



### **SUPERVISÃO**

Vania Cristina Canuto Santos – Ministério da Saúde  
Clementina Corah Lucas Prado – Ministério da Saúde  
Luciene Fontes Schluckebier Bonan – Ministério da Saúde

### **ELABORAÇÃO**

Aline do Nascimento – Ministério da Saúde

### **REVISÃO INTERNA**

Ana Carolina de Freitas Lopes - Ministério da Saúde  
Lais Lessa Neiva Pantuzza – Ministério da Saúde  
Pollyanna Teresa Cirilo Gomes - Ministério da Saúde

### **REVISÃO EXTERNA**

Angela Cristina Anelli Lopes Alves Fagnani – Médica Hematologista – SPDM

### **PROJETO GRÁFICO**

Leonard Galvão – Ministério da Saúde  
Patricia Gandara – Ministério da Saúde

### **CONTATOS**

Tel.: (61) 3315-3502

E-mail: [mht.conitec@saude.gov.br](mailto:mht.conitec@saude.gov.br)

Site: [conitec.gov.br/index.php/monitoramento-de-tecnologias](http://conitec.gov.br/index.php/monitoramento-de-tecnologias)

**Brasília, julho de 2021**

## **APRESENTAÇÃO**

Este documento foi elaborado com base nas evidências disponíveis, com a finalidade de informar a sociedade quanto aos potenciais impactos de tecnologias emergentes (em estágio de desenvolvimento) para o tratamento da COVID-19. O material não é um guia de prática clínica e não representa posicionamento do Ministério da Saúde quanto à utilização das tecnologias em saúde abordadas.

## **CONFLITOS DE INTERESSES**

Os autores declaram não possuir conflitos de interesse com o tema.

## SUMÁRIO

<b>1. A TECNOLOGIA .....</b>	<b>5</b>
1.1 Descrição da tecnologia .....	5
1.2 Condição clínica .....	6
1.3. Limitações de Uso da Tecnologia.....	8
<b>2. INFORMAÇÕES REGULATÓRIAS.....</b>	<b>9</b>
2.1 Informações sobre registro.....	9
2.2 Avaliações por agências de avaliação de tecnologias em saúde.....	11
<b>3 PANORAMA DE DESENVOLVIMENTO .....</b>	<b>11</b>
3.1 Estratégia de busca.....	11
3.2. Estudos identificados.....	13
3.3. Resultados dos ensaios clínicos.....	14
3.2. Estudos em andamento.....	29
<b>4. CONSIDERAÇÕES ADICIONAIS .....</b>	<b>31</b>
<b>5. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....</b>	<b>34</b>
<b>REFERÊNCIAS .....</b>	<b>36</b>
<b>APÊNDICES.....</b>	<b>41</b>

## 1. A TECNOLOGIA

### 1.1 Descrição da tecnologia

O plasma de doador convalescente da COVID-19 é um hemocomponente do sangue total. Após a infecção de um indivíduo, seu plasma pode conter altos títulos de anticorpo anti-SARS-Cov-2, que podem ser utilizados como uma imunidade passiva em outro indivíduo. Esse anticorpo neutralizante anti-SARS-Cov-2 produzido naturalmente pela defesa do organismo tem sua ação direcionada contra o domínio de ligação ao receptor da proteína *spike*<sup>1</sup>. Assim, a transfusão de plasma de doador convalescente para os pacientes em fases iniciais da doença tem o potencial de auxiliar na diminuição da carga viral e das conseqüentes complicações da doença<sup>2</sup>.

O uso de plasma de doador convalescente já foi testado anteriormente para o tratamento de patologias em que vacinas ou outras intervenções farmacológicas não se encontravam disponíveis. Em 2014, o uso do plasma convalescente coletado de pacientes que se recuperaram do vírus Ebola foi recomendado como um tratamento empírico pela Organização Mundial da Saúde, durante alguns surtos da doença<sup>3</sup>.

Apesar de o plasma convalescente ser uma terapia considerada segura e bem tolerada na maioria dos casos, existe a possibilidade de eventos adversos. Mesmo com informações limitadas, alguns dos sintomas relatados por pacientes que receberam plasma convalescente de indivíduos com a síndrome respiratória do Oriente Médio<sup>4</sup> e com influenza A<sup>5</sup> são similares às reações presentes na transfusão de outros componentes do sangue, incluindo: febre ou calafrios, reações alérgicas e lesão pulmonar aguda relacionada à transfusão. Além disso, a transferência de fatores de coagulação presentes em produtos de plasma é potencialmente prejudicial para pessoas com COVID-19, que já apresentam um risco aumentado de eventos tromboembólicos<sup>6</sup>.

A quantidade de plasma a ser utilizado no paciente deve estar estabelecido em protocolos hospitalares internos, mas de acordo com a recomendação da agência sanitária dos Estados Unidos da América – *Food*

and Drugs Administration (FDA), o tratamento pode iniciar com uma unidade (cerca de 200 ml) de plasma convalescente com alta titulação de anticorpos infundidos em dose única ou mais infusões, observando-se a preocupação de restrição de volume em pacientes cardiopatas e nefropatas<sup>7,8</sup>.

## 1.2 Condição clínica

A COVID-19 é uma doença infecciosa emergente que se apresenta como uma síndrome respiratória aguda grave causada pelo coronavírus 2 (SARS-CoV-2). O SARS-CoV-2 é transmitido principalmente por meio de gotículas respiratórias (perdigotos) durante o contato pessoal próximo<sup>9</sup>. A infecção pode ser disseminada tanto por portadores assintomáticos como sintomáticos. Os sintomas podem aparecer de 2 a 14 dias após a exposição ao vírus. O tempo médio desde a exposição até o início dos sintomas é de 5 dias, e 97,5% das pessoas que desenvolvem os sintomas ocorrem em 11,5 dias<sup>10</sup>.

A apresentação clínica é variada, desde sintomas leves ou assintomáticos até graves. As pessoas com COVID-19 podem apresentar febre ou calafrios, tosse, falta de ar ou dificuldade para respirar, fadiga, dores musculares, dor de cabeça, perda de paladar e olfato, dor de garganta, congestão nasal e sintomas gastrointestinais. Aproximadamente 5% dos pacientes com COVID-19 e 20% daqueles já hospitalizados apresentam um agravamento da doença que necessita de cuidados médicos intensivos<sup>10,11,12,13</sup>.

Transcorrido mais de um ano da declaração de pandemia pela Organização Mundial de Saúde, em 11 de março de 2020<sup>14</sup>, a doença continua com alta incidência e mortalidade em vários países, incluindo o Brasil<sup>15</sup>, apesar do avanço no desenvolvimento das vacinas contra COVID-19 em curto espaço de tempo. Até 13 de julho de 2021, foram aplicadas globalmente um total de 3.327.841.570 doses de vacina<sup>16</sup> e no Brasil foram aplicadas 117.005.229 doses até a mesma data<sup>15</sup>.

No mundo, até o dia 13 de julho de 2021, foram contabilizados 187.086.096 casos confirmados e 4.042.921 mortes<sup>16</sup>. No Brasil, até o dia 13

de julho de 2021 foram contabilizados 19.151.993 casos confirmados e 535.838 mortes<sup>17</sup>.

Paralelo ao avanço no desenvolvimento das vacinas, diversos ensaios clínicos estão em andamento com várias tecnologias emergentes, dentre elas o plasma de doador convalescente de COVID-19.

As diretrizes brasileiras para tratamento hospitalar do paciente com COVID-19 foram aprovadas após passarem por consulta pública em maio de 2021<sup>18</sup>. Na recomendação final aprovada pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologia no Sistema Único de Saúde – Conitec, foram contempladas as orientações para o uso de oxigênio, intubação orotraqueal e ventilação mecânica<sup>18</sup>.

Sobre o tratamento farmacológico, foram avaliadas 12 tecnologias na diretriz brasileira, sendo duas recomendadas: corticosteroide e anticoagulantes, ambas em situações específicas. Para o corticosteroide, há uma recomendação forte com evidência moderada para o uso preferencial de dexametasona e como alternativa hidrocortisona ou metilprednisolona, em pacientes hospitalizados com COVID-19 e em uso de oxigênio suplementar. Para o anticoagulante, a recomendação é para que ele seja utilizado em dose profilática de modo preferencial com heparina não-fracionada e alternativo com enoxaparina ou fondaparinux para tromboembolismo venoso em pacientes hospitalizados com COVID-19 e em uso de oxigênio. Todos com ajuste para peso e função renal<sup>19</sup>.

Para o plasma convalescente, especificamente, houve uma negativa de recomendação forte do seu uso. O painel de especialistas baseou sua decisão no conjunto de evidências disponíveis, de que o plasma convalescente não mostrou impacto na mortalidade e não reduziu a necessidade de ventilação mecânica, demonstrando dessa maneira não ser efetivo para o tratamento dos pacientes hospitalizados com COVID-19<sup>19</sup>.

### 1.3. Limitações de Uso da Tecnologia

De acordo com a nota técnica da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) nº 33/2021, a doação de plasma convalescente de indivíduos somente vacinados, sem ter sido acometido pela COVID-19, está contra indicada<sup>20</sup>. Essa mesma recomendação é feita pela agência sanitária FDA, a partir da atualização de suas recomendações para o enfrentamento da doença em fevereiro de 2021.

O plasma deve ser coletado de candidatos a doação que se enquadrem nas seguintes características<sup>20</sup>:

- cumprir todos os critérios de doação de sangue conforme orienta Nota Técnica Nº 13/2020-CGSH/DAET/SAES/MS<sup>21</sup> do Ministério da Saúde e Anvisa e;
- ter apresentado diagnóstico laboratorial para a infecção pelo SARS-CoV-2, independente do método, e;
- ter apresentado sintomas clínicos característicos da COVID-19 e;
- ter apresentado sintomatologia no máximo 6 meses anterior a coleta do plasma ou definição específica descrita em protocolo de pesquisa que considere titulação adequada de anticorpos neutralizantes.

O plasma de doador convalescente da COVID-19 está contra indicado em pacientes com histórico de reações alérgicas graves ou anafilaxia à transfusão de plasma. Um risco teórico que pode ser esperado com a administração do plasma convalescente é o fenômeno de aumento da infecção dependente de anticorpo (do termo em inglês *antibody-dependent enhancement* - ADE). Esse efeito tem sido descrito em outras infecções virais em que ocorre um agravamento da doença na presença de determinados anticorpos. Para o SARS-CoV-2, o ADE também foi proposto com a preocupação de que anticorpos de uma variante do coronavírus poderiam aumentar a infecção em outra cepa. Assim, as preparações com alta titulação de anticorpos contra a mesma cepa do vírus são consideradas menos propensas a causar essa amplificação da resposta imune<sup>8</sup>.

## 2. INFORMAÇÕES REGULATÓRIAS

### 2.1 Informações sobre registro

O plasma de doador convalescente de COVID-19 está em fase de pesquisa e não recebeu autorização definitiva como terapia para uso em nenhum país. Entretanto, alguns países concederam autorização de uso emergencial ou aprovaram seu uso em ensaios clínicos.

FDA concedeu autorização emergencial para o uso<sup>a</sup> dessa terapia nos EUA inicialmente em 23 de agosto de 2020 e atualizada em 4 de fevereiro de 2021<sup>22</sup>. Na última atualização, o FDA estabeleceu que a condição de autorização emergencial deve ser somente para o plasma de doador convalescente de COVID-19 com alta titulação de anticorpo, para ser utilizado no tratamento hospitalar inicial de pacientes com COVID-19, que não apresentam insuficiência respiratória com a necessidade de intubação e ventilação mecânica; ou naqueles pacientes com imunidade prejudicada<sup>8,22</sup>.

O documento não menciona um limite quantitativo para a classificação do que seria uma alta titulação de anticorpos. Mas afirma que essa qualificação do plasma convalescente de COVID-19 como tendo alta titulação é baseada em exames sorológicos da atividade neutralizante, isto é, da capacidade dos anticorpos do doador em bloquear a infecção por cepas de referência do vírus SARS-CoV-2, em testes de laboratório<sup>8,22</sup>.

A recomendação anterior de utilização de plasma também em baixa titulação foi revisada de acordo com as evidências atuais disponíveis e foi excluída da autorização de uso emergencial<sup>8,22</sup>.

