



Nº. 002/CN-IPST, IP/2020

Data: 12.05.2020

ASSUNTO: Plasma Convalescente COVID-19 para transfusão. Procedimento para colheita, análise, processamento, armazenamento, distribuição e monitorização de resultados de Plasma Convalescente COVID-19.

PARA: Diretores Técnicos dos Centros de Sangue e da Transplantação de Lisboa, de Coimbra e do Porto; Presidentes dos Conselhos de Administração e Responsáveis pelos Serviços de Medicina Transfusional do Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia/Espinho, do Centro Hospitalar Universitário de Coimbra, do Centro Hospitalar Universitário de São João, do Centro Hospitalar Universitário Lisboa Central, do Centro Hospitalar Universitário Lisboa Norte, do IPO de Lisboa e do IPO do Porto.

C/c: DGS; INSA; INFARMED; CNECV; Presidentes dos Conselhos Diretivos das ARS's; Presidentes dos Conselhos de Administração dos Centros Hospitalares/Hospitais Públicos restantes; Responsáveis pelos Serviços de Medicina Transfusional dos Centros Hospitalares/Hospitais Públicos restantes; Presidentes da FAS-Portugal - Federação das Associações de Dadores de Sangue e da FEPODABES - Federação Portuguesa de Dadores Benévolos de Sangue; Coordenadores Nacionais do Sangue e da Medicina Transfusional e da Transplantação.

Introdução

Os primeiros casos humanos de COVID-19 foram identificados na província de Hubei na China em dezembro de 2019, tendo sido identificado um novo coronavírus, SARS-CoV-2, um vírus RNA de invólucro lipídico, que adere aos recetores dos leucócitos através de espículas de glicoproteínas.

A infeção por SARS-CoV-2 pode ser assintomática ou apresentar um quadro clínico ligeiro com febre, fadiga, cefaleias, odinofagia, alterações no olfato e paladar, rinorreia, tosse e por vezes diarreia, que pode evoluir, em alguns doentes, para um quadro de pneumonia grave. Os indivíduos em maior risco são os idosos e doentes com condições pré-existent

CIRCULAR NORMATIVA

como hipertensão, doença pulmonar, doenças cardiovasculares, diabetes, doença oncológica e estados de imunodepressão.

A 11 de Março a Organização Mundial de Saúde declarou a COVID-19 como pandemia.

No momento atual não há tratamento antiviral específico nem outros medicamentos específicos. Não existem vacinas, embora estejam em desenvolvimento diversas abordagens terapêuticas. O tratamento é sintomático e de suporte quando necessário.

A imunoterapia passiva com anticorpos é uma modalidade terapêutica que tem sido usada desde longa data tanto em infeções bacterianas como virais. O mecanismo de atuação é a neutralização e consequente eliminação destes agentes pelos anticorpos presentes no plasma do doente convalescente. A administração de plasma, soro, imunoglobulina hiperimune parece ter benefícios clínicos no tratamento de síndromes respiratórias agudas de origem viral. Mais recentemente, a evidência disponível sobre a utilização de plasma convalescente em outras doenças por coronavírus tais como SARS1 em 2003, e MERS-CoV em 2012 sugere eficácia terapêutica. Na pandemia de influenza A H1N1 a utilização de plasma convalescente diminuiu a mortalidade, assim como na infeção pelo vírus Ébola, e na febre Hemorrágica da Argentina, no entanto os estudos realizados não utilizaram grupo controlo, pelo que esta terapêutica deve ser avaliada em ensaio clínico.

O plasma convalescente pode ser utilizado a título preventivo e/ou tratamento, se iniciado precocemente. Foi usado na China em casos de COVID-19.

Os riscos da transfusão de plasma convalescente não podem contudo ser excluídos. No caso dos doentes COVID-19 com lesão pulmonar, o risco de desenvolvimento de TRALI (transfusion-related acute lung injury) deve ser considerado e minimizado através da seleção adequada dos dadores.

Existe igualmente a possibilidade teórica, de os anticorpos policlonais anti SARS-CoV-2 potenciarem a lesão inflamatória pulmonar, através de um processo denominado ADE (antibody-dependent enhancement of disease).

Estão presentemente em curso em diversos países, nomeadamente no espaço europeu, projetos para colheita de plasma de doentes convalescentes de COVID-19 e a sua utilização no tratamento de infeção moderada-grave em doentes com COVID-19, e ainda a possibilidade de fracionamento deste plasma para obtenção de Imunoglobulina Intravenosa.

