

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO  
FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO  
MESTRADO PROFISSIONAL EM HEMOTERAPIA E BIOTECNOLOGIA  
DEPARTAMENTO DE HEMOTERAPIA E MEDICINA TRANSFUSIONAL

LARISSA CHRISTINA PIRES BARRIENTTO

**Análise do uso do plasma convalescente no desfecho da ventilação mecânica e exposição à manobra de prona em pacientes com infecção grave pelo SARS-CoV-2 (Covid-19) em um centro de terapia intensiva.**

RIBEIRÃO PRETO  
2022

LARISSA CHRISTINA PIRES BARRIENTTO

**Análise do uso do plasma convalescente no desfecho da ventilação mecânica e exposição à manobra de prona em pacientes com infecção grave pelo SARS-CoV-2 (Covid-19) em um centro de terapia intensiva.**

**Versão Corrigida**

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Mestre em Ciências.

Área de concentração: Hemoterapia e Medicina Transfusional.

Orientador: Prof. Dr. Gil Cunha De Santis

RIBEIRÃO PRETO  
2022

Autorizo a reprodução e divulgação total ou parcial deste trabalho, por qualquer meio convencional ou eletrônico, para fins de estudo e pesquisa, desde que citada a fonte.

Barrientto, Larissa Christina Pires

Análise do uso do plasma convalescente no desfecho da ventilação mecânica e exposição à manobra de prona em pacientes com infecção grave pelo SARS-CoV-2 (Covid-19) em um centro de terapia intensiva. Ribeirão Preto, 2022.

91 p. : il. ; 30 cm

Dissertação de Mestrado, apresentada à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo. Área de concentração: Hemoterapia e Medicina Transfusional.

Orientador: De Santis, Gil Cunha

1. Covid-19. 2. Ventilação Mecânica. 3. Plasma Convalescente. 4. Posição Prona.

## **FOLHA DE APROVAÇÃO**

Nome: BARRIENTTO, Larissa Christina Pires

Título: Análise do uso do plasma convalescente no desfecho da ventilação mecânica e exposição à manobra de prona em pacientes com infecção grave pelo SARS-CoV-2 (Covid-19) em um centro de terapia intensiva.

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Mestre em Ciências.

Área de concentração: Hemoterapia e Medicina Transfusional.

**Aprovada em:** 09 de novembro de 2022.

## **BANCA EXAMINADORA**

### **Prof. Dr. Gil Cunha De Santis**

Instituição: Hemocentro de Ribeirão Preto do Hospital de Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto – USP

Julgamento: APROVADA

### **Prof. Dr. Rodrigo Marques Tonella**

Instituição: Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG)

Julgamento: APROVADA

### **Prof. Dr. Marcelo Bezerra de Menezes**

Instituição: Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto – USP / Departamento de Clínica Médica

Julgamento: APROVADA



## DEDICATÓRIA

*À Deus, por me permitir viver  
essa experiência e concluir o  
mestrado, sem ele nada seria possível.*

*Aos meus pais, Norma e Luiz  
Carlos, pelo apoio incondicional em  
todos os momentos, meus maiores  
incentivadores para a realização dos  
meus sonhos.*

*Aos meus queridos familiares,  
em especial, meu irmão Luiz  
Carlos, pelo carinho e afeto.*

*Aos meus amados  
sobrinhos/afilhados, Artur e Alice,  
tia ama muito.*

*Aos meus amigos, meus  
companheiros fiéis de jornada, pelo  
apoio e suporte durante este período.*

*Ao professor Doutor Gil Cunha  
De Santis, pela sua atenção, cuidado e  
incentivo durante todo o processo de  
desenvolvimento e conclusão deste  
trabalho.*

## **AGRADECIMENTOS**

À Deus, que sempre me ajudou nos momentos mais difíceis, que me auxilia nas minhas escolhas, abre caminhos, me dá forças para seguir em frente e alcançar os meus objetivos.

A toda minha família, meu porto seguro. Em especial aos meus pais, pelo apoio incondicional, amor, dedicação e abnegação. Me sinto honrada por ter pais tão especiais e guerreiros presentes em minha vida.

Ao professor Dr. Gil Cunha De Santis, pela orientação, competência e dedicação tão importantes. Obrigada pela oportunidade desde a contribuição no estudo do Plasma Convalescente na Unidade de Emergência, que me rendeu muitos frutos como a publicação de um artigo científico e abriu portas para iniciar o mestrado. Tenho muita gratidão pelos ensinamentos ao longo desta jornada.

Aos meus amigos, sou muito grata por ter vocês ao longo da minha caminhada, agradeço por terem sido o meu suporte e apoio em Ribeirão Preto quando estava longe da minha família.

Aos membros da banca examinadora, que aceitaram gentilmente participar e colaborar com esta dissertação.

À assistente de pesquisa da Fundação Hemocentro, Nathália Cristine, por toda ajuda e delicadeza durante a fase de desenvolvimento e conclusão deste trabalho.

A todos os professores que passaram por minha trajetória, desde a UFTM, UNICAMP e FMRP-USP.

A todos que me ajudaram, de forma direta ou indireta, ao longo desta caminhada.

À CAPES, o presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES) – Código de Financiamento 001.

## **EPIGRAFE**

*“Que todos os esforços estejam sempre focados no desafio à impossibilidade. Todas as grandes conquistas humanas vieram daquilo que parecia impossível.”*

Charles Chaplin

## RESUMO

BARRIENTTO, L. C. P. **Análise do uso do plasma convalescente no desfecho da ventilação mecânica e exposição à manobra de prona em pacientes com infecção grave pelo SARS-CoV-2 (Covid-19) em um centro de terapia intensiva.** Dissertação (Mestrado Profissional) - Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2022.

**Introdução:** Em dezembro de 2019, foi notificado o primeiro caso de infecção por um novo coronavírus (Covid-19) na China. Devido ao acometimento respiratório, 20% dos casos requer cuidados hospitalares. Uma alternativa promissora é a infusão de anticorpos provenientes de indivíduos convalescentes da Covid-19. Este estudo pretende avaliar o impacto da transfusão de plasma convalescente (PC) em pacientes com a forma grave da Covid-19 quanto ao desfecho ventilatório e a necessidade de pronação. **Objetivos:** Comparar os efeitos da administração do PC no emprego da mecânica ventilatória protetora, tempo de exposição em horas da manobra de prona, tempo de ventilação mecânica invasiva (VMI), internação em unidade de terapia intensiva/hospitalar e mortalidade. **Desenho do estudo:** estudo retrospectivo e observacional de 86 pacientes que participaram de um estudo prospectivo, randomizado e de intervenção, intitulado “Plasma convalescente em alta dose para tratamento de infecção grave pelo SARS-CoV-2”. **Resultados:** Os grupos foram homogêneos quanto às suas características clínicas. A necessidade de VMI, tempo de desmame ventilatório e de internação foram semelhantes entre os grupos, entretanto, não houve diferença significativa em nenhuma dessas análises. A exposição à manobra de prona foi análoga nos dois grupos quanto a sua duração e sessões realizadas. Não houve diferença significativa quanto à taxa de óbito, embora o grupo que recebeu a transfusão do PC tenha evidenciado uma menor incidência. O número reduzido de pacientes incluídos neste estudo limitou os resultados quanto às diferenças observadas. **Conclusão:** A transfusão do PC não trouxe benefícios clínicos significativos quanto as variáveis propostas em comparação ao tratamento de suporte, mas também não apresentou piora no desfecho dessas análises.

Palavras-chave: Covid-19. Ventilação Mecânica. Posição Prona. Plasma Convalescente.

## ABSTRACT

BARRIENTTO, L. C. P. **Analysis of the use of convalescent plasma in the outcome of mechanical ventilation and exposure to prone maneuver in patients with severe SARS-CoV-2 (Covid-19) infection in intensive care unit.** Dissertation (Master's degree). Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2022.

**Introduction:** In December 2019, the first case of infection with a novel coronavirus (Covid-19) was reported in Wuhan, China. Due to respiratory involvement, 20% of cases require hospital care. A promising alternative is the infusion of antibodies from individuals convalescent from Covid-19. This study aims to evaluate the impact of convalescent plasma (CP) transfusion in patients with the severe form of Covid-19 regarding the ventilatory outcome and the need for pronation. **Objectives:** To compare the effects of CP administration on the use of protective ventilatory mechanics, exposure time in hours of the prone maneuver, time on invasive mechanical ventilation (IMV), intensive care unit/hospital stay and mortality. **Study design:** Retrospective, observational study of 86 patients who participated in a prospective, randomized, interventional study entitled "High-dose convalescent plasma for the treatment of severe SARS-CoV-2 infection". **Results:** The groups were homogeneous in terms of their clinical characteristics. The need for IMV, ventilatory weaning time and hospital stay were similar between the groups, however, there was no significant difference in any of these analyses. Exposure to the prone maneuver was similar in both groups in terms of duration and sessions performed. No significant difference was observed regarding the death rate, although the group that received the CP transfusion showed a lower incidence. The small number of patients included in this study limited the results regarding the differences observed. **Conclusion:** Convalescent plasma transfusion did not bring significant clinical benefits regarding the proposed variables compared to supportive treatment, but it also did not worsen the outcome of these analyzes and did not contribute to treatment failure.

Keywords: Covid-19. Mechanical ventilation. Prone Position. Convalescent plasma.

## **LISTAS DE ILUSTRAÇÕES**

Figura 1 – Comparação da creatinina para pacientes não dialíticos. ....	29
Figura 2 – Tempo em horas da manobra de prona de acordo com IMC. ....	33
Figura 3 – Comparação da manobra de pronação de acordo com .....	33

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Escala ordinal de 6 pontos para melhora clínica da OMS. ....	27
Tabela 2 – Características principais dos pacientes com Covid-19. ....	28
Tabela 3 – Distribuição dos grupos sanguíneos do sistema ABO/Rh. ....	29
Tabela 4 – Condição da via aérea na admissão hospitalar. ....	30
Tabela 5 – Desfecho da sobrevida durante internação hospitalar. ....	30
Tabela 6 – Tempo de internação em UTI e hospitalar. ....	30
Tabela 7 – Escala ordinal de melhora clínica no 15º dia de internação. ....	31
Tabela 8 – Desfecho da ventilação mecânica invasiva. ....	31
Tabela 9 – Características relacionadas à manobra de prona (pacientes intubados). ..	32
Tabela 10 – Dados da mecânica ventilatória durante a posição prona. ....	34
Tabela 11 – Oxigenação inicial durante os 3 dias de infusão do plasma convalescente. .....	35
Tabela 12 – Eventos trombóticos e uso de anticoagulantes. ....	35

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

CMH <sub>2</sub> O	Centímetro de água
CEP	Comitê de ética em pesquisa
CAAE	Certificado de apresentação de apreciação ética
CNAF	Cateter nasal de alto fluxo
CEST	Complacência estática
DP	Driving pressure
DP	Desvio padrão
ECMO	Oxigenação por membrana extracorpórea
EUA	Estados unidos da américa
FIO <sub>2</sub>	Fração inspirada de oxigênio
HIV	Vírus da imunodeficiência humana
HLA	Antígeno leucocitário humano
HTLV	Vírus t-linfotrópico humano
IGA	Imunoglobulina a
IGG	Imunoglobulina g
IGM	Imunoglobulina m
IMC	Índice de massa corporal
IOT	Intubação orotraqueal
KG	Quilograma
L/MIN	Litros por minutos
LRA	Lesão renal aguda
M <sup>2</sup>	Metro quadrado
MMHG	Milímetro de mercúrio
ML	Mililitro
OMS	Organização mundial de saúde
PAO <sub>2</sub>	Pressão parcial de oxigênio
PC	Plasma convalescente
PEEP	Pressão positiva expiratória final
PPLATÔ	Pressão platô
RH	Rhesus
RT- PCR	Reação transcriptase reversa em cadeia da polimerase
SAPS III	Simplified acute physiology score III



SARS-COV-2	Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2
SOFA	Sequential organ failure assessment
SRDA	Síndrome do desconforto respiratório agudo
SRAG	Síndrome respiratória aguda grave
TCLE	Termo de consentimento livre e esclarecido
TRALI	Transfusion-related acute lung injury
UTI	Unidade de terapia intensiva
VC	Volume corrente
VILI	Ventilator induced lung injury
VM	Ventilação mecânica
VMI	Ventilação mecânica invasiva
VNI	Ventilação não invasiva

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO</b> .....	14
<b>2</b>	<b>OBJETIVOS</b> .....	22
2.1	OBJETIVOS PRINCIPAIS .....	22
2.2	OBJETIVOS SECUNDÁRIOS .....	22
<b>3</b>	<b>MATERIAL E MÉTODOS</b> .....	23
3.1	DESENHO DO ESTUDO .....	23
3.2	APROVAÇÃO ÉTICA .....	23
3.3	CRITÉRIOS DE INCLUSÃO DO PROJETO ORIGINAL .....	23
3.4	CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO DO PROJETO QUE ORIGINOU O TRABALHO ATUAL .....	24
3.5	ALEATORIZAÇÃO EMPREGADA NO PROJETO QUE ORIGINOU O TRABALHO ATUAL .....	24
3.6	DOSE TRANSFUSIONAL EMPREGADA NO PROJETO QUE ORIGINOU O TRABALHO ATUAL .....	24
3.7	DOADORES .....	25
3.8	DISTRIBUIÇÃO DOS GRUPOS .....	25
3.9	COLETA DE DADOS .....	26
3.9.1	Dados clínicos .....	26
3.9.2	Monitorização respiratória .....	26
3.9.3	Posição Prona .....	26
3.9.4	Escala ordinal de 6 pontos para melhora clínica da OMS .....	27
3.10	ANÁLISE ESTATÍSTICA .....	27
<b>4</b>	<b>RESULTADOS</b> .....	28
<b>5</b>	<b>DISCUSSÃO</b> .....	36
<b>6</b>	<b>CONSIDERAÇÕES FINAIS E CONCLUSÃO</b> .....	43
	<b>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b> .....	<b>44</b>
	<b>ANEXO A – PROJETO DE PESQUISA QUE ORIGINOU O TRABALHO</b> .....	<b>52</b>
	<b>ANEXO B – PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP</b> .....	<b>78</b>
	<b>ANEXO C – APROVAÇÃO DA UPC DO HCFMRP-USP</b> .....	<b>88</b>
	<b>ANEXO D – SIMPLIFIED ACUTE PHYSIOLOGY SCORE III (SAPS III)</b> .....	<b>89</b>
	<b>ANEXO E – SEQUENTIAL ORGAN FAILURE ASSESSMENT (SOFA)</b> .....	<b>90</b>

## 1 INTRODUÇÃO

Em dezembro de 2019, foi noticiado o primeiro caso de infecção por um novo coronavírus em Wuhan (China), denominado *severe acute respiratory syndrome coronavirus 2* (SARS-CoV-2), que causa a doença conhecida como Covid-19. Após a detecção desse novo agente etiológico, o número de infectados na China cresceu rapidamente com disseminação para praticamente todos os países. A doença foi considerada pela Organização Mundial da Saúde (OMS) como pandemia em março de 2020 (CUCINOTTA e VANELLI, 2020).

A ocorrência de inúmeros casos de Covid-19 sobrecarregou os sistemas de saúde em todo o mundo, acarretando a elevação das taxas de internações hospitalares, aumento da demanda por leitos de unidade de terapia intensiva (UTI), necessidade de suporte ventilatório avançado e de profissionais de saúde capacitados para atendimento destes pacientes (NÚÑEZ-GIL *et al.*, 2020).

O SARS-CoV-2 se espalhou para o Brasil via voos internacionais, e os casos de Covid-19 foram inicialmente concentrados nas grandes regiões metropolitanas, espalhando-se das capitais para todo o país (RANZANI *et al.*, 2021).

A pandemia desafiou o sistema de saúde do país e, atualmente, o Brasil registra pouco mais de 34 milhões de indivíduos acometidos, ocupando a terceira colocação mundial em número de casos de Covid-19, permanecendo atrás dos Estados Unidos e da Índia, que atingiram cerca de 92,7 e 44,3 milhões de casos, respectivamente, e a segunda colocação em número de mortes, que já ultrapassou a marca de 683 mil óbitos confirmados, superado apenas pelos Estados Unidos (Painel Coronavírus; *World Health Organization Coronavirus Dashboard*).

Até o momento, foi vivenciado pela população mundial 3 ondas (surtos) com características diferentes em relação ao avanço da Covid-19. A primeira onda em março de 2020, a segunda, em julho de 2020, e, por fim, a terceira em dezembro de 2021. Como esperado, a segunda onda atingiu os países de uma forma mais intensa devido ao surgimento de diferentes mutações do vírus, o que pode ter contribuído para o aumento do número de casos infectados pela SARS-CoV-2, também em parte justificada pelo relaxamento da população em relação às medidas de segurança. Com a chegada da terceira onda, a disponibilidade do teste rápido para confirmação da doença e a imunização da população contribuíram para que as taxas de mortalidade fossem relativamente menores. Mais recentemente, surgiram as variantes *Omicron* e *Delta*, que

demonstraram uma taxa superior de transmissibilidade e infecção quando comparadas às outras variantes (THAKUR *et al.*, 2022; EL-SHABASY *et al.*, 2022).

A propagação acontece de uma pessoa infectada para outra, por contato próximo através do toque de mãos contaminadas, gotículas de saliva, tosse, secreção nasal, objetos ou superfícies contaminadas, entre outros. O tempo de incubação após o contágio pode variar de 2 a 14 dias (Ministério da Saúde - Brasil, 2020; XAVIER *et al.*, 2020). À vista disso, para evitar o risco de infecção deverão ser seguidas as orientações recomendadas pelas organizações de saúde como o uso da máscara em público, lavagem das mãos e distanciamento social (SHARMA *et al.*, 2021).

O diagnóstico laboratorial para indicação do vírus da SARS-CoV-2 é realizado por meio da técnica de reação em cadeia da polimerase via transcriptase reversa (RT-PCR) ou teste rápido sorológico aprovado pelas instituições de referência. O RT-PCR é considerado o exame referência para identificação viral em pacientes com sintomas clínicos na fase aguda da doença, sendo recomendado que o teste seja realizado entre o terceiro e nono dia após início dos sintomas devido maior carga viral encontrada nesse estágio (SULE e OLUWAYELU, 2021; XAVIER *et al.*, 2020).

Os pacientes contaminados pelo coronavírus referem sintomas comuns de infecções respiratórias virais, como febre, tosse, fadiga e mialgia. O quadro clínico pode evoluir com cefaleia, hemoptise e diarreia, e as complicações da infecção podem levar a síndrome respiratória aguda grave (SRAG), lesão cardíaca ou renal, e, no estágio mais grave da doença pode acarretar infecção secundária e choque (SALIAN *et al.*, 2021).

A Covid-19 apresenta diversas características clínicas, desde infecções assintomáticas a quadros graves. A maioria dos pacientes evolui com sintomas leves a moderados. Uma pequena parte desses indivíduos desenvolve uma doença respiratória com necessidade de cuidados hospitalares devido progressão para insuficiência respiratória hipoxêmica com demanda de suporte ventilatório invasivo e prolongado, já os casos mais graves podem progredir para sepse ou falência de múltiplos órgãos (PARASHER, 2020).

As características fisiopatológicas dos casos graves de Covid-19 são representadas por um quadro pneumônico agudo, dano alveolar difuso, inflamatório e trombose microvascular, sendo que alguns pacientes evoluem com níveis elevados de marcadores inflamatórios como a proteína C reativa, ferritina, interleucina-1 e interleucina-6 (NASCIMENTO *et al.*, 2020). Este quadro de inflamação acentuada é considerado o principal fator de lesão tecidual e foi demonstrado que, para pacientes

internados em UTI, antes de receberem corticosteroide, a razão neutrófilo-linfócito (fator de prognóstico para pacientes com sepse e indicador precoce de inflamação) associada à concentração de dímeros D que é o principal responsável pela ativação da coagulação em situações de inflamação, configuram um índice que pode sinalizar um fator de forte prognóstico como o risco de morte (TERRA *et al.*, 2022).

A idade é o principal fator de risco em pessoas com infecção pela Covid-19 e a mortalidade é significativa em idosos, principalmente acima dos 80 anos. Além da idade, as taxas de mortalidade estão correlacionadas à presença de comorbidades, como cardiopatias, hipertensão arterial, diabetes, doenças respiratórias, renais crônicas e neoplasias (GAO *et al.*, 2020).

Em especial, nos pacientes que apresentam obesidade, estudos mostraram que a presença deste fator está correlacionada ao aumento das complicações, gravidade da doença e de mortalidade em até 12% dos acometidos com infecção por SARS-CoV-2. Pacientes enquadrados com níveis de índice de massa corporal (IMC)  $\geq 25$  kg/m<sup>2</sup> necessitaram mais de ventilação mecânica invasiva quando comparados aos indivíduos não obesos (IMC  $< 25$  kg/m<sup>2</sup>), adicionado ao maior risco de desenvolver pneumonia grave (EALEY *et al.*, 2021; MAHAMAT-SALEH *et al.*, 2021; TRESKOVA *et al.*, 2021).

Complicações graves da infecção por Covid-19 elevam a concentração de citocinas pró-inflamatórias, alteração já presente em pacientes obesos e diabéticos de forma crônica, condição que pode estar relacionada à exacerbação da gravidade da doença. A hiperglicemia também está associada à um fator de evolução para maior gravidade da Covid-19 e pior desfecho (MAHAMAT-SALEH *et al.*, 2021).

Algumas ferramentas são utilizadas para determinar a gravidade e prognóstico do paciente durante o cuidado intensivo e permanência hospitalar. O *Sequential Organ Failure Assessment* (SOFA) é aplicado na avaliação da gravidade da disfunção de órgãos em todos os grupos de pacientes, inicialmente, o mesmo era empregado apenas nos doentes acometidos pela sepse. Sua pontuação é graduada de zero a quatro para cada um dos seguintes sistemas: cardiovascular, respiratório, hepático, hematológico, neurológico e renal. Quanto maior for a pontuação, pior será o desfecho relacionado à disfunção orgânica (LAMB DEN *et al.*, 2019). Outro instrumento utilizado é o *Simplified Acute Physiology Score III* (SAPS III) e sua aplicação é recomendada nas primeiras 24 horas de admissão em UTI com objetivo de avaliar a previsão de mortalidade do paciente crítico. As variáveis calculadas são divididas em demográficas,

razões de admissão na UTI e variáveis fisiológicas, sendo que valores acima de 50 pontos podem estar associados a maior probabilidade de óbito (HAQ *et al.*, 2014).

A pandemia da Covid-19 acarretou grandes desafios para a saúde mundial, nos quais profissionais de saúde e pesquisadores necessitaram da tomada de decisão urgente sobre intervenções terapêuticas. Em busca de evidências, devido ao rápido avanço da doença, diversos estudos foram implementados para amenizar a evolução do vírus no organismo, além da criação de organizações de saúde mundiais para o combate da pandemia em evolução (RANZANI *et al.*, 2021).