A agência sanitária dos EUA alerta que as evidências que apoiam a autorização de uso emergencial ainda permanecem limitadas, sendo necessário aguardar a finalização dos ensaios clínicos randomizados controlados que estão em andamento. Assim, o plasma não deve ser

---

<sup>a</sup> Autorização emergencial de uso é uma ferramenta do FDA e de outras agências regulatórias para facilitar o acesso rápido a algum produto médico diante de uma situação emergencial para a qual não existem opções adequadas, aprovadas ou disponíveis<sup>22</sup>.

considerado um novo padrão de tratamento dos pacientes com COVID-19<sup>8</sup>.

A agência de medicamentos europeia (*European Medicine Agency – EMA*) não apresenta uma recomendação a favor ou contra o uso do plasma convalescente. O único tratamento farmacológico recomendado para o tratamento da COVID-19 na agência é o rendesivir<sup>23</sup>. Entretanto, a Comunidade Europeia publicou uma orientação sobre coleta, teste, processamento, armazenamento, distribuição e uso monitorado do plasma convalescente. Esse documento, elaborado em conjunto com autoridades competentes da área de hematologia e pelo Centro Europeu de Controle e Prevenção de Doenças, informa que a evidência de eficácia do plasma convalescente no tratamento da COVID-19 ainda é incerta e os pacientes devem ser informados disso ao receberem o produto<sup>24</sup>.

Uma orientação importante se refere a testagem da titulação de anticorpos antes da transfusão do plasma convalescente. Caso a titulação de anticorpos no plasma seja desconhecida ou esteja abaixo dos limites definidos localmente, este não deve ser utilizado para fins terapêuticos. Ainda não foi estabelecido um limite padrão devido às incertezas nos estudos já publicados, entretanto os dados do FDA sugerem que uma titulação  $\geq 1:160$  pode ser um limite apropriado<sup>24</sup>.

A Anvisa emitiu nota técnica conjunta com o Ministério da Saúde<sup>20</sup>. Em sua versão atualizada em fevereiro de 2021, a nota técnica contextualiza que os estudos de eficácia do uso de plasma convalescente para o tratamento de pacientes com COVID-19 são preliminares e que os resultados publicados de ensaios clínicos randomizados foram inconclusivos, não sendo possível comprovar definitivamente a eficácia do uso do hemocomponente para o tratamento da Covid-19, até a data de publicação da nota técnica.

De acordo com a nota, os estudos publicados até aquele momento indicaram perfil de segurança com baixa frequência de reações adversas graves, corroborando com a plausibilidade de uma relação satisfatória entre riscos e potenciais benefícios, carecendo, no entanto, de mais evidências controladas para comprovação da eficácia de uso do produto<sup>20</sup>.

Desse modo é necessário aguardar a conclusão final de outros estudos em andamento e de evidências mais robustas. O uso do plasma convalescente permanece para os pacientes participantes de ensaios clínicos sob responsabilidade médica ao seguir os requisitos de Boas Práticas de Serviços de Saúde e de Segurança do Paciente<sup>20</sup>.

## 2.2 Avaliações por agências de avaliação de tecnologias em saúde

Foram buscados relatórios de Avaliação de Tecnologia em Saúde (ATS) nas agências e instituições de saúde internacionais, para auxiliar na avaliação do uso do plasma convalescente no tratamento da COVID-19. As informações identificadas são apresentadas no Quadro 1.

## 3 PANORAMA DE DESENVOLVIMENTO

### 3.1 Estratégia de busca

Os ensaios clínicos em andamento com o uso de plasma convalescente para o tratamento da COVID-19 foram identificados, inicialmente, na base de pesquisa clínica Clinicaltrials.gov em 22 de abril de 2021. Além disso, foram consultadas as bases eletrônicas MEDLINE (via PubMed) e EMBASE (via Periódicos Capes) em 22 de abril de 2021; Cortellis<sup>35</sup>, da Clarivate Analytics e Cochrane Library, ambos em 28 de abril de 2021.

As estratégias de busca foram elaboradas com os termos da doença e da tecnologia, assim como seus sinônimos, com filtro para o desenvolvimento na fase II, III e IV de pesquisa clínica<sup>b</sup>. O Apêndice 1 apresenta o detalhamento de todas as estratégias de busca utilizadas. Adicionalmente, o nome da doença e da tecnologia emergente foram pesquisados nos sítios eletrônicos das agências regulatórias FDA<sup>36</sup>, EMA<sup>37</sup> e Anvisa<sup>38</sup>.

---

<sup>b</sup> As pesquisas clínicas são estudos realizados com humanos para medir os parâmetros de segurança e eficácia de novos medicamentos, sendo etapa essencial para a chegada de novas alternativas terapêuticas no mercado. Estes ensaios são divididos em fases I, II, III e IV, de acordo com a quantidade de participantes e os objetivos específicos de cada etapa.

**Quadro 1.** Avaliação em Agências de ATS e Instituições de Saúde Internacionais.

Instituição	Data de publicação / atualização	Tipo de documento	Parecer/Recomendação
NICE <sup>29</sup>	08 de abril de 2021	Diretriz	Na diretriz rápida para gerenciamento da COVID-19 não é mencionado o tratamento com plasma convalescente.
NIH <sup>30</sup>	21 de abril de 2021	Diretriz	Existem quatro recomendações específicas: - O uso de plasma convalescente de COVID-19 com baixa titulação não é recomendado. - Para pacientes hospitalizados com COVID-19, que não apresentam imunidade prejudicada, não é recomendado o uso de plasma convalescente de alto título para o tratamento de COVID-19 em pacientes que estão ou não em ventilação mecânica, exceto em um ensaio clínico. - Para pacientes hospitalizados com COVID-19 que apresentam imunidade prejudicada, não há dados suficientes para uma recomendação a favor ou contra o uso de plasma convalescente de alta titulação para o tratamento de COVID-19. - Para pacientes não hospitalizados com COVID-19 não há dados suficientes para uma recomendação a favor ou contra o uso de plasma convalescente de alta titulação para o tratamento de COVID-19, exceto em um ensaio clínico.
CADTH <sup>31</sup>	Março de 2021	Relatório de avaliação de tecnologia em saúde	A agência concluiu que existe incerteza sobre o benefício do plasma convalescente para a sobrevivência de pacientes. No Canadá, a terapia com plasma convalescente para COVID-19 está disponível somente como terapia em pesquisa no ensaio clínico CONCOR-1.
AIHTA <sup>32</sup>	14 de maio de 2021	Relatório de Monitoramento do Horizonte Tecnológico	O documento relata os resultados de estudos publicados sobre o plasma convalescente, entretanto não apresenta uma recomendação específica para o país.
EUnetHTA <sup>33</sup>	Mai de 2021	Relatório de avaliação de tecnologia em saúde	O relatório de ATS conclui que a evidência disponível sugere que o plasma convalescente não reduz a mortalidade de pacientes internados com COVID-19 moderada ou grave. Também não parece aumentar as taxas de alta hospitalar ou prevenir progressão da doença nessa população, apesar de as evidências sugerirem que o plasma convalescente reduz o tempo de eliminação do vírus.
IECS <sup>34</sup>	25 de janeiro de 2021	Informe de ATS - Resposta Rápida	O Ministério da Saúde da Argentina recomenda o uso do plasma convalescente somente em um contexto de ensaio clínico. O informe de ATS conclui que as evidências são de muito baixa qualidade e não permitem concluir sobre a eficácia do plasma convalescente para a redução da mortalidade, progressão para ventilação mecânica, melhora dos sintomas ou efeitos adversos graves, em pacientes graves que iniciaram o uso do plasma em até oito dias após o início dos sintomas. Entretanto, no caso da administração com menos de 72 horas após o início dos sintomas em pacientes adultos a partir de 65 anos de idade com sintomas leves, as evidências de alta qualidade demonstram que a administração de plasma convalescente retardou consideravelmente a progressão da doença para um nível mais grave. O mesmo estudo não demonstrou diferenças significativas para morte e progressão para doença em estado crítico ou com problema respiratório com risco de vida.

Legenda: NICE: National Institute for Health Technology; NIH: National Institute of Health; CDC: Centers for Disease Control and Prevention; AIHTA: Austrian Institute for Health Technology Assessment; EUnetHTA: European Network for Health Technology Assessment e IECS: Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria.

Também foram pesquisados os sítios eletrônicos das agências e de outras instituições que realizam avaliação de tecnologias em saúde: *National Institute for Health and Care Excellence (NICE)*<sup>39</sup> e do observatório de inovação da Universidade de Newcastle, na Inglaterra, responsável pelo monitoramento do horizonte tecnológico (*horizon scanning*) para o NICE – *National Institute for Health Research Innovation Observatory (NIHRIO)*<sup>40</sup>, *National Institute of Health (NIH)*<sup>41</sup> – Estados Unidos; *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)*<sup>42</sup> – Canadá; *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC)*<sup>25</sup> – Austrália; *Federal Institute for Drugs and Medical Devices (BfArM)*<sup>26</sup> – Alemanha; *Scottish Medicines Consortium (SMC)*<sup>27</sup> – Escócia; *Austrian Institute for Health Technology Assessment (AIHTA)*<sup>43</sup> – Áustria; *European Network for Health Technology Assessment (EUnetHTA)*<sup>44</sup>; *Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS)*<sup>28</sup> – Colômbia; *Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria (IECS)*<sup>45</sup> – Argentina.

Foram incluídos neste informe os ensaios clínicos randomizados ou não randomizados, controlados por placebo ou tratamento usual padrão, com pacientes sintomáticos ou não, hospitalizados ou não, e com diferentes níveis de gravidade da doença (leve, moderada, grave e crítica). Foram excluídos da análise e descrição os estudos observacionais e os estudos sem um braço controle para comparação dos resultados. A seguir, são apresentadas as evidências científicas da tecnologia em desenvolvimento identificadas nas bases pesquisadas.

### 3.2. Estudos identificados

A busca por estudos com plasma de doador convalescente, nas bases pesquisadas, resultou na identificação de 107 estudos, dos quais foram selecionados 76 ensaios clínicos randomizados e não randomizados para descrição da tecnologia. Entre eles, 20 estudos estão completos e 56 estão em andamento ou em fase inicial, conforme apresentado no Quadro 2. Serão descritos em detalhes aqueles com resultados parciais ou completos publicados. A lista de todos os estudos selecionados para descrição dos resultados com o uso do plasma convalescente e aqueles para monitoramento

dos resultados no futuro são apresentados no Apêndice 2.

**Quadro 2.** Resumo das características dos estudos com plasma convalescente para tratamento da COVID-19.

Estudos	Quantidade
<b>Ensaio clínico</b>	
Fase II	43
Fase II/III	11
Fase III	16
Fase IV	1
Sem fase definida	5
<b>Status</b>	
Não recrutando	6
Recrutando	41
Ativo, não recrutando	9
Completo	20

### 3.3. Resultados dos ensaios clínicos

Foram selecionados oito estudos com plasma convalescente já finalizados e com resultados publicados, sendo seis randomizados e dois não randomizados. Os ensaios clínicos randomizados são: NCT04375098, NCT04383535, NCT04479163, CTRI/2020/04/024775, ChiCTR2000029757 e NCT04359810. Os ensaios clínicos não randomizados são: IRCT20200325046860N1 e IRCT20200409047007N1. A seguir, serão apresentados seus resultados.

#### ***Ensaio Clínicos Randomizados***

##### **NCT04375098**

O estudo NCT04375098 foi um ensaio clínico randomizado, de fase 2, sem mascaramento, com dois grupos: um com plasma em momento inicial da

doença e outro sem plasma inicialmente, mas os participantes poderiam receber o plasma no decorrer do estudo, caso desenvolvessem um agravamento da doença, avaliado por critérios pré-especificados. O objetivo do estudo foi avaliar a eficácia e segurança do uso do plasma convalescente em pacientes hospitalizados em momento inicial do aparecimento dos sintomas. O estudo foi iniciado em maio de 2020 e concluído em agosto de 2020<sup>46,47</sup>.

Foram recrutados 58 pacientes hospitalizados no início dos sintomas da COVID-19 ( $\leq 7$  dias de sintomas) com alto risco de progressão para insuficiência respiratória. A média de idade entre os pacientes no grupo com plasma foi de 64,3 (33 a 92) anos e no grupo controle foi de 67,1 (27 a 91) anos. Dos pacientes que iniciaram, 57 completaram o estudo, sendo 28 no grupo com uso do plasma em momento inicial da doença e 29 no grupo sem plasma inicialmente. No grupo sem plasma inicialmente, 43,3% tiveram a doença agravada e necessitaram da utilização do plasma. Tratamento padrão associado foi permitido nos dois braços e o desfecho primário foi composto por: necessidade de ventilação mecânica, hospitalização maior que 14 dias ou óbito durante a internação<sup>46,47</sup>.