Encontra-se em discussão, com as Autoridades Competentes para o sangue no âmbito da Comissão Europeia, um programa para a colheita e transfusão de plasma convalescente de COVID-19 e a sua utilização em ensaios clínicos e estudos observacionais. A FDA, considerando a possibilidade do plasma convalescente ser eficaz, autorizou a realização de ensaios clínicos em doentes com COVID-19.

O IPST, IP, pretende implementar a colheita de plasma por aférese em doentes convalescentes de COVID-19 em Portugal.

A triagem de dadores e colheita de plasma convalescente COVID-19 por aférese serão efetuadas nos Centros de Sangue e Transplantação do IPST, IP, e em alguns Serviços de Imunohemoterapia de Hospitais com actividade de colheita autorizada e capacidade instalada, nos termos do Decreto-Lei n.º 185/2015 de 2 de setembro

A presença e quantificação de anticorpos anti SARS-CoV-2 no dador de plasma convalescente e no componente a transfundir é importante para a avaliação da abordagem terapêutica. Estando disponíveis no mercado kits comerciais para a detecção destes anticorpos no plasma/soro, o mesmo não acontece relativamente à sua quantificação.

Ate à data, os estudos de quantificação de anticorpos anti SARS-CoV-2 são baseados em metodologias desenvolvidas in-house. Assim, estes estudos serão efectuados com metodologias validadas e aprovadas em instituições com desenvolvimento tecnologico para esse efeito como o Instituto Nacional de Saude Dr Ricardo Jorge e o Instituto de Medicina Molecular. Enquanto os testes de quantificação não estiverem disponíveis, as amostras para esse efeito são congeladas.

O plasma convalescente COVID-19 é submetido a tratamento de redução patogénica.

A terapêutica com plasma convalescente COVID-19 deve ser considerada de âmbito experimental, no contexto de ensaios clínicos, realizada unicamente em Hospitais a referenciar. Poderá considerar-se o uso compassivo em situações excepcionais, avaliadas caso a caso. Em ambas as situações esta terapêutica deve ser realizada sob indicação do médico prescriptor/equipa médica com essa responsabilidade. Deverão ser adotados os procedimentos adequados para a obtenção de um consentimento informado do doente ou na sua impossibilidade o suprimento da mesma. O(s) ensaio(s) clínico(s) estabelecido(s) deve(m) ser validado(s) por Comissão de Ética e INFARMED e ter como parceiro o IPST, IP.

O IPST elaborou orientação/ procedimento de colheita de Plasma convalescente COVID-19, onde são fornecidas as linhas de orientação para a seleção de dadores, colheita, processamento, rotulagem, armazenamento, transporte e distribuição.

É expectável a partilha de dados anonimizados com as Autoridades Competentes para o sangue no âmbito da Comissão Europeia e European Blood Alliance, incluindo ensaio e protocolos clínicos e resultados.

A título excecional, exclusivamente para efeitos de Plasma convalescente COVID-19 aplicam-se os seguintes critérios:

- Colheita de Plasma em doentes recuperados COVID-19, cujo período de suspensão passa de 28 para 14 dias, sempre que estejam disponíveis 2 testes RT-PCR com resultados negativos.
- Administração terapêutica de plasma proveniente de doadores do género feminino, desde que salvaguardadas as condições explicitadas no procedimento de colheita, capítulo seleção de doadores.

Assim:

Tratando-se de uma terapêutica experimental a responsabilidade pela sua utilização é do prescritor sendo recomendada a realização de ensaios clínicos.

Se a utilização de plasma convalescente for uma opção terapêutica o Hospital solicita uma ou mais unidades de plasma através do endereço de correio eletrónico plasmaconvalescente@ipst.min-saude.pt. Este pedido deve ser acompanhado de cópia do consentimento informado do doente e parecer da Comissão de Ética do Hospital para a sua inclusão em ensaio clínico.

Se houver plasma convalescente o Hospital será informado e serão desencadeados os mecanismos para a sua distribuição.

Os Hospitais deverão reportar ao Sistema Português de Hemovigilância qualquer suspeita de reação adversa. Nas situações de reação adversa grave deverá ser de imediato contactado por telefone o médico de serviço do Centro de Sangue e Transplantação que distribuiu o produto ou o Responsável Regional de Hemovigilância.