Os pesquisadores do *Recovery Collaborative Group* (2020), investigaram a eficácia de diferentes protocolos de tratamento em pacientes hospitalizados com Covid-19 e teve como principal achado que o uso da dexametasona (tipo de corticosteroide) reduziu as taxas de mortalidade para 27% e 20%, nos pacientes em ventilação mecânica e oxigenoterapia suplementar, respectivamente. Em contrapartida, o uso da hidroxicloroquina e da associação lopinavir-ritonavir foram descartados por não terem apresentado nenhum benefício clínico em pacientes hospitalizados com Covid-19 (FERREIRA e ANDRICOPULO, 2020).

Uma alternativa de tratamento para os doentes infectados pela Covid 19 com grande potencial é a infusão de anticorpos pré-formados, monoclonais ou procedentes de indivíduos convalescentes da Covid-19. A administração de anticorpos por meio de soro ou de plasma, é uma oportunidade de conferir imunidade imediata, até que o próprio organismo afetado tenha tempo de elaborar a sua própria resposta imune, que leva de alguns dias a algumas semanas, período demasiadamente longo em casos de infecção por microrganismo com alta carga viral (BROWN e MCCULLOUGH, 2020). Acredita-se que a infusão de anticorpos seja mais eficaz para a profilaxia do que para o tratamento de doenças infecciosas e no caso de tratamento de doença instalada, a administração de anticorpos deve ser feita o mais rápido possível, antes do aumento exponencial da carga viral, e de ocorrerem lesões de órgãos graves ou irreversíveis (ROBBINS *et al.*, 1995).

Mais recentemente, foi utilizado o soro de indivíduos convalescentes para tratar pacientes com quadro grave de influenza A subtipo H1N1 (HUNG *et al.*, 2011). Os autores mostraram que o grupo de pacientes que receberam a dose de transfusão (n= 20) apresentaram uma menor taxa de mortalidade quando comparado ao grupo não transfundido (n= 73), ou seja, 20.0% versus 54.8% com  $p = 0,01$ . Ainda, o grupo de pacientes transfundidos apresentou carga viral e níveis de citocinas inflamatórias

significativamente inferiores aos observados no grupo de pacientes não transfundidos ( $p < 0,05$ ). Contudo, um dos problemas do delineamento deste estudo foi o fato de não ter sido realizado a alocação aleatória dos pacientes, uma vez que o grupo controle foi constituído de pacientes que não aceitaram a transfusão proposta.

Shen e colaboradores (2020) mostraram resultado favorável com a infusão de 400 mL de plasma convalescente em 5 pacientes em estado crítico após acometimento pela Covid-19, dos quais 3 tiveram alta hospitalar e os outros 2 apresentaram melhora significativa do seu quadro clínico. No entanto, trata-se de relato de uma série de casos, sem grupo controle. Pontua-se que a eventual administração de anticorpos anti-SARS-CoV-2 deve ser feita de forma precoce frente ao quadro de insuficiência respiratória, pois antes dessa fase não há como definir com precisão se o paciente teria evolução para quadro clínico grave (LIBSTER *et al.*, 2021; DE SANTIS *et al.*, 2022).

Recentes achados na literatura revelaram uma alta incidência de complicações trombóticas nos pacientes com Covid-19, mesmo recebendo a trombotoprofilaxia anticoagulante padrão. Além do dano alveolar difuso, vários estudos de autópsia descobriram microtrombos nas vias pulmonares que puderam contribuir para alteração da troca gasosa nesses pacientes (GÓMEZ-MESA *et al.*, 2021). Alguns estudos observacionais mostraram benefícios da anticoagulação relacionados à uma menor taxa de mortalidade, principalmente em pacientes que necessitaram de ventilação mecânica invasiva. O HESACOVID, ensaio clínico aberto, controlado e randomizado, demonstrou que a enoxaparina terapêutica melhorou a troca gasosa ao longo da evolução clínica e menos tempo de uso de ventilação mecânica invasiva (LEMOS *et al.*, 2020).

A síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA) é a principal complicação da SARS-CoV-2 nos pacientes acometidos pela forma grave. Ela foi descrita pela primeira vez na década de 50, sendo caracterizada por uma evolução para insuficiência respiratória aguda acarretada por diversas condições pulmonares e extrapulmonares. Há o acometimento das unidades de trocas gasosas por processo inflamatório difuso, levando ao aumento da permeabilidade capilar, desenvolvimento de edema pulmonar não cardiogênico e perda de tecido pulmonar aerado (FIORETTO e CARVALHO, 2013; FAN *et al.*, 2017).

Para o diagnóstico de SDRA é utilizada a definição de Berlim, baseada no grau de hipoxemia ela permite individualizar três níveis de acometimento da SDRA expressos pela relação da pressão parcial de oxigênio dissolvida no sangue arterial

sobre a fração inspirada de oxigênio ( $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ ). Na presença de uma pressão positiva expiratória final (PEEP) de pelo menos 5  $\text{cmH}_2\text{O}$ , são utilizadas as subdivisões quanto a hipoxemia: SDRA leve ( $200 \text{ mmHg} < \text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 300 \text{ mmHg}$ ), SDRA moderada ( $100 \text{ mmHg} < \text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 200 \text{ mmHg}$ ) e SDRA grave ( $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 100 \text{ mmHg}$ ) (FERGUSON *et al.*, 2012). Clinicamente, além do grau de hipoxemia, há o acometimento radiológico caracterizado por opacidades bilaterais, diminuição da complacência pulmonar estática com valores  $\leq 40 \text{ mL/cmH}_2\text{O}$ , necessidade de uma PEEP  $\geq 10 \text{ cmH}_2\text{O}$  e volume expirado por minuto  $\geq 10 \text{ L/min}$  (TOMAZINI *et al.*, 2020).

Em pacientes com SDRA é importante destacar que a proporção de pulmão disponível para ventilação é reduzida, justificada pela menor complacência do sistema respiratório. Para aqueles pacientes acometidos por SARS-CoV-2 que desenvolvem a SDRA, embora eles se encaixem nos critérios da classificação de Berlim quanto a subdivisão da SDRA, tem se observado uma forma atípica da síndrome devido à Covid-19, tais como: mecânica pulmonar relativamente preservada com menos edema e colapso quando comparada à uma SDRA típica, todavia, com uma hipoxemia mais acentuada, justificada pela perda da regulação da perfusão pulmonar e vasoconstrição hipóxica (GATTINONI *et al.*, 2020; TOBIN, 2020). Devido ao acometimento pulmonar grave e necessidade de ventilação mecânica invasiva nesses pacientes que desenvolveram SDRA, é fundamental que estratégias ventilatórias em níveis protetores sejam instituídas: redução do volume corrente (VC) para  $\leq 6 \text{ mL/kg}$  de peso predito e manutenção da pressão de platô (valor de pressão das vias aéreas, medida no momento da pausa inspiratória)  $\leq 30 \text{ cmH}_2\text{O}$  (NETTO *et al.*, 2021).

Estudos demonstraram que a pressão de distensão, também conhecida como *driving pressure* (DP), ou seja, o valor da pressão de platô subtraída a PEEP, correlacionou-se melhor com a mortalidade quando comparado ao manejo isolado do volume corrente (VC), pressão de platô e da PEEP (AMATO *et al.*, 2015). Essa recomendação é considerada nível forte de evidência e a manutenção da DP  $< 14\text{-}15 \text{ cmH}_2\text{O}$  promove uma estratégia ventilatória protetora na SDRA.

Embora a ventilação mecânica seja uma medida de suporte essencial no tratamento das formas graves de insuficiência respiratória, como consequência, pode causar lesão pulmonar caracterizada por infiltrado inflamatório, edema alveolar e intersticial, sendo denominada lesão pulmonar induzida pela ventilação mecânica (VILI - *ventilator induced lung injury*) (NETTO *et al.*, 2021).



Ventilar pacientes com alto volume corrente pode danificar o pulmão através da sobredistensão alveolar (volutrauma e barotrauma) e pela liberação de citocinas inflamatórias (biotrauma) na circulação sistêmica (NARDELLI *et al.*, 2007). Além da ventilação protetora pulmonar limitar o volume corrente realizado e a distensão no alvéolo, ela promove menor risco de VILI e pode contribuir para desfechos clínicos favoráveis como o aumento da sobrevida dos pacientes com SDRA e menor ocorrência de lesão pulmonar (TONETTI *et al.*, 2017).

A posição prona, ou seja, quando o paciente é colocado em decúbito ventral, tem sido utilizada desde a década de 70, considerada uma valiosa estratégia não farmacológica para os pacientes que fazem uso de ventilação mecânica invasiva que desenvolveram SDRA moderada a grave. Os efeitos fisiológicos do posicionamento em decúbito ventral, além de melhorar a oxigenação pulmonar, pode promover melhor distribuição da ventilação alveolar, aumento do volume pulmonar, redução das áreas de atelectasia pulmonar e remoção da pressão do mediastino e do abdômen sobre parte dos pulmões, o que facilita a troca de gases (KALLET, 2015; FAN *et al.*, 2017; GATTINONI *et al.*, 2020). A aplicação precoce da manobra de prona deve ser instituída quando a relação  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  for menor que 150 mmHg (KALLET, 2015).

O Grupo PROSEVA (GUÉRIN *et al.*, 2013) realizou um ensaio randomizado e controlado, no qual confirmou-se que a oxigenação em decúbito ventral é significativamente melhor quando comparado aos pacientes que encontram-se em decúbito dorsal, além disso, observou-se que a sobrevida após a SDRA grave foi significativamente maior no grupo que recebeu a intervenção de prona do que no grupo mantido em decúbito dorsal (supino). Ademais, esse estudo mostrou que os pacientes com SDRA grave podem se beneficiar da manobra de prona desde que iniciada de forma precoce e em sessões relativamente longas (16 a 20 horas).

Durante a pandemia, o uso da posição prona aumentou exponencialmente com taxas chegando a 70% ou mais nos pacientes acometidos pela Covid-19 sob uso de ventilação mecânica invasiva. Na meta-análise de Chua *et al.* (2022) relatou-se que a taxa de mortalidade foi menor nos pacientes submetidos à manobra de prona, entretanto, essa evidência ainda permanece incerta pois a fisiopatologia e especificidade da SDRA clássica e da SDRA induzida pela SARS-CoV-2 são distintas. Ainda, não há evidências da posição prona acordada (auto-pronação) em pacientes não intubados com registros de retardo da intubação traqueal (KHARAT *et al.*, 2022).

Além do trato respiratório, outros órgãos podem ser afetados pela Covid-19 como por exemplo os rins. Os pacientes que desenvolvem a forma grave de SARS-CoV-2 são acometidos pela invasão do vírus nas células através do receptor da enzima conversora de angiotensina II, encontrada nos rins (HASSANEIN *et al.*, 2020). A lesão renal aguda (LRA) é uma complicação comum da Covid-19 e sua causa ainda é incerta, podendo ser explicada pela resposta imune induzida pelo vírus através da liberação de patógenos e de fatores pró-inflamatórios, associada à presença de comorbidades, que podem favorecer a evolução para quadro de inflamação sistêmica grave (HAN e YE, 2022; KOÇAK TUFAN *et al.*, 2021).

O estudo de Zhou *et al.* (2020) apontou que os pacientes internados em UTI que desenvolveram LRA com necessidade de terapia renal substitutiva (hemodiálise) evoluíram para óbito em 19% dos casos. Este desfecho está diretamente ligado à maior gravidade da doença, sendo um fator de mau prognóstico, além de contribuir para uma internação prolongada (LEGRAND *et al.*, 2021).

A reação desequilibrada entre a resposta inflamatória e pró-inflamatória, conhecida como sepse, é uma das principais causas de disfunção orgânica e de morte na Covid-19. Muitas das manifestações agudas dos pacientes que desenvolvem a forma grave da SARS-CoV-2, como a elevação dos níveis de interleucinas, são semelhantes ao que se observa na sepse, neste caso de etiologia viral, caracterizada com início tardio e evolução crônica (KOÇAK TUFAN *et al.*, 2021; ZAFER *et al.*, 2021).

Até o momento, embora as vacinas tenham mostrado segurança e redução importante das taxas de hospitalização pela SARS-CoV-2, não se sabe por quanto tempo elas podem proteger do vírus, visto que casos de reinfeção já foram relatados (FOCOSI *et al.*, 2022).

A alta mortalidade em idosos e vulneráveis, as sequelas a longo prazo desta doença e a possibilidade de reinfeção devido à falta de imunidade pós-infecção tornaram-se preocupações ainda maiores. O indivíduo que foi acometido com a forma grave da doença pode apresentar perda gradual da função pulmonar devido à fibrose pulmonar, podendo influenciar de forma direta na qualidade de vida de pessoas que haviam se recuperado da Covid-19 (WANG *et al.*, 2020).

Este trabalho pretendeu avaliar o impacto da transfusão do plasma convalescente (PC) em pacientes com a forma grave da Covid-19 para algumas variáveis respiratórias como a necessidade de ventilação mecânica e o desfecho da sua interrupção, alteração da mecânica ventilatória e necessidade da manobra de prona.

## 2 OBJETIVOS

### 2.1 OBJETIVOS PRINCIPAIS

- Comparar os efeitos da administração do plasma convalescente quanto a necessidade da manobra de prona em pacientes com SARS-CoV-2 entre os grupos;
- Verificar se a administração do plasma convalescente interferiu nos valores de mecânica ventilatória, baseando-se nos seguintes parâmetros ventilatórios: *driving pressure*, pressão de platô e complacência estática do sistema respiratório.

### 2.2 OBJETIVOS SECUNDÁRIOS

- Comparar o tempo (em dias) de ventilação mecânica entre os pacientes que receberam e não receberam o plasma convalescente.
- Comparar o tempo (em dias) de internação na UTI e hospitalar entre os pacientes que receberam e não receberam o plasma convalescente.
- Condição clínica no 15º dia de internação em ambos os grupos, através de uma escala ordinal de 6 níveis para melhora clínica da Organização Mundial de Saúde (Tabela 1);
- Comparar o desfecho (alta hospitalar e óbito) entre os pacientes que receberam e não receberam o plasma convalescente.

### 3 MATERIAL E MÉTODOS

#### 3.1 DESENHO DO ESTUDO

Trata-se de um estudo retrospectivo e observacional, a partir da consulta do prontuário eletrônico hospitalar, realizada entre maio de 2021 a julho de 2022, que recrutou pacientes acometidos por infecção grave pelo SARS-CoV-2 que necessitaram de internação no complexo do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (HCFMRP-USP).

Foram utilizados os dados clínicos dos pacientes que participaram de um estudo prospectivo, randomizado e de intervenção realizada entre os meses de maio de 2020 a dezembro de 2020 (ANEXO A), intitulado “Plasma convalescente em alta dose para tratamento de infecção grave pelo SARS-CoV-2 (Covid-19)”, que resultou em artigo publicado (DE SANTIS *et al.*, 2022).

Faz-se necessário registrar que não houve nenhuma intervenção no presente estudo, apenas uma análise adicional na qual foram recuperados os dados clínicos relevantes de alguns desfechos não explorados no projeto original e na literatura médica. Desta forma, foi solicitada a dispensa de aplicação do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, que foi concedida pelo Comitê de ética e Pesquisa (CEP).

#### 3.2 APROVAÇÃO ÉTICA

O presente estudo foi aprovado pelo CEP do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo-USP sob o parecer de nº 4.914.398 (ANEXO B) e com CAAE nº 50879721.8.0000.5440. A aprovação do projeto de pesquisa pela Unidade de Pesquisa Clínica do HCFMRP-USP encontra-se no ANEXO C.

#### 3.3 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO DO PROJETO ORIGINAL

- 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).
- Quadro de insuficiência respiratória: paciente em ventilação mecânica invasiva, não invasiva ou com saturação periférica de oxigênio  $\leq 93\%$  em ar ambiente.
- Máximo de 10 dias do início dos sintomas.
- Idade entre 18 e 80 anos.

### 3.4 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO DO PROJETO QUE ORIGINOU O TRABALHO ATUAL

- Comorbidade grave (exemplo: 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.
- História de alergia grave à transfusão de hemocomponentes.
- Participante que tenha recebido a primeira dose de plasma depois de 72 horas da sua alocação ao grupo experimental.
- Participante (ou seu parente) que tiver retirado em qualquer fase do estudo o seu consentimento em participar.

### 3.5 ALEATORIZAÇÃO EMPREGADA NO PROJETO QUE ORIGINOU O TRABALHO ATUAL

A alocação dos participantes foi aleatória por meio de sorteio eletrônico em dois grupos: controle (tratamento convencional ou suporte) e experimental (receptores de plasma convalescente), na proporção de 2:1 (dois para o grupo controle e 1 para o experimental).

A amostra foi projetada em 120 pacientes, entretanto, os casos de Covid-19 da região diminuiram consideravelmente, desta forma, foram incluídos no estudo principal apenas 107 pacientes (89% da amostra planejada), sendo 36 pacientes no grupo transfundido e 71 pacientes no grupo controle. Dessa amostra total, optou-se por utilizar no presente estudo os dados clínicos de 87 pacientes que se encontravam internados no complexo do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo-USP (Hospital Estadual de Serrana, Unidade de Emergência, Campus e Hospital Estadual de Américo Brasiliense). Não foram utilizados os dados clínicos dos demais hospitais integrantes do estudo principal pela impossibilidade de acesso ao prontuário do paciente.

### 3.6 DOSE TRANSFUSIONAL EMPREGADA NO PROJETO QUE ORIGINOU O TRABALHO ATUAL

Cada paciente do grupo de intervenção do trabalho original, recebeu uma dose aproximada de 10 mL/kg/dia de plasma convalescente (600 mL/dia para os adultos),

por 3 dias consecutivos, caso não fosse observada reação adversa grave à primeira transfusão, e se o médico assistente considerasse segura a infusão do volume previsto.

O adiamento de uma transfusão para o dia subsequente não levou à exclusão do participante. Também não foram excluídos os participantes que receberam pelo menos 2 das 3 doses previstas ou se as doses fossem administradas em até 7 dias da sua alocação ao grupo experimental. Além disso, a primeira dose de plasma foi transfundida em até 72 horas da alocação do participante ao grupo experimental.

A seleção do plasma obedeceu aos critérios de compatibilidade quanto ao grupo sanguíneo ABO.

### 3.7 DOADORES

Foram candidatos a doação de plasma por aférese indivíduos preferencialmente do sexo masculino, mas também do sexo feminino que não tenham engravidado nenhuma vez, que tenham tido infecção classificada como moderada (sem a necessidade de suporte ventilatório) ou grave, pelo SARS-CoV-2 nas semanas anteriores e que se tenham recuperado plenamente. A razão da preferência por doadores do sexo masculino é o baixo risco de apresentarem anticorpos anti-HLA (*human leucocyte antigen*) que são os principais responsáveis pela lesão pulmonar aguda relacionada a transfusão.

Os candidatos foram submetidos aos testes para a detecção de ácido nucléico viral tanto em orofaringe e em nasofaringe quanto no plasma, e somente os que obtiveram os testes negativos para o RNA viral foram aptos para doação.

A doação de plasma foi iniciada depois de 14 dias do pleno restabelecimento da saúde do doador, para a sua própria proteção, além do tempo necessário para aparecer títulos suficientes de anticorpos anti-SARS-CoV-2, especialmente de classe IgG, e ter ocorrido a depuração do vírus pelo organismo do doador.

### 3.8 DISTRIBUIÇÃO DOS GRUPOS

Durante o estudo foram incluídos os dados de 87 pacientes e uma paciente foi excluída por desvio de protocolo. Desta forma, foram analisados 86 pacientes acometidos por SARS-CoV-2, sendo 59 pacientes alocados no grupo controle e 27 pacientes no grupo que recebeu o plasma convalescente.

### 3.9 COLETA DE DADOS

#### 3.9.1 Dados clínicos

Todos os pacientes incluídos foram avaliados em relação às suas características demográficas (idade e sexo), antropométricas (peso, altura e índice de massa corporal), comorbidades, antecedentes pessoais e tipo sanguíneo.

Foi realizada uma revisão do prontuário eletrônico em busca dos seguintes dados: diagnóstico, monitorização respiratória, exames laboratoriais, complicações, função renal, evolução clínica e desfecho da internação.

Foram calculados a previsão de mortalidade através do escore SAPS III (ANEXO D) para os pacientes admitidos na UTI nas primeiras 24 horas e o escore SOFA (ANEXO E) para quantificar o grau de disfunção orgânica no 1º e 14º dia de internação hospitalar.

O tempo de internação hospitalar e de UTI foram apurados em dias, acrescidos do desfecho da internação do paciente relacionados a taxa de óbito ou alta hospitalar.

#### 3.9.2 Monitorização respiratória

Os pacientes foram analisados quanto à necessidade de suporte ventilatório invasivo (VMI), não invasivo e necessidade de oxigenoterapia no momento da admissão hospitalar e na UTI. Além disso, foram coletados os dados relacionados aos parâmetros respiratórios, desfecho ventilatório durante internação relacionados a extubação orotraqueal, necessidade de traqueostomia e manutenção de oxigenoterapia convencional ou cateter nasal de alto fluxo (CNAF).

Para os pacientes mecanicamente ventilados, foram calculados a duração em dias do uso de ventilação mecânica a partir do início da VMI (data da intubação orotraqueal) e saída da ventilação mecânica. Para os pacientes que foram submetidos à extubação orotraqueal, foi analisado se o paciente evoluiu com falha da extubação, ou seja, necessidade de retorno da VMI em um período de 48 horas após a retirada da ventilação mecânica artificial.

#### 3.9.3 Posição Prona

Os pacientes que apresentavam relação  $PaO_2/FiO_2 \leq 150$  mmHg foram submetidos a manobra de prona. Para a sua execução, era necessário em média 4

colaboradores no deslocamento do paciente de decúbito dorsal para ventral (bruços). Os membros superiores eram posicionados ao longo do corpo (posição do nadador) e o paciente permanecia por no mínimo 16 horas contínuas, conforme protocolo institucional e recomendação da literatura. Foram registrados os dados dos pacientes que necessitaram da manobra, o tempo de duração de cada ciclo e quantas vezes os pacientes foram submetidos a esta mudança de decúbito durante a internação.

Previamente a realização da manobra de prona, os pacientes foram submetidos a titulação decremental da PEEP através da menor *driving pressure* e maior complacência pulmonar.

#### 3.9.4 Escala ordinal de 6 pontos para melhora clínica da OMS

Para avaliação da condição clínica e evolução dos pacientes ao longo da internação, foi utilizada uma escala ordinal de 6 níveis (Tabela 1), calculados no 15º dia de internação.

