

Pontos a serem considerados no preparo e transfusão de plasma convalescente de COVID-19 em países de baixa e média renda

W. Martin Smid¹ (chair), Thierry Burnouf², Jay Epstein³, Hany Kamel⁴, Cees Smit Sibinga⁵, Daniel Somuah⁶, Susan L. Stramer⁷, and Silvano Wendel⁸

¹Sanquin Consulting Services, Academic Institute IDTM, Groningen, the Netherlands; ²College of Biomedical Engineering, Taipei Medical University, Taipei, Taiwan; ³US Food and Drug Administration, Silver Spring, MD, USA; ⁴Vitalant, Scottsdale, Arizona, USA; ⁵Zuidhorn, The Netherlands; ⁶Anglogold Ashanti Health Foundation Hospital, Obuasi, Ghana ; ⁷American Red Cross, Washington, MD, USA; ⁸Blood Bank, Hospital Sirio Libanês, São Paulo, Brasil

Organizing Committee of the ISBT Working Party on Global Blood Safety*

Abril 2020

Preâmbulo

- Embora os protocolos iniciais tenham sido promissores (1,2), a segurança e a eficácia do plasma convalescente de COVID-19 como tratamento para pacientes com COVID-19 ainda não foram comprovadas. No entanto, na ausência de qualquer terapia eficaz conhecida e considerando o benefício teórico e a viabilidade da produção local de plasma convalescente de COVID-19, a investigação do seu uso gerou prioridade global.

- A obtenção de plasma convalescente de COVID-19 seguro e de qualidade em países de baixa e média renda requer atenção específica às limitações de recursos que podem afetar a seleção de doadores, caracterização do produto e uso clínico e, garantia das boas práticas de fabricação para os serviços de sangue (3). Esses países podem também não ter um sistema de sangue nacional organizado e regulamentado com capacidade de gerenciar uma iniciativa nacional para fornecer plasma convalescente de COVID-19.

- O Grupo de Trabalho sobre Segurança Global do Sangue da Sociedade Internacional de Transfusão Sanguínea publicou os "Pontos a serem considerados no preparo e transfusão de plasma convalescente de COVID-19", atualmente recomendados como as melhores práticas a serem seguidas sempre que possível, inclusive nos países de baixa e média renda (4).

- O documento sobre a posição da Rede de Reguladores de Sangue da Organização Mundial da Saúde (OMS) sobre o uso de Plasma Convalescente, Soro ou Concentrados de Imunoglobulina em resposta a um vírus emergente também pode servir como orientação sobre os aspectos gerais relacionados à coleta de sangue e ao plasma convalescente (5).

- A infraestrutura tecnológica e de mão-de-obra em muitos países de baixa e média renda é limitada, com recursos restritivos para coleta de sangue, testes em doadores e doações, separação do sangue total em componentes e armazenamento do produto. As estratégias para fornecer plasma convalescente de COVID-19 devem se basear nos procedimentos de coleta e de testes laboratoriais em uso local e devem evitar o agravamento da escassez de sangue como resultado de interrupções nas doações durante a pandemia.

- A coleta e o uso clínico do plasma convalescente de COVID-19 devem ser realizados sob a responsabilidade dos Serviços Nacionais de Sangue com a supervisão dos Ministérios da Saúde para garantir o uso legal e ético de uma terapia investigativa.

- Sempre que possível, o plasma convalescente de COVID-19 deve ser administrado no contexto de um ensaio clínico randomizado organizado/controlado ou de um protocolo de estudo observacional dirigido.

No serviço onde isso não for possível, devem ser realizados esforços para obtenção e armazenamento de amostras de sangue de doadores e receptores para estudos científicos futuros e documentação dos resultados dos pacientes.

- A proteção do doador e do receptor continuam sendo as principais prioridades. As melhores práticas do país para a coleta de sangue ou plasma devem ser seguidas para realização da coleta de sangue ou plasma convalescente e para proteção ao doador e ao receptor, em conformidade com os requisitos regulatórios aplicados. O plasma convalescente de COVID-19 deve ser obtido apenas de doações de sangue voluntárias e não remuneradas.