Os resultados indicaram que não houve diferença significativa entre os dois braços para o desfecho composto. As frequências foram de 32,1% (9/28) no grupo com plasma em uso inicial dos sintomas *versus* 33,3% (10/30) no grupo sem plasma ou uso tardio (OR<sup>c</sup> = 0,95; IC 95%: 0,32 a 2,84). Para os desfechos separados, ocorreu um ligeiro aumento para alguns deles no grupo com plasma convalescente em uso inicial, mas com um intervalo de confiança largo nas estimativas de efeito<sup>47</sup>. Os resultados são apresentados no Quadro 3.

A soropositividade dos anticorpos anti-SARS-Cov-2 foi testada na linha de base, no dia 3 e dia 7, nos dois grupos. Observou-se que não houve diferença significativa na taxa de positividade em nenhum dos três momentos. O mesmo ocorreu com a taxa de eliminação do vírus analisado pelo exame PCR (*polymerase chain reaction*) de esfregaço nasofaríngeo, na qual não se observou diferença entre os braços em comparação, sugerindo que o fornecimento de plasma não representou atividade antiviral suficiente para os

---

<sup>c</sup> OR: *odds ratio*.

pacientes analisados<sup>47</sup>.

**Quadro 3.** Resultados do estudo NCT04375098.

Desfecho	Plasma em uso inicial – % N=28	Sem plasma ou uso tardio – % N=30	Razão de Chance OR (IC 95%)
Morte hospitalar – n (%)	5 (17,9)	2 (6,7)	3,04 (0,54 a 17,17)
Ventilação mecânica – n (%)	5 (17,9)	2 (6,7)	3,04 (0,54 a 17,17)
Hospitalização > 14 dias – n (%)	6 (21,4)	9 (30,0)	0,64 (0,19 a 2,10)
Mortalidade em 30 dias – n (%)	5 (17,9)	2 (6,7)	3,04 (0,54 a 17,2)
Progressão para insuficiência respiratória – n (%)	13 (46,4)	12 (40,0)	1,30 (0,46 a 3,68)

Sobre a segurança, dos 41 pacientes que receberam o plasma (inicial e tardio), houve quatro possíveis eventos adversos leves (três casos de febre e um de *rash*) e três eventos adversos graves, sendo um relacionado ao desenvolvimento de insuficiência respiratória grave após seis horas de infusão e um relacionado ao desenvolvimento de trombocitopenia no período de 48 horas após a transfusão de plasma<sup>47</sup>.

### NCT04383535

O estudo PLASM-AR foi um ensaio clínico randomizado, com mascaramento quádruplo (participante, cuidador, pesquisador e avaliador de desfecho), paralelo (2:1), controlado com placebo, sem descrição de fase. Um total de 333 pacientes foram incluídos, sendo 228 no grupo com plasma e 105 no grupo com placebo (solução salina), com tempo médio de início dos sintomas de COVID-19 igual nos dois grupos (8 dias; intervalo: 5-10). Além da intervenção em estudo, todos os pacientes receberam tratamento padrão de suporte. A média de idade entre os pacientes no grupo com plasma foi de 62,5 (53 a 72,5) anos e no grupo controle foi de 62 (49 a 71) anos<sup>48,49</sup>.

Nos dois grupos havia a mesma proporção de pacientes considerados

graves, pelos critérios: saturação de oxigênio < 93% em repouso e respirando ar ambiente (98,2 % *versus* 95,2%) e avaliação de falha de órgão sequencial do termo em inglês *Sequential Organ Failure Assessment* – SOFA ou SOFA modificado (mSOFA), com dois ou mais pontos acima do *status* na linha de base (14% *versus* 16,2%). A pontuação SOFA avalia a quantidade e a gravidade dos órgãos com falha, com pontuações que variam de 0 a 24, com as mais altas indicando doença mais grave<sup>49</sup>.

O objetivo do estudo foi avaliar a eficácia e segurança do uso do plasma convalescente no tratamento da SARS-CoV-2 em pacientes hospitalizados. O estudo foi iniciado em maio de 2020 e concluído em agosto de 2020<sup>48,49</sup>.

A titulação do anticorpo anti-SARS-CoV-2 foi medida em cada *pool* de plasma convalescente antes da transfusão, sendo aceito o limite mínimo de 1:800. Os desfechos avaliados foram: condição clínica após 7, 14 e 30 dias da transfusão – avaliada pela escala clínica ordinal da Organização Mundial de Saúde (OMS)<sup>50</sup>, além de alta hospitalar com e sem completo retorno às funções físicas da linha de base, tempo até a alta hospitalar e eventos adversos. A escala clínica ordinal da OMS contém oito categorias<sup>50</sup>, conforme apresentado no Quadro 4.

**Quadro 4.** Escala ordinal de melhora clínica da Organização Mundial de Saúde.

Estado do paciente	Definição	Pontuação
Não infectado	Nenhuma evidência clínica ou viral de infecção	0
Ambulatorial	Nenhuma limitação das atividades	1
	Limitação das atividades	2
Hospitalizado com doença leve	Hospitalização sem suplemento de oxigênio	3
	Hospitalização com oxigênio por máscara	4
Hospitalizado com doença grave	Hospitalização com ventilação mecânica não invasiva ou suplemento de oxigênio de alto fluxo	5
	Hospitalização com intubação e ventilação mecânica	6
	Hospitalização adicionado a oxigenação extracorpórea por membrana ou ventilação mecânica invasiva	7
Morte	Morte	8

O Quadro 5 apresenta os resultados publicados do estudo NCT04383535. A mortalidade global foi de 10,96% no grupo com plasma convalescente e

11,43% no grupo placebo, com diferença de risco de -0,46 pontos percentuais (IC 95%: -7,8 a 6,8). Não houve diferença significativa entre os grupos para a condição clínica na escala ordinal em 7 dias ou 14 dias<sup>49</sup>.

O estudo concluiu que o uso do plasma convalescente não resultou em benefício clínico significativo quando comparado ao placebo para pacientes com pneumonia por COVID-19 grave<sup>49</sup>.

**Quadro 5.** Resultados do estudo NCT04383535.

Desfecho	Plasma convalescente N=228	Placebo N=105
Tempo médio para alta hospitalar – dias (intervalo interquartil)	13 (8 – 30)	12 (7 – não determinado)
<b>Condição clínica em 30 dias</b>		
Morte – n (%)	25 (11)	12 (11,4)
Suporte ventilatório invasivo – n (%)	19 (8,3)	10 (9,5)
Hospitalização com necessidade de suplemento de oxigênio – n (%)	5 (2,2)	2 (1,9)
Hospitalização sem necessidade de suplemento de oxigênio – n (%)	8 (3,5)	1 (1)
Alta hospitalar com retorno as funções físicas da linha de base – n (%)	141 (61,8)	72 (68,6)
Alta hospitalar sem retorno as funções físicas da linha de base – n (%)	30 (13,2)	8 (7,6)

### NCT04479163

O estudo NCT04479163 foi um ensaio clínico randomizado, com mascaramento quádruplo (participante, cuidador, pesquisador e avaliador de desfecho), paralelo, controlado com placebo, sem descrição de fase. Um total de 160 pacientes foram incluídos, sendo 80 no grupo com plasma e 80 no grupo com placebo (solução salina). A média de idade entre os pacientes no grupo com plasma foi de 76,4 ± 8,7 anos e no grupo controle foi de 77,9 ± 8,4 anos<sup>51,52</sup>.

Os pacientes elegíveis tiveram pelo menos um dos sintomas em cada categoria abaixo, por menos de 48 horas<sup>52</sup>:

- categoria 1: temperatura no mínimo de 37,5 °C ou sudorese inexplicada ou calafrios;
- categoria 2: tosse seca, dispneia, fadiga, mialgia, anorexia, dor de garganta, disgeusia, anosmia ou rinorreia.

O objetivo do estudo foi avaliar a prevenção de sintomas graves da COVID-19 em pacientes idosos (65 anos ou mais) com administração de plasma dentro de 72 horas após o início dos sintomas da doença. O estudo foi iniciado em junho de 2020 e foi concluído em outubro de 2020<sup>51,52</sup>.

Foram administrados 250 ml de plasma convalescente com titulação de anticorpo anti-SARS-CoV-2 de no mínimo 1:1.000. A concentração média de anti-SARS-CoV-2 foi de 1:3.200. Os desfechos avaliados no estudo são definidos abaixo e seus resultados apresentados no Quadro 6<sup>52</sup>:

- doença respiratória grave: paciente com frequência respiratória maior ou igual a 30 rpm ou saturação de O<sub>2</sub> menor que 93% ar ambiente, ou ambos;
- doença respiratória com risco de vida: necessidade de suplementação de oxigênio em uma fração inspirada de oxigênio (FiO<sub>2</sub>) de 100%, ventilação invasiva e não invasiva, admissão a uma unidade de terapia intensiva ou qualquer combinação destes;
- doença sistêmica crítica: insuficiência respiratória com uma proporção de pressão de oxigênio  $\leq$  200 mmHg, choque, síndrome de disfunção de múltiplos órgãos ou qualquer combinação destes;
- Morte por COVID-19.

Os autores concluíram que a administração do plasma convalescente com alta titulação de anticorpos anti-SARS-CoV-2 no início dos sintomas da COVID-19 reduziu a progressão da doença na população idosa<sup>52</sup>.

**Quadro 6.** Resultados do estudo NCT04479163.

Desfecho	Plasma convalescente N=80	Placebo N=80	Estimativa do efeito – Risco Relativo (IC 95%)
Doença respiratória grave – n (%)	13 (16)	25 (31)	0,52 (0,29 a 0,94); p=0,03
Doença respiratória com risco de vida – n (%)	4 (5)	10 (12)	0,40 (0,13 a 1,22)
Doença sistêmica crítica – n (%)	5 (6)	6 (8)	0,83 (0,27 a 2,62)
Morte por COVID-19 – n (%)	2 (2)	4 (5)	0,50 (0,09 a 2,65)

### CTRI/2020/04/024775

O estudo PLACID foi um ensaio clínico randomizado, paralelo, controlado com tratamento padrão, fase 2, aberto e multicêntrico, conduzido em 39 locais na Índia. Foram incluídos 464 pacientes, sendo 235 alocados no grupo intervenção com plasma convalescente em conjunto com tratamento padrão e 229 alocados para o grupo comparador com o tratamento padrão. A média de idade entre os participantes no grupo com plasma foi de 52 (42 a 60) anos e no grupo controle foi de 52 (41 a 60) anos<sup>53,54</sup>.

Os pacientes elegíveis tinham doença moderada, relação de pressão parcial de oxigênio no sangue arterial / fração de oxigênio inspirado ( $PaO_2 / FiO_2$ ) entre 200 e 300 mmHg ou uma taxa respiratória maior que 24 respirações por minuto com saturação de oxigênio ( $SpO_2$ ) de 93% ou menor, no ar ambiente<sup>54</sup>. Não foi definido um limite de tempo do início dos sintomas como critério de elegibilidade. Entretanto, para avaliar os efeitos da transfusão de plasma convalescente em momento inicial da doença, uma análise de subgrupo foi realizada para o desfecho composto nos participantes que apresentaram sintomas por até três dias ao recebimento da transfusão<sup>54</sup>.

O objetivo do estudo foi avaliar a eficácia do plasma convalescente para o tratamento da COVID-19 em adultos hospitalizados na Índia. O estudo foi iniciado em abril de 2020 e tinha duração estimada de seis meses<sup>53,54</sup>.

Os participantes no grupo intervenção receberam duas doses de 200 ml

de plasma convalescente adicionados ao tratamento padrão com titulação de anticorpos anti-SARS-CoV-2 igual ou maior que 1:80 e o grupo comparador recebeu somente o tratamento padrão<sup>54</sup>.