**Tabela 1 – Escala ordinal de 6 pontos para melhora clínica da OMS.**

- 
1. Não hospitalizado
  2. Hospitalizado, sem necessidade de suplementação de oxigênio
  3. Hospitalizado, necessita de suplementação de oxigênio
  4. Hospitalizado, necessita de tratamento com ventilação não invasiva ou cateter nasal de alto fluxo
  5. Hospitalizado, necessita ventilação mecânica invasiva ou ECMO
  6. Morte
- 

ECMO: oxigenação por membrana extracorpórea; OMS: organização mundial da saúde.

Fonte: Tomazini et al. (2020, p.355).

#### 3.10 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os resultados foram expressos como média e desvio padrão ( $\pm$  DP), mediana (intervalo) ou proporções de acordo com a distribuição características. Ao comparar os dois grupos, foi utilizado o teste t de *Student* não pareado bilateral (dados paramétricos) ou o teste de *Mann-Whitney* (dados não paramétricos). Para as comparações estatísticas de variáveis categóricas entre os grupos, utilizou-se o teste  $\chi^2$  (Qui-Quadrado). Foi considerado resultado estatisticamente significativo valor de  $P < 0,05$ . Foi utilizado o *software GraphPAD Prism* versão 8.4.3 (<https://www.graphpad.com>) para as análises estatísticas.



## 4 RESULTADOS

As características clínicas, incluindo as comorbidades mais comuns, de ambos os grupos constam da Tabela 2. Os grupos foram homogêneos quanto às suas características.

O sobrepeso ou obesidade foi calculado a partir do índice de massa corporal (IMC), não havendo diferença significativa entre os grupos.

A mediana da pontuação do SAPS III não atingiu diferença significativa, assim como na análise do SOFA, calculados no momento da internação e após 14 dias com objetivo de verificar a evolução clínica ao longo dos 14 dias iniciais.

Em relação à necessidade de terapia renal substitutiva (hemodiálise), foi observado uma taxa menor nos pacientes que receberam a transfusão de plasma convalescente ( $p = 0,1$ ).

Tabela 2 – Características principais dos pacientes com Covid-19.

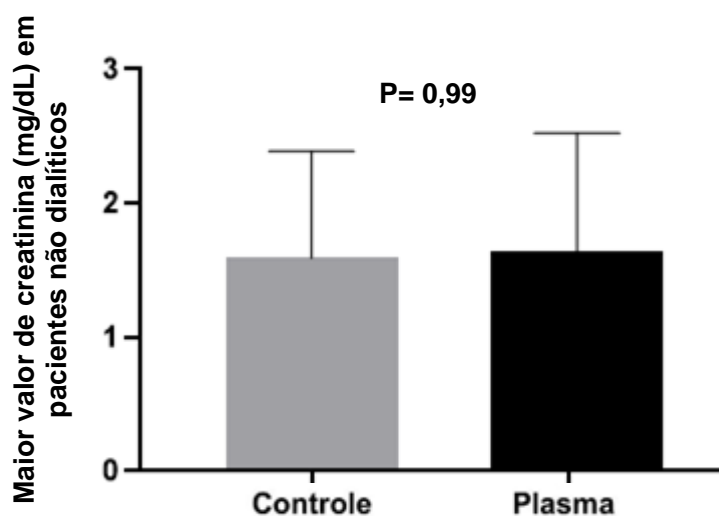
Variáveis	Grupo Controle (n=59)	Grupo Plasma (n=27)	p valor
Idade (anos), média ± DP	60 ± 13	58 ± 13	0,65
Sexo masculino (%)	38 (64,41%)	17 (62,96%)	1,0
Comorbidades (%)			
Hipertensão arterial	39 (66%)	15 (55%)	0,64
Diabetes mellitus	29 (49%)	9 (33%)	0,24
Dislipidemia	3 (5%)	-	0,54
Cardiopatia	7 (12%)	1 (2,7%)	0,42
Tabagismo	8 (14%)	1 (2,7%)	0,26
IMC (kg/m <sup>2</sup> ), mediana (intervalo)	30 (21-75)	31 (24-79)	0,96
Terapia renal substitutiva (%)	24 (40,68%)	6 (22,22%)	0,10
SAPS III, mediana (intervalo)	67 (36-100)	58 (37-94)	0,37
SOFA (dia 1), mediana (intervalo)	7 (2-14)	5 (1-17)	0,31
SOFA (dia 14), mediana (intervalo)	4 (0-17)	6 (0-12)	0,50

IMC: índice de massa corporal; kg/m<sup>2</sup>: quilograma em metros quadrados; SAPS III: *simplified acute physiology score 3*; SOFA: *sequential organ failure assessment score*; DP: desvio padrão.

Considerando que no grupo transfundido ocorreu uma menor taxa de pacientes que evoluíram com disfunção renal (necessidade de hemodiálise), foi optado por realizar uma análise adicional dos pacientes que não necessitaram de diálise ao longo da

internação em ambos os grupos, objetivando encontrar um potencial efeito protetor renal após o recebimento do plasma convalescente. Foi utilizado o maior valor de creatinina (mg/dL) atingido durante a internação, entretanto, não houve diferença significativa nesta análise (Figura 1).

Figura 1 – Comparação da creatinina para pacientes não dialíticos.



Fonte: autoria própria

Na distribuição dos grupos sanguíneos (Tabela 3), foi observado um predomínio dos grupos A e O quando comparado aos demais grupos. Apenas 6 pacientes da amostra total representavam Rh-negativos.

Tabela 3 – Distribuição dos grupos sanguíneos do sistema ABO/Rh.

Variáveis	Grupo Controle (n=59)	Grupo Plasma (n=27)
A-	2 (3,39%)	2 (7,41%)
A+	19 (32,2%)	13 (48,15%)
AB+	2 (3,39%)	1 (3,70%)
B+	8 (13,56%)	3 (11,11%)
O-	2 (3,39%)	-
O+	26 (44,07%)	8 (29,63%)

Na admissão dos pacientes acometidos por SARS-CoV-2 (Tabela 4), foi observado um predomínio de pacientes com via aérea artificial (tubo orotraqueal) em ambos os grupos. Para os pacientes que fizeram uso de oxigenoterapia, foi verificado que a maior parte evoluiu com necessidade de intubação orotraqueal ao longo da internação, em razão da piora do quadro clínico.

Tabela 4 – Condição da via aérea na admissão hospitalar.

Variáveis	Grupo Controle (n=59)	Grupo Plasma (n=27)	p valor
IOT (%)	35 (59,32%)	19 (70,37%)	0,35
Ventilação Espontânea (%)	24 (40,67%)	8 (29,63%)	
Falha de terapias (Oxigenoterapia convencional/CNAF/VNI) com necessidade de IOT (%)	15 (62,5%)	5 (62,5%)	0,99

IOT: intubação orotraqueal; VNI: ventilação não invasiva; CNAF: cateter nasal de alto fluxo.

Em relação ao desfecho da internação, embora tenha sido realizada essa análise no estudo principal (107 pacientes), optou-se por realizar novamente para essa subamostra (86 pacientes), porém não foi observado diferença significativa ainda que no grupo transfundido tenha evidenciado um número menor de óbitos (Tabela 5).

Tabela 5 – Desfecho da sobrevida durante internação hospitalar.

Variáveis	Grupo Controle (n= 59)	Grupo Plasma (n= 27)	p valor
Sobreviventes	40 (67,8%)	21 (77,78%)	
Óbitos	19 (32,2%)	6 (22,22%)	0,45

Não houve diferença significativa no tempo de internação hospitalar (e em UTI) entre os grupos (Tabela 6).

Tabela 6 – Tempo de internação em UTI e hospitalar.

Variáveis	Grupo Controle (n=59)	Grupo Plasma (n=27)	p valor
Tempo de internação na UTI (dias), mediana (intervalo)	17 (0-61)	15 (3-48)	0,89
Tempo de internação hospitalar (dias), mediana (intervalo)	23 (3-87)	26 (9-69)	1,0

UTI: unidade de terapia intensiva.

Na análise da evolução clínica durante a internação foi utilizada a escala ordinal de 6 pontos da OMS que avaliou a necessidade de suporte ventilatório no 15º dia de internação (Tabela 7). Em ambos os grupos, houve predomínio do uso da ventilação mecânica invasiva no 15º dia, e para essa análise foram utilizados os 3 marcos principais: não hospitalizado, hospitalizado com necessidade de ventilação mecânica invasiva e morte.

Tabela 7 – Escala ordinal de melhora clínica no 15º dia de internação.

Variáveis	Grupo Controle (n=59)	Grupo Plasma (n=27)	p valor
Não hospitalizado	7 (11,86%)	5 (18,52%)	0,51
Hospitalizado, sem necessidade de suplementação de oxigênio	6 (10,17%)	3 (11,11%)	
Hospitalizado, necessita de suplementação de oxigênio	9 (15,25%)	6 (22,22%)	
Hospitalizado, necessita de tratamento com ventilação não invasiva ou cateter nasal de alto fluxo	5 (8,47%)	2 (7,41%)	
Hospitalizado, necessita ventilação mecânica invasiva ou ECMO*	26 (44,07%)	10 (37,04%)	0,64
Morte	6 (10,17%)	1 (3,7%)	0,45

ECMO: oxigenação por membrana extracorpórea; \*não havia disponível esse recurso nos centros participantes.

No desfecho da ventilação mecânica invasiva (Tabela 8), foi observado que a taxa de extubação ocorreu em mais da metade da amostra em ambos os grupos, contudo, não houve diferença significativa, assim como o tempo (em dias) de ventilação mecânica invasiva que foi similar em ambos os grupos, não atingindo diferença significativa.

Tabela 8 – Desfecho da ventilação mecânica invasiva.

Variáveis	Grupo Controle (n=50/59)	Grupo Plasma (n=24/27)	p valor
Extubação (%)	27 (54%)	17 (70,8%)	0,17
VNI pós extubação (%)	13 (48,1%)	12 (70,5%)	0,21
CNAF pós extubação (%)	3 (11,1%)	-	0,27
Falha de extubação (%)	7 (25,92%)	5 (29,42%)	0,99
Traqueostomia (%)	15 (30%)	6 (25%)	0,79
Tempo de ventilação mecânica invasiva (dias), mediana (intervalo)	15 (1-52)	19 (2-47)	0,75

VNI: ventilação não invasiva; CNAF: cateter nasal de alto fluxo.

Na tabela 9, foram descritos os principais pontos relacionados à manobra de prona, realizada em larga escala em ambos os grupos. Em resumo, a maior parte dos pacientes que fizeram uso de ventilação mecânica invasiva necessitou de no mínimo 1 sessão de prona durante internação em ambos os grupos. A análise dos dados também foi baseada no tempo total de exposição à manobra de prona por cada paciente durante a internação. Em análise adicional, foi comparado se as diferenças quanto ao IMC abaixo de 30 (sobrepeso) ou acima de 30 (obeso) interferiu no tempo de exposição à manobra de prona em ambos os grupos (Figura 2), porém não foi obtida diferença significativa nesses dados. Uma observação relevante, foi que no grupo que recebeu o plasma convalescente houve uma incidência maior de pacientes pronados associada à uma menor taxa de mortalidade ( $p = 0,22$ ).

Tabela 9 – Características relacionadas à manobra de prona (pacientes intubados).

Variáveis	Grupo Controle (n=50)	Grupo Plasma (n=24)	p valor
Pacientes submetidos à manobra de prona (%)	31 (52,54%)	19 (70,37%)	0,16
Tempo de internação até a 1ª manobra de prona (dias), média ± DP	2,5 ± 2,6	3 ± 3,2	0,44
Sessões de prona, mediana (intervalo)	1 (0-10)	2 (0-9)	0,15
Duração (horas) da manobra de prona, mediana (intervalo)	18 (15-23)	18 (17-26)	0,52
Duração (horas) acumulada da pronação durante internação por paciente, mediana (intervalo)	55 (15-181)	54 (17-149)	0,84
Resposta da oxigenação após pronação (mmHg), média ± DP	65 ± 31,23	55 ± 36,05	
Pacientes submetidos à manobra de prona que evoluíram a óbito durante internação (%)	13 (25,4%)	4 (21%)	0,22
Pacientes não respondedores a manobra de prona	1	-	

DP: desvio padrão; mmHg: milímetros de mercúrio.



Todos os parâmetros em relação à mecânica ventilatória foram registrados dentro da faixa recomendada (Tabela 10), isso significa ter havido adesão estrita às boas práticas clínicas com respeito aos preceitos dessa área, o que é, de fato, uma pré-condição para aceitar a validade dos resultados obtidos. Em geral, todos os pacientes mantiveram valores semelhantes de mecânica ventilatória nas repetidas manobras de pronação, apresentando valores médios da pressão de platô  $< 30$  cmH<sub>2</sub>O, *driving pressure*  $< 15$  cmH<sub>2</sub>O e de complacência estática entre 26 a 38 cmH<sub>2</sub>O. Esta afirmativa indica que os pacientes foram adequadamente conduzidos quanto aos ajustes ventilatórios realizados pela equipe multiprofissional. Não foi possível analisar essas variáveis imediatamente antes e após as infusões de plasma, visto que não havia disponível o registro destes parâmetros em prontuário uma vez que a instalação e o término dessas infusões eram em tempos imprecisos.

Tabela 10 – Dados da mecânica ventilatória durante a posição prona.

Sessões de prona	Grupo Controle (n=31/59)					Grupo Plasma (n=19/27)				
	Pacientes*	VC	Pressão Platô	Driving Pressure	Cest	Pacientes*	VC	Pressão Platô	Driving Pressure	Cest
1ª prona	6	4,5-6	23±4	11±4	36±11	3	6-8	23±3	11±3	37±15
2ª prona	5	5-7	21±5	11±3	37±12	3	6-8	23±4	11±2	38±15
3ª prona	7	6-7	22±4	11±3	38±15	4	5-7	23±4	12±3	34±9
4ª prona	6	6-7	22±4	11±4	33±14	6	6-8	24±3	12±4	33±9
5ª prona	1	5-7	22±3	12±3	36±12	1	6-8	23±4	12±5	28±10
6ª prona	4	6-8	22±6	12±1	37±1	2	5-7	26±1	12±2	26±11
7ª prona	1	6-7	22±4	12±1	37±4	1	7	22±0	12±0	37±0
8ª prona	1	6-7	20±0	12±4	34±6	1	7	21±0	11±0	36±0
9ª prona	1	6	20±0	12±0	38±0	1	7	23±0	13±0	31±0
10ª prona	1	5	25±0	13±0	27±0	-	-	-	-	-

Cest: complacência estática em mL/cmH<sub>2</sub>O; Pressão platô e *driving pressure* em cmH<sub>2</sub>O; VC: volume corrente em mL/Kg/peso predito. Foram calculados a média e desvio padrão para os valores de pressão platô, *driving pressure* e Cest.  
\*número de pacientes submetidos a repetição da manobra de prona.

A tabela 11, demonstra a média do índice de oxigenação prévio nos 3 momentos que os pacientes receberam o plasma convalescente. Dos 27 pacientes do grupo plasma, 8 pacientes não receberam a 3ª dose, sendo 4 pacientes por risco de sobrecarga circulatória, 3 por melhora clínica evoluindo com extubação durante esse período e 1 paciente por não haver disponível o plasma convalescente para o seu tipo sanguíneo (tipo AB). Não foi possível calcular o índice de oxigenação após a infusão do plasma, uma vez que não havia registro de gasometria arterial antes e após o término da infusão, bem como a inconstância da oferta da FiO<sub>2</sub> durante o período de infusão do plasma, e por fim, o ponto mais relevante é que a maior parte dos pacientes estavam na iminência

da indicação da manobra de pronação ( $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 150 \text{ cmH}_2\text{O}$ ) ou já se encontravam pronaos com boa resposta à hipoxemia durante o recebimento do plasma, fator que poderia gerar viés para este trabalho.

Tabela 11 – Oxigenação inicial durante os 3 dias de infusão do plasma convalescente.

Variáveis	Infusão plasma Dia 1	Infusão plasma Dia 2	Infusão plasma Dia 3
Pacientes	27	27	19
Relação $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ inicial ( $\text{cmH}_2\text{O}$ ), média $\pm$ DP	186,5 $\pm$ 49,26	185,8 $\pm$ 67,96	179,5 $\pm$ 37,12

$\text{PaO}_2$ : pressão parcial de oxigênio dissolvida no sangue arterial;  $\text{FiO}_2$ : fração inspirada de oxigênio;  $\text{cmH}_2\text{O}$ : centímetro de água; DP: desvio padrão.

Na tabela 12, estão descritos os eventos trombóticos da amostra, ambos os grupos foram acometidos por estes eventos durante a internação. Da amostra total, 4 pacientes evoluíram para óbito, 2 em cada grupo. Todos os pacientes fizeram o uso de anticoagulantes padrão durante o período de internação com dose individualizada para cada paciente.

Tabela 12 – Eventos trombóticos e uso de anticoagulantes.

Variáveis	Grupo Controle (n=59)	Grupo Plasma (n=27)
Trombose venosa profunda (%)	3 (5,08%)	2 (7,41%)
Tromboembolismo pulmonar (%)	8 (13,56%)	3 (11,11%)
Enoxaparina (%)	24 (41%)	14 (51%)
Heparina não fracionada (%)	35 (59%)	13 (49%)



## 5 DISCUSSÃO

O presente estudo não demonstrou benefícios da transfusão do plasma convalescente quanto aos desfechos de mortalidade, hospitalização, duração em dias de ventilação mecânica invasiva e nem diferença quanto à necessidade de pronação para os pacientes com Covid-19 quando comparado aos que receberam o tratamento padrão. Estes resultados são consistentes com as evidências relatadas na literatura até o momento de estudos randomizados com o uso do plasma convalescente para pacientes hospitalizados com Covid-19.

Diante de uma nova doença e da escassez de um tratamento específico para pacientes com Covid-19, muitos estudos têm buscado novas alternativas para tratar os pacientes em busca de melhora na condição clínica quanto aos aspectos de resposta imune, reforçando o uso da terapia com plasma convalescente em pacientes críticos.

A despeito da afirmativa acima, não há nenhuma pesquisa desenvolvida até o momento sobre o tema deste trabalho, relacionado a posição pronada e infusão do plasma. Ressalta-se que no grupo do plasma convalescente não houve piora quanto ao desfecho analisado e nem que o mesmo contribuiu para piora clínica durante o tratamento.

Neste estudo, o tratamento com o plasma convalescente foi iniciado pelo menos 10 dias após início dos sintomas e não se pode afirmar se o tratamento tivesse sido implementado de forma mais precoce teria contribuído para melhores desfechos das análises propostas. Alguns estudos observaram que a administração do plasma convalescente pode ter sido tardia nos pacientes hospitalizados (DE SANTIS *et al.*, 2022; LIBSTER *et al.*, 2021) e/ou utilizado baixos títulos de anticorpos (FOCOSI *et al.*, 2022). Adicionalmente a esta afirmativa, a comunidade científica também optou por uma outra alternativa de anticorpos para o tratamento da Covid-19, como os anticorpos monoclonais que são sintetizados em laboratório. O tocilizumabe é um exemplo deste anticorpo utilizado durante a pandemia, e é caracterizado como um potente anti-inflamatório específico que otimiza a resposta do sistema imunológico frente à doença (KOÇAK TUFAN *et al.*, 2021).

Nossos resultados não excluem a possibilidade de pequenas melhorias no grupo intervenção, mesmo que não significativas, quanto a alguns fatores: taxa de óbito ligeiramente reduzida, menor tempo de internação em UTI, menor necessidade de suporte ventilatório no 15º dia de internação e maior taxa de extubação, entretanto,

destaca-se que a melhora clínica é o marco principal e deve ser considerada como um fator relevante. Embora não fosse esperado, no grupo que recebeu o plasma convalescente houve uma maior incidência de pacientes com necessidade de pronação.

Todos os pacientes incluídos neste estudo apresentaram insuficiência respiratória, moderada a grave, resultante da pneumonia viral, e a maioria estava em tratamento com ventilação mecânica invasiva. Mais de um terço dos pacientes foram submetidos à terapia de substituição renal (hemodiálise). Essas características enfatizam a extrema gravidade dos pacientes acometidos pela Covid-19 nesta amostra.

Ainda que não fosse o objetivo deste trabalho, e não tenha sido encontrada diferença significativa quanto aos achados de necessidade de terapia renal substitutiva e uso do plasma convalescente, levantou-se um eventual efeito protetor a este órgão pela infusão do plasma, pois o grupo transfundido evoluiu com uma menor necessidade de hemodiálise em relação ao grupo controle (22% versus 40%). Pacientes acometidos pela SARS-CoV-2 apresentam risco elevado de desenvolver LRA, principalmente quando associado à presença de comorbidades e maior índice de massa corporal. A mortalidade de pacientes com LRA e Covid-19 tratados com hemodiálise é muito elevada, podendo atingir níveis acima de 60%, como citado no estudo multicêntrico de Gupta *et al.* (2020), que avaliou 637 pacientes internados em UTI de 67 hospitais dos Estados Unidos da América (EUA) que necessitaram de terapia renal substitutiva, adicionalmente a altas taxas de dependência da hemodiálise após a alta hospitalar.

Em uma revisão sistemática (ESPINOSA *et al.*, 2020) de 39 estudos, que tiveram como objetivo descrever a prevalência de comorbidades e mortalidade em pacientes afetados por SARS-CoV-2, mostrou-se que as comorbidades estão associadas ao risco de pior desfecho e que a hipertensão arterial foi a comorbidade mais prevalente em 26% dos casos, em seguida, diabetes em 17% dos casos. No estudo atual, a maioria dos pacientes apresentavam condições pré-existentes, nas quais a hipertensão arterial (62%) e diabetes (44%) foram os casos mais prevalentes da amostra total e com uma maior incidência quando comparados aos recentes estudos.

Além das doenças crônicas, a obesidade está relacionada com desfechos graves nos pacientes acometidos por Covid-19. Kalligeros *et al.* (2020) exploraram a associação da obesidade com mortalidade em uma coorte de 103 pacientes hospitalizados com Covid-19 e teve como achado relevante a prevalência de 47,5% de pacientes obesos entre os pacientes hospitalizados, 56,8% dessa amostra necessitaram de internação em UTI e 65,5% fizeram uso de VMI, sendo que os casos de obesidade

grave ( $\text{IMC} \geq 35 \text{ kg/m}^2$ ) foram compatíveis com o aumento do risco desses índices. Os dados do estudo atual são consistentes com as informações supracitadas, onde a mediana do IMC foi acima de  $30 \text{ kg/m}^2$ , o que pode estar relacionado a alta taxa de uso de ventilação mecânica invasiva em ambos os grupos.