- Como o uso de aférese para a coleta de plasma não é prática comum em muitos países de baixa e média renda, a coleta de sangue total convalescente geralmente será a única opção possível. Devem ser tomadas medidas para evitar a perda desnecessária de glóbulos vermelhos e o comprometimento do nível de hemoglobina na doação de sangue total, otimizando o volume de plasma recuperado gerado através da separação dos componentes.

- A transfusão de sangue total convalescente só pode ser considerada se o uso de sangue total for clinicamente indicado.

Pontos chaves:

A. A qualificação de pacientes convalescentes com COVID-19 para doar sangue total ou plasma deve ser baseada em:

a. Confirmação de infecção prévia com SARS-CoV-2 através de registros clínicos que documentam um diagnóstico médico de COVID-19 por sinais e sintomas da doença e, quando possível, um Teste de Ácido Nucleico (NAT) positivo para SARS-CoV-2.

b. Intervalo de pelo menos 28 dias após a recuperação total, exceto conforme previsto em B.a.3.

c. Critérios de seleção padrão para doação de sangue de acordo com os requisitos e padrões locais (idade, peso, frequência de coleta, sinais vitais, isenção de critérios de diferimento)

d. Tipagem ABO e RhD para garantir a compatibilidade do grupo sanguíneo com um possível receptor

e. Medida dos níveis de hemoglobina ou estimativa válida da hemoglobina

f. Não reatividade das amostras de sangue para infecções transmitidas por transfusão, incluindo HIV, HBV, HCV, sífilis e infecções transmitidas localmente, como malária e doença de Chagas, usando sistemas de diagnóstico in vitro licenciados localmente para os testes dos hemocomponentes a serem transfundidos

g. A coleta de sangue deve ser realizada em doadores do sexo masculino ou do sexo feminino que nunca estiveram grávidas, incluindo abortos, ou levando em consideração as práticas locais atuais

na transfusão de plasma. Essa medida reduz a possibilidade de presença no plasma dos anticorpos contra antígenos HLA ou granulocitários que causam lesão pulmonar aguda relacionada à transfusão (TRALI). O teste desses anticorpos em doadores do sexo feminino e doadores do sexo masculino com histórico de transfusão é desejável como precaução adicional, sempre que possível.

B. Testes pré-triagem e pré-doação de doadores convalescentes de COVID-19

a. A recuperação da infecção por COVID-19 deve ser confirmada através de:

1. Exame físico do doador para comprovar boa saúde, incluindo ausência de febre e sintomas respiratórios
2. A data aproximada da infecção por COVID-19, histórico de sintomas, tratamentos recebidos e documentos rastreáveis com a data da resolução de todos os sintomas
3. Quando for necessário coletar sangue ou plasma antes de 28 dias após a recuperação total da doença, a coleta não deve ocorrer antes de 14 dias após a recuperação completa e, a confirmação adicional da resolução da infecção deve ser obtida com a demonstração de resultado não reagente do teste de ácido nucléico (NAT) para SARS-CoV-2 realizado em uma amostra de swab nasofaríngeo.
4. Sempre que possível, o plasma do doador deve ser testado para títulos de anticorpos anti-SARS-CoV-2 neutralizantes. Os dados atuais sugerem que as doações com um título mínimo na diluição 1:80 ou preferencialmente 1:160 devem ser selecionadas. No entanto, mais estudos são necessários para definir o título mínimo recomendado. Na ausência de um teste para anticorpos neutralizantes e, quando possível, as doações também podem ser selecionadas com base na alta reatividade de um teste sorológico para anticorpos anti-SARS-CoV-2.

C. Critérios para coleta de sangue ou plasma de COVID-19

- a. Realizado em centros de doação de sangue certificados pelos Serviços Nacionais de Sangue
- b. Uso apenas de dispositivos e equipamentos de coleta de sangue ou plasma legalmente aprovados
- c. Supervisão do processo de coleta por pessoal treinado pelos Serviços Nacionais de Sangue
- d. Volume de sangue total a ser coletado: 200-450 mL (mais o anticoagulante / conservante) com base no procedimento e nos limites regulatórios; no caso de plasma de aférese: 600 mL (mais o anticoagulante)

- e. O sangue deve ser separado em componente plasmático usando procedimentos operacionais padrão
- f. As unidades de sangue ou plasma destinadas a serem usadas como produtos convalescentes devem ser claramente rotuladas.
- g. A primeira doação de sangue ou plasma pode ser seguida por outras doações com frequência compatível com os regulamentos locais e levando em consideração o estado de saúde do doador, incluindo um nível normal de proteína no plasma se o plasma for coletado mais de uma vez em 28 dias.