A seguir, são descritos os desfechos avaliados e os resultados publicados estão apresentados no Quadro 7:

- Desfecho composto: agravamento da doença (razão  $PaO_2/FiO_2 < 100$  mm Hg) em qualquer momento em 28 dias de tratamento ou morte por qualquer causa nesse mesmo período;
- Resolução dos sintomas: definida como a proporção de pacientes que apresentaram resolução dos sintomas de febre, falta de ar ou fadiga no 7º dia;
- Proporção de participantes que necessitam de ventilação invasiva ou não invasiva após início do tratamento;
- Necessidade de oxigênio após a transfusão de plasma: medida como variação na fração de oxigênio inspirado no 1º, 3º, 5º, 7º e 14º dia;
- Duração total do suporte respiratório durante admissão hospitalar e pós-inscrição no estudo até o dia 28 ou alta;
- Pontuação de avaliação de insuficiência orgânica na linha de base e no 3º e 7º dia;
- Necessidade de suporte com drogas vasoativas;
- Avaliação pela escala ordinal de melhora da condição clínica da OMS;
- Conversão negativa de RNA SARS-CoV-2;
- Eventos adversos.

Para o subgrupo de pacientes com sintomas da COVID-19 por até três dias no momento da transfusão, o desfecho composto não indicou diferença estatística entre os braços de intervenção e controle (n = 24, razão de risco = 0,8; IC 95% 0,2 a 3,1)<sup>54</sup>.

**Quadro 7.** Resultados do estudo CTRI/2020/04/024775.

Desfechos	Plasma convalescente + tratamento padrão N=235	Tratamento padrão N=229	Diferença de Risco não-ajustado (IC 95%)	Risco Relativo (IC 95%)
Desfecho composto (agravamento da doença ou mortalidade por qualquer causa em 28 dias) – n (%)	44 (19)	41 (18)	0,008 (-0,062 a 0,078)	1,04 (0,71 a 1,54)
Mortalidade em 28 dias – n (%)	34 (15)	31 (14)	-	1,04 (0,66 a 1,63)
Resolução dos sintomas no 7º dia – número de eventos/população (%):				
- Febre	66/67 (98)	65/71 (92)		1,08 (0,99 a 1,16)
- Falta de ar	140/183 (76)	119/181 (66)	-	1,16 (1,02 a 1,32)
- Tosse	102/127 (80)	111/147 (76)		1,06 (0,94 a 1,2)
- Fadiga	114/156 (73)	92/153 (60)		1,21 (1,02 a 1,42)
Ventilação mecânica invasiva – número de eventos/população (%)	19/227 (8)	19/224 (8)	-	0,99 (0,54 a 1,81)
Ventilação mecânica não invasiva – número de eventos/população (%)	31/227 (14)	37/224 (16)	-	0,8 (0,5 a 1,3)
Suporte respiratório – Média de dias (interquartil)	9 (6 – 13); n=227	10 (6 – 13); n=224	-	-
Internação hospitalar – Média – dias (interquartil)	14 (10 – 19); n=227	13 (10 – 18); n=224	-	-
Necessidade de suporte com vasopressor – número de eventos/população (%)	10/225 (4)	8/221 (4)	-	1,2 (0,5 a 3,05)
Conversão negativa de RNA SARS-CoV-2 – número de eventos/população (%):				
Dia 3 (n=367)	79/184 (43)	67/183 (37)		1,2 (0,9 a 1,5)
Dia 7 (n=742)	117/173 (68)	93/169 (55)	-	1,2 (1,04 a 1,5)

O estudo concluiu que apesar do uso do plasma convalescente demonstrar melhora na resolução de falta de ar e fadiga dos pacientes com doença moderada e indicar uma depuração viral no 7º dia de uso, não houve

impacto na redução da mortalidade ou agravamento da doença após 28 dias de uso<sup>54</sup>.

### **ChiCTR2000029757**

O estudo ChiCTR2000029757 foi um ensaio clínico randomizado, sem mascaramento, paralelo, controlado com tratamento padrão, sem descrição de fase. O objetivo do estudo foi avaliar a eficácia e segurança do plasma convalescente em pacientes hospitalizados<sup>55,58</sup>.

Foram recrutados 103 pacientes em sete centros médicos na China, com frequência de 58,3% homens. Todos os participantes tiveram resultados confirmatórios para COVID-19 e doença grave ou risco de vida. Os casos com doença grave foram definidos como tendo dificuldade respiratória ( $\geq 30$  respirações/minuto em estado de repouso, saturação de oxigênio menor que 93% em ar ambiente ou relação de pressão parcial de oxigênio arterial ( $PaO_2$ ) / fração de oxigênio inspirado ( $FIO_2$ ) de 300 ou menos<sup>58</sup>. O risco de vida foi definido como insuficiência respiratória com necessidade de ventilação mecânica, choque, ou outra insuficiência orgânica (além do pulmão) que requeira monitoramento na unidade de terapia intensiva (UTI)<sup>58</sup>.

Os pacientes foram randomizados 1:1 para os grupos com plasma e tratamento controle, baseados na gravidade da doença. Foram alocados no grupo com plasma 23 pacientes com doença grave e 29 pacientes com risco de vida devido a COVID-19. No grupo placebo foram alocados 22 pacientes com doença grave e 29 pacientes com risco de vida devido a COVID-19<sup>58</sup>.

A idade média global no estudo foi de 70 anos (interquartil: 62 a 78 anos), sendo de 71 anos (interquartil: 66 a 82 anos) para pacientes com doença grave e 69 anos (interquartil 61 a 75) para pacientes com risco de vida. A idade se manteve similar nos grupos com mediana de 70 (interquartil: 62 a 80) anos no grupo com plasma convalescente e 69 (interquartil: 63 a 76) anos no grupo controle<sup>58</sup>.

Foram aceitos para transfusão as doações de plasma convalescente com

titulação mínima de 1:640 de anticorpos anti-SARS-CoV-2. Os desfechos avaliados foram: melhora clínica dentro de 28 dias, definido pela alta hospitalar ou redução de dois pontos na escala clínica ordinal da OMS<sup>50</sup>, mortalidade em 28 dias, duração da hospitalização, conversão do resultado de PCR viral positivo para negativo em 24, 48 e 72 horas após o início do tratamento<sup>58</sup>. Os resultados são apresentados no Quadro 8.

**Quadro 8.** Resultados do estudo ChiCTR2000029757.

Desfecho	Plasma convalescente N=52	Placebo N=51	Odds Ratio (IC 95%)
<b>Todos os pacientes</b>			
Taxa de melhora clínica – número de eventos /total (%):			
- em 7 dias	5/52 (9,6)	5/51 (9,8)	0,98 (0,27 a 3,61); p=0,97
- em 14 dias	17/52 (32,7)	9/51 (17,6)	2,27 (0,90 a 5,71); p=0,08
- em 28 dias	27/52 (51,9)	22/51 (43,1)	1,42 (0,65 a 3,09); p=0,37
Taxa de alta hospitalar em 28 dias – número de eventos/total (%)	26/51 (51)	18/50 (36)	1,85 (0,83 a 4,10); p=0,13
Mortalidade em 28 dias – número de eventos/total (%)	8/51 (15,7)	12/50 (24)	0,59 (0,22 a 1,59); p=0,30
Negativação do exame de PCR viral – número de eventos/total (%):			
- 24 horas	21/47 (44,7)	6/40 (15,0)	4,58 (1,62 a 12,96); p=0,003
- 48 horas	32/47 (68,1)	13/40 (32,5)	4,43 (1,80 a 10,92); p<0,001
- 72 horas	41/47 (87,2)	15/40 (37,5)	11,39 (3,91 a 33,18); p<0,001
<b>Pacientes com doença grave</b>			
Taxa de melhora clínica – número de eventos /total (%):			
- em 7 dias	3/23 (13)	4/22 (18,2)	0,68 (0,13 a 3,43); p=0,70
- em 14 dias	14/23 (60,9)	6/22 (27,3)	4,15 (1,18 a 14,59); p=0,02
- em 28 dias	21/23 (91,3)	15/22 (68,2)	4,90 (0,89 a 26,97); p=0,07

Desfecho	Plasma convalescente N=52	Placebo N=51	Odds Ratio (IC 95%)
Taxa de alta hospitalar em 28 dias – número de eventos/total (%)	21/23 (91,3)	15/22 (68,2)	4,90 (0,89 a 26,97); p=0,07
Mortalidade em 28 dias – número de eventos/total (%)	0/23	2/22 (9,1)	-
Negativação do exame de PCR viral – número de eventos/total (%):			
- 24 horas	7/21 (33,3)	2/17 (11,8)	3,75 (0,66 a 21,20); p=0,15
- 48 horas	13/21 (61,9)	6/17 (35,3)	2,98 (0,79 a 11,25); p=0,10
- 72 horas	19/21 (90,5)	7/17 (41,2)	13,57 (2,36 a 77,95); p=0,001
<b>Pacientes com risco de vida</b>			
Taxa de melhora clínica – número de eventos /total (%):			
- em 7 dias	2/29 (6,9)	1/29 (3,4)	2,07 (0,18 a 24,23); p>0,99
- em 14 dias	3/29 (10,3)	3/29 (10,3)	1,00 (0,18 a 5,42); p>0,99
- em 28 dias	6/29 (20,7)	7/29 (24,1)	0,82 (0,24 a 2,83); p=0,75
Taxa de alta hospitalar em 28 dias – número de eventos/total (%)	5/28 (17,9)	3/28 (10,7)	1,81 (0,39 a 8,44); 0,71
Mortalidade em 28 dias – número de eventos/total (%)	8/28 (28,6)	10/28 (35,7)	0,72 (0,23 a 2,22); p=0,57
Negativação do exame de PCR viral – número de eventos/total (%):			
- 24 horas	14/26 (53,8)	4/23 (17,4)	5,54 (1,47 a 20,86); p=0,01
- 48 horas	19/26 (73,1)	7/23 (30,4)	6,20 (1,79 a 21,46); p=0,003
- 72 horas	22/26 (84,6)	8/23 (34,8)	10,31 (2,63 a 40,50); p<0,001

Os autores concluíram que não houve diferença significativa entre os desfechos clínicos analisados, como tempo de melhora clínica, mortalidade ou alta hospitalar. Entretanto, para a conversão da soropositividade no exame de

PCR viral, o uso do plasma convalescente apresentou altas taxas de negatificação no *swab* nasofaríngeo em 24, 48 e 72 horas, indicando que a intervenção está associada a atividade antiviral em pacientes com COVID-19<sup>58</sup>.

### **NCT04359810**

O estudo NCT04359810 é um ensaio clínico de fase 2, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo (plasma não convalescente) na proporção de 2:1, com o objetivo de avaliar a eficácia e segurança do plasma convalescente entre pacientes adultos hospitalizados com COVID-19 grave. O estudo foi iniciado em abril de 2020 e finalizado em dezembro de 2020<sup>57,58</sup>.

Foram incluídos 223 participantes, sendo 150 participantes alocados no grupo com plasma convalescente e 73 no grupo controle com plasma não convalescente. A idade mediana global entre os participantes foi de 61 anos. A idade foi similar entre os grupos comparados: mediana de 60 anos (interquartil: 48 a 71) no grupo de plasma convalescente e 63 anos (interquartil: 49 a 72) no grupo controle<sup>58</sup>.

Os dados sobre a titulação dos anticorpos no plasma convalescente estavam disponíveis em 89% (130/150) das unidades, sendo a titulação média de 1:160 (intervalo interquartil: 1:80 a 1:320)<sup>58</sup>.

Os resultados dos desfechos analisados estão apresentados no Quadro 9. Não foi observada diferença significativa na condição clínica dos pacientes em 28 dias de seguimento, definida pela escala clínica ordinal da Organização Mundial de Saúde (OMS)<sup>50</sup>. No entanto, algumas tendências de melhora no estado clínico foram observadas entre os pacientes que receberam plasma convalescente no tempo menor ou igual a 7 dias após o início dos sintomas e naqueles que receberam de forma concomitante o plasma convalescente com titulação de anticorpo neutralizante mais elevada e corticosteroides<sup>58</sup>. Especificamente, para a mortalidade em 28 dias, observou-se menor número de eventos no grupo com plasma convalescente comparado ao placebo.

Eventos adversos graves ocorreram em 26,5% dos pacientes no grupo

com plasma convalescente e 36,1% no grupo placebo, sendo a maioria relacionados a eventos adversos cardiovasculares e pulmonares. Os eventos adversos considerados como definitivamente ou provavelmente associados a transfusão de plasma foi relatado em 2,7% pacientes que receberam plasma convalescente e 4,2% que receberam o placebo. Entre os tipos de eventos adversos associados a intervenção destaca-se: agravamento da anemia, urticária, erupção cutânea e sobrecarga circulatória associada à transfusão<sup>58</sup>.