Libster *et al.* (2021) demonstraram que a administração do plasma convalescente com altos títulos de anticorpos logo após a infecção é mais eficaz, enquanto os pacientes que receberam a infusão de plasma convalescente contra SARS-CoV-2 no curso final da doença não demonstrou benefícios relevantes. Em seu estudo, o plasma foi utilizado dentro das primeiras 72 horas após o início de sintomas e foi observado um risco reduzido de progressão para doença respiratória grave em 48% dos casos. No presente estudo, um ponto relevante é que os pacientes também foram transfundidos nas primeiras 72 horas após inclusão do participante, embora o grupo que recebeu o plasma convalescente tenha tido desfechos semelhantes ao grupo de tratamento suporte. Os pesquisadores do *Recovery Collaborative Group* (2021) que avaliaram a eficácia da terapia com plasma convalescente em pacientes internados com Covid-19 após 28 dias da randomização também não encontraram diferenças quanto a taxa de mortalidade, necessidade de ventilação mecânica e alta hospitalar.

No estudo piloto de Duan *et al.* (2020), 10 pacientes receberam a transfusão de 200 mL de PC e foi observado melhora quanto aos sintomas clínicos, incremento da saturação da oxi-hemoglobina ao longo de 3 dias, redução das lesões pulmonares, melhora da função pulmonar e rápida neutralização da disseminação do vírus, além do tratamento suporte e antivirais instituídos. Desta forma, no presente estudo esperava-se que no grupo transfundido ocorresse uma recuperação superior da função pulmonar em relação ao grupo não transfundido quanto aos achados de tempo de ventilação mecânica e necessidade de pronação visto ação do plasma nas lesões pulmonares por melhora da defesa imune e alívio da inflamação por resposta dos anticorpos recebidos durante a transfusão.

Em uma revisão sistemática (PRASAD *et al.*, 2021) que analisou a eficácia e segurança do uso do plasma convalescente em pacientes com Covid-19, foi demonstrado efeito inconclusivo do uso do plasma quanto a necessidade de ventilação mecânica invasiva em três estudos, em contrapartida, quatro estudos de coorte sugeriram uma redução na necessidade de ventilação nos pacientes que receberam o plasma convalescente. No presente estudo, houve uma taxa maior de extubação (70,8%

versus 54%) no grupo que recebeu a transfusão do plasma, embora o tempo de ventilação mecânica tenha sido ligeiramente maior ( $p = 0,75$ ).

O tipo sanguíneo ABO tem sido associado a diferentes desfechos em algumas doenças infecciosas, e estudos anteriores mostraram que o grupo A está relacionado ao aumento do risco de doenças respiratórias agudas (REILLY *et al.*, 2014). Garibaldi *et al.* (2021) apontaram em seu estudo que o grupo sanguíneo O foi o menos exposto à infecção por Covid-19 quando comparados aos indivíduos não pertencentes do grupo O, e o grupo A o mais propenso a desenvolver infecção por Covid-19.

É importante destacar que o estudo atual buscou controle rigoroso quanto ao risco de sobrecarga volêmica, através da análise do balanço hídrico diário e acumulado no momento das infusões do plasma convalescente, além de discussão com a equipe médica atuante no setor de internação acerca dessa condição. Dos 27 pacientes do grupo intervenção, não houve nenhum caso de lesão pulmonar aguda relacionada à transfusão (*transfusion-related acute lung injury* - TRALI), sendo que 4 pacientes da amostra total receberam apenas 2 das 3 transfusões propostas visto risco de sobrecarga circulatória.

Uma recente publicação de Estcourt *et al.* (2022), elaborada pelo grupo *American Association of Blood*, com objetivo de desenvolver diretrizes de prática clínica para o uso do plasma convalescente na Covid-19 recomendou o seu fornecimento para pacientes imunossuprimidos ou aqueles que não possuem anticorpos contra SARS-CoV-2, e que ainda o seu uso deve ser implementado em pacientes ambulatoriais com alto risco de progressão da doença. Entretanto, foi desaconselhado a sua utilização em pacientes hospitalizados que não tenham evoluído com a forma grave da doença.

As principais estratégias recomendadas pelos *guidelines* para garantir a ventilação pulmonar protetora foram seguidas nos pacientes acometidos com SDRA grave em nossos centros, dentre essas estratégias são: manutenção do volume corrente entre 6-8 mL/kg de peso predito, pressão de platô do sistema respiratório ( $p_{platô}$ ) < 30 cmH<sub>2</sub>O e *driving pressure* (DP) < 15cmH<sub>2</sub>O (NETTO *et al.*, 2021). Esses achados corroboram com os valores encontrados no estudo de Langer *et al.* (2021) que analisou as características clínicas de um subgrupo de 78 pacientes mecanicamente ventilados com Covid-19, onde a  $p_{platô}$  atingiu em média 25 cmH<sub>2</sub>O, DP 11 cmH<sub>2</sub>O e complacência estática de 43 mL/cmH<sub>2</sub>O. Foi demonstrado no estudo acima que a média de volume corrente (mL/peso predito) utilizado durante a ventilação desses pacientes foi de 7 mL/kg. Comparando ao presente estudo, foram encontrados valores

semelhantes ao estudo supracitado, onde a complacência estática foi ligeiramente menor em ambos os grupos, atingindo 27 a 36 mL/cmH<sub>2</sub>O (controle) e 26 a 37 mL/cmH<sub>2</sub>O (plasma), volume corrente variando de 4,5 a 8ml/kg (controle) e 5 a 8 mL/kg (plasma). Ademais, também foi observado valores próximos quanto a *driving pressure* (DP) variando de 11 a 13 cmH<sub>2</sub>O e pplatô de 20 a 26 cmH<sub>2</sub>O em ambos os grupos.

Analisando especificamente a DP, a manutenção das faixas adequadas neste estudo, pode estar relacionado diretamente com a taxa de mortalidade reduzida em ambos os grupos, embora não significativa. No estudo de Amato *et al.* (2015), que avaliou o desfecho das pressões inspiratórias em pacientes mecanicamente ventilados no manejo de insuficiência respiratória aguda, justifica que o ajuste de níveis de PEEP elevados de forma isolada podem elevar a DP e conseqüentemente o aumento da taxa de mortalidade, já os ajustes ventilatórios que visam em conjunto nivelar a DP e pplatô podem estar associadas a taxas reduzidas de mortalidade.

O grande número de pacientes acometidos pelo SARS-CoV-2 que evoluíram com insuficiência respiratória e necessidade de ventilação mecânica invasiva nos casos de SDRA grave, fez com que a implementação de terapias simples e eficazes como a posição prona fosse fundamental no tratamento por promover melhora da oxigenação e conseqüentemente aumento da sobrevivência quando instituída de forma precoce. Em um recente estudo retrospectivo multicêntrico, envolvendo uma coorte de 574 pacientes internados em sete hospitais brasileiros, Cunha *et al.* (2022) tinha como objetivo avaliar o impacto da pronação em pacientes com Covid-19 e identificar os fatores preditivos para mortalidade. A maioria dos pacientes (72%) teve melhora da oxigenação após a primeira sessão de pronação, resposta justificada pelo estudo através da associação da pontuação no SAPS III (65 pontos) com a relação PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>. Já a taxa de mortalidade foi elevada (69,3%) durante a permanência na UTI, sendo associada diretamente com idade, tempo até a primeira sessão de pronação, número de sessões, comprometimento pulmonar e imunossupressão. No presente estudo, embora a mortalidade não fosse um desfecho primário e não ter sido observado diferença entre os grupos, a maior parte dos pacientes alocados no grupo do plasma convalescente foram submetidos à posição prona (70,37%) quando comparados ao grupo controle (52,54%), podendo justificar uma associação direta para uma menor taxa de mortalidade neste grupo quando comparados ao grupo controle (22,2% versus 32,2%), além das discretas diferenças

entre o SAPS III (58 pontos versus 67 pontos), SOFA no dia 1 da admissão (5 versus 7) e necessidade de terapia renal substitutiva no grupo intervenção.

No estudo de Scaramuzzo *et al.* (2021) que avaliou a oxigenação após o posicionamento em decúbito ventral, retirada da ventilação mecânica e mortalidade dos pacientes com Covid-19, dos 470 pacientes participantes, 313 (66%) foram submetidos a posição prona, e apenas 191 pacientes foram candidatos para análise final. Desta amostra, o tempo médio de VMI foi de 18 dias para os grupos respondedores e não respondedores a manobra, achado semelhante ao presente estudo. Quanto à duração da manobra de pronação, foi necessária a permanência média em decúbito ventral por 16 horas, tempo mínimo recomendado pela literatura, já no presente estudo esse tempo foi discretamente maior, atingindo mediana de 18 horas em ambos os grupos.

Em um recente estudo de coorte (WEISS *et al.*, 2021), foi demonstrado que os pacientes submetidos à posição prona necessitaram, em média, de três vezes dessa intervenção (duas a seis vezes), sendo que 74% dos pacientes evoluíram para alta hospitalar. Tal relato foi semelhante ao presente estudo, em que a mediana de prona por paciente durante sua internação foi de no mínimo uma vez para o grupo controle (zero a dez vezes) e duas vezes para o grupo plasma (zero a nove vezes), além de alta hospitalar atingindo as taxas de 67,8% e 77,7% para os grupos controle e plasma, respectivamente.

Nos indivíduos com SARS-CoV-2 colocados em posição prona foi observado que a oxigenação (relação  $PaO_2/FiO_2$ ) melhorou, como esperado, mas não foram encontradas diferenças em relação ao incremento da relação  $PaO_2/FiO_2$  entre os grupos nem indicativo de piora para o grupo do plasma convalescente. No estudo de Scaramuzzo *et al.* (2021), o incremento médio da resposta da oxigenação após mudança para a posição prona foi de 49 mmHg, em nosso estudo obtivemos valores de resposta mais expressivos tanto no grupo controle quanto no grupo plasma, 65 mmHg e 55 mmHg, respectivamente. Os principais estudos que analisam a posição prona consideram como resposta positiva à pronação o incremento de 10 a 20 mmHg na  $PaO_2$  ou um aumento de 20 mmHg na relação  $PaO_2/FiO_2$  após a mudança do decúbito (OLIVEIRA *et al.*, 2017).

O presente estudo pretendia avaliar a resposta da relação  $PaO_2/FiO_2$  e necessidade de prona imediatamente após a infusão do plasma convalescente, entretanto, por se tratar de um estudo retrospectivo, após a análise desses parâmetros verificou-se que não havia disponível gasometria arterial seriadas para o cálculo da

relação  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  após o recebimento do plasma. Além disso, os pacientes apresentavam heterogeneidade de suas condições clínicas em relação ao grau de hipoxemia e necessidade ou não da pronação no momento da transfusão, não sendo possível realizar essa análise.

Neste estudo, o início da manobra de prona em ambos os grupos foi em torno de dois dias e meio desde a admissão hospitalar, achado positivo quando comparado ao estudo multicêntrico (MATHEWS *et al.*, 2021), que analisou 2.338 pacientes com SARS-CoV-2 e pontuou que o risco de morte foi menor nos pacientes pronados de forma precoce nos dois primeiros dias de admissão na UTI. Tal achado corrobora com o estudo Guérin *et al.* (2013) do Grupo PROSEVA, que destaca o aumento da sobrevida em pacientes com hipoxemia grave que evoluem com SDRA pronados precocemente.

A despeito de uma pandemia causada por um novo vírus, a terapia do plasma convalescente é uma forma de tratamento atraente pela sua disponibilidade e baixo custo, mas até o momento suas evidências para avaliar a sua aplicação foram insuficientes para demonstrar a sua eficácia.

## 6 CONSIDERAÇÕES FINAIS E CONCLUSÃO

O estudo apresentou algumas limitações, como aquelas inerentes a um estudo retrospectivo. Também não foi possível encontrar todos os dados no prontuário eletrônico para análise e realizar a comparação proposta inicialmente. Desta forma, a falta de dados relacionados à função pulmonar, além da indisponibilidade de exames de imagem seriados após a infusão do plasma podem ter comprometido a inferência da eficácia do plasma no quesito pronação e alteração da mecânica ventilatória, embora os ajustes ventilatórios da equipe tenham sido conduzidos de forma assertiva.

Por fim, por se tratar de um estudo retrospectivo para uma avaliação adicional de alguns quesitos de um estudo já publicado, não foi possível calcular o número amostral para atingir a confiabilidade dos resultados, podendo tratar-se de uma assimetria de amostra com baixo número amostral, não sendo sensível para algumas das variáveis analisadas e talvez insuficiente para permitir conclusões mais robustas às diferenças observadas.

Em conclusão, o presente estudo não demonstrou benefício clínico significativo nos pacientes acometidos pela Covid-19 que receberam o plasma convalescente quanto ao desfecho de interrupção da ventilação mecânica invasiva, necessidade de utilização da manobra de pronação e redução da mortalidade.



## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Amato, M. B.P.; Meade, M. O.; Slutsky, A. S.; Brochard, L.; Costa, E. L. V.; Schoenfeld, D. A.; Stewart, T. E.; Briel, M.; Talmor, D.; Mercat, A.; Richard, J. C. M.; Carvalho, C. R. R.; Brower, R. G. **Driving Pressure and Survival in the Acute Respiratory Distress Syndrome.** *N engl j med* 372;8 nejm.org February 19, 2015.

Brown, B. L.; McCullough, J. **Treatment for emerging viruses: Convalescent plasma and COVID-19.** *Transfus Apher Sci.* 2020 Jun; 59(3):102790. doi: 10.1016/j.transci.2020.102790. Epub 2020 Apr 20. PMID: 32345485; PMCID: PMC7194745.

Chua, E. X.; Zahir, S. M. I. S. M.; Ng, K. T.; Teoh, W. Y.; Hasan, M. S.; Ruslan, S. R. B.; Abosamak, M. F. **Effect of prone versus supine position in COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis.** *J Clin Anesth.* 2021 Nov;74:110406. doi: 10.1016/j.jclinane.2021.110406. Epub 2021 Jun 22. PMID: 34182261; PMCID: PMC8216875.

Cucinotta, D.; Vanelli, M. **WHO Declares COVID-19 a Pandemic.** *Acta Biomed.* 2020 Mar 19;91(1):157-160. doi: 10.23750/abm.v91i1.9397. PMID: 32191675; PMCID: PMC7569573.

Cunha, M. C. A.; Schardong, J.; Righi, N. C.; Lunardi, A. C.; Sant'Anna, G. N.; *et al.* **Impacto da pronação em pacientes com COVID-19 e SDRA em ventilação mecânica invasiva: estudo de coorte multicêntrico.** *J Bras Pneumol.* 2022;48(2):e20210374.

Duan, K.; Liu, B.; Li, C.; Zhang, H.; Yu, T.; Qu, J.; Zhou, M.; Chen, L.; Shengli, M.; *et al.* **Effectiveness of convalescent plasma therapy in severe COVID-19 patients.** *PNAS.* April 28, 2020, vol. 117.

De Santis, G. C.; Oliveira, L. C.; Garibaldi, P. M. M.; Almado, C. E. L.; Croda, J.; Arcanjo, G. G. A.; Oliveira, É. A. F. *et al.* **High-Dose Convalescent Plasma for Treatment of Severe COVID-19.** *Emerg Infect Dis.* 2022 Mar;28(3):548-555. doi: 10.3201/eid2803.212299. Epub 2022 Jan 26. PMID: 35081022; PMCID: PMC8888205.

Ealey, K.N.; Phillips, J.; Sung, H. K. **COVID-19 and obesity: fighting two pandemics with intermittent fasting.** *Trends Endocrinol Metab.* 2021 Sep;32(9):706-720. doi: 10.1016/j.tem.2021.06.004. Epub 2021 Jun 25. PMID: 34275726; PMCID: PMC8226104.

El-Shabasy, R. M.; Nayel, M. A.; Taher, M. M.; Abdelmonem, R.; Shoueir, K. R.; Kenawy, E. R. **Three waves changes, new variant strains, and vaccination effect against COVID-19 pandemic.** *Int J Biol Macromol.* 2022 Apr 15;204:161-168. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2022.01.118. Epub 2022 Jan 22. PMID: 35074332; PMCID: PMC8782737.

Espinosa, O. A.; Zanetti, A. S.; Antunes, E. F.; Longhi, F. G.; Matos, T. A.; Battaglini, P. F. **Prevalence of comorbidities in patients and mortality cases affected by SARS-CoV2: a systematic review and meta-analysis.** Rev Inst Med Trop São Paulo. 2020;62:e43.

Estcourt, L.J.; Cohn, C. S.; Pagano, M. B.; Iannizzi, C.; Kreuzberger, N.; Skoetz, N.; Allen, E.S.; Bloch, E. M.; Beaudoin, G.; Casadevall, A.; Devine, D. V.; Foroutan, F.; Gniadek, T. J.; Goel, R.; Gorlin, J.; Grossman, B. J.; Joyner, M. J.; Metcalf, R. A.; Raval, J. S.; Rice, T. W.; Shaz, B. H.; Vassallo, R. R.; Winters, J. L.; Tobian, A. A. R. **Clinical Practice Guidelines From the Association for the Advancement of Blood and Biotherapies (AABB): COVID-19 Convalescent Plasma.** Ann Intern Med. 2022 Aug 16. doi: 10.7326/M22-1079. Epub ahead of print. PMID: 35969859.

Fan, E.; Brodie, D.; Slutsky, A. S. **Acute Respiratory Distress Syndrome: Advances in Diagnosis and Treatment.** JAMA. 2018 Feb 20;319(7):698-710. doi: 10.1001/jama.2017.21907. PMID: 29466596.

Ferguson, N. D.; Fan, E.; Camporota, L.; Antonelli, M.; Anzueto, A.; Beale, R.; Brochard, L.; Brower, R.; *et al.* **The Berlin definition of ARDS: an expanded rationale, justification, and supplementary material.** Intensive Care Med. 2012 Oct;38(10):1573-82. doi: 10.1007/s00134-012-2682-1. Epub 2012 Aug 25. Erratum in: Intensive Care Med. 2012 Oct;38(10):1731-2. PMID: 22926653.

Ferreira, L. L. G.; Andricopulo, A. D. **Medicamentos e tratamentos para a Covid-19.** Estudos avançados 34 (100), 2020.

Fioretto, J. R.; Carvalho, W. B. **Temporal evolution of acute respiratory distress syndrome definitions.** J Pediatr (Rio J). 2013;89(6):523–530.

Focosi, D.; Franchini, M.; Joyner, M. J.; Casadevall, A. **Are convalescent plasma stocks collected during former COVID-19 waves still effective against current SARS-CoV-2 variants?** Vox Sang. 2022 May;117(5):641-646. doi: 10.1111/vox.13239. Epub 2022 Jan 12. PMID: 35023163.

Gao, Y. D.; Ding, M.; Dong, X.; Zhang, J. J.; Kursat Azkur, A.; Azkur, D.; Gan, H.; Sun, Y. L.; Fu, W.; *et al.* **Risk factors for severe and critically ill COVID-19 patients: A review.** Allergy. 2021 Feb;76(2):428-455. doi: 10.1111/all.14657. Epub 2020 Dec 4. PMID: 33185910.

Garibaldi, P. M. M.; Oliveira, L. C.; da Fonseca B. A.; Auxiliadora-Martins, M.; Miranda, C. H.; Almado, C. E. L.; Langhi, D. M.; Gilio, R. N.; Palma, L. C.; Gomes, B. B. M.; Bottura, C.; Barrientto, L. C.; Donadel, C. D.; Calado, R.T.; De Santis, G. C. **Histo-blood group A is a risk factor for severe COVID-19.** Transfus Med. 2022 Jun;32(3):248-251. doi: 10.1111/tme.12796. Epub 2021 Jun 3. PMID: 34085363; PMCID: PMC8242674.

Gattinoni, L.; Coppola, S.; Cressoni, M.; *et al.*: **COVID-19 does not lead to a “typical” acute respiratory distress syndrome.** Am J Respir Crit Care Med 2020; 201:1299–1300.

Gómez-Mesa, J. E.; Galindo-Coral, S.; Montes, M. C.; Muñoz Martin, A. J. **Thrombosis and Coagulopathy in COVID-19**. *Curr Probl Cardiol*. 2021 Mar;46(3):100742. doi: 10.1016/j.cpcardiol.2020.100742. Epub 2020 Nov 2. PMID: 33243440; PMCID: PMC7605852.

Guérin, C.; Reignier, J.; Richard, J.C.; *et al.* **PROSEVA Study Group: Prone positioning in severe acute respiratory distress syndrome**. *N Engl J Med* 2013; 368:2159–2168.

Gupta, S.; Coca, S. G.; Chan, L.; Melamed, M. L.; Brenner, S. K.; Hayek, S. S.; Sutherland, A.; Puri, S.; Srivastava, A.; Leonberg-Yoo, A.; Shehata, A. M.; Flythe, J. E.; Rashidi, A.; Schenck, E. J.; Goyal, N.; Hedayati, S. S.; *et al.* **STOP-COVID Investigators. AKI Treated with Renal Replacement Therapy in Critically Ill Patients with COVID-19**. *J Am Soc Nephrol*. 2021 Jan;32(1):161-176. doi: 10.1681/ASN.2020060897. Epub 2020 Oct 16. PMID: 33067383; PMCID: PMC7894677

Han, X.; Ye, Q. **Kidney involvement in COVID-19 and its treatments**. *J Med Virol*. 2021 Mar;93(3):1387-1395. doi: 10.1002/jmv.26653. Epub 2020 Nov 22. PMID: 33150973.

Haq, A.; Patil, S.; Parcells, A. L.; Chamberlain, R. S. **The Simplified Acute Physiology Score III Is Superior to the Simplified Acute Physiology Score II and Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II in Predicting Surgical and ICU Mortality in the "Oldest Old"**. *Curr Gerontol Geriatr Res*. 2014;2014:934852. doi: 10.1155/2014/934852. Epub 2014 Feb 17. PMID: 24696680; PMCID: PMC3948612.

Hassanein, M.; Radhakrishnan, Y.; Sedor, J.; Vachharajani, T.; Vachharajani, V. T.; Augustine, J.; Demirjian, S.; Thomas, G. **COVID-19 and the kidney**. *Cleve Clin J Med*. 2020 Oct 1;87(10):619-631. doi: 10.3949/ccjm.87a.20072. PMID: 33004323.

Hung, I. F.; To, K. K.; Lee, C. K.; Lee, K.L.; Chan, K.; Yan, W. W.; Liu, R.; Watt, C. L.; Chan, W. M.; Lai, K. Y.; Koo, C. K.; Buckley, T.; Chow, F. L.; Wong, K. K.; Chan, H.S.; Ching, C. K.; Tang, B. S.; Lau, C. C.; Li, I.W.; Liu, S. H.; Chan, K. H.; Lin, C.K.; Yuen, K. Y. **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.

Kallet, R. H. **A Comprehensive Review of Prone Position in ARDS**. *Respir Care*. 2015, Nov;60(11):1660-87. doi: 10.4187/respcare.04271. PMID: 26493592.

