blood_transfusion_guide_19ed_2017_pub_PUBSD-89.pdf
 28. Advancing Transfusion and Cellular Therapies Worldwide (AABB). *COVID-19 Convalescent Plasma Collection: Donor Eligibility, Processing, Labeling, and Distribution.* Bethesda: AABB; 2020. Disponível em: <http://www.aabb.org/advocacy/regulatorygovernment/Documents/COVID-19-Convalescent-Plasma-Collection.pdf> Acessado em 10 de abril de 2020.
 29. Organización Panamericana de la Salud. *Estándares de trabajo para servicios de sangre (tercera edición).* Washington, D.C.: OPS; 2012. <https://iris.paho.org/handle/10665.2/3266>
 30. Long Chen, Jing Xiong, Lei Bao, Yuan Shi. *Convalescent plasma as a potential therapy for COVID-19.* Lancet Infect Dis 2020. Publicado online em 27 de fevereiro de 2020. [https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099\(20\)30141-9/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099(20)30141-9/fulltext)

31. Luke TC, Kilbane EM, Jackson JL, Hoffman SL. *Meta-analysis: convalescent blood products for Spanish influenza pneumonia: a future H5N1 treatment?* Ann Intern Med 2006; 145: 599–609. <https://annals.org/aim/fullarticle/729754/meta-analysis-convalescent-blood-products-spanish-influenza-pneumonia-future-h5n1>
32. Roback JD, Guarner J. *Convalescent Plasma to treat COVID-19. Possibilities and Challenges.* JAMA. 2020 Mar 27. <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2763982>

© **Organização Pan-Americana da Saúde, 2020**

Alguns direitos reservados. Este trabalho é disponibilizado sob licença CC BY-NC-SA 3.0 IGO.

Número de referência: OPAS/BRA/IMS/Covid-19/20-0008