

COVID-19: impacto nos serviços de sangue e de medicina transfusional

Céu Leitão

Departamento das Ciências do Diagnóstico, Terapêutica e Saúde Pública, Escola Superior de Tecnologia da Saúde de Lisboa, Instituto Politécnico de Lisboa. Lisboa, Portugal. mcleitao@estesl.ipl.pt

RESUMO: Assiste-se à emergência de um novo coronavírus com um ciclo de infeção exponencial e universal e elevadas taxas de morbidade e mortalidade. Designado como SARS-CoV-2 e dada a sintomatologia dos doentes com défice respiratório severo e pneumonia grave, o novo vírus obrigou à declaração de pandemia, forçando medidas de confinamento das populações. A doença originada pela infeção designada por *Coronavirus disease 2019* (COVID-19) resultou em todos os países numa drástica diminuição do número de dadores de sangue disponíveis, por estarem infetados ou em confinamento ou ainda devido ao aumento da taxa de reprovação para prevenir o risco da dádiva de sangue por indivíduos com infeção, mas assintomáticos. O Instituto Português do Sangue e da Transplantação, em parceria com os outros organismos nacionais responsáveis, de imediato formulou um plano de contingência com carácter normativo de forma a garantir e manter um suporte terapêutico seguro de componentes sanguíneos em todas as solicitações hospitalares. Independentemente das políticas de segurança aplicadas de forma sistemática no processo transfusional, como a realização dos testes de ácidos nucleicos em todas as dádivas, a desleucocitação e a inativação patogénica dos componentes sanguíneos, até que haja mais conhecimento sobre a epidemiologia e patogenicidade do SARS-CoV-2 impõe-se no setor da medicina transfusional o princípio da precaução, lição aprendida desde há anos face aos surtos anteriores. Neste momento, os laboratórios de referência dos Centros de Sangue e da Transplantação, Área Funcional do Sangue, trabalham intensamente na identificação e rastreio dos potenciais dadores de plasma convalescente COVID-19 como opção terapêutica, tendo em conta a ausência atual de vacinas ou medicação específica.

Palavras-chave: COVID-19; Medicina transfusional; Plasma convalescente; Serviços de sangue

COVID-19: impact on blood and transfusion services

ABSTRACT: A novel coronavirus emerged with an exponential and universal cycle of infection, carrying great morbidity and mortality rate. Since the patients suffer from the severe acute respiratory syndrome, the new virus designated as SARS-CoV-2, caused an outbreak and the pronouncement of a pandemic state, forcing people to isolation. The disease named Coronavirus disease 2019 (COVID-19) led to a drastic decline in blood supply and a new order of clinical transfusion proceedings management. The Portuguese Blood and Transplantation Institute with the other national responsible organizations formulated a normative contingency plan, in order to ensure and maintain a safe blood component support to all hospital requests. Regardless of the safety policies applied systematically in the transfusion process, such as routine nucleic acid tests in all donations, leukoreduction and pathogenic inactivation of blood components, the incomplete knowledge about the epidemiology and pathogenicity of SARS-CoV-2 suggest the precautionary principle. This lesson learned from previous outbreaks is a mandatory instruction of the transfusion medicine sector. Assuming the absence of vaccines and specific medication, reference laboratories of Blood and Transplantation Centers, Blood Functional Area, are intensively tagging the identification and screening of potential donors COVID-19 convalescent plasma as an alternative therapy.

Keywords: Blood bank; Convalescent plasma