Kalligeros, M.; Shehadeh, F.; Mylona, E. K.; Benitez, G.; Beckwith, C. G.; Chan, P. A.; & Mylonakis, E. **Association of Obesity with Disease Severity Among Patients with Coronavirus Disease 2019**. *Obesity (Silver Spring)*. 2020 Jul;28(7):1200-204.

Kharat, A.; Simon, M.; Guérin, C. **Prone position in COVID 19-associated acute respiratory failure**. *Curr Opin Crit Care*. 2022 Feb 1;28(1):57-65. doi: 10.1097/MCC.0000000000000900. PMID: 34750322; PMCID: PMC8711313.

Koçak Tufan, Z.; Kayaaslan, B.; Mer, M. **COVID-19 and Sepsis**. Turk J Med Sci. 2021 Dec 17;51(SI-1):3301-3311. doi: 10.3906/sag-2108-239. PMID: 34590796; PMCID: PMC8771020.

Lambden, S.; Laterre, P. F.; Levy, M. M.; Francois, B. **The SOFA score-development, utility and challenges of accurate assessment in clinical trials**. Crit Care. 2019 Nov 27;23(1):374. doi: 10.1186/s13054-019-2663-7. PMID: 31775846; PMCID: PMC6880479.

Langer, T.; Brioni, M.; Guzzardella, A.; Carlesso, E.; Cabrini, L.; Castelli, G.; *et al.* **Prone position in intubated, mechanically ventilated patients with COVID-19: a multi-centric study of more than 1000 patients**. Crit Care. 2021;25(1):128.

Legrand, M.; Bell, S.; Forni, L.; Joannidis, M.; Koyner, J.L.; Liu, K.; Cantaluppi, V. **Pathophysiology of COVID-19-associated acute kidney injury**. Nat Rev Nephrol. 2021 Nov;17(11):751-764. doi: 10.1038/s41581-021-00452-0. Epub 2021 Jul 5. PMID: 34226718; PMCID: PMC8256398.

Lemos, A. C. B.; Santo, D. A. E.; Salvetti, M. C.; Giliob, R. N.; Agra, L. B.; Filho, A. P.; Miranda, C. H. **Therapeutic versus prophylactic anticoagulation for severe COVID-19: A randomized phase II clinical trial (HESACOVID)**. Thrombosis research 196 (2020) 359–366.

Libster, R.; Pérez, M. G.; Wappner, D.; *et al*; Fundación INFANT–COVID-19 Group. **Early high-titer plasma therapy to prevent severe COVID-19 in older adults**. *N Engl J Med*. 2021;384(7):610-618.

Mahamat-Saleh, Y.; Fiolet, T.; Rebeaud, M. E.; Mulot, M.; Guihur, A.; El Fatouhi, D.; Laouali, N.; Peiffer-Smadja, N.; Aune, D.; Severi, G. **Diabetes, hypertension, body mass index, smoking and COVID-19-related mortality: a systematic review and meta-analysis of observational studies**. BMJ Open. 2021 Oct 25;11(10):e052777. doi: 10.1136/bmjopen-2021-052777. PMID: 34697120; PMCID: PMC8557249.

Mathews, K. S.; Soh, H.; Shaefi, S.; Wang, W.; Bose, S.; Coca, S.; *et al.* **Prone Positioning and Survival in Mechanically Ventilated Patients With Coronavirus Disease 2019-Related Respiratory Failure**. Crit Care Med. 2021 July 01; 49(7): 1026–1037.

Ministério da Saúde/SAPS – Protocolo de manejo clínico do coronavírus (Covid-19) na atenção primária à saúde - nona versão (2020).

Citado em 29/04/2022. Disponível em: <https://docs.bvsalud.org/biblioref/2020/05/1095920/20200504-protocolomanejo-ver09.pdf>.

Moreno, R. P.; Metnitz, P. G.; Almeida, E.; Jordan, B.; Bauer, P.; Campos, R. A.; Iapichino, G.; Edbrooke, D.; Capuzzo, M.; Le Gall, J. R.; SAPS 3 Investigators. **SAPS 3--From evaluation of the patient to evaluation of the intensive care unit. Part 2: Development of a prognostic model for hospital mortality at ICU admission**. Intensive Care Med. 2005 Oct;31(10):1345-55. doi: 10.1007/s00134-005-2763-5. Epub 2005 Aug 17. Erratum in: Intensive Care Med. 2006 May;32(5):796. PMID: 16132892; PMCID: PMC1315315.

Vincent, J. L.; Moreno, R.; Takala, J. et al. **The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine.** *Intensive Care Med.* 1996;22(7):707–710.

Nardelli, L. M.; Garcia, C. S. N. B.; Pássaro, C. P.; Rocco, P. R. M. **Entendendo os mecanismos determinantes da lesão pulmonar induzida pela ventilação mecânica.** *Revista Brasileira de Terapia Intensiva.* Vol. 19 Nº 4, Outubro-Dezembro, 2007.

Nascimento, I. J. B.; Pinto, L. R.; Fernandes, V. A.; Romero, I. M.; Oliveira, J. A. Q.; Marcolino, M. S.; Leite, M. F. **Clinical characteristics and outcomes among Brazilian patients with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection: an observational retrospective study.** *São Paulo Med J.* 2020; 138(6):490-7.

Netto, C. B.; Reboredo, M. M.; Vieira, R. S.; Fonseca, L. M. C.; Carvalho, E. V.; Holanda, M. A.; Pinheir, B. V. **Ventilação mecânica protetora em pacientes com fator de risco para SDR: estudo de coorte prospectiva.** *J Bras Pneumol.* 2021;47(1):e20200360.

Núñez-Gil, I. J.; Estrada, V.; Fernández-Pérez, C., Fernández-Rozas, I.; Martín-Sánchez, F. J.; Macaya, C. **The COVID-19 curve, health system overload, and mortality.** *Emergencias.* 2020 Ago;32(4):293-295. English, Spanish. PMID: 32692012.

Oliveira, V. M.; Piekala, D. M.; Deponti, G.N.; Batista, D. C. R.; Minossi, S. D.; Chisté, M.; *et al.* **Checklist da prona segura: construção e implementação de uma ferramenta para realização da manobra de prona.** *Rev Bras Ter Intensiva.* 2017;29(2):131-141.

Painel Coronavírus. Citado em 28/08/2022. Disponível em: <https://covid.saude.gov.br/>

Parasher, A. **COVID-19: Current understanding of its Pathophysiology, Clinical presentation and Treatment.** *Postgrad Med J.* 2021 May;97(1147):312-320. doi: 10.1136/postgradmedj-2020-138577. Epub 2020 Sep 25. PMID: 32978337.

Prasad, M.; Seth, T.; Elavarasi, A. **Efficacy and Safety of Convalescent Plasma for COVID-19: A Systematic Review and Meta-analysis.** *Indian J Hematol Blood Transfus.* 2021 Jul;37(3):347-365. doi: 10.1007/s12288-021-01417-w. Epub 2021 Mar 16. PMID: 33746378; PMCID: PMC7961318.

Ranzani, O. T.; Bastos, L. S. L.; Gelli, J. G. M.; Marchesi, J. F.; Baião, F.; Hamacher, S.; Bozza, F. A. **Characterisation of the first 250000 hospital admissions for COVID-19 in Brazil: a retrospective analysis of nationwide data.** *Lancet Respir Med* 2021.

RECOVERY Collaborative Group, Horby, P.; Lim, W. S.; Emberson, J. R.; Mafham, M.; Bell, J. L.; Linsell, L.; Staplin, N.; Brightling, C.; Ustianowski, A.; *et al.* **Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19.** *N Engl J Med.* 2021 Feb 25;384(8):693-704. doi: 10.1056/NEJMoa2021436. Epub 2020 Jul 17. PMID: 32678530; PMCID: PMC7383595.

RECOVERY Collaborative Group. **Convalescent plasma in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised controlled, open-label, platform trial.** *Lancet*. 2021 May 29;397(10289):2049-2059. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00897-7. Epub 2021 May 14. PMID: 34000257; PMCID: PMC8121538.

Reilly, J. P.; Meyer, N. J.; Shashaty, M. G. S.; Feng, R.; Lanke, P. N.; Gallop, R.; Kaplan, S.; Herlim, M.; Oz, N. L.; Hiciano, I.; Campbell, A.; Holena, D. N.; Reilly, M. P.; Christie, J. D. **ABO blood type A is associated with increased risk of ARDS in whites following both major trauma and severe sepsis.** *Chest*. 2014 Apr;145(4):753-761. doi: 10.1378/chest.13-1962. PMID: 24385226; PMCID: PMC3971970.

Robbins, J. B.; Schneerson, R.; Szu, S.C. **Perspective: hypothesis: serum IgG antibody is sufficient to confer protection against infectious diseases by inactivating the inoculum.** *J Infect Dis*. 1995 Jun;171(6):1387-98.

Salian, V. S.; Wright, J. A.; Vedell, P. T.; Nair, S.; Li, C.; Kandimalla, M.; Tang, X.; Carmona Porquera, E. M.; Kalari, K. R.; Kandimalla, K. K. **COVID-19 Transmission, Current Treatment, and Future Therapeutic Strategies.** *Mol Pharm*. 2021 Mar 1;18(3):754-771. doi: 10.1021/acs.molpharmaceut.0c00608. Epub 2021 Jan 19. PMID: 33464914; PMCID: PMC7839412.

Scaramuzza, G.; Gamberini, L.; Tonetti, T.; Zani, G.; Ottaviani, I.; Mazzoli, C. A.; *et al.* **Sustained oxygenation improvement after first prone positioning is associated with liberation from mechanical ventilation and mortality in critically ill COVID-19 patients: a cohort study.** *Intensive Care*. 2021;11(1):63.

Sharma, A.; Ahmad Farouk, I.; Lal, S. K. **COVID-19: A Review on the Novel Coronavirus Disease Evolution, Transmission, Detection, Control and Prevention.** *Viruses*. 2021 Jan 29;13(2):202. doi: 10.3390/v13020202. PMID: 33572857; PMCID: PMC7911532.

Shen, C.; Wang, Z.; Zhao, F.; Yang, Y.; Li, J.; Yuan, J.; Wang, F.; Li, D.; Yang, M.; Xing, L.; Wei, J.; Xiao, H.; Yang, Y.; Qu, J.; Qing, L.; Chen, L.; Xu, Z.; Peng, L.; Li, Y.; Zheng, H.; Chen, F.; Huang, K.; Jiang, Y.; Liu, D.; Zhang, Z.; Liu, Y.; Liu, L. **Treatment of 5 critically ill patients with covid-19 with convalescent plasma.** *JAMA*. Doi 10.1001/jama.2020.4783. Published online March 27, 2020.

Sule, W. F.; Oluwayelu, D. O. **Real-time RT-PCR for COVID-19 diagnosis: challenges and prospects.** *Pan Afr Med J*. 2020 Jul 21;35(Suppl 2):121. doi: 10.11604/pamj.suppl.2020.35.24258. PMID: 33282076; PMCID: PMC7687508.

Terra, P. O. C.; Donadel, C. D.; Oliveira, L. C.; Meneguetti, M. G.; Martins, M. M.; Calado, R. T.; De Santis, G. C. **Neutrophil-to-lymphocyte ratio and D-dimer are biomarkers of death risk in severe COVID-19: A retrospective observational study.** *Health Sci Rep*. 2022 Feb 9;5(2):e514. doi: 10.1002/hsr2.514. PMID: 35155834; PMCID: PMC8827272.

Thakur, V.; Bhola, S.; Thakur, P.; Patel, S. K. S.; Kulshrestha, S.; Ratho, R. K.; Kumar, P. **Waves and variants of SARS-CoV-2: understanding the causes and effect of the COVID-19 catastrophe.** *Infection*. 2022 Apr;50(2):309-325. doi: 10.1007/s15010-

021-01734-2. Epub 2021 Dec 16. Erratum in: *Infection*. 2022 Jan 14;: PMID: 34914036; PMCID: PMC8675301.

Tobin, M. J. **Basing Respiratory Management of COVID-19 on Physiological Principles.** *Am J Respir Crit Care Med*. 2020 Jun 1;201(11):1319-1320. doi: 10.1164/rccm.202004-1076ED. PMID: 32281885; PMCID: PMC7258630.

Tomazini, B. M.; Maia, I. S.; Bueno, F. R.; Silva, M. V. A. O.; Baldassare, F. P.; Costa, E. L. V.; Moura, R. A. B.; Honorato, M. O. Costa, A. N.; *et al.* **Investigadores da COALIZAÇÃO COVID-19 BRASIL III. Síndrome do desconforto respiratório agudo associada à COVID-19 tratada com DEXametasona (CoDEX): delineamento e justificativa de um estudo randomizado.** *Rev Bras Ter Intensiva*. 2020;32(3):354-362.

Tonetti, T.; Vasques, F.; Rapetti, F.; Maiolo, G.; Collino, F.; Romitti, F.; Camporota, L.; Cressoni, M.; Cadringer, P.; Quintel, M.; Gattinoni, L. **Driving pressure and mechanical power: new targets for VILI prevention.** *Ann Transl Med*. 2017 Jul;5(14):286. doi: 10.21037/atm.2017.07.08. PMID: 28828361; PMCID: PMC5537108.

Treskova-Schwarzbach, M.; Haas, L.; Reda, S.; Pilic, A.; Borodova, A.; Karimi, K.; Koch, J.; Nygren, T.; Scholz, S.; Schönfeld, V.; Vygen-Bonnet, S.; Wichmann, O.; Harder, T. **Pre-existing health conditions and severe COVID-19 outcomes: an umbrella review approach and meta-analysis of global evidence.** *BMC Med*. 2021 Aug 27;19(1):212. doi: 10.1186/s12916-021-02058-6. PMID: 34446016; PMCID: PMC8390115.

Xavier, A. R.; Silva, J. S.; Almeida, J. C. L. A.; Conceição, J. F. F.; Lacerda, G. S.; Kanaan, S. **COVID-19: manifestações clínicas e laboratoriais na infecção pelo novo coronavírus.** *J Bras Patol Med Lab*. 2020; 56: 1-9.

Wang, F.; Kream, R. M.; Stefano, G. B. **Long-Term Respiratory and Neurological Sequelae of COVID-19.** *Med Sci Monit*, 2020; 26: e928996.

Weiss, T.T.; Cerda, F., Scott, J. B.; Kaur, R.; Sungurlu, S.; Mirza, S.H.; Alolaiwat, A.A.; Kaur, R.; Augustynovich, A.E.; Li, J. **Prone positioning for patients intubated for severe acute respiratory distress syndrome (ARDS) secondary to COVID-19: a retrospective observational cohort study.** *British Journal of Anaesthesia*, 126 (1): 48e55 (2021).

World Health Organization Corononavirus Dashbord. Citado em 28/08/2022. Disponível em: <https://covid19.who.int/>

Zafer, M. M.; El-Mahallawy, H. A.; Ashour, H. M. **Severe COVID-19 and Sepsis: Immune Pathogenesis and Laboratory Markers.** *Microorganisms*. 2021 Jan 12;9(1):159. doi: 10.3390/microorganisms9010159. PMID: 33445583; PMCID: PMC7827860.

Zhou, F.; Yu, T.; Du, R.; Fan, G.; Liu, Y.; Liu, Z.; Xiang, J.; Wang, Y.; Song, B.; Gu, X.; Guan, L.; Wei, Y.; Li, H.; Wu, X.; Xu, J.; Tu, S.; Zhang, Y.; Chen, H.; Cao, B. **Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19**

**in Wuhan, China: a retrospective cohort study.** Lancet. 2020 Mar 28;395(10229):1054-1062. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3. Epub 2020 Mar 11. Erratum in: Lancet. 2020 Mar 28;395(10229):1038. Erratum in: Lancet. 2020 Mar 28;395(10229):1038. PMID: 32171076; PMCID: PMC7270627.



## ANEXOS

### ANEXO A – PROJETO DE PESQUISA QUE ORIGINOU O TRABALHO



UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO  
FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO  
DEPARTAMENTO DE IMAGEM, HEMATOLOGIA E  
ONCOLOGIA E DEPARTAMENTO DE CLÍNICA MÉDICA

#### PROJETO DE PESQUISA

**Uso de plasma de doador convalescente para tratar  
pacientes com infecção grave pelo SARS-CoV-2 (covid-19).**

#### **Pesquisadores envolvidos:**

Benedito Antônio Lopes da Fonseca  
Benedito de Pina Almeida Prado Jr.  
Dante Langhi Jr.  
Dimas Tadeu Covas  
Eugênia Maria Amorim Ubiali  
Gil Cunha De Santis  
Júlio Henrique Croda  
Rodrigo do Tocantins Calado De Saloma Rodrigues

#### **Instituições envolvidas:**

Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (sede)

Hospital das Clínicas da FMRP-USP

Fundação Hemocentro de Ribeirão Preto

Escola Paulista de Medicina da UNIFESP (São Paulo, SP)

Hospital Regional de Mato Grosso do Sul (Campo Grande, MS)

Hospital Universitário Maria Aparecida Pedrossian (Campo Grande, MS)

**Ribeirão Preto – 2020**

## Resumo

A pandemia pelo vírus SARS-CoV-2 afeta o mundo todo e agora atingiu o Brasil. Ainda se desconhecem a magnitude e as consequências da epidemia da covid-19 no país, mas há razões para preocupação e para iniciar ações que visam à minimização dos danos. Neste estudo, o que se pretende é avaliar o impacto da transfusão de plasma de convalescente da covid-19 em pacientes com quadro clínico grave dessa doença. O quadro clínico da infecção pelo SARS-CoV-2 é heterogêneo, com apresentação clínica leve e oligossintomática, ou mesmo assintomática, na maioria dos casos, mas uma parcela de pacientes apresenta evolução grave, com insuficiência respiratória, quadro responsável pela maioria das mortes.

Não há até o momento terapia específica para a covid-19, apesar das especulações acerca da possível eficácia de algumas drogas, como a hidroxicloroquina e o remdesivir, entre outras. Uma alternativa potencialmente promissora é a infusão de anticorpos pré-formados, oriundos de indivíduos convalescentes da covid-19. Essa forma de terapia, por meio da infusão de soro ou de plasma, é a única forma de conferir imunidade imediata, até que o próprio organismo afetado tenha tempo de montar a sua própria resposta imune (imunidade adaptativa), que, em regra, leva de alguns dias a algumas semanas, tempo relativamente longo em casos de infecção por microrganismo de maior virulência. Os primeiros relatos dessa modalidade de tratamento remontam há quase um século, para tratar doenças como a poliomielite, o sarampo, a caxumba e a influenza. Mais recentemente, em 2009 e 2010, foi usado soro de convalescente para tratar pacientes com quadro de grave de influenza pelo H1N1, em que se mostrou que o grupo de pacientes transfundidos (n= 20) apresentou menor taxa de mortalidade que a observada no grupo não transfundido (n= 73) (20.0% vs 54.8%; P = 0,01). Além disso, o grupo de pacientes transfundidos apresentou carga viral e níveis de citocinas inflamatórias (IL-6, TNF $\alpha$ ) nos dias 3, 5 e 7 significativamente inferiores aos observados no grupo de pacientes não transfundidos (P < 0,05).

A primeira epidemia pelo coronavírus (SARS-CoV), que também se originou na China, em 2002 e 2003, proporcionou informação a respeito da

factibilidade de usar plasma convalescente, em que se identificaram anticorpos neutralizantes do vírus. A segunda epidemia por coronavírus ocorreu no Oriente Médio, em 2012, e depois na Coreia do Sul. Em ambas as epidemias, a taxa de mortalidade foi muito alta (de até 30%, segundo a OMS), o que levou os pesquisadores dos países mais afetados a investigar a eficácia do uso de plasma de convalescentes. Oitenta pacientes com a síndrome respiratória aguda grave causada pelo coronavírus foram tratados com plasma convalescente, com desfecho clínico mais favorável nos pacientes transfundidos. O plasma foi obtido dos convalescentes a partir do sétimo dia da sua recuperação, a fim de que contivessem altos títulos de anticorpos. Metanálise recente sugeriu que a transfusão de plasma convalescente reduziu a mortalidade nos grupos de pacientes com síndrome respiratória aguda grave de causa viral, por coronavírus e pelo vírus da influenza. Os autores identificaram 32 estudos, em sua maioria de baixa qualidade metodológica e com elevado risco de viés.

A hipótese com que se trabalha é de que transfusão de plasma de doador convalescente da covid-19 poderá resultar em evolução clínica mais favorável e aumentar a taxa de sobrevivência de indivíduos com acometimento grave pela doença. Para testar a hipótese, serão tratados com plasma convalescente 40 pacientes com a forma grave da covid-19, que terão seus desfechos comparados com grupo controle constituído de 80 pacientes com a mesma doença, com características e gravidade clínica semelhante. Cada paciente receberá uma dose aproximada de 10 mL/kg/dia de plasma convalescente (600 mL/dia para os adultos), por 3 dias consecutivos.

O objetivo principal é comparar a curva de sobrevivência entre os dois grupos até o dia 30 e, depois, até o dia 60 da randomização em grupo de pacientes com covid-19 tratados com plasma de convalescente dessa infecção com a observada em grupo de pacientes submetidos a tratamento convencional (de suporte). Os objetivos secundários mais importantes são avaliar nos dois grupos a carga viral, a influência da idade na taxa de sobrevivência e a ocorrência de eventuais reações adversas à transfusão de plasma.

### **Abstract**

The pandemic caused by the virus SARS-CoV-2 is spreading rapidly around the world, and now reached Brazil. However, its magnitude and consequences are still unknown in this country, but it is believed that there are reasons for concern, which should elicit measures to reduce its anticipated damage. In this study, the authors intend to evaluate the impact of convalescent plasma transfusion on patients with severe covid-19. The clinical picture of this disease is heterogeneous, with most patients with mild disease, even asymptomatic, however, a minority of patients present severe clinical picture, with shortness of breath, which causes most of the deaths.

So far, there is no established specific treatment for covid-19, despite speculations on the possible efficacy of a few drugs, such as chloroquine and remdesivir, among others. A promising alternative is the transfusion of pre-formed antibodies against the virus, obtained from individuals convalescent of covid-19. This therapy is the only one that provides immediate immunity, which could allow the organism the necessary time to mount an immune response against the aggressor (adaptive immunity), which usually requires a few days to a few weeks to be fully rigged, a relatively long time in case of a more virulent microorganism. The first reports of this treatment modality were published almost a century ago in which the objective was to control illnesses as poliomyelitis, measles, mumps, and influenza. More recently, in 2009 and 2010, convalescent plasma was used to treat patients with severe H1N1 influenza, in which it was shown that the group of transfused (n= 20) presented lower mortality rate than that in non-transfused group (n= 73) (20.0% vs 54.8%; P = 0,01). Furthermore, the group of transfused patients had reduced viral load and inflammatory cytokines (IL-6, TNF $\alpha$ ) on days 3, 5 and 7, inferior to that observed in the group of non-transfused patients (P < 0,05).