PROCEDIMENTO PARA A COLHEITA DE PLASMA CONVALESCENTE COVID-19

1. Seleção de dadores de plasma

Recomenda-se que os potenciais Dadores cumpram os seguintes requisitos:

O candidato a dador de plasma convalescente deve ter recuperação clínica total de infeção por COVID-19 há pelo menos 14 dias após a realização de dois testes negativos (RT-PCR para SARS-CoV-2), com pelo menos 24 horas de diferença, executados a partir de exsudados nasofaríngeos. Caso só esteja disponível 1 teste RT-PCR para SARS-CoV-2 com resultado negativo, mantém-se o período de suspensão de 28 dias.

O exame médico ao dador, prévio à colheita, será realizado de acordo com os critérios de elegibilidade e colheita ao dador de sangue e componentes sanguíneos em vigor.

Deve ser assegurada a presença de anticorpos para SARS-CoV-2, realizada no INSA, IMM ou instituições para tal designadas. Deve ser realizada a pesquisa de anticorpos totais (IgG, IgM) e a quantificação de anticorpos neutralizantes virais; caso não seja possível realizá-la antes da colheita, a amostra deve ser congelada para posterior determinação. Atualmente pensa-se que o valor de referência (ótimo) relativo ao título de anticorpos neutralizantes é de 1:320.

Assim que disponível deve ser realizada a determinação de RNA-SARS-CoV -2, em plasma, através de RT-PCR.

Antes da colheita serão realizados hemograma, doseamento de proteínas totais e IgG, pesquisa de anticorpos irregulares, rastreio para agentes transmissíveis conforme legislação e normas em vigor; serão realizados testes para rastreio de Malária, Trypanosoma cruzi ou outros agentes de acordo com o contexto epidemiológico,

se aplicável; se a pesquisa de anticorpos irregulares anti-eritrocitários for positiva, deverá ser verificado o seu significado clínico. Se forem clinicamente significativos, os componentes, só poderão ter utilização terapêutica e administrados a doentes desprovidos dos antigénios eritrocitários correspondentes.

O dador deve ter bons acessos venosos, compatíveis com a colheita por aférese.

Com o objetivo de reduzir no recetor o risco de lesão pulmonar relacionada com a transfusão de plasma - TRALI - será realizada aos potenciais dadores do género feminino a pesquisa de anticorpos anti-HLA e anti- HNA devendo o resultado ser negativo. Em caso de positividade este plasma convalescente obtido só poderá ser utilizado para efeitos de fracionamento para produção de imunoglobulina anti-SARS-CoV-2.

Repete-se a pesquisa e se possível quantificação de anticorpos neutralizantes sempre que o mesmo dador, identificado como dador de plasma convalescente, realize uma nova colheita de plasma.

Antes da realização da colheita de plasma deve ser obtido consentimento informado do dador, incluindo a possibilidade de partilha de dados anonimizados em programa da União Europeia ou da European Blood Alliance.

Deverá ser criado um ficheiro específico para os dadores de plasma convalescente COVID-19.

2. Colheita

A colheita deve ser realizada unicamente em serviços de sangue devidamente autorizados e designados para tal.

A colheita de plasma é efetuada por aférese com equipamento e dispositivos médicos com marcação CE e de acordo com as instruções do fabricante.

Deverão ser seguidos os procedimentos de colheita de sangue por aférese em vigor.

O volume de plasma colhido não deve ser superior a 16% da volémia; o volume médio de colheita deve ser 600 mL sendo que o máximo não deve exceder 750 ml.

Serão colhidas e guardadas em seroteca amostras adicionais para pesquisa de outros agentes virais, nomeadamente Hepatite A e Parvovirus B19, para posterior utilização caso o plasma possa vir a ser incluído num lote para produção de imunoglobulina, bem como para investigação futura.

3. Processamento

As condições de congelação destas unidades não necessitam ser tão estritas, considerando que a sua utilização não é para a correção de deficits de fatores da coagulação. As unidades devem ser congeladas o mais rapidamente após a colheita a $\leq -20^{\circ}\text{C}$, o tempo para congelação não ultrapassando as 24 horas pós colheita.

As unidades de plasma colhidas e destinadas a administração terapêutica são sujeitas a tratamento adicional de segurança transfusional através de tecnologias de redução patogénica – por Amotosaleno e UVA. Respeitam-se as instruções do fabricante.