**Quadro 9.** Resultados do estudo NCT04359810.

Desfecho	Plasma convalescente N=150	Placebo N=73	Odds Ratio (IC 95%)
Mortalidade em 28 dias – n (%)	19 (12,6)	18 (24,6)	0,44 (0,22 a 0,91); p=0,034
Condição clínica global em 28 dias			1,50 (0,83 a 2,68); p=0,180
Não hospitalizado – n (%)	108 (72,0)	48 (65,8)	-
Hospitalizado sem necessitar de oxigênio – n (%)	3 (2,0)	2 (2,7)	-
Hospitalizado necessitando de suplementação de oxigênio	7 (4,7)	1 (1,4)	-
Hospitalizado necessitando de terapia com oxigênio de alto fluxo ou ventilação mecânica não invasiva – n (%)	1 (0,7)	0 (0,0)	-
Hospitalização necessitando ventilação mecânica invasiva, ECMO ou ambos	12 (8,0)	4 (5,5)	-
Morte	19 (12,6)	18 (24,6)	-

### **Ensaio Clínicos Não-Randomizados**

#### **IRCT20200325046860N1**

O estudo IRCT20200325046860N1 foi um ensaio clínico não randomizado, sem mascaramento, paralelo, controlado por tratamento de rotina e sem descrição de fase. Foram recrutados um total de 189 pacientes com sintomas moderados a graves (115 no grupo com plasma convalescente e 74 no grupo controle). Os pacientes de ambos os grupos receberam terapia antiviral de rotina semelhante, incluindo lopinavir/ritonavir, hidroxicloroquina e

um agente antiinflamatório<sup>59,60</sup>.

A média de idade entre os pacientes no grupo com plasma foi de 54,4 ± 13,7 anos e no grupo controle foi de 56,8 ± 15,0 anos. O objetivo do estudo foi avaliar o efeito do plasma convalescente para o tratamento da COVID-19 em adultos hospitalizados no Iran. O estudo foi iniciado em março de 2020 e concluído em abril de 2020<sup>59,60</sup>.

A transfusão dos primeiros 500 ml de plasma convalescente foi realizada no período de 4 horas e caso o paciente não tivesse nenhuma melhora após 24 horas, poderia receber uma outra unidade de 500 ml da intervenção. Os desfechos analisados foram sobrevida do paciente, tempo de estadia hospitalar, necessidade de intubação, melhora nos sintomas clínicos e eventos adversos. No Quadro 10 são apresentados os resultados do estudo. Não foram observados eventos adversos resultantes da transfusão de plasma convalescente<sup>60</sup>.

**Quadro 10.** Resultados do estudo IRCT20200325046860N1.

Desfecho	Plasma convalescente N=115	Tratamento padrão N=74	p-valor
Mortalidade por qualquer causa – n (%)	17 (14,8)	18 (24,3)	0,09
Duração da estadia após uso do plasma – média de dias ± desvio padrão e intervalo	6,25 ± 4,33 0 – 20	12,88 ± 7,19 2 – 32	0,000
Alta hospitalar total – n (%)	98 (98,2)	56 (78,7)	-
Alta hospitalar ≤ 5 dias após a admissão – n (%)	27 (28,1)	5 (8,9)	0,010
Intubação – n (%)	8 (7)	15 (20,3)	0,006

De acordo com os autores, apesar das limitações, o estudo demonstrou que o plasma convalescente foi eficaz e seguro para o tratamento da COVID-19 com melhoras na sobrevida, redução de hospitalização e necessidade de intubação em comparação ao grupo controle<sup>60</sup>.

## **IRCT20200409047007N1**

O estudo IRCT20200409047007N1 foi um ensaio clínico não randomizado, sem mascaramento, paralelo, controlado com placebo, sem descrição de fase. Foram recrutados 32 pacientes que receberam o plasma convalescente e o controle foi selecionado em uma amostra de conveniência por meio do registro de 32 pacientes, que foram equivalentes em suas características de linha de base com o grupo intervenção<sup>61,62</sup>.

A idade média entre os pacientes do grupo com plasma foi de  $58,7 \pm 14,7$  anos e no grupo controle foi de  $55,5 \pm 14,1$  anos. O objetivo do estudo foi avaliar o efeito do plasma convalescente para o tratamento da síndrome respiratória aguda em um mês nos pacientes hospitalizados por COVID-19 no Iran com sintomas leves, moderados e graves da doença. O estudo foi iniciado em abril de 2020 e foi concluído em junho de 2020<sup>61,62</sup>.

Os pacientes receberam 600 ml de plasma convalescente fresco no mesmo dia da coleta e foram monitorados quanto ao surgimento de reações durante toda a transfusão. Nenhuma reação adversa foi observada. Não foram identificadas diferenças significativas nos desfechos de ventilação não invasiva, intubação e óbito após um mês de acompanhamento<sup>62</sup>.

## **3.2. Estudos em andamento**

Foram selecionados 56 estudos com plasma convalescente que estão em andamento no momento, sendo um deles (NCT04381936) com resultados parciais já publicados. As características dos demais estudos em andamento sem resultados publicados são apresentados no Apêndice 2.

### **NCT04381936**

O estudo RECOVERY é um ensaio clínico adaptativo, de fase 2 e 3, com 40.000 pacientes já incluídos, com o objetivo de identificar tratamentos que possam ser benéficos para pessoas hospitalizadas com suspeita ou

confirmação de COVID-19, em qualquer gravidade da doença. Um dos tratamentos testados foi o uso do plasma convalescente.

O ensaio clínico foi randomizado, controlado por tratamento usual padrão e aberto<sup>63</sup>. Foram comparados 5.795 pacientes que receberam plasma convalescente e 5.763 pacientes com tratamento padrão. Os pacientes no grupo do plasma convalescente receberam duas unidades de 275 ml (200-350) por via intravenosa, sendo a primeira logo após a randomização e a segunda (de um doador diferente) no dia seguinte e pelo menos 12 horas após a primeira. O tempo mediano de sintomas até a randomização foi de nove dias. A idade média entre os participantes foi de 63,5 ( $\pm 14,7$ ) no plasma convalescente e 63,4 ( $\pm 14,6$ ) no grupo controle com tratamento usual hospitalar<sup>64</sup>.

Os resultados, apresentados no Quadro 11, apontam não haver diferença nos desfechos analisados sobre mortalidade em 28 dias, alta hospitalar, necessidade de ventilação mecânica e morte<sup>64</sup>. O estudo continua com o seguimento dos pacientes que receberam o tratamento com plasma convalescente, entretanto decidiu não incluir novos pacientes a partir de janeiro de 2021, devido aos resultados parciais observados de que não há evidência sobre o benefício do plasma convalescente na mortalidade dos pacientes<sup>64</sup>.

**Quadro 11.** Resultados do estudo NCT04381936.

Desfecho	Plasma convalescente N=5.795	Tratamento padrão N=5.763	Risco Relativo (IC 95%)
Mortalidade em 28 dias – n (%)	1.398 (24)	1.408 (24)	1,00 (0,93 a 1,07); p=0,95
Alta Hospitalar em 28 dias – n (%)	3.832 (66)	3.822 (66)	0,99 (0,94 a 1,03); p=0,57
Ventilação mecânica – n (%)	678/5.493 (12)	690/5.448 (13)	0,97 (0,88 a 1,08); p=0,61
Morte – n (%)	1.241/5.493 (23)	1.263/5.448 (23)	0,97 (0,91 a 1,04) p=0,46

Os resultados desse ensaio clínico randomizado com uma população grande concluiu que o plasma convalescente não melhora a sobrevivência ou outros desfechos clínicos em pacientes hospitalizados com COVID-19, se mostrando consistente nas análises de subgrupos por idade, sexo, etnicidade, duração de sintomas até a randomização e uso de corticoides<sup>64</sup>.

#### 4. CONSIDERAÇÕES ADICIONAIS

Duas revisões sistemáticas sobre o uso de plasma convalescente para o tratamento da COVID-19 foram identificadas<sup>65,66</sup>. Na revisão sistemática com metanálise de Bansal e colaboradores (2021), foram incluídos 23 estudos para o desfecho de mortalidade, com um total de 7.542 participantes, sendo que 2.392 receberam plasma convalescente e 5.150 receberam placebo. Entretanto, os estudos incluídos nesse desfecho possuem desenhos diversos, incluindo ensaio clínico randomizado e não randomizado, série de casos, estudos observacionais prospectivos e retrospectivos, que não tiveram um grupo apropriado para comparação e alguns não foram publicados em periódicos científicos com revisão por pares. Além disso, pela avaliação dos autores os estudos apresentaram risco de viés moderado a alto nas ferramentas de avaliação do rigor metodológico<sup>65</sup>.

Ao analisar o subgrupo de 10 estudos com desenho de ensaio clínico randomizado não foi identificada diferença estatística significativa entre os grupos (OR=0,76; IC 95% 0,53 a 1,09; p=0,13; I<sup>2</sup>=7%).

A revisão sistemática com metanálise da colaboração Cochrane<sup>66</sup>, atualizada em maio de 2021, concluiu que o plasma convalescente não demonstrou benefícios para os desfechos analisados nos pacientes com COVID-19 em graus da doença moderada a grave. Já nos pacientes assintomáticos ou com sintomas leves os resultados foram inconclusivos. Foram incluídos 13 estudos no total, sendo 12 ensaios clínicos randomizados e um ensaio clínico não randomizado, com uma população total de 48.509 participantes, nos quais 41.880 receberam plasma convalescente. Os quadros

12 e 13 apresentam os resultados da metanálise e da avaliação da qualidade da evidência pelo sistema GRADE<sup>d</sup>.

Especificamente para os pacientes com diagnóstico de COVID-19 moderada a grave, foram incluídos nove ensaios clínicos randomizados (ECR) com um total de 12.875 participantes para os desfechos de eficácia. Para o desfecho de segurança foram incluídos oito ECR e um ensaio clínico não randomizado. Os resultados da metanálise indicaram que o plasma convalescente não reduziu as mortes por todas as causas até o dia 28 de seguimento, não reduziu a necessidade de ventilação mecânica invasiva e apresentou pouco ou nenhum impacto na melhora clínica dos participantes.

Sobre a segurança com o uso do plasma convalescente, o estudo demonstra incerteza sobre os resultados, uma vez que não houve uma diferença significativa entre os grupos comparados e uma baixa confiança nas evidências pelo sistema GRADE, devido a presença de poucos participantes, amplos intervalos de confiança e possibilidade de viés de publicação<sup>66</sup>.

Para o tratamento dos pacientes com COVID-19 leve ou assintomática foi utilizado apenas um ECR com 160 pacientes. Existem incertezas sobre o desfecho de mortalidade por todas as causas, uma vez que não houve uma diferença significativa entre os grupos comparados e a confiança nas evidências pelo sistema GRADE foi classificada como muito baixa devido a evidência indireta quanto a definição de mortalidade e a imprecisão, com o intervalo de confiança incluindo a linha da nulidade e poucos participantes e eventos<sup>66</sup>.

Baseado nos achados da metanálise e na avaliação da confiança nas evidências, o estudo concluiu que o uso do plasma convalescente não reduz a mortalidade de pacientes com COVID-19 moderada ou grave e apresenta pouco ou nenhum efeito na melhora clínica desses pacientes. Ainda há incertezas sobre os eventos adversos que o uso do plasma pode causar nesses indivíduos<sup>66</sup>.

---

<sup>d</sup> GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*) é um sistema desenvolvido para graduar a qualidade das evidências e a força das recomendações em saúde.

A revisão sistemática da Cochrane é uma revisão “viva” e está em constante atualização. Assim, como existem algumas dezenas de ensaios clínicos randomizados em andamento, espera-se que a conclusão deles possa ajudar a sanar as incertezas nos resultados obtidos até o momento.

**Quadro 12.** Resultados da metanálise e avaliação da qualidade das evidências do uso do plasma convalescente comparado ao placebo ou tratamento padrão em indivíduos com doença moderada a grave.