The first outbreak of coronavirus SARS-CoV-2, which also originated in China, in 2002/2003, provided information regarding the feasibility of using convalescent plasma, in which it was identified neutralizing antibodies against the virus. The second coronavirus outbreak took place in Middle East in 2012 and afterwards in South Korea. In both outbreaks mortality rates were



extremely high (up to 30%, according to WHO), which stimulated researchers from the affected countries to evaluate the efficacy of convalescent plasma. In one study, 80 patients with severe acute respiratory syndrome (SARS) caused by coronavirus were treated with plasma, with a more favourable outcome in transfused patients. Plasma from convalescent donor was harvested on the seventh day of recovery, a period sufficient to allow the production of high titres of antibodies. A recent meta-analysis suggested that transfusion of convalescent reduced mortality in patients with SARS caused by coronavirus influenza. The authors identified 32 publications, most of them of low methodological quality and high risk of bias.

The hypothesis is that transfusion of convalescent plasma of covid-19 could improve clinical outcomes and increase survival rate in patients with severe disease. To test this hypothesis, 40 patients will be treated with convalescent plasma, whose outcomes will be compared with those from a control group of 80 non-transfused patients with the same disease. Each patient is scheduled to receive a dose of 10 mL/kg/day of plasma (600 mL/day), for 3 consecutive days.

The main objective is to compare survival rates on day 60 of randomizations between the two groups of patients with covid-19, transfused and non-transfused. The most important secondary objectives were to evaluate of viral load in both groups, the influence of age on outcomes and the type and frequency of adverse reaction to plasma transfusion.

## Introdução

No início de dezembro de 2019 foi identificada em Wuhan, capital da província de Hubei (China), um tipo de pneumonia causada por um coronavírus  $\beta$ , cujo material genético é constituído por fita simples de RNA. A partir de então, houve propagação do vírus para outras províncias da China, e daí para praticamente o mundo todo. A pandemia pelo novo coronavírus, ou SARS-CoV-2, declarada pela OMS em 11 de março deste ano, também atingiu o Brasil, em magnitude ainda não muito bem definida até o momento. No entanto, é de esperar uma situação grave para grande número de pessoas acometidas, seja como consequência direta da infecção, seja por comprometimento do sistema de saúde pública, que deverá ficar sobrecarregado. O estabelecimento de nova modalidade terapêutica para essa doença poderá reduzir a taxa de mortalidade e a permanência em hospital, assim beneficiando os diretamente os pacientes infectados e a sociedade em geral (Guo et al, 2020).

O quadro clínico da infecção pelo SARS-CoV-2 é heterogêneo, com apresentação clínica leve e oligossintomática, ou mesmo assintomática, na maioria dos casos, mas uma parcela de pacientes apresenta evolução grave, com insuficiência respiratória, quadro responsável pela maioria das mortes. O quadro clínico da covid-19 é semelhante ao descrito para síndrome respiratória pelo coronavírus do Oriente Médio (MERS, do inglês Middle East respiratory syndrome coronavirus) (Zumla et al, 2015; Fehr et al, 2017). Em estudo de avaliação das características clínicas de um grupo de 1.099 pacientes com a covid-19, em vários centros na China, observou-se que 41,9% dos diagnosticados com a doença eram do sexo feminino. Apenas 0,9% dos pacientes tinham menos de 15 anos de idade. A maioria dos indivíduos diagnosticados apresentava quadro clínico leve (926/1.099; 84,26%). Dos pacientes que requereram internação hospitalar, a maioria apresentou febre (88,7%), tosse seca (67,8%), fadiga (38,1%) e taquipneia (18,6%) como os sinais e sintomas mais prevalentes. Pequena percentagem de pacientes apresentou náusea e vômitos (5,0%) e diarreia (3,8%). À apresentação,

identificou-se linfopenia e plaquetopenia em 83,2% e 36,2% dos pacientes, respectivamente. A maioria tinha níveis elevados de proteína C reativa, mas sem grandes alterações das amino-transferases. Cinco por cento dos pacientes tiveram de ser internados em unidade de terapia intensiva e 2,3% precisaram de ventilação mecânica. O índice de mortalidade foi de 1,4%, essencialmente de insuficiência respiratória (Guan et al, 2020). Entretanto, acredita-se que o número de casos diagnosticados de covid-19 tenha sido grandemente subestimado (não apenas na China), pois presume-se que a maioria das pessoas acometidas teve quadro clínico muito leve, e por isso não procurou assistência médica, ou mesmo permaneceu assintomática. No Brasil, ainda é muito cedo para discernir as características da epidemia pelo SARS-CoV-2, que não necessariamente reproduzirá a experiência chinesa, ou a italiana, talvez também influenciada por características climáticas (Sun et al, 2020).

Não há até o momento terapia específica para a covid-19, apesar das especulações acerca da possível eficácia de algumas drogas, como a hidroxicloroquina e o remdesivir, entre outras (Lai et al, 2020). Uma alternativa potencialmente promissora é a infusão de anticorpos pré-formados, oriundos de indivíduos convalescentes da covid-19.

A administração de anticorpos pré-formados, por meio de soro ou de plasma, é a única forma de conferir imunidade imediata, até que o próprio organismo afetado tenha tempo de montar a sua própria resposta imune (imunidade adaptativa), que, em regra, leva de alguns dias a algumas semanas, tempo relativamente longo em casos de infecção por microrganismo de maior virulência. Acredita-se que a infusão de anticorpos seja mais eficaz para a profilaxia do que para o tratamento de doenças infecciosas, como, por exemplo, se verifica na raiva. No caso de tratamento de doença instalada, acredita-se que a administração de anticorpos deva ser feita tão cedo quanto possível, antes do aumento exponencial da carga viral (Robbins et al, 1995), e de ocorrerem lesões de órgãos graves ou irreversíveis. Essa é modalidade antiga de tratamento e de profilaxia de doenças infecciosas, iniciada antes do advento dos antibióticos. Os primeiros relatos dessa modalidade de tratamento remontam há quase um século, para tratar doenças como a poliomielite, o



sarampo, a caxumba e a influenza (Casadevall & Pirofski, 2020). Mais recentemente, em 2009 e 2010, foi usado soro de convalescente para tratar pacientes com quadro de grave de influenza pelo H1N1 (Hung et al, 2011). Os autores mostraram que o grupo de pacientes transfundidos (n= 20) apresentou menor taxa de mortalidade que a observada no grupo não transfundido (n= 73) (20.0% vs 54.8%; P = 0,01). Além disso, o grupo de pacientes transfundidos apresentou carga viral e níveis de citocinas inflamatórias (IL-6, TNF $\alpha$ ) nos dias 3, 5 e 7 significativamente inferiores aos observados no grupo de pacientes não transfundidos (P < 0,05). Um dos problemas do delineamento desse estudo foi o fato de não ter havido alocação aleatória dos pacientes, em que o grupo controle se constituiu de pacientes que não aceitaram a transfusão proposta. Outro exemplo de possível benefício obtido com a administração de anticorpos, nesse caso por meio da transfusão de sangue total, foi para o tratamento de pacientes com infecção grave pelo vírus ebola. O grupo transfundido (n= 43) teve menor taxa de mortalidade que o grupo não transfundido (n= 25) (27,9% x 44%; P < 0,01) (Sahr et al, 2017). No entanto, outros autores não relataram o mesmo benefício, nesse caso com a infusão de plasma convalescente (van Griensven et al, 2016).

A primeira epidemia pelo coronavírus SARS-CoV-2, que também se originou na China, em 2002 e 2003, proporcionou informação a respeito da factibilidade de usar plasma convalescente, em que se identificaram anticorpos neutralizantes do vírus (Zhang et al, 2005). A segunda epidemia por coronavírus ocorreu no Oriente Médio, em 2012, e depois na Coreia do Sul (Chafekar & Fielding, 2018; Memish et al, 2020). Em ambas as epidemias, a taxa de mortalidade foi muito alta (de até 30%, segundo a OMS), o que levou os pesquisadores dos países mais afetados a investigar a eficácia do uso de plasma de convalescentes. Cheng e colaboradores, em Hong Kong, trataram com plasma convalescente 80 pacientes com a síndrome respiratória aguda grave causada pelo coronavírus e observaram evolução clínica mais favorável nos pacientes transfundidos (maior taxa de sobrevida e alta hospitalar no dia 22), especialmente nos pacientes transfundidos com menos de 14 dias do início do quadro clínico e nos que não apresentavam anticorpos contra o vírus, o que

indica a necessidade de tratamento tão precoce quanto possível. O plasma convalescente foi obtido dos convalescentes a partir do sétimo dia da sua recuperação, para coletar plasma com altos títulos de anticorpos (Cheng et al, 2005). Metanálise recente sugeriu que a transfusão de plasma convalescente reduziu a mortalidade nos grupos de pacientes com síndrome respiratória aguda grave de causa viral, por coronavírus e pelo vírus da influenza. Os autores identificaram 32 estudos, em sua maioria de baixa qualidade metodológica e com elevado risco de viés. Por exemplo, dois dos estudos que favoreceram o uso de plasma ou globulina hiperimune foram publicados em 1919 (O'Malley & Hartman, 1919; Gould, 1919), por ocasião da pandemia da gripe espanhola, época em que os estudos clínicos eram menos rigorosos em seu delineamento que atualmente. Por isso, os autores concluíram que "o plasma convalescente pode reduzir a mortalidade e parece ser seguro" (Mair-Jenkins et al, 2015).

No caso da covid-19, os estudos clínicos começam a aparecer, por exemplo, em comunicação preliminar publicada há pouco, Shen e colaboradores mostraram resultado favorável com a infusão de 400 mL de plasma convalescente em 5 pacientes em estado crítico, dos quais 3 tiveram alta hospitalar e os outros 2 apresentaram melhora significativa e já se encontram em condição clínica estável (Shen et al, 2020). No entanto, trata-se de relato de uma série de casos, sem grupo controle. Eventual administração de anticorpos anti-SARS-CoV-2 teria de ser feita tão logo se tivesse estabelecido o quadro de insuficiência respiratória, pois antes dessa fase não haveria como definir com precisão que paciente teria evolução para quadro clínico grave.

O que se pretende com este estudo é avaliar a eficácia clínica da transfusão de plasma de indivíduos convalescentes da covid-19 em pacientes com quadro clínico grave dessa doença, tratados neste hospital. A escolha por esse produto se justifica por sua disponibilidade, por ser de produção local, com o emprego de tecnologia existente e usada na prática diária na maioria dos hemocentros do país. Os pesquisadores envolvidos no desenvolvimento desse projeto têm razões para acreditar que o uso de plasma convalescente possa vir

a ser uma arma terapêutica das mais úteis no combate à infecção grave causada pelo SARS-CoV-2.

As condições para o desenvolvimento deste projeto são ou serão atendidas nas próximas semanas:

- 1- População de doadores convalescentes da covid-19.
- 2- Infraestrutura de seleção de doadores e de coleta e armazenagem das unidades de plasma.
- 3- Infraestrutura hospitalar para o tratamento dos pacientes com quadro grave.
- 4- Protocolo de tratamento bem definido.
- 5- Adequação do protocolo de pesquisa às normas sanitárias vigentes.

Esse estudo, inicialmente programado para ser desenvolvido num único centro, o Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (USP), talvez venha a ter outros centros associados, em razão de os pesquisadores dessa instituição terem sido consultados a respeito do interesse dessas outras instituições em aderir ao desenvolvimento do projeto, mas cuja eventual participação, entretanto, não foi ainda definida. Por isso, pelo menos por enquanto, esse é um projeto em centro único.

### **Hipótese**

A transfusão de plasma de doador convalescente da covid-19 resulta em evolução clínica mais favorável e aumenta a taxa de sobrevivência de indivíduos com acometimento grave pela doença.

**Justificativa para a realização do estudo**

A infecção pelo SARS-CoV-2 não tem tratamento específico. Basicamente, as medidas terapêuticas que se adotam são aquelas denominadas de suporte, por exemplo, suplementação de oxigênio e ventilação mecânica para os casos mais graves de insuficiência respiratória. Não há drogas que tenham tido comprovados de maneira inequívoca benefícios nessa doença. Por isso, o emprego de plasma de indivíduo convalescente da infecção do covid-19, presumivelmente rico em anticorpos contra o vírus, poderá se provar eficaz em reduzir a gravidade da infecção e, assim, reduzir a taxa de mortalidade dos pacientes com quadro clínico grave, aqui considerados aqueles sob ventilação mecânica, e o tempo de internação hospitalar.

**Objetivos****Principal**

Comparar a curva de sobrevida entre os dois grupos até o dia 60 da randomização em grupo de pacientes com covid-19 tratados com plasma de convalescente dessa infecção com a observada em grupo de pacientes submetidos a tratamento convencional (de suporte).

**Secundários**

- 1- Comparar o tempo (em dias) de ventilação mecânica nos dois grupos de estudo.
- 2- Comparar o tempo (em dias) de internação hospitalar nos dois grupos de estudo.
- 3- Comparar o tempo (em dias) de persistência em oro e nasofaringe do covid-19 e da viremia nos grupos submetidos a tratamento convencional e no grupo tratado com plasma.
- 4- Comparar os desfechos em dois subgrupos de pacientes transfundidos de acordo com a idade (acima e abaixo da mediana).
- 5- Comparar os parâmetros inflamatórios (LDH, dímeros-D, PCR, ferritina) entre os dois grupos.
- 6- Avaliar o índice de complicação da transfusão de plasma no grupo transfundido.



### **Riscos e benefícios**

Os riscos de participar do estudo são basicamente os riscos da transfusão de plasma (no grupo experimental). Dentre os riscos mais importantes constam:

- sobrecarga volêmica, cujo risco se reduz com a limitação da dose de plasma infundida a cada dia (dose de 10 mL/kg/dia),
- 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),
- 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 não receberão as outras doses de plasma. 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.

Há ainda o risco de quebra da confidencialidade dos dados, entretanto, os pesquisadores envolvidos nesse projeto tomarão todas as medidas para resguardá-la.

Os benefícios eventuais dessa modalidade terapêutica teriam relação com o melhor controle da doença. Portanto, os pesquisadores acreditam que há a possibilidade de os participantes incluídos no grupo experimental, em

que se daria a intervenção transfusional, obterem benefício direto de sua participação no estudo. Ademais, a sociedade e a comunidade científica se beneficiariam de eventual definição de alternativa terapêutica para uma doença para a qual não há nenhum tratamento específico bem estabelecido.

## **Pacientes e Métodos**

### **Pacientes**

Os participantes deste estudo serão recrutados dentre os pacientes com infecção grave pelo SARS-CoV-2, tratados no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo-USP, tanto na Unidade de Emergência quanto no hospital do campus universitário, após a aprovação pelo CEP/CONEP, até agosto de 2020. A alocação aleatória dos participantes em dois grupos, controle (tratamento convencional, dito "de suporte") e experimental (receptores de plasma convalescente), se dará por sorteio eletrônico realizado por pessoa não envolvida no atendimento ao paciente. Pretendem-se incluir 40 pacientes no grupo transfundido e 80 pacientes no grupo controle (total de 120 participantes), na proporção de 1:2.

Critérios de inclusão:

- 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).
- Quadro de insuficiência respiratória: paciente em ventilação mecânica ou com  $\text{satO}_2 \leq 93\%$  em ar ambiente.
- Máximo de 10 dias do início dos sintomas.
- Idade entre 18 e 80 anos.
- Concordância formal (assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido-TCLE- pelo participante ou por membro de sua família) em participar do estudo (vale lembrar que a maioria, ou a totalidade, dos pacientes não estará em condições clínicas de anuir ou não à proposta de participar do estudo, por isso, a possibilidade de aceite por parente em primeiro grau, ou por parente de segundo grau na ausência do anterior).

Critérios de exclusão:

- 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.
- História de alergia grave à transfusão de hemocomponentes (inclusive serão excluídos da análise os pacientes que tiverem apresentado essa reação durante a primeira transfusão, ou nas seis horas subsequentes ao seu término, que então não receberão a segunda dose).
- Participante que tiver recebido a primeira dose de plasma depois de 72 horas da sua alocação ao grupo experimental.
- Participante (ou seu parente) que tiver retirado em qualquer fase do estudo o seu consentimento em participar.

#### **Exames a realizar à época da randomização**

- Lactato desidrogenase (LDH)
- Proteína C reativa
- Dímeros D
- Ferritina sérica
- Hemograma (contagem global e diferencial das células do sangue)

Obs. Esses e outros exames, como o hemograma e os exames para avaliar a função renal e a função hepática, serão realizados para atender às necessidades assistenciais e terão periodicidade definida pela equipe médica que presta a assistência.

#### **Teste molecular RT-PCR para a detecção de RNQ viral**

Extração do RNA das amostras. Kit QIAamp® Viral RNA Mini Kit (Qiagen) seguindo as orientações do fabricante.

PCR em tempo real. Trata-se de reação molecular *in house* no formato *one-step* (transcrição reversa + amplificação em uma única reação) utilizando os primers/sondas indicados pelo Centers for Diseases Control (CDC). Os

primers e sondas encontram-se descritos na Tabela 1. As sondas TaqMan® são marcadas na extremidade 5' com a molécula repórter 6-carboxifluoresceína (FAM) e com o QSY como quencher. Para a reação de amplificação utiliza-se o kit GoTaq Probe 1-Step RT-qPCR (Promega). O protocolo de reação consiste em: GoTaq® Probe qPCR Master Mix (1X), GoScript™ RT Mix for 1-Step RT-qPCR (1X), Primer F (300 nM), Primer R (300 nM), Probe FAM-QSY (150 nm) e 8 uL da amostra de RNA extraída. O ciclo de amplificação, 45°C (transcrição reversa) - 30 min, 95°C - 2 min, 40x; 95°C -15s, 60°C - 1 min. O equipamento de PCR em tempo real utilizado é o 7500 Real Time PCR System (Thermo Fisher Scientific).

Sequência dos primers e das sondas (CDC, 2020).

Descrição	Sequência (5'>3')	Marcação	Código
2019-nCoV_N1 Forward Primer	5'-GAC CCC AAA ATC AGC GAA AT-3'	None	4304970
2019-nCoV_N1 Reverse Primer	5'-TCT GGT TAC TGC CAG TTG AAT CTG-3'	None	
2019-nCoV_N1 Probe	5'-FAM-ACC CCG CAT TAC GTT TGG TGG ACC-QSY-3'	FAM, QSY	4482777
2019-nCoV_N2 Forward Primer	5'-TTA CAA ACA TTG GCC GCA AA-3'	None	4304970
2019-nCoV_N2 Reverse Primer	5'-GCG CGA CAT TCC GAA GAA-3'	None	
2019-nCoV_N2 Probe	5'-FAM-ACA ATT TGC CCC CAG CGC TTC AG-QSY-3'	FAM, QSY	4482777
2019-nCoV_N3 Forward Primer	5'-GGG AGC CTT GAA TAC ACC AAA A-3'	None	4304970
2019-nCoV_N3 Reverse Primer	5'-TGT AGC ACG ATT GCA GCA TTG-3'	None	

2019-nCoV_N3 Probe	5'-FAM-AYC ACA TTG GCA CCC GCA ATC CTG-QSY-3'	FAM, QSY	4482777
RNAse P Forward Primer	5'-AGA TTT GGA CCT GCG AGC G- 3'	None	4304970
RNAse P Reverse Primer	5'-GAG CGG CTG TCT CCA CAA GT- 3'	None	
RNAse P Probe	5'-FAM – TTC TGA CCT GAA GGC TCT GCG CG – QSY-3'	FAM, QSY	4482777

### **Alocação dos participantes**

A alocação dos participantes nos grupos controle (que não receberá a transfusão de plasma) e experimental (que receberá as transfusões de plasma) será feita por sorteio eletrônico, na proporção de 2:1 (dois para o grupo controle e 1 para o experimental).

### **Dose transfusional**

Cada paciente receberá uma dose aproximada de 10 mL/kg/dia de plasma convalescente (600 mL/dia para os adultos), por 3 dias consecutivos, se não se tiver observada reação adversa grave à primeira transfusão, e se o médico assistente considerar segura a infusão do volume previsto. O adiamento de uma transfusão para o dia subsequente não levará à exclusão do participante. Também não serão excluídos os participantes que tiverem recebido pelo menos 2 das 3 doses previstas ou se as doses tiverem sido administradas em até 7 dias da sua alocação ao grupo experimental. Além disso, a primeira dose de plasma terá de ser transfundida em até 72 horas da alocação do participante ao grupo experimental.

A seleção do plasma a transfundir terá de obedecer aos critérios de compatibilidade quanto ao grupo sanguíneo ABO. Além disso, o plasma

transfundido não poderá conter anticorpos antieritrocitários contra antígeno cognato nas hemácias do receptor.

### **Doadores**

Serão candidatos a doação de plasma por aférese indivíduos preferentemente do sexo masculino (mas também do sexo feminino que não tenham engravidado nenhuma vez), que tenham tido infecção classificada pelo menos como moderada (sem a necessidade de suporte ventilatório), mas também grave, pelo SARS-CoV-2 nas semanas anteriores e que se tenham recuperado plenamente. Convalescentes de doença leve talvez não apresentem níveis adequados de anticorpos neutralizantes, como foi demonstrado para a MERS, em que quanto mais grave o quadro clínico, mais robusta foi a resposta imune do tipo humoral e em que os casos leves praticamente não apresentavam anticorpos neutralizantes (Shin et al, 2019). Os candidatos serão submetidos aos testes para a detecção de ácido nucléico viral tanto em oro e nasofaringe quanto no plasma, e somente serão qualificados aqueles com testes negativos para o RND viral. A doação de plasma poderá ser iniciada depois de 14 dias do pleno restabelecimento da saúde do doador, para a sua própria proteção, como para ter havido tempo de aparecer em títulos suficientes anticorpos anti-SARS-CoV-2, especialmente de classe IgG, e ter ocorrido a depuração do vírus pelo organismo do doador. Também se pretende avaliar a presença de anticorpos no soro do doador, apenas uma vez, antes da primeira doação de plasma, uma vez que mesmo em pacientes convalescentes os anticorpos neutralizantes podem não estar presentes, pelo menos não nas quantidades desejadas (Zhang et al, 2005).

Cada doador poderá doar um total de 4 vezes no período de 2 meses, com pelo menos 48 horas de intervalo entre uma coleta e outra. Idealmente, a primeira coleta será seguida de uma segunda dois dias depois, se o doador não tiver apresentado nenhuma reação adversa, de uma terceira e de uma quarta 10 e 12 dias depois da primeira, considerando os prazos mais estritos, mas que podem ser alongados a depender da conveniência e da disponibilidade do

doador e da avaliação do médico hemoterapeuta (evidentemente caso ele continue disposto a doar).