As unidades de plasma colhidas em locais onde este acréscimo de segurança transfusional não se possa concretizar, são congeladas após colheita e enviadas para posterior redução patogénica nos Centros de Sangue e Transplantação do IPST.

Podem ser feitos pools de plasma para posterior redução patogénica desde que sejam isogrupais nos sistemas ABO.

O volume final de cada unidade de plasma já submetida a redução patogénica é entre 200-300 mL. O volume deve ser registado.

4. Rotulagem

As dádivas deverão ser rotuladas de acordo com os requisitos legais vigentes, o Decreto-Lei 185/2015 e o despacho nº 1226/2018 do Diário da República. No rótulo deve constar “Plasma Convalescente COVID-19”, utilizando o código ISBT 128 disponível para esse efeito.

5. Armazenamento, distribuição e transporte

As unidades de Plasma Convalescente COVID-19 devem ser armazenadas em arcas designadas para este efeito, separadas de outras unidades de plasma.

Se possível a temperatura de armazenamento deve ser $\leq -20^{\circ}\text{C}$.

A distribuição do plasma convalescente é restrita aos doentes COVID-19 envolvidos em protocolo experimental, ensaio clínico, ou como utilização compassiva.

Se o plasma convalescente for uma opção terapêutica, o Hospital pelo seu Serviço de Imunoterapia solicita-o aos Centros de Sangue e Transplantação do IPST, IP, através de endereço eletrónico plasmaconvalescente@ipst.min-saude.pt Este pedido deve ser acompanhado de, identificação do doente com teste laboratorial confirmado para COVID-19, cópia do consentimento informado do doente ou do seu representante legal, parecer da Comissão de Ética do Hospital.

O Plasma Convalescente COVID-19 deverá ser distribuído pelo IPST, I.P, através dos seus Centros de Sangue e Transplantação. Aos Hospitais com ensaios clínicos em curso será atribuído stock (inventário) proporcional, consoante disponibilidade.

O transporte deverá ser assegurado a temperaturas não excedendo os -20°C.

O manuseamento e transporte destas unidades devem seguir os requisitos aplicáveis a produtos biológicos.

O plasma congelado não submetido a tratamento de redução patogénica pode ser armazenado com destino à indústria de fracionamento para produção de imunoglobulina anti-SARS-CoV-2, mantendo-se à temperatura de $\leq -20^{\circ}\text{C}$.

6. Rastreabilidade

A rastreabilidade deve ser sempre assegurada tal como descrita no Decreto-Lei 185/2015, através da codificação ISBT e de acordo com o despacho nº 1226/2018 do Diário da Republica.

7. Considerações sobre a utilização terapêutica

A terapêutica com plasma convalescente COVID-19 deve ser considerada de âmbito experimental, realizada unicamente em Hospitais a referenciar e é recomendada a realização de ensaios clínicos com o objetivo de demonstrar a sua eficácia e segurança. Deve ser realizada sob indicação do médico prescritor/equipa médica com essa responsabilidade. Deve ser obtido o consentimento informado do doente ou em caso de impossibilidade o suprimento da mesma. O(s) protocolo(s) estabelecido(s) deve(m) ser validado(s) por Comissão de Ética, ter a aprovação do INFARMED e ter como parceiro o IPST, IP.

O uso compassivo poderá ser considerado.

De modo a documentar os resultados obtidos e a obter evidências sobre o benefício da utilização de Plasma Convalescente COVID-19, a seguinte informação mínima deverá ser fornecidos aos Serviços de Sangue/IPST, I.P. Eventuais pedidos para uso compassivo também deverão fornecer esta informação:

- i. Sexo, intervalo de idade (30-39, 40-49, idade) e comorbilidades
- ii. Dia da transfusão contado a partir do início da doença
- iii. Número, volume e título de anticorpos da(s) unidade(s) transfundida(s)
- iv. Terapêutica concomitante (exceto terapêutica de suporte)
- v. Sintomas clínicos e parâmetros laboratoriais de acordo com escala de progressão de Gravidade da OMS (em anexo) nas seguintes ocasiões:
 1. Antes da transfusão
 2. > 5 dias após transfusão
 3. Na alta do doente (se sobreviver)
- vi. Reações ou eventos adversos graves relacionados com a transfusão
- vii. Morte (Sim/Não)
- viii. Tempo de hospitalização.