Desfechos	Efeitos absolutos (IC 95%)		Risco Relativo (IC 95%)	Nº de participantes (estudos)	Certeza da evidência (GRADE)
	Risco com plasma convalescente	Risco com placebo ou tratamento padrão			
Mortalidade por todas as causas até o dia 28	233 por 1.000 (218 a 249)	237 por 1.000	0,98 (0,92 a 1,05)	12.646 (7 ECR)	⊕⊕⊕⊕ ALTA
Melhora clínica (desmame ou liberação de ventilação mecânica invasiva)	377 por 1.000 (206 a 699)	362 por 1.000	1,04 (0,57 a 1,93)	630 (2 ECR)	⊕⊕⊕⊖ BAIXA <sup>a, b</sup>
Piora clínica: necessidade de ventilação mecânica invasiva	123 por 1.000 (112 a 136)	126 por 1.000	0,98 (0,89 a 1,08)	11.765 (4 ECR)	⊕⊕⊕⊕ ALTA
Eventos adversos – grau 3 e 4	57 por 1.000 (37 a 90)	64 por 1.000	0,90 (0,58 a 1,41)	905 (4 ECR)	⊕⊕⊕⊖ BAIXA <sup>b, c</sup>
Evento adverso grave	218 por 1.000 (142 a 334)	176 por 1.000	1,24 (0,81 a 1,90)	414 (2 ECR)	⊕⊕⊕⊖ BAIXA <sup>b, c</sup>

Legenda – IC: intervalo de confiança; ECR: ensaio clínico randomizado. a. Diminuiu um nível de inconsistência grave porque a direção do efeito não era consistente em ambos os estudos; b. Diminuiu um nível para imprecisão grave, por causa de poucos participantes e amplos intervalos de confiança; c. Diminuiu um nível para viés de publicação, porque os resultados de segurança foram avaliados e relatados na maioria dos estudos apenas para o grupo de plasma convalescente.

**Quadro 13.** Resultados da metanálise e avaliação da qualidade das evidências do uso do plasma convalescente comparado ao placebo ou tratamento padrão em indivíduos com doença leve.

Desfechos	Efeitos absolutos (IC 95%)		Risco Relativo (IC 95%)	Nº de participantes (estudos)	Certeza da evidência (GRADE)
	Risco com plasma convalescente	Risco com placebo ou tratamento padrão			
Mortalidade por todas as causas até o dia 28	233 por 1.000 (218 a 249)	237 por 1.000	0,98 (0,92 a 1,05)	12.646 (7 ECR)	⊕⊕⊕⊕ ALTA
Melhora clínica (desmame ou liberação de ventilação mecânica invasiva)	377 por 1.000 (206 a 699)	362 por 1.000	1,04 (0,57 a 1,93)	630 (2 ECR)	⊕⊕⊕⊖ BAIXA <sup>a, b</sup>

Desfechos	Efeitos absolutos (IC 95%)		Risco Relativo (IC 95%)	Nº de participantes (estudos)	Certeza da evidência (GRADE)
	Risco com plasma convalescente	Risco com placebo ou tratamento padrão			
Piora clínica: necessidade de ventilação mecânica invasiva	123 por 1.000 (112 a 136)	126 por 1.000	0,98 (0,89 a 1,08)	11.765 (4 ECR)	⊕⊕⊕⊕ ALTA
Eventos adversos – grau 3 e 4	57 por 1.000 (37 a 90)	64 por 1.000	0,90 (0,58 a 1,41)	905 (4 ECR)	⊕⊕⊖⊖ BAIXA <sup>b, c</sup>
Evento adverso grave	218 por 1.000 (142 a 334)	176 por 1.000	1,24 (0,81 a 1,90)	414 (2 ECR)	⊕⊕⊖⊖ BAIXA <sup>b, c</sup>

Observação: não foram identificados estudos para os demais desfechos analisados na revisão sistemática.

Legenda – IC: intervalo de confiança; ECR: ensaio clínico randomizado. a. Diminuiu um nível para evidência indireta grave, porque a definição de resultado não correspondeu exatamente à definição da pesquisa (definida como morte associada a COVID-19); b. Diminuiu dois níveis para imprecisão muito séria, porque IC inclui linha de efeito zero, poucos eventos e poucos participantes;

## 5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

O uso do plasma convalescente tem sido pesquisado desde o início da pandemia, como uma estratégia de imunidade passiva no tratamento à COVID-19. Existe uma variedade de desenhos de estudos com esse tema, o que acarreta alta heterogeneidade nos resultados já publicados até o momento.

Os ensaios clínicos randomizados com resultados publicados até a data de publicação deste alerta incluíram pacientes adultos e idosos, com diferentes níveis de gravidade e tempo de doença. Os resultados foram contraditórios quanto a eficácia para os principais desfechos, como: alta hospitalar, mortalidade, melhora clínica, necessidade de ventilação mecânica e outros. Alguns estudos reportaram resultados positivos e outros são inconclusivos ou negativos.

Algumas considerações podem ser feitas referente a essa variedade de resultados. Entre elas o uso do plasma convalescente em fases iniciais do aparecimento dos sintomas da COVID-19, a gravidade da doença, a quantidade de pacientes nos estudos e sobre a titulação dos anticorpos neutralizantes da SARS-CoV-2.

Os dados disponíveis sugerem que pacientes em estágios tardios da doença, que já se encontram em vias de admissão a uma unidade de terapia

intensiva ou necessitam de suporte ventilatório, são menos responsivos ao tratamento com plasma convalescente, sugerindo que a eficácia do tratamento com plasma convalescente pode ser dependente da duração e também da gravidade da doença.

Sobre a titulação de anticorpos, ainda não há um consenso entre os estudos sobre a titulação mínima que o plasma convalescente deve ter para que a terapia consiga atingir seu objetivo. Entre os estudos selecionados foram utilizados diferentes valores mínimos de titulação de anticorpos anti-SARS-CoV-2, que variaram de 1:80 até 1:1.000, não sendo adequado comparar seus resultados. Os estudos que apresentaram benefício para os desfechos analisados utilizaram alta titulação no início da doença e assim as autorizações de uso emergencial foram atualizadas nesse sentido.

Ainda existe um número alto de ensaios clínicos em andamento, com previsão de finalização até 2023. Entretanto, é importante notar que evidências robustas sobre o uso do plasma convalescente começaram a ser publicadas. O estudo RECOVERY, que é um ensaio clínico randomizado adaptativo, com uma grande quantidade de pacientes em cada grupo comparado, decidiu finalizar a inscrição dos pacientes nesse braço com plasma convalescente. Essa decisão foi tomada após a análise dos resultados parciais na qual o uso do plasma convalescente em alta titulação não apresentou diferença em relação o tratamento padrão para os principais desfechos relacionados a melhora dos pacientes hospitalizados com COVID-19.

Apesar de alguns resultados indicarem que não há diferença nos desfechos avaliados sobre o benefício do plasma convalescente, é importante notar que ele se mostrou seguro nas populações estudadas. Deste modo, a relação benefício *versus* risco ainda parece ser favorável ao uso em algumas casos, principalmente em situações de uso compassivo, como indica a autorização de uso emergencial do FDA, até que os estudos em andamento forneçam evidências mais conclusivas sobre o benefício da tecnologia, especialmente identificando possíveis subgrupos com melhor desempenho, de acordo com a idade, gravidade da doença e início dos sintomas.

## REFERÊNCIAS

1. Devarasetti PK, Rajasekhar L, Baisya R. et al. A review of COVID-19 convalescent plasma use in COVID-19 with focus on proof of efficacy. *Immunol Res* 69, 18–25 (2021). <https://doi.org/10.1007/s12026-020-09169-x>
2. Devos T, Geukens T, Schauwvlieghe A, Ariën KK, Barbezange C, Cleeren M, et al. A randomized, multicentre, open-label phase II proof-of-concept trial investigating the clinical efficacy and safety of the addition of convalescent plasma to the standard of care in patients hospitalized with COVID-19: the Donated Antibodies Working against nCoV (DAWn-Plasma) trial. *Trials*. 2020 Nov 27;21(1):981. doi: 10.1186/s13063-020-04876-0. Erratum in: *Trials*. 2020 Dec 14;21(1):1024. PMID: 33246499; PMCID: PMC7691949.
3. WHO. Use of convalescent whole blood or plasma collected from patients recovered from Ebola virus disease for transfusion, as an empirical treatment during outbreaks. Version 1.0 September 2014. Disponível em: <<http://apps.who.int/iris/rest/bitstreams/604045/retrieve>>. Acesso em: 02 Jul. 2021.
4. Chun S, Chung CR, Ha YE, Han TH, Ki CS, Kang ES, et al. Possible Transfusion-Related Acute Lung Injury Following Convalescent Plasma Transfusion in a Patient With Middle East Respiratory Syndrome. *Ann Lab Med*. 2016 Jul;36(4):393-5. doi: 10.3343/alm.2016.36.4.393. PMID: 27139619; PMCID: PMC4855066.
5. Beigel JH, Aga E, Elie-Turenne MC, et al. Anti-influenza immune plasma for the treatment of patients with severe influenza A: a randomised, double-blind, phase 3 trial. *The Lancet. Respiratory Medicine*. 2019 Nov;7(11):941-950. DOI: 10.1016/s2213-2600(19)30199-7.
6. Driggin E, Madhavan MV, Bikdeli B, Chuich T, Laracy J, Biondi-Zoccai G, et al. Cardiovascular Considerations for Patients, Health Care Workers, and Health Systems During the COVID-19 Pandemic. *J Am Coll Cardiol*. 2020 May 12;75(18):2352-2371. doi: 10.1016/j.jacc.2020.03.031. Epub 2020 Mar 19. PMID: 32201335; PMCID: PMC7198856.
7. Food and Drugs Administration (FDA). Emergency Use Authorization (EUA). Disponível em: <<https://www.fda.gov/emergency-preparedness-and-response/mcm-legal-regulatory-and-policy-framework/emergency-use-authorization#coviddrugs>>. Acesso em: 23 abr. 2021.
8. Food and Drugs Administration (FDA). Fact Sheet For Health Care Providers. Emergency Use Authorization (EUA) of COVID-19 Convalescent Plasma for Treatment of Hospitalized Patients With Covid-19. Disponível em: <<https://www.fda.gov/media/141478/download>>. Acesso em: 23 abr. 2021.
9. World Health Organization. Coronavírus. Disponível em: <<https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/question-and-answers-hub/q-a-detail/coronavirus-disease-covid-19>>. Acesso em: 23 mai. 2021.
10. Wiersinga WJ, Rhodes A, Cheng AC, Peacock SJ, Prescott HC. Pathophysiology, Transmission, Diagnosis, and Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review. *JAMA*. 2020;324(8):782–793.
11. U.S. Department of Health & Human Services. Centers for Disease Control and Prevention. Disponível em: <<https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/symptoms-testing/symptoms.html>>. Acesso em: 10 abr. 2021.

12. Berlin DA, Gulick RM, Martinez FJ. Severe Covid-19. N Engl J Med. 2020;383(25):2451-2460. doi:10.1056/NEJMcp2009575.
13. World Health Organization. Coronavírus. Disponível em: <<https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/question-and-answers-hub/q-a-detail/coronavirus-disease-covid-19>>. Acesso em: 23 mai. 2021.
14. World Health Organization. Coronavírus Pandemic. Disponível em: <[https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200311-sitrep-51-covid-19.pdf?sfvrsn=1ba62e57\\_10](https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200311-sitrep-51-covid-19.pdf?sfvrsn=1ba62e57_10)>. Acesso em: 24 mar. 2021.
15. Ministério da Saúde. Covid vacinação. Disponível em: <[https://qsprod.saude.gov.br/extensions/DEMAS\\_C19Vacina/DEMAS\\_C19Vacina.html](https://qsprod.saude.gov.br/extensions/DEMAS_C19Vacina/DEMAS_C19Vacina.html)>. Acesso em: 13 jul. 2021.
16. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard. Disponível em: <<https://covid19.who.int>>. Acesso em: 13 jul. 2021.
17. Sistema Único de Saúde. Coronavírus no Brasil. Disponível em: <[https://qsprod.saude.gov.br/extensions/covid-19\\_html/covid-19\\_html.html](https://qsprod.saude.gov.br/extensions/covid-19_html/covid-19_html.html)>. Acesso em: 13 jul. 2021.
18. CONITEC. Relatório de Recomendação. Diretrizes Brasileiras para Tratamento Hospitalar do Paciente com COVID-19 – Capítulo 1: Uso de oxigênio, intubação orotraqueal e ventilação mecânica. Disponível em: <[http://conitec.gov.br/images/Relatorios/DiretrizesBrasileiras\\_TratamentoHospitalarPaciente\\_CapI.pdf](http://conitec.gov.br/images/Relatorios/DiretrizesBrasileiras_TratamentoHospitalarPaciente_CapI.pdf)>. Acesso em: 05 jul. 2021.
19. CONITEC. Relatório de Recomendação. Diretrizes Brasileiras para Tratamento Hospitalar do Paciente com COVID-19 – Capítulo 2: Tratamento Farmacológico. Disponível em: <[http://conitec.gov.br/images/Relatorios/DiretrizesBrasileiras\\_TratamentoHospitalarPaciente\\_CapII.pdf](http://conitec.gov.br/images/Relatorios/DiretrizesBrasileiras_TratamentoHospitalarPaciente_CapII.pdf)>. Acesso em: 05 jul. 2021.
20. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa). Nota Técnica nº 33/2021/SEI/GSTCO/DIRE1/ANVISA. Disponível em: <<https://www.gov.br/anvisa/pt-br/centraisdeconteudo/publicacoes/sangue-tecidos-celulas-e-orgaos/notas-tecnicas/nota-tecnica-33-2021-gstco>>. Acesso em: 23 abr. 2021.
21. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa). Nota Técnica Nº 13/2020-CGSH/DAET/SAES/MS. Disponível em: <<https://antigo.saude.gov.br/images/pdf/2020/marco/27/SEI-MS---0014052636---Nota-T--cnica---n---13-2020.pdf>>. Acesso em: 23 abr. 2021.
22. Food and Drugs Administration (FDA). Decision Memorandum. Disponível em: <<https://www.fda.gov/media/141480/download>>. Acesso em: 23 abr. 2021.
23. European Medicine Agency (EMA). Disponível em: <<https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/public-health-threats/coronavirus-disease-covid-19/treatments-vaccines/treatments-covid-19/covid-19-treatments-authorized>>. Acesso em: 13 jul. 2021.
24. European Commission (EC). An EU programme of COVID-19 convalescent plasma collection and transfusion; Guidance on collection, testing, processing, storage, distribution and monitored use, Version 1.0, 2020 [April 4]; Disponível em: : [https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/blood\\_tissues\\_organs/docs/guidance\\_plasma\\_covid19\\_en.pdf](https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/blood_tissues_organs/docs/guidance_plasma_covid19_en.pdf). Acesso em: 19 mai. 2021.

25. Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC). Disponível em: <<https://www.directory.gov.au/portfolios/health/department-health/pharmaceutical-benefits-advisory-committee>>.
26. Federal Institute for Drugs and Medical Devices (BfArM). Disponível em: <[https://www.bfarm.de/EN/Home/home\\_node.html](https://www.bfarm.de/EN/Home/home_node.html)>.
27. Scottish Medicines Consortium (SMC). Disponível em: <<https://www.scottishmedicines.org.uk/>>.
28. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS). Disponível em: <<https://www.iets.org.co/>>.
29. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). COVID-19 rapid guideline: managing COVID-19. Disponível em: <<https://www.nice.org.uk/guidance/ng191>>. Acesso em: 19 mai. 2021.
30. National Institutes of Health (NIH). COVID-19 Treatment Guidelines. Convalescent Plasma. Disponível em: <<https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/anti-sars-cov-2-antibody-products/convalescent-plasma/>>. Acesso em: 19 mai. 2021.
31. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Convalescent Plasma Therapy for the Treatment of COVID-19: A Review of Clinical Effectiveness. Disponível em: <<https://cadth.ca/sites/default/files/covid-19/RC1288%20Convalescent%20Plasma%20COVID%20Update%20006%20v6.2.pdf>>. Acesso em: 19 mai. 2021.
32. Austrian Institute for Health Technology Assessment GmbH (AIHTA). Wild C, Wolf S, Goetz G, Walter M, McEntee J, Stanak M, Ettinger S, Strohmaier C, Erdos J, Huić M. (2020). Covid-19: HSS/Horizon Scanning Living Document. AIHTA Policy Brief 002. Disponível em: <[https://eprints.aihta.at/1234/122/Policy\\_Brief\\_002\\_Update\\_05.2021.pdf](https://eprints.aihta.at/1234/122/Policy_Brief_002_Update_05.2021.pdf)>. Acesso em: 19 mai. 2021.
33. European Network for Health Technology Assessment (EUnetHTA). Disponível em: <[https://eunetha.eu/wp-content/uploads/2021/05/EUnetHTA-Covid-19\\_RCR01\\_Convalescent-Plasma-Therapy\\_v10.0.pdf](https://eunetha.eu/wp-content/uploads/2021/05/EUnetHTA-Covid-19_RCR01_Convalescent-Plasma-Therapy_v10.0.pdf)>. Acesso em: 19 mai 2021.
34. Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria (IECS). Argento F, Augustovski F, Alfie V, Klappenbach R, Pichon-Riviere A, García Martí S, Bardach A, Ciapponi A, Alcaraz A. Plasma de convalescentes en COVID-19. Documentos de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, Informe de Respuesta Rápida N° 820, Buenos Aires, Argentina. 25 de enero de 2021. ISSN 1668-2793. Disponível em: <<https://www.iecs.org.ar/publicacion/?id=20107>>. Acesso em: 19 mai. 2021.
35. Cortellis. CLARIVATE ANALYTICS. Disponível em: <<https://www.cortellis.com/intelligence/login.do#>>. Acesso em: 28 abr. 2020.
36. Food and Drug Administration. Disponível em: <<https://www.fda.gov/>>.
37. European Medicine Agency. Disponível: <<https://www.ema.europa.eu/en>>.
38. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Disponível em: <<https://www.gov.br/anvisa/pt-br>>.
39. National Institute for Health and Care Excellence. Disponível em: <<https://www.nice.org.uk/>>.

40. National Institute for Health Research Innovation Observatory (NIHRIO). Disponível em: <<http://www.io.nihr.ac.uk/>>.
41. National Institute of Health (NIH). Disponível em: <<https://www.nih.gov/>>.
42. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Disponível em: <https://www.cadth.ca/>
43. Austrian Institute for Health Technology Assessment (AIHTA). Disponível em: <<https://aihta.at/page/homepage/en>>.
44. European Network for Health Technology Assessment (EUnetHTA). Disponível em: <<https://eunetha.eu/>>.
45. Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria (IECS). Disponível em: <<https://www.iecs.org.ar/>>.
46. Clinicaltrials.gov Busca. NCT04375098. Disponível em: <<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04375098>>. Acesso em 06 mai. 2021.
47. Balcells ME, Rojas L, Le Corre N, Martinez-Valdebenito C, Ceballos ME, Ferre´s M, et al. (2021) Early versus deferred anti-SARS-CoV-2 convalescent plasma in patients admitted for COVID-19: A randomized phase II clinical trial. PLoS Med 18(3): e1003415. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1003415>.
48. Clinicaltrials.gov Busca NCT04383535. Disponível em: <<https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04383535>>. Acesso em: 06 mai. 2021.
49. Simonovich VA, Burgos Pratx LD, Scibona P, Beruto MV, Vallone MG, Vázquez C, Belloso WH. (2020). A Randomized Trial of Convalescent Plasma in Covid-19 Severe Pneumonia. New England Journal of Medicine. doi:10.1056/nejmoa2031304.
50. World Health Organization (WHO). Novel Coronavirus COVID-19 Therapeutic Trial Synopsis. Ordinal Scale for Clinical Improvement. (2020) Disponível em: <[https://www.who.int/blueprint/priority-diseases/key-action/COVID-19\\_Treatment\\_Trial\\_Design\\_Master\\_Protocol\\_synopsis\\_Final\\_18022020.pdf](https://www.who.int/blueprint/priority-diseases/key-action/COVID-19_Treatment_Trial_Design_Master_Protocol_synopsis_Final_18022020.pdf)>. Acesso em: 14 mai. 2021.
51. Clinicaltrials.gov Busca NCT04479163. Disponível em: <<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04479163>>. Acesso em: 06 mai. 2021.
52. Libster R, Marc GP, Wappner D, Coviello S, Bianchi A, Braem V, et al. Early High-Titer Plasma Therapy to Prevent Severe Covid-19 in Older Adults. N Engl J Med 2021; 384:610-618. doi: 10.1056/NEJMoa2033700.
53. Clinical Trials Registry India (CTRI). Busca CTRI/2020/04/024775. Disponível em: <<http://ctri.nic.in/Clinicaltrials/showallp.php?mid1=43149&EncHid=&userName=CTRI/2020/04/024775>>. Acesso em: 07 mai. 2021.
54. Agarwal A, Mukherjee A, Kumar G, Chatterjee P, Bhatnagar T, Malhotra P. (2020). Convalescent plasma in the management of moderate covid-19 in adults in India: open label phase II multicentre randomised controlled trial (PLACID Trial). BMJ 2020;371:m3939. doi:10.1136/bmj.m3939.
55. Chinese Clinical Trials Registry (ChiCTR). Busca ChiCTR2000029757. Disponível em: <<http://www.chictr.org.cn/showprojen.aspx?proj=49081>>. Acesso em: 08 mai. 2021.

56. Li L, Zhang W, Hu Y, et al. Effect of Convalescent Plasma Therapy on Time to Clinical Improvement in Patients With Severe and Life-threatening COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2020;324(5):460–470. doi:10.1001/jama.2020.10044.
57. Clinicaltrials.gov Busca NCT04359810 Disponível em: <<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04359810>>. Acesso em: 21 mai. 2021.
58. O'Donnell MR, Grinsztejn B, Cummings MJ, Justman JE, Lamb MR, et al. A randomized double-blind controlled trial of convalescent plasma in adults with severe COVID-19. *J Clin Invest*. 2021. Published May 11, 2021. <https://doi.org/10.1172/JCI1150646>.
59. Iranian Registry of Clinical Trials. Busca IRCT20200325046860N1. Disponível em: <<https://en.irct.ir/trial/46759>>. Acesso em: 08 mai. 2021.
60. Abolghasemi H, Eshghi P, Cheraghali AM, Imani Fooladi AA, Bolouki Moghaddam F, et al. Clinical efficacy of convalescent plasma for treatment of COVID-19 infections: Results of a multicenter clinical study. *Transfus Apher Sci*. 2020 Oct;59(5):102875. doi: 10.1016/j.transci.2020.102875. Epub 2020 Jul 15. PMID: 32694043; PMCID: PMC7362821.
61. Iranian Registry of Clinical Trials. Busca IRCT20200409047007N1. Disponível em: <<https://en.irct.ir/trial/47058>>. Acesso em: 16 mai. 2021.
62. Allahyari A, Seddigh-Shamsi M, Mahmoudi M, Amel Jamehdar S, Amini M, Mozdourian M, et al. Efficacy and safety of convalescent plasma therapy in severe COVID-19 patients with acute respiratory distress syndrome. *Int Immunopharmacol*. 2021 Apr;93:107239. doi: 10.1016/j.intimp.2020.107239. Epub 2020 Dec 2. PMID: 33582019; PMCID: PMC7709614.
63. Clinicaltrials.gov Busca NCT04381936. Disponível em: <<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT04381936?term=COVID-19+convalescent+plasma+OR+SARS-CoV-2+convalescent+plasma&recrs=abdef&type=Intr&phase=123&draw=2&rank=89>>. Acesso em: 16 mai. 2021.
64. RECOVERY Collaborative Group, Convalescent plasma in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *Lancet* 2021; 397: 2049–59. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00897-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00897-7).
65. Bansal V, Mahapure KS, Mehra I, Bhurwal A, Tekin A, Singh R, et al. Mortality Benefit of Convalescent Plasma in COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Med (Lausanne)*. 2021 Apr 9;8:624924. doi: 10.3389/fmed.2021.624924. PMID: 33898477; PMCID: PMC8062901.
66. Piechotta V, Iannizzi C, Chai KL, Valk SJ, Kimber C, Dorando E, et al., Convalescent plasma or hyperimmune immunoglobulin for people with COVID-19: a living systematic review. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2021, Issue 5. Art. No.: CD013600. doi: 10.1002/14651858.CD013600.pub4.