Terão preferência os candidatos que já doaram sangue, que serão buscados ativamente pelo serviço de captação de doadores. A razão da preferência por doadores do sexo masculino é o baixo risco de apresentarem anticorpos anti-HLA, os principais responsáveis pelo TRALI. Evidentemente, os candidatos somente serão aceitos para a doação se também forem considerados aptos em todos os outros critérios de aceitação normalmente avaliados, conforme determina a Portaria de consolidação 5/2017, do Ministério da Saúde e da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa). 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.

Paralelamente ao estudo clínico ora proposto, o Hemocentro de Ribeirão Preto também colocará à disposição da equipe médica do HC-RP 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. 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 aférese terá de ser de pelo menos 120, o mínimo para atender a 40 pacientes que receberem 3 transfusões de plasma, considerada a dose padrão.

### **Coleta de plasma**

A coleta de plasma será realizada com o emprego do equipamento Trima Accel (Terumo BCT, Lakewood, CO, USA), de acordo com as especificações do fabricante. Cada procedimento de coleta terá por objetivo obter o volume de



600 mL de plasma. As unidades de plasma coletado serão armazenadas de acordo com as determinações constantes da Portaria 5/2017 supracitada.

**Análise dos resultados:**

A avaliação da sobrevida será feita por comparação das proporções de óbitos em cada grupo por meio da aplicação do teste qui-quadrado. As variáveis numéricas contínuas serão comparadas entre os dois grupos pela aplicação do teste t de Student, se a distribuição for gaussiana, ou pelo teste de Mann-Whitney, em caso de distribuição não gaussiana.

Para todas as análises estatísticas, será estabelecido  $\alpha=5\%$ , o que equivale a considerar significativas as associações com valor de  $P < 0,05$ . As análises estatísticas utilizarão o programa GraphPad Prism versão 8.

**Aspectos éticos:** este estudo somente terá início após a aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa do HCFMRP-USP. Os pesquisadores asseguram que em nenhuma hipótese será revelada a identidade de nenhum dos participantes. Não será tentado o cegamento dos grupos em razão de sua impossibilidade prática, pois não haveria como escamotear da equipe médica o evento da transfusão de plasma. Também não se administrará placebo, por exemplo, solução salina fisiológica 0,9%, ao grupo controle, pois a solução, além de não ser inócua, teria de ser administrada por via intravenosa, com os riscos relacionados, especialmente se se considerar que parte dos pacientes talvez não tenha como tolerar a infusão de volume adicional, de modo que não seria admissível acrescentar risco ao grupo controle em razão de sua participação no estudo. Por fim, o estudo será interrompido tão logo se verifique diferença estatística em favor de um dos grupos (a primeira análise será feita depois de incluídos 15 participantes no grupo experimental, depois, se ainda não se tiver verificada diferença, outra análise com 25 participantes incluídos). Se o grupo transfundido tiver melhor desfecho clínico, o tratamento transfusional com plasma convalescente será oferecido para outros pacientes com infecção grave pelo SARS-CoV-2.

## Referências

- Casadevall A, Pirofski LA. The convalescent sera option for containing COVID-19. *J Clin Invest.* 2020 Mar 13. pii: 138003. doi: 10.1172/JCI138003. [Epub ahead of print]
- Chafekar A, Fielding BC. MERS-CoV: Understanding the Latest Human Coronavirus Threat. *Viruses.* 2018 Feb 24;10(2).
- 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.
- Fehr AR, Channappanavar R, Perlman S. Middle East Respiratory Syndrome: Emergence of a Pathogenic Human Coronavirus. *Annu Rev Med* 68: 387-399, 2017.
- Gould EW. Human serum in the treatment of influenza bronchopneumonia. *N Y Med.* 109: 666-667, 1919.
- Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, Liu L, Shan H, Lei CL, Hui DSC, Du B, Li LJ, Zeng G, Yuen KY, Chen RC, Tang CL, Wang T, Chen PY, Xiang J, Li SY, Wang JL, Liang ZJ, Peng YX, Wei L, Liu Y, Hu YH, Peng P, Wang JM, Liu JY, Chen Z, Li G, Zheng ZJ, Qiu SQ, Luo J, Ye CJ, Zhu SY, Zhong NS; China Medical Treatment Expert Group for Covid-19. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med.* 2020 Feb 28. doi: 10.1056/NEJMoa2002032. [Epub ahead of print]
- Guo YR, Cao QD, Hong ZS, Tan YY, Chen SD, Jin HJ, Tan KS, Wang DY, Yan Y. The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak - an update on the status. *Mil Med Res.* 2020 Mar 13;7(1):11.
- 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, Yuen 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.
- Lai CC, Liu YH, Wang CY, Wang YH, Hsueh SC, Yen MY, Ko WC, Hsueh PR. Symptomatic carrier state, acute respiratory disease, and pneumonia

- due to severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2): Facts and myths. *J Microbiol Immunol Infect.* 2020 Mar 4. pii: S1684-1182(20)30040-2. doi: 10.1016/j.jmii.2020.02.012. [Epub ahead of print]
- 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.
  - Memish ZA, Perlman S, Van Kerkhove MD, Zumla A. Middle East respiratory syndrome. *Lancet.* 2020 Mar 4. pii: S0140-6736(19)33221-0.
  - O`Malley J, Hartman F. Treatment of influenzal pneumonia with plasma of convalescent patients. *J Am Med Assoc.* 72: 34-37, 1919.
  - Robbins JB, Schneerson R, Szu SC. Perspective: hypothesis: serum IgG antibody is sufficient to confer protection against infectious diseases by inactivating the inoculum. *J Infect Dis.* 1995 Jun;171(6):1387-98.
  - Sahr F, Ansumana R, Massaquoi TA, Idriss BR, Sesay FR, Lamin JM, Baker S, Nicol S, Conton B, Johnson W, Abiri OT, Kargbo O, Kamara P, Goba A, Russell JB, Gevao SM. Evaluation of convalescent whole blood for treating Ebola Virus Disease in Freetown, Sierra Leone. *J Infect.* 2017 Mar;74(3):302-309.
  - Shen C, Wang Z, Zhao F, Yang Y, Li J, Yuan J, Wang F, Li D, Yang M, Xing L, Wei J, Xiao H, Yang Y, Qu J, Qing L, Chen L, Xu Z, Peng L, Li Y, Zheng H, Chen F, Huang K, Jiang Y, Liu D, Zhang Z, Liu Y, Liu L. Treatment of 5 critically ill patients with covid-19 with convalescent plasma. *JAMA.* Doi 10.1001/jama.2020.4783. Published online March 27, 2020.
  - Shin HS, Kim Y, Kim G, Lee JY, Jeong I, Joh JS, Kim H, Chang E, Sim SY, Park JS, Lim DG. Immune Responses to Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus During the Acute and Convalescent Phases of Human Infection. *Clin Infect Dis.* 2019 Mar 5;68(6):984-992.
  - Sun Z, Thilakavathy K, Kumar SS, He G, Liu SV. Potential Factors Influencing Repeated SARS Outbreaks in China. *Int J Environ Res Public Health.* 2020 Mar 3;17(5).
  - van Griensven J, Edwards T, Baize S; Ebola-Tx Consortium. Efficacy of Convalescent Plasma in Relation to Dose of Ebola Virus Antibodies. *N Engl J Med.* 2016 Dec 8;375(23):2307-2309.
  - Zhang JS, Chen JT, Liu YX, Zhang ZS, Gao H, Liu Y, Wang X, Ning Y, Liu YF, Gao Q, Xu JG, Qin C, Dong XP, Yin WD. A serological survey on neutralizing antibody titer of SARS convalescent sera. *J Med Virol.* 2005 Oct;77(2):147-50.
  - Zumla A, Hui DS, Perlman S. Middle East respiratory syndrome. *Lancet.* 2015 Sep 5;386(9997):995-1007.



### **Cronograma de execução do projeto de pesquisa**

Depois da aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto, o desenvolvimento deste projeto se dará de acordo com o seguinte cronograma:

- 1-Três meses para recrutar doadores de sangue.
- 2-Três a quatro meses para incluir participantes.
- 3-Um mês para analisar os dados.
- 4- Um mês para redigir o artigo e submetê-lo a revista científica.

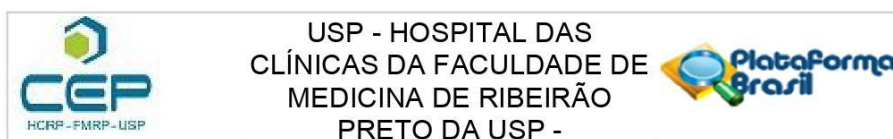
### Orçamento

Não estão incluídos no orçamento os custos da internação hospitalar, pois esses custos ocorreriam de qualquer modo no atendimento aos pacientes, incluídos ou não nesse estudo. Constam, portanto, apenas os custos derivados do desenvolvimento do projeto em questão.

Tabela de itens com de seus custos (em reais) unitários e total.

Item	Valor unitário	Valor total
Kits de coleta de plasma_ TRIMA	532,44	63.892,00
Teste molecular para a detecção do RNA viral de pacientes e doadores	75,00	9.000,00
Teste para a detecção dos anticorpos em doadores	65,00	7.800,00
Hemograma	7,30	876,00
Proteína C reativa	2,77	332,40
Lactato desidrogenase	5,72	686,40
Dímeros D	5,66	679,20
Ferritina	23,51	2.821,2
Total		86.087,2

## ANEXO B – PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP



## PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

**DADOS DA EMENDA**

**Título da Pesquisa:** Análise do uso do plasma convalescente no desfecho da ventilação mecânica e exposição à manobra de prona em pacientes com infecção grave pelo SARS-CoV-2 (covid-19) em um centro de terapia intensiva.

**Pesquisador:** LARISSA CHRISTINA PIRES BARRIENTTO

**Área Temática:**

**Versão:** 2

**CAAE:** 50879721.8.0000.5440

**Instituição Proponente:** Hemocentro de Ribeirão Preto

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

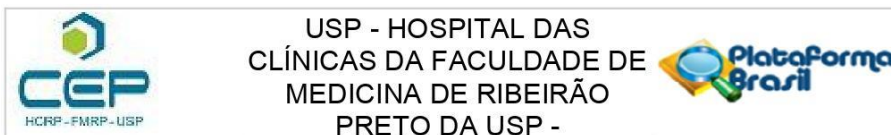
**DADOS DO PARECER**

**Número do Parecer:** 5.519.941

**Apresentação do Projeto:****Introdução**

Em dezembro de 2019, foi notificado o primeiro caso de infecção por um novo coronavírus em Wuhan (China) que passou a ser denominada de Covid-19. Após a detecção desse novo agente etiológico, o número de infectados na China cresceu rapidamente tomando grande proporção de novos casos em outros países. A doença foi considerada pela Organização Mundial da Saúde (OMS) como pandemia em março de 2020 (Xavier et al, 2020). A ocorrência de inúmeros casos de Covid-19 sobrecarregou os sistemas de saúde em todo o mundo, acarretando a elevação das taxas de internações hospitalares, aumento da demanda por leitos de unidade de terapia intensiva (UTI) e de suporte respiratório avançado, além da necessidade de profissionais de saúde capacitados para atendimento desses pacientes. A síndrome respiratória aguda grave causada pelo coronavírus 2 (SARS-CoV-2) se espalhou para o Brasil via voos internacionais, e os casos de Covid-19 foram inicialmente concentrados nas grandes regiões metropolitanas, espalhando das capitais estaduais às cidades (Ranzini et al, 2021). A pandemia desafiou o sistema de saúde do país e atualmente o Brasil registra 11 milhões de casos, ocupando a terceira colocação mundial em número de casos de Covid-19, permanecendo atrás dos Estados Unidos e da Índia, que atingiram cerca de 29 e 11,2 milhões de casos, respectivamente, e a segunda colocação em número de mortes, superado apenas pelos Estados Unidos, que já ultrapassou a marca de 524 mil mortes (PAINEL

**Endereço:** CAMPUS UNIVERSITÁRIO  
**Bairro:** MONTE ALEGRE **CEP:** 14.048-900  
**UF:** SP **Município:** RIBEIRAO PRETO  
**Telefone:** (16)3602-2228 **Fax:** (16)3633-1144 **E-mail:** cep@hcrp.usp.br

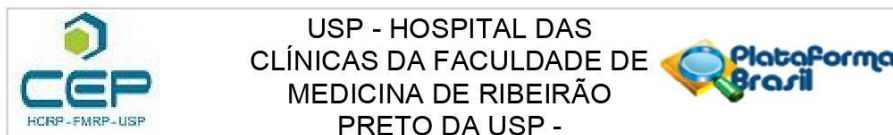


Continuação do Parecer: 5.519.941

#### CORONAVIRUS).

A transmissão acontece de uma pessoa doente para outra por contato próximo por meio do toque do aperto de mão contaminadas, gotículas de saliva, espirro, tosse, catarro, objetos ou superfícies contaminadas, como celulares, mesas, talheres, maçanetas, brinquedos, teclados de computador e etc. O tempo de incubação após o contágio pode variar de 2 a 14 dias (Ministério da Saúde, versão 9). O diagnóstico laboratorial para identificação do vírus SARS-CoV-2 é realizado por meio das técnicas de RT-PCR ou teste rápido sorológico validado pelas instituições de referência. O teste de detecção de ácido nucleico viral (RT-PCR) é a principal técnica para diagnóstico laboratorial, considerada padrão-ouro para identificação viral em pacientes com sintomas clínicos na fase aguda da doença, fazendo parte de diferentes protocolos de triagem em casos suspeitos (Xavier et al, 2020). O Ministério da Saúde do Brasil recomenda que a técnica de RT-PCR seja realizada entre o terceiro e o nono dia após o início dos sintomas, tal período está relacionado com a maior carga viral encontrada no teste. Os pacientes contaminados pelo coronavírus referem sintomas comuns de infecção respiratórias virais, como febre, tosse, fadiga e mialgia. O quadro clínico pode evoluir com cefaleia, hemoptise e diarreia, e as complicações da infecção podem levar a síndrome respiratória aguda grave (SRAG), injúria cardíaca ou renal, e nos estágios mais graves da doença pode levar a infecção secundária e choque (Xavier et al, 2020) (Ministério da Saúde, versão 9). A Covid-19 apresenta diversas características clínicas desde infecções assintomáticas a quadros graves. De acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS), a maioria (cerca de 80%) dos pacientes com Covid-19 podem evoluir de forma leve, assintomática ou com poucos sintomas, e aproximadamente 20% dos casos de infecções graves desenvolve-se uma doença respiratória que requer cuidados hospitalares, e tais infecções podem progredir para doença crítica com insuficiência respiratória hipoxêmica exigindo suporte ventilatório invasivo e prolongado. Segundo o Recovery Trial, as características fisiopatológicas dos casos graves de Covid-19 são caracterizadas por um quadro pneumônico agudo, dano alveolar difuso, inflamatório e trombose microvascular, com um subgrupo de pacientes tendo acentuadamente níveis elevados de marcadores inflamatórios, incluindo proteína C reativa, ferritina, interleucina-1 e interleucina-6. A mortalidade é significativa em idosos, principalmente acima dos 80 anos. As taxas de mortalidade estão relacionadas aos casos críticos e presença de comorbidades, como cardiopatias, hipertensão, diabetes, doenças respiratórias crônicas e neoplasias (Nascimento et al, 2020). A pandemia do Covid-19 acarretou grande desafios para saúde mundial, nos quais profissionais de saúde e pesquisadores em saúde necessitaram da tomada de decisão urgente sobre intervenções terapêuticas em face de evidências devido ao rápido avanço da doença, desta forma, diversos

**Endereço:** CAMPUS UNIVERSITÁRIO  
**Bairro:** MONTE ALEGRE **CEP:** 14.048-900  
**UF:** SP **Município:** RIBEIRAO PRETO  
**Telefone:** (16)3602-2228 **Fax:** (16)3633-1144 **E-mail:** cep@hcrp.usp.br



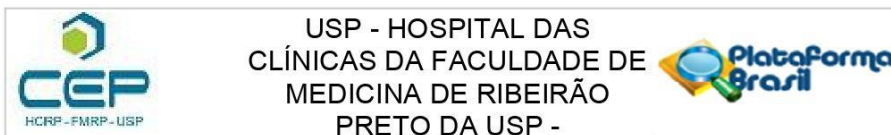
Continuação do Parecer: 5.519.941

estudos foram propostos para combater a evolução do vírus no organismo. Devido a grande demanda de testes clínicos e a necessidade de avaliar mais profundamente as terapias no tratamento da doença, organizações de saúde de redes mundiais foram criadas. O Recovery Collaborative Group (Trial para Avaliação Randomizada da Terapia contra a Covid-19) foi instituído para investigar a eficácia de diferentes protocolos em pacientes hospitalizados com Covid-19 e teve como principal achado que o uso da dexametasona reduziu a mortalidade em cerca de 41% para 27% nos pacientes ventilados e de 25% para 20% entre aqueles que necessitavam de oxigênio terapia suplementar. Por outro lado, o uso da hidroxiquina e lopinavir-ritonavir foram descartados por não apresentarem nenhum benefício clínico em pacientes hospitalizados com Covid-19 (FERREIRA e ANDRICOPULO, 2020). Uma alternativa potencialmente promissora é a infusão de anticorpos pré-formados, oriundos de indivíduos convalescentes da covid-19. A

administração de anticorpos por meio de soro ou de plasma, é a única forma de conferir imunidade imediata, até que o próprio organismo afetado tenha tempo de montar a sua própria resposta imune (imunidade adaptativa), que, em regra, leva de alguns dias a algumas semanas, tempo relativamente longo em casos de infecção por microrganismo de maior virulência. Acredita-se que a infusão de anticorpos seja mais eficaz para a profilaxia do que para o tratamento de doenças infecciosas, como, por exemplo, se verifica na raiva. No caso de tratamento de doença instalada, acredita-se que a administração de anticorpos deva ser feita tão cedo quanto possível, antes do aumento exponencial da carga viral (Robbins et al, 1995), e de ocorrerem lesões de órgãos graves ou irreversíveis. Mais recentemente, em 2009 e 2010, foi usado soro de convalescente para tratar pacientes com quadro de grave de influenza pelo H1N1 (Hung et al, 2011). Os autores mostraram que o grupo de pacientes transfundidos (n= 20) apresentou menor taxa de mortalidade que a observada no grupo não transfundido (n= 73) (20.0% vs 54.8%; P = 0,01). Além disso, o grupo de pacientes transfundidos apresentou carga viral e níveis de citocinas inflamatórias (IL-6, TNF) nos dias 3, 5 e 7 significativamente inferiores aos observados no grupo de pacientes não transfundidos (P < 0,05). Um dos problemas do delineamento desse estudo foi o fato de não ter havido alocação aleatória dos pacientes, em que o grupo controle se constituiu de pacientes que não aceitaram a transfusão proposta. No caso da covid-19, os estudos clínicos começam a aparecer, por exemplo, em comunicação preliminar publicada há pouco, Shen e colaboradores mostraram resultado favorável com a infusão de 400 mL de plasma convalescente em 5 pacientes em estado crítico, dos quais 3 tiveram alta hospitalar e os outros 2 apresentaram melhora significativa e já se encontram em condição clínica estável. No entanto, trata-se de relato de uma série de casos, sem grupo controle. Eventual administração de anticorpos anti-SARS-CoV-

**Endereço:** CAMPUS UNIVERSITÁRIO  
**Bairro:** MONTE ALEGRE **CEP:** 14.048-900  
**UF:** SP **Município:** RIBEIRAO PRETO  
**Telefone:** (16)3602-2228 **Fax:** (16)3633-1144 **E-mail:** cep@hcrp.usp.br





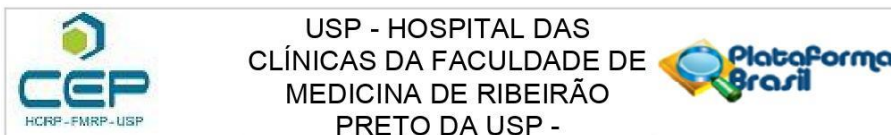
Continuação do Parecer: 5.519.941

2 teria de ser feita tão logo se tivesse estabelecido o quadro de insuficiência respiratória, pois antes dessa fase não haveria como definir com precisão que paciente teria evolução para quadro clínico grave.

Mais recentemente, Libster et al (2021) demonstrou que a administração do plasma convalescente logo após a infecção é mais eficaz, enquanto os pacientes que receberam a infusão de plasma convalescente contra SARS-CoV-2 no curso final da doença não mostrou benefícios claros. Em seu estudo, o plasma foi utilizado dentro das primeiras 72 horas após o início de sintomas leves, desta forma, prevenindo a progressão para doença

grave em pacientes idosos com Covid-19. Recentes achados na literatura revelam uma alta incidência de complicações trombóticas nos pacientes com Covid-19, mesmo recebendo a tromboprofilaxia anticoagulante padrão. Além do dano alveolar difuso, vários estudos de autópsia acharam microtrombos nas vias pulmonares que pode contribuir para alteração da troca gasosa nesses pacientes. Alguns estudos observacionais mostraram benefícios da anticoagulação com mortalidade reduzida, principalmente em pacientes que necessitam de ventilação mecânica. O HESACOVID, ensaio clínico aberto, controlado e randomizado, demonstrou que a enoxaparina terapêutica melhorou a troca gasosa ao longo do tempo e menos tempo de uso de ventilação mecânica. (Lemos et al, 2020). Embora a ventilação mecânica seja uma medida de suporte essencial no tratamento das formas graves de insuficiência respiratória, como consequência, pode causar lesão pulmonar caracterizada por infiltrado inflamatório, edema alveolar e intersticial, sendo denominada lesão pulmonar induzida pela ventilação mecânica (VILI - ventilator induced lung injury) (Netto et al, 2021). A síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA) é uma forma de evolução para insuficiência respiratória aguda, acarretada por diversas condições pulmonares e extrapulmonares, onde há o acometimento das unidades de trocas gasosas por processo inflamatório com o desenvolvimento de edema pulmonar não cardiogênico (FIORETTO e CARVALHO, 2013). Para o diagnóstico de SDRA é utilizada a definição de Berlim, baseada no grau de hipoxemia, ela permite individualizar três grupos quanto a gravidade de acordo com a relação  $PaO_2/FiO_2$  avaliada na presença de uma PEEP de pelo menos 5 cmH<sub>2</sub>O: SDRA leve ( $200\text{mmHg} < PaO_2/FiO_2 < 300\text{mmHg}$ ), SDRA moderada ( $100\text{mmHg} < PaO_2/FiO_2 < 200\text{mmHg}$ ) e SDRA grave ( $PaO_2/FiO_2 < 100\text{mmHg}$ ) (FIORETTO e CARVALHO, 2013). Mais especificamente na categoria de SDRA grave é descrito o acometimento radiológico como opacidades bilaterais, complacência estática 40 mL/cmH<sub>2</sub>O, PEEP 10 cmH<sub>2</sub>O e volume expirado por minuto corrigido (10 L/min) (Tomazini et al, 2020). Em pacientes com SDRA é importante destacar que a proporção de pulmão disponível para ventilação é reduzida justificada pela menor complacência do sistema respiratório.