8. Hemovigilância

As reações adversas em doadores e recetores devem ser notificadas ao Sistema Português de Hemovigilância / DGS. No caso de ocorrerem reações graves em doentes estas devem ser de imediato comunicadas ao Médico de Serviço do Centro de Sangue e Transplantação que distribuiu o produto ou ao Coordenador Regional de Hemovigilância.

Bibliografia

Arturo Casadevall, Liise-anne Pirofski. The convalescent sera option for containing COVID-19 *Clin Invest.* 2020; 130(4):1545-1548; <https://doi.org/10.1172/JCI138003>.

Comité Científico para la Seguridad Transfusional Recomendaciones para la de plasma de donantes convalecientes de Covid 19 Ministerio de Sanidad, España. -- 26 Marzo 2020

Dean CL et al- Characterization of Ebola convalescent plasma donor immune response and psoralen treated plasma in the United States 2020; 9999; 1–8

DGS (2020) Orientação 015/2020 - COVID-19: diagnóstico laboratorial

DGS (2020) Norma nº 004/2020 atualizada a 25/04/2020

European Pharmacopoeia Human plasma for fractionation, 01/2014:0853

EDQM Guide to the preparation, use and quality assurance of blood components, 19th Edition 2017

Investigational COVID-19 Convalescent Plasma - Emergency INDs – FDA 24/03/2020

ISBT Working party on Global Blood Safety – Points to consider in the preparation and transfusion of COVID-19 convalescent plasma, Jay Epstein & Thierry Burnouf

Le Chang, Ying Yan, Lunan Wang- Coronavirus disease 2019: Coronaviruses and Blood safety – *Transfusion medicine reviews* – available on line 21 February 2020

Long Chen, Jing Xiong, Lei Bao, Yuan Shi. - www.thelancet.com/infection
[https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30141-9](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30141-9) -Published Online February 27, 2020
Ministerio de Sanidad, España.

Mair-Jenkis et al. The effectiveness of convalescent plasma and Hyperimmune Immunoglobulin for the treatment of severe acute respiratory infections of viral etiology: a systematic review and exploratory meta-analysis-The Journal of Infectious diseases, 2015; 211: 80-90

Ministério da Saúde - Decreto-Lei n.º 185/2015 de 2 de setembro

Ministério da Saúde - Despacho n.º 1226/2018 de 5 de fevereiro

Roback JD, Guarner J. - Convalescent Plasma to Treat COVID-19 Possibilities and Challenges. JAMA. Published online March 27, 2020. doi:10.1001/jama.2020.4940

Wei Zhang, Rong-Hui Du, Bei Li, Xiao-Shuang Zheng, Xing-Lou Yang, Ben Hu, Yan-Yi Wang, Geng-Fu Xiao, Bing Yan, Zheng-Li Shi & Peng Zhou (2020) Molecular and serological investigation of 2019-nCoV infected patients: implication of multiple shedding routes, Emerging Microbes & Infections, 9:1, 386-389, DOI: 10.1080/22221751.2020.1729071

To link

World Health Organization-Maintaining a safe and adequate blood supply during the pandemic outbreak of coronavirus disease (COVID-19)

World Health Organization Blood regulators Network (BRN)-Position paper on use of convalescent plasma, serum or immunoglobulin concentrates as an element in response to emerging virus 2017

O Conselho Diretivo

Dr^a. Maria Antónia Escoval
Presidente

Dr. Victor Marques
Vogal

Escala de progressão da gravidade (OMS)

		Descrição	Pontuação
Sem infeção		Sem infeção; RNA viral não detetado	0
Ambulatório		Assintomático; RNA viral detetado	1
		Sintomático; Independente	2
		Sintomático; Necessidade de Assistência	3
Hospitalizado	Doença ligeira	Sem oxigenoterapia	4
	Doença ligeira	Oxigenoterapia por máscara ou cânula nasal	5
	Doença grave	Oxigenoterapia por ventilação não invasiva ou de alto débito	6
	Doença grave	Intubação e ventilação mecânica $pO_2/FIO_2 \geq 150$ OU $SpO_2/FIO_2 \geq 200$	7
	Doença grave	Ventilação mecânica, ($pO_2/FIO_2 < 150$ OU $SpO_2/FIO_2 < 200$) OU vasopressor (norepinefrina $> 0,3$ microg/Kg/min)	8
	Doença grave	Ventilação mecânica, $pO_2/FIO_2 < 150$ E vasopressores (norepinefrina $> 0,3$ microg/Kg/min) OU Diálise OU ECMO	9
Morte			10