## APÊNDICES

### APÊNDICE 1

#### Estratégia de busca na base de dados MEDLINE (via Pubmed)

Data: 22/04/2021

N= 26

Search: ((Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2[Supplementary Concept] OR COVID-19[Supplementary Concept] OR Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2[tw] OR Coronavirus Disease 2019[tw] OR 2019 Novel Coronavirus[tw] OR 2019 New Coronavirus[tw] OR Wuhan Coronavirus[tw] OR SARS-Coronavirus 2[tw] OR COVID-19[tw] OR SARS-CoV-2[tw] OR 2019-nCoV[tw] OR SARS2[tw] OR HCoV-19[tw] OR NCov-2019[tw] OR Human Coronavirus 2019[tw]) AND (COVID-19 serotherapy [Supplementary Concept] OR COVID-19 convalescent plasma[tw] OR COVID19 serum therapy[tw] OR COVID-19 convalescent serum treatment[tw] OR COVID-19 convalescent serum treatment[tw] OR SARS-CoV-2 convalescent serum treatment[tw] OR COVID-19 hyperimmune globulin therapy [tw]))

Filters: Clinical Trial, Clinical Trial, Phase II, Clinical Trial, Phase III, Clinical Trial, Phase IV, Randomized Controlled Trial

#### Estratégia de busca na base de dados EMBASE

Data: 22/04/2021

N= 28

((('coronavirus disease 2019'/mj OR '2019 novel coronavirus disease':ti,ab OR '2019 novel coronavirus infection':ti,ab OR '2019-ncov disease':ti,ab OR '2019-ncov infection':ti,ab,kw OR 'covid':ti,ab OR 'covid 19':ti,ab OR 'sars coronavirus 2 infection':ti,ab OR 'sars-cov-2 disease':ti,ab OR 'sars-cov-2 infection':ti,ab OR 'sars-cov2 disease':ti,ab OR 'sars-cov2 infection':ti,ab OR 'sarscov2 disease':ti,ab OR 'sarscov2 infection':ti,ab OR 'wuhan coronavirus':ti,ab OR 'coronavirus disease 2019':ti,ab OR 'ncov 2019 disease':ti,ab OR 'ncov 2019 infection':ti,ab OR 'novel coronavirus 2019 disease':ti,ab OR 'novel coronavirus 2019 infection':ti,ab OR 'novel coronavirus disease 2019':ti,ab OR 'novel coronavirus infection 2019':ti,ab) AND ('COVID-19 serotherapy'/exp OR 'COVID-19 convalescent plasma':ti,ab OR 'COVID19 serum therapy':ti,ab OR 'COVID-19 convalescent serum treatment':ti,ab OR 'COVID-19 convalescent serum treatment':ti,ab OR 'SARS-CoV-2 convalescent serum treatment':ti,ab OR 'COVID-19 hyperimmune globulin therapy':ti,ab)) AND ('phase 2 clinical trial'/de OR 'phase 2 clinical trial topic'/de OR 'phase 3 clinical trial topic'/de OR 'randomized controlled trial'/de OR 'randomized controlled trial topic'/de)



### **Estratégia de busca na base Clinicaltrials.gov**

Data: 22/04/2021

N= 102

COVID-19 convalescent plasma OR SARS-CoV-2 convalescent plasma | Recruiting, Not yet recruiting, Active, not recruiting, Completed, Enrolling by invitation Studies | Interventional Studies | Phase 2, 3, 4

### **Estratégia de busca na base Cortellis**

Data: 28/04/2021

N= 126

COVID-19 AND convalescent AND plasma  
Filters: Phase 2 Clinical; Phase 2/Phase 3 Clinical; Phase 2a Clinical; Phase 2b Clinical; Phase 3 Clinical; Phase 4 Clinical

### **Estratégia de busca na base Cochrane Library**

Data: 28/04/2021

N= 1 revisão sistemática

COVID-19 convalescent plasma

## APÊNDICE 2

**Quadro:** Lista dos ensaios clínicos com plasma convalescente sem resultados publicados, em andamento ou completos, em ordem crescente de previsão de conclusão.

Nº	Identificação, desenho de estudo e status	Fase	Participantes Previstos	Data prevista para finalização
1	IRCT20200325046860N1 EC não randomizado Completo	Sem descrição	200 adultos a partir de 18 anos	Abril de 2020
2	ChiCTR2000029757 ECR Completo	Sem descrição	200 adultos a partir de 18 anos	Abril de 2020
3	NCT04345991 ECR Recrutando	2	120 adultos a partir de 18 anos	Junho de 2020
4	IRCT20200409047007N1 EC não randomizado Completo	Sem descrição	64 adultos a partir de 18 anos	Junho de 2020
5	CTRI/2020/04/024775 ECR Completo	2	464 adultos com idade média de 34,3 ± 9,3 anos	Julho de 2020
6	NCT04385199 ECR Recrutando	2	30 adultos a partir de 18 anos	Agosto de 2020
7	NCT04375098 ECR Completo	2	58 adultos a partir de 18 anos	Agosto de 2020
8	NCT04383535 ECR Completo	Sem descrição	333 adultos a partir de 18 anos	Setembro de 2020
9	NCT04542967 ECR Completo	2	150 adultos entre 18 e 90 anos	Setembro de 2020
10	NCT04392414 ECR Completo	2	60 adultos entre 18 e 75 anos	Setembro de 2020
11	NCT04403477 ECR Recrutando	2	20 participantes a partir de 16 anos	Outubro de 2020
12	NCT04380935 ECR Recrutando	2 e 3	60 adultos a partir de 18 anos	Outubro de 2020
13	NCT04479163 ECR Completo	Não aplicável	165 idosos a partir de 65 anos	Outubro de 2020
14	NCT04432272 EC não randomizado Completo	2	71 adultos a partir de 18 anos	Novembro de 2020
15	NCT04381858 ECR Completo	3	196 adultos entre 16 e 90 anos	Novembro de 2020
16	NCT04332835 ECR Completo	2 e 3	92 adultos entre 18 e 100 anos	Novembro de 2020
17	NCT04385186 ECR	2	60 adultos a partir de 18 anos	Dezembro de 2020

	Não recrutando ainda			
18	NCT04622826 EC não randomizado Recrutando	2	50 adultos a partir de 18 anos	Dezembro de 2020
19	NCT04405310 ECR Completo	2	42 adultos entre 18 e 70 anos	Dezembro de 2020
20	NCT04388410 ECR Recrutando	2 e 3	410 adultos a partir de 18 anos	Dezembro de 2020
21	NCT04359810 ECR Recrutando	2	223 adultos a partir de 18 anos	Dezembro de 2020
22	NCT04547660 ECR Completo	3	160 adultos a partir de 18 anos	Janeiro de 2021
23	NCT04547127 ECR Completo	2	200 adultos a partir de 18 anos	Fevereiro de 2021
24	NCT04468009 ECR Recrutando	2	36 adultos entre 18 e 100 anos	Fevereiro de 2021
25	NCT04433910 ECR Completo	2	106 adultos entre 18 e 75 anos	Fevereiro de 2021
26	NCT04425837 ECR Não recrutando ainda	2 e 3	236 adultos a partir de 18 anos	Fevereiro de 2021
27	NCT04376034 EC não randomizado Recrutando	3	240 bebês (a partir de 31 dias), crianças, adultos e idosos	Março de 2021
28	NCT04355767 ECR Completo	3	511 adultos a partir de 18 anos	Março de 2021
29	NCT04348656 ECR Ativo, não recrutando	3	1200 adultos a partir de 16 anos	Março de 2021
30	NCT04345523 ECR Completo	2	350 adultos a partir de 18 anos	Abril de 2021
31	NCT04421404 ECR Completo	2	34 adultos a partir de 18 anos	Abril de 2021
32	NCT04347681 EC não randomizado Recrutando	2	575 adultos entre 18 e 85 anos	Abril de 2021
33	NCT04346446 ECR Completo	2	29 adultos a partir de 18 anos	Maior de 2020
34	NCT04358783 ECR Ativo, não recrutando	2	30 adultos a partir de 18 anos	Maior de 2021
35	NCT04528368 ECR Recrutando	2	60 pacientes crianças, adultos e idosos	Maior de 2021
36	NCT04524507 ECR Recrutando	2	56 adultos entre 18 e 99 anos	Maior de 2021
37	NCT04497324	2	100 adultos a partir de 18	Maior de 2021

	ECR Recrutando		anos	
38	NCT04442191 ECR Recrutamento	2	50 adultos a partir de 40 anos	Maio de 2021
39	NCT04425915 ECR Recrutando	3	400 adultos a partir de 18 anos	Maio de 2021
40	NCT04385043 ECR Recrutando	2 e 3	400 adultos entre 18 e 60 anos	Maio de 2021
41	NCT04374526 ECR Recrutando	2 e 3	182 idosos a partir de 60 anos	Junho de 2021
42	NCT04345289 ECR Recrutando	3	1.100 adultos a partir de 18 anos	Junho de 2021
43	NCT04395170 ECR Não recrutando ainda	2 e 3	75 adultos a partir de 18 anos	Junho de 2021
44	NCT04342182 ECR Ativo, não recrutando	2 e 3	426 adultos a partir de 18 anos	Julho de 2021
45	NCT04374487 ECR Ativo, não recrutando	2	100 adultos entre 18 e 85 anos	Agosto de 2021
46	NCT04438057 ECR Recrutando	2	150 adultos a partir de 18 anos	Agosto de 2021
47	NCT04372979 ECR Recrutando	3	80 adultos entre 18 e 90 anos	Junho de 2021
48	NCT04364737 ECR Ativo, não recrutando	2	384 adultos a partir de 18 anos	Junho de 2021
49	NCT04567173 ECR Recrutando	2 e 3	136 adultos a partir de 19 anos	Junho de 2021
50	NCT04362176 ECR Recrutando	3	1.000 adultos a partir de 18 anos	Julho de 2021
51	NCT04712344 ECR Recrutando	2	58 adultos a partir de 18 anos	Setembro de 2021
52	NCT04428021 ECR Ativo não recrutando	2	180 adultos a partir de 18 anos	Outubro de 2021
53	NCT04621123 ECR Recrutando	2	474 adultos a partir de 50 anos	Outubro de 2021
54	NCT04456413 ECR Recrutando	2	306 adultos a partir de 18 anos	Novembro de 2021
55	NCT04429854 ECR Ativo não recrutando	2	483 adultos a partir de 18 anos	Novembro de 2021
56	NCT04681430 ECR Recrutando	2	1094 adultos a partir de 18 anos	Novembro de 2021

57	NCT04418518 ECR Recrutando	3	1.200 adultos entre 18 e 70 anos	Dezembro de 2021
58	NCT04391101 ECR Não recrutando ainda	3	231 adultos a partir de 18 anos	Dezembro de 2021
59	NCT04361253 ECR Recrutando	3	220 bebês (a partir de 1 ano), crianças, adultos e idosos	Dezembro de 2021
60	NCT04873414 ECR Recrutando	2 e 3	364 adultos entre 18 e 60 anos	Dezembro de 2021
61	NCT04730401 ECR Recrutando	2	390 adultos a partir de 18 anos	Dezembro de 2021
62	NCT04644198 EC não randomizado Recrutando	2	30 adultos entre 18 e 65 anos	Dezembro de 2021
63	NCT04649879 ECR Não recrutando ainda	2	920 adultos a partir de 18 anos	Fevereiro de 2022
64	NCT04390503 ECR Recrutando	2	150 adultos a partir de 18 anos	Abril de 2022
65	NCT04415086 ECR Recrutando	2	120 adultos a partir de 18 anos	Mai de 2022
66	NCT04539275 ECR Recrutando	3	702 adultos a partir de 18 anos	Julho de 2022
67	NCT04516811 ECR Recrutando	3	600 adultos a partir de 18 anos	Julho de 2022
68	NCT04480632 EC não randomizado Não recrutando ainda	2	44 adultos a partir de 18 anos	Agosto de 2022
69	NCT04558476 ECR Recrutando	2	500 adultos a partir de 18 anos	Setembro de 2022
70	NCT04483960 ECR Recrutando	3	2.400 adultos a partir de 18 anos	Dezembro de 2022
71	NCT04373460 ECR Recrutando	2	1.344 adultos a partir de 18 anos	Janeiro de 2023
72	NCT04323800 ECR Ativo não recrutando	2	500 adultos a partir de 18 anos	Janeiro de 2023
73	NCT04354831 EC não randomizado Ativo, não recrutando	2	131 adultos a partir de 18 anos	Mai de 2023
74	NCT04589949 ECR Recrutando	3	690 adultos a partir de 50 anos	Novembro de 2023
75	NCT02735707 ECR Recrutando (REMAP-COVID é uma subplataforma do REMAP-CAP que avalia	4	7.100 adultos a partir de 18 anos	Dezembro de 2023

	tratamentos específicos para COVID-19)			
76	NCT04381936 ECR (múltiplos tratamentos) Braço com plasma convalescente parou de recrutar participantes em janeiro de 2021	2 e 3	40.000 crianças, adultos e idosos	Dezembro de 2031

Legenda – ECR: Ensaio Clínico Randomizado; EC: Ensaio Clínico;