**Endereço:** CAMPUS UNIVERSITÁRIO  
**Bairro:** MONTE ALEGRE **CEP:** 14.048-900  
**UF:** SP **Município:** RIBEIRAO PRETO  
**Telefone:** (16)3602-2228 **Fax:** (16)3633-1144 **E-mail:** cep@hcrp.usp.br

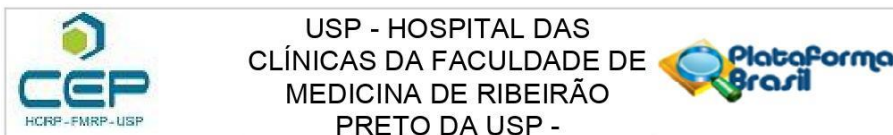


Continuação do Parecer: 5.519.941

Devido ao acometimento pulmonar severo e a necessidade de ventilação mecânica invasiva em pacientes com Covid-19 que desenvolvem SDRA é fundamental que estratégias ventilatórias em níveis protetores sejam instituídas, tais como: redução do

volume corrente (VT) para 6 mL/kg de peso predito e manutenção da pressão de platô 30 cmH<sub>2</sub>O (Netto et al, 2021). Ventilar pacientes com altos volumes correntes pode danificar o pulmão através da sobredistensão alveolar (volutrauma e barotrauma) e pela liberação de citocinas inflamatórias (biotrauma) na circulação sistêmica (Nardelli et al, 2007). Além da ventilação protetora pulmonar limitar o volume corrente e a distensão no alvéolo, ela promove menor risco de lesão pulmonar induzida pela ventilação e contribui para desfechos clínicos favoráveis incluindo o aumento da sobrevida dos pacientes com SDRA e menor ocorrência de infecção pulmonar. Estudos demonstraram que a pressão de distensão (PD), ou seja, pressão de platô menos a PEEP, correlacionou-se melhor com a mortalidade quando comparado ao volume corrente (VT), pressão de platô e a PEEP (Amato et al, 2015). Essa recomendação é considerada nível forte de evidência e a manutenção da PD < 14-15cmH<sub>2</sub>O promove uma estratégia ventilatória protetora na SDRA. A posição prona tem sido utilizada desde a década de 70 para melhorar a oxigenação e mecânica ventilatória em pacientes que necessitam de suporte ventilatório invasivo para manejo do tratamento da SDRA. O Grupo PROSEVA em 2013 fez um ensaio randomizado e controlado onde confirmou que a oxigenação em decúbito ventral é significativamente melhor quando comparado aos pacientes em decúbito dorsal, além disso, observou-se que a sobrevivência após SDRA grave foi significativamente maior no grupo prono do que no grupo supino. A aplicação precoce da manobra de prona deve ser instituída quando a relação P/F, ou seja, proporção da pressão parcial de oxigênio arterial (PaO<sub>2</sub>) para a fração de oxigênio inspirado (FiO<sub>2</sub>) for menor que 150 mmHg, situação encontrada nos casos de hipoxemia grave. Os efeitos fisiológicos do posicionamento em decúbito ventral além de melhorar a oxigenação pulmonar, pode promover melhor distribuição da ventilação alveolar, aumento do volume pulmonar e redução das áreas de atelectasia pulmonar (Gattinoni et al, 2002). De acordo com últimas evidências disponíveis, o SARS-CoV-2 pode afetar todos os órgãos do corpo e as 3 lesões principais causadas são as pulmonares, neuronais e neurodegenerativas. Além da alta mortalidade em idosos e vulneráveis, as sequelas a longo prazo desta doença e a possibilidade de reinfecção devido à falta de imunidade pós-infecção tornaram-se as preocupações ainda maiores. O indivíduo que foi acometido pela doença apresenta perda gradual da função pulmonar devido à fibrose pulmonar podendo influenciar de forma direta na qualidade de vida diária de pessoas que inicialmente se acreditava terem se recuperado de Covid-19 (Wang et al, 2020). Este projeto de avaliação retrospectiva que pretende avaliar o eventual

**Endereço:** CAMPUS UNIVERSITÁRIO  
**Bairro:** MONTE ALEGRE **CEP:** 14.048-900  
**UF:** SP **Município:** RIBEIRAO PRETO  
**Telefone:** (16)3602-2228 **Fax:** (16)3633-1144 **E-mail:** cep@hcrp.usp.br



Continuação do Parecer: 5.519.941

impacto da transfusão de plasma convalescente (PC) em pacientes com a forma grave da Covid-19 quanto aos parâmetros respiratórios, por exemplo, o tempo de prona e alteração da mecânica ventilatória. Vale salientar, que o estudo dos efeitos do uso do PC na mortalidade já foi encerrado. Portanto, o que se pretende aqui é apenas avaliar um dos aspectos da questão que não foi abordado no projeto inicial.

#### Hipótese:

A administração do plasma convalescente e da corticoterapia resulta em evolução clínica mais favorável por promover aumento da taxa de sobrevivência de indivíduos com acometimento grave pela doença, podendo favorecer aos pacientes com necessidade de suporte ventilatório invasivo uma mecânica ventilatória em níveis protetores e menor tempo de exposição a manobra de prona, desfecho esse não analisado no projeto original que dá suporte a esse trabalho.

#### Metodologia Proposta

O presente estudo será retrospectivo e observacional, no qual utilizarão dados clínicos de 87 pacientes que participaram de um estudo prospectivo, randomizado e de intervenção, intitulado "Uso de plasma de doador convalescente para tratar pacientes com infecção grave pelo SARS-CoV-2 (Covid-19)".

Os participantes deste estudo foram recrutados dentre os pacientes com infecção grave pelo SARS-CoV-2, tratados no complexo do Hospital das

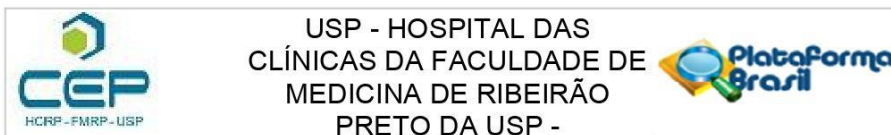
Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo-USP. O projeto foi aprovado anteriormente pelo CEP/CONEP com Certificado de Apresentação de Apreciação Ética (CAAE) nº30509920.0.0000.0008 e as coletas foram realizadas de maio de 2020 até dezembro de 2020.

A alocação dos participantes foi aleatória por meio de sorteio eletrônico em dois grupos: controle (tratamento convencional, dito "de suporte") e experimental (receptores de plasma convalescente).

Faz-se necessário registrar que não haverá nenhuma intervenção, apenas uma análise adicional na qual serão recuperados dados clínicos relevantes de desfecho não explorados no projeto original e na literatura médica.

**Endereço:** CAMPUS UNIVERSITÁRIO  
**Bairro:** MONTE ALEGRE **CEP:** 14.048-900  
**UF:** SP **Município:** RIBEIRAO PRETO  
**Telefone:** (16)3602-2228 **Fax:** (16)3633-1144 **E-mail:** cep@hcrp.usp.br





Continuação do Parecer: 5.519.941

**Objetivo da Pesquisa:**

**Objetivo Primário:**

- Comparar os efeitos da administração do plasma convalescente quanto a exposição à manobra de prona em pacientes com SARS-CoV-2;
- Verificar se a administração do plasma convalescente interferiu nos valores de mecânica ventilatória, baseando-se nos seguintes parâmetros ventilatórios: driving pressure, pressão de platô e complacência estática do sistema respiratório.

**Objetivo Secundário:**

- Comparar o tempo (em dias) de ventilação mecânica nos dois grupos;
- Comparar o tempo (em dias) de internação na UTI e hospitalar nos dois grupos;
- Condição clínica no 15º dia de internação, através de uma escala ordinal de 6 níveis para melhora clínica da Organização Mundial de Saúde;
- Comparar o desfecho (alta hospitalar e óbito) nos dois grupos.

**Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

**Riscos:**

O único risco do estudo é a quebra da confidencialidade/sigilo dos dados, entretanto, os pesquisadores envolvidos nesse projeto tomarão todas as medidas para resguardá-la.

**Benefícios:**

A sociedade e a comunidade científica se beneficiariam com o objetivo proposto pelo estudo e possível achado como alternativa no manejo ventilatório para uma doença a qual não há nenhum tratamento específico bem estabelecido.

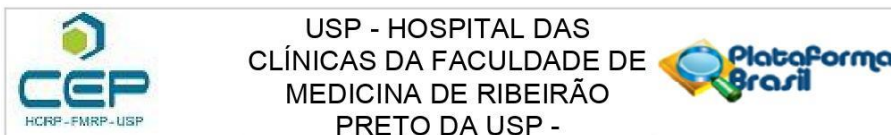
**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

Trata-se de EMENDA 1 ao projeto de pesquisa conforme carta datada de

**Justificativa da Emenda:**

Após pesquisa, discussão e consentimento do meu orientador, com objetivo de aperfeiçoar o projeto final, solicito alteração nos seguintes tópicos: -Título -Objetivos -Desfechos:

<b>Endereço:</b> CAMPUS UNIVERSITÁRIO	<b>CEP:</b> 14.048-900
<b>Bairro:</b> MONTE ALEGRE	
<b>UF:</b> SP	<b>Município:</b> RIBEIRAO PRETO
<b>Telefone:</b> (16)3602-2228	<b>Fax:</b> (16)3633-1144
	<b>E-mail:</b> cep@hcrp.usp.br



Continuação do Parecer: 5.519.941

#### EMENDA A PROJETO DE PESQUISA

O pesquisador encaminhou para análise e conhecimento desse Comitê de Ética em Pesquisa as seguintes alterações no projeto de pesquisa após discussão e consentimento do orientador para melhoria do projeto final:

- Título
- Objetivos
- Desfechos

#### TÍTULO DO PROJETO DE PESQUISA ALTERADO

Análise do uso do plasma convalescente no desfecho da ventilação mecânica e exposição à manobra de prona em pacientes com infecção grave pelo SARS-CoV-2 (covid-19) em um centro de terapia intensiva.

#### OBJETIVOS PRINCIPAIS ALTERADO

- Comparar os efeitos da administração do plasma convalescente quanto a exposição à manobra de prona em pacientes com SARS-CoV-2;
- Verificar se a administração do plasma convalescente interferiu nos valores de mecânica ventilatória, baseando-se nos seguintes parâmetros ventilatórios: driving pressure, pressão de platô e complacência estática do sistema respiratório.

#### OBJETIVOS SECUNDÁRIOS ALTERADO

- Comparar o tempo (em dias) de ventilação mecânica nos dois grupos;
- Comparar o tempo (em dias) de internação na UTI e hospitalar nos dois grupos;
- Condição clínica no 15º dia de internação, através de uma escala ordinal de 6 níveis para melhora clínica da Organização Mundial de Saúde (Tabela 1);
- Comparar o desfecho (alta hospitalar e óbito) nos dois grupos.

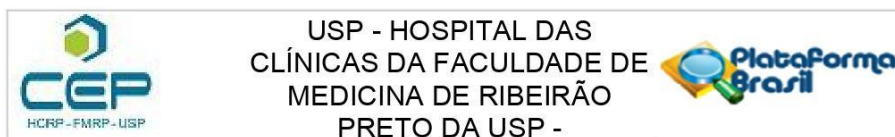
#### DESFECHO PRIMÁRIO ALTERADO

Comparar os efeitos da administração do plasma convalescente quanto a manobra de prona e alteração na mecânica ventilatória.

#### DESFECHO SECUNDÁRIO

Avaliar isoladamente os seguintes parâmetros:

<b>Endereço:</b> CAMPUS UNIVERSITÁRIO	<b>CEP:</b> 14.048-900
<b>Bairro:</b> MONTE ALEGRE	
<b>UF:</b> SP	<b>Município:</b> RIBEIRAO PRETO
<b>Telefone:</b> (16)3602-2228	<b>Fax:</b> (16)3633-1144
	<b>E-mail:</b> cep@hcrp.usp.br



Continuação do Parecer: 5.519.941

- Condição clínica dos pacientes aos 15 dias após a randomização com utilização da escala de 6 pontos para melhora clínica da OMS
- Número de dias sob ventilação mecânica
- Número de dias em UTI e hospitalar
- Avaliar alta e óbito

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

Todos os termos da EMENDA 1 foram devidamente apresentados ao CEP.

**Recomendações:**

Não há.

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

Diante do exposto e à luz da Resolução CNS 466/2012, a EMENDA 2 e o projeto de pesquisa Versão 2 – 29/06/2022 devem ser enquadrados na categoria APROVADO. O CEP tomou ciência do Relatório parcial datado de 01/07/2022.

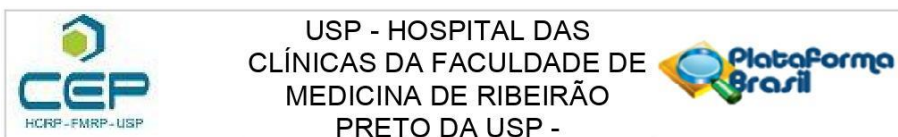
**Considerações Finais a critério do CEP:**

Emenda ao Projeto Aprovado: Tendo em vista a legislação vigente, devem ser encaminhados ao CEP, relatórios parciais anuais referentes ao andamento da pesquisa e relatório final ao término do trabalho. Qualquer modificação do projeto original deve ser apresentada a este CEP em nova versão, de forma objetiva e com justificativas, para nova apreciação.

**Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:**

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_1975317_E1.pdf	01/07/2022 11:51:04		Aceito
Outros	relatorio_parcial_atividades_emenda_versao2.pdf	01/07/2022 11:49:48	LARISSA CHRISTINA PIRES	Aceito
Folha de Rosto	folha_rosto_emenda_versao2.pdf	30/06/2022 18:00:20	LARISSA CHRISTINA PIRES	Aceito
Outros	justificativa_emenda_versao2.pdf	29/06/2022 21:03:00	LARISSA CHRISTINA PIRES	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	tese_mestrado_versao2_29_06_22.docx	29/06/2022 15:52:13	LARISSA CHRISTINA PIRES BARRIENTTO	Aceito
Outros	assistente_de_pesquisa.pdf	17/08/2021	Nathália Cristine	Aceito

**Endereço:** CAMPUS UNIVERSITÁRIO  
**Bairro:** MONTE ALEGRE **CEP:** 14.048-900  
**UF:** SP **Município:** RIBEIRAO PRETO  
**Telefone:** (16)3602-2228 **Fax:** (16)3633-1144 **E-mail:** cep@hcrp.usp.br



Continuação do Parecer: 5.519.941

Outros	assistente_de_pesquisa.pdf	11:54:47	André	Aceito
Outros	upc_aprovado.pdf	16/08/2021 15:23:27	Nathália Cristine André	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	dispensa_TCLE_.pdf	16/08/2021 15:07:18	Nathália Cristine André	Aceito
Cronograma	cronograma.docx	16/08/2021 15:06:51	Nathália Cristine André	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	tese_mestrado.docx	16/08/2021 15:06:26	Nathália Cristine André	Aceito
Orçamento	orcamento.pdf	16/08/2021 14:58:46	Nathália Cristine André	Aceito

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

RIBEIRAO PRETO, 11 de Julho de 2022

---

Assinado por:  
**MARCIA GUIMARÃES VILLANOVA**  
(Coordenador(a))

**Endereço:** CAMPUS UNIVERSITÁRIO  
**Bairro:** MONTE ALEGRE **CEP:** 14.048-900  
**UF:** SP **Município:** RIBEIRAO PRETO  
**Telefone:** (16)3602-2228 **Fax:** (16)3633-1144 **E-mail:** cep@hcrp.usp.br

## ANEXO C – APROVAÇÃO DA UPC DO HCFMRP-USP



## PROJETO DE PESQUISA



11825

Ribeirão Preto, 09 de AGOSTO de 2021.

Ilustríssima Senhora  
 Prof.ª. Dr.ª. Márcia Guimarães Villanova  
 MD.Coordenadora do Comitê de Ética em Pesquisa  
 Do HCFMRP e da FMRP-USP

Senhora Coordenadora,

Encaminho em anexo o projeto de pesquisa intitulado ANÁLISE DO USO DO PLASMA CONVALESCENTE NO DESFECHO DA VENTILAÇÃO MECÂNICA PROTETORA EM PACIENTES COM INFECÇÃO GRAVE PELO SARS-COV-2 (COVID-19) EM UM CENTRO DE TERAPIA INTENSIVA., juntamente com a documentação necessária para avaliação ética deste Comitê.

O projeto de pesquisa acima mencionado será desenvolvido no departamento de HOSPITAL DAS CLINICAS DA FMRP-USP.

Informo também que o pesquisador responsável e orientador possuem currículo Lattes.

O orçamento do presente projeto foi analisado pela equipe técnica da UPC antes da submissão ao Comitê e foi APROVADO.

Atenciosamente,

GIL CUNHA DE SANTIS

LARISSA CHRISTINA PIRES BARRIENTTO

## De acordo:

Prof. Dr. Benedito Carlos Maciel  
 Superintendente HCFMRP-USP  
 HOSPITAL DAS CLINICAS DA FMRP-USP  
 Carimbar e Assinar

Profa. Dra. Maria Auxiliadora Martins  
 Divisão de Medicina Intensiva  
 HCFMRP-USP  
 CRM 75.619  
 Chefe do Ambulatório/Laboratório  
 Carimbar e Assinar



Obs.: Caso algum chefe possua vínculo com a pesquisa, deverá ser solicitada assinatura do suplente.  
 Após assinatura em todos os campos, digitalizar toda a documentação do check list e encaminhar ao CEP via Plataforma Brasil.

HC - Campus Universitário  
 Monte Alegre 14048-900 Ribeirão Preto SP

UNIDADE DE PESQUISA CLÍNICA  
 Fone (16) 3602-2632 FAX: 3602-2962

## ANEXO D – SIMPLIFIED ACUTE PHYSIOLOGY SCORE III (SAPS III)

Demográfico / estado prévio de saúde		Categoria diagnóstica		Variáveis fisiológicas na admissão	
Variáveis	Pontos	Variáveis	Pontos	Variáveis	Pontos
Idade		Admissão programada	0	Glasgow	
< 40	0	Admissão não programada	3	3-4	15
≥ 40-<60	5	Urgência		5	10
≥ 60-< 70	9	Não cirúrgico	5	6	7
≥ 70-< 75	13	Eletiva	0	7-12	2
≥ 75-<80	15	Emergência	6	≥ 13	0
≥ 80	18	Tipo de operação		Frequência cardíaca	
Comorbidades		Transplantes	-11	< 120	0
Outras	0	Trauma	-8	≥ 120-< 160	5
Quimioterapia	3	RM sem valva	-6	≥ 160	7
ICC NYHA IV	6	Cirurgia no AVC	5	Pressão arterial sistólica	
Neoplasia hematológica	6	Outras	0	< 40	11
Cirrose	8	Admissão na UTI acrescentar 16 pontos	16	≥ 40-< 70	8
Aids	8	Motivo de internação		≥ 70-< 120	3
Metástase	11	Neurológicas		≥ 120	0
Dias de internação prévios		Convulsões	-4	Oxigenação	
< 14	0	Coma, confusão, agitação	4	VM relação PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> < 100	11
≥ 14-28	6	Déficit Focal	7	VM relação ≥ 100	7
≥ 28	7	Efeito de massa intracraniana	11	Sem VM PaO <sub>2</sub> < 60	5
Procedência		Cardiológicas		Sem VM PaO <sub>2</sub> ≥ 60	0
Centro cirúrgico	0	Arritmia	-5	Temperatura	
PS	5	Choque hemorrágico	3	< 34,5	7
Outra UTI	7	Choque hipovolêmico não hemorrágico	3	≥ 34,5	0
Outros	8	Choque distributivo	5	Leucócitos	
Fármacos vasoativos		Abdômen		< 15.000	0
Sim	0	Abdômen agudo	3	≥ 15.000	2
Não	3	Pancreatite grave	9	Plaquetas	
		Falência hepática	6	< 20.000	13
		Outras	0	≥ 20.000-< 50.000	8
		Infecção		≥ 50.000-< 100.000	5
		Nosocomial	4	≥ 100.000	0
		Respiratória	5	pH	
		Outras	0	≤ 7,25	3
				> 7,25	0
				Creatinina	
				< 1,2	0
				≥ 1,2-< 2,0	2
				≥ 2,0-< 3,5	7
				≥ 3,5	8
				Bilirrubina	
				< 2	0
				≥ 2-< 6	4
				≥ 6	5
Total					

Adaptado de Moreno RP. *Intensive Care Med* 2005; 31: 1345-55.



## ANEXO E – SEQUENTIAL ORGAN FAILURE ASSESSMENT (SOFA)

	Score				
	0	1	2	3	4
<b>Respiratory system</b>					
PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> (mmHg)	≥400	<400	<300	<200 with respiratory support	<100 with respiratory support
<b>Hepatic system</b>					
Bilirubin (mg/dL)	<1.2	1.2–1.9	2.0–5.9	6.0–11.9	>12.0
<b>Cardiovascular system</b>					
	MAP ≥70 mmHg	MAP <70 mmHg	Dopamine <5 or dobutamine (any dose) <sup>a</sup>	Dopamine 5.1–15 or epinephrine ≤0.1 or norepinephrine ≤0.1 <sup>a</sup>	Dopamine >15 or epinephrine >0.1 or norepinephrine >0.1 <sup>a</sup>
<b>Coagulation</b>					
Platelets ×10 <sup>3</sup> /μL	≥150	<150	<100	<50	<20
<b>Central nervous system</b>					
Glasgow coma scale	15	13–14	10–12	6–9	<6
<b>Renal system</b>					
Creatinine (mg/dL)	<1.2	1.2–1.9	2.0–3.4	3.5–4.9	>5.0
Urine output (mL/d)				<500	<200

**Notes:** <sup>a</sup>All catecholamine doses represent μg/kg/min. Organ dysfunction is identified as an increase in the SOFA score of ≥2 points. In patients with not known preexisting organ dysfunction, the baseline SOFA score is assumed to be zero. *Intensive Care Med.* The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. 22(7), 1996, 707–710, Vincent JL, Moreno R, Takala J, et al. With permission of Springer.<sup>17</sup>

**Abbreviations:** PaO<sub>2</sub>, partial pressure of oxygen; FiO<sub>2</sub>, fraction of inspired oxygen; MAP, mean arterial pressure.