D. Tratamento pós-doação de sangue ou plasma:

- a. Sempre que possível, a inativação de patógenos no plasma, utilizando uma tecnologia licenciada no local do serviço de sangue, é desejável para controlar os riscos residuais de doenças infecciosas transmitidas por transfusão e para aliviar a preocupação com possíveis superinfecções por SARS-CoV-2.
- b. O sangue total deve ser armazenado entre 2°C e 6°C por um período, dependendo do anticoagulante e conservante utilizado.
- c. O plasma líquido pode ser armazenado entre 1°C e 6°C por até 40 dias.
- d. O plasma congelado a -18°C ou menos dentro de 24 horas após a coleta de sangue pode ser armazenado por até 12 meses.
- e. O plasma convalescente coletado de doadores que não atendem aos critérios de adequação pós-COVID-19 para doação de sangue de rotina deve ser armazenado separadamente de outros produtos sanguíneos no estoque.
- f. O plasma convalescente deve ter rotulagem especial como produto em investigação para o tratamento de COVID-19.
- g. As amostras de sangue / soro / plasma do doador obtidas no momento da doação devem ser congeladas a -20°C ou menos, para testes retrospectivos dos títulos dos anticorpos anti-SARS-CoV-2 totais e neutralizantes e para investigações científicas adicionais.

E. Recomendações para transfusão de plasma:

- a. Seguir os procedimentos e recomendações hospitalares padrão para descongelamento e transfusão de plasma.
- b. É crucial garantir a compatibilidade ABO do plasma entre o doador e o receptor e evitar a sensibilização RhD nos casos em que o sangue total é transfundido.

c. A transfusão de plasma de pelo menos dois doadores pode ser terapêuticamente benéfica para alcançar uma proteção imune mais eficaz de diversos anticorpos.

d. Na ausência de protocolos de transfusão de plasma de COVID-19 convalescente revisados por pares e publicados, os pacientes podem receber uma dose inicial de 200 mL, seguida de uma ou duas doses adicionais de 200 mL, de acordo com a gravidade da doença e a tolerância às infusões.

e. Amostras de sangue / soro / plasma do receptor antes e após a transfusão devem ser coletadas para futuras investigações científicas.

* Este documento foi preparado por membros do Comitê do Grupo de Trabalho sobre Segurança Global do Sangue da Sociedade Internacional de Transfusão Sanguínea. Ele reflete as opiniões dos autores e não representa as opiniões ou políticas de suas organizações de origem.

References:

1. C. Shen, Z. Wang, F. Zhao, et al. Treatment of 5 Critically Ill Patients with COVID-19 Convalescent Plasma. JAMA/Preliminary Communication. doi:10.1001/jama.2020.4783
2. Roback JD, Guarner J. Convalescent Plasma to Treat COVID-19: Possibilities and Challenges. JAMA 2020.
3. Guidelines on good manufacturing practices for blood establishments, TRS 961 (2011), Annex 4 https://www.who.int/bloodproducts/publications/GMP_Bloodestablishments.pdf?ua=1
4. Working Party of Global Blood Safety, International Society of Blood Transfusion. Points to consider in the preparation and transfusion of COVID-19 convalescent plasma. [https://isbtweb.org/fileadmin/user_upload/Points to consider in the preparation of COVID convalescent plasma - 200331 ISBT WP GBS Final.pdf](https://isbtweb.org/fileadmin/user_upload/Points_to_consider_in_the_preparation_of_COVID_convalescent_plasma_-_200331_ISBT_WP_GBS_Final.pdf)
5. WHO Blood Regulators Network (BRN). Position Paper on use of Convalescent Plasma, Serum or Immune Globulin Concentrates as an Element in Response to an Emerging Virus, September 2017. https://www.who.int/bloodproducts/brn/2017_BRN_PositionPaper_ConvalescentPlasma.pdf?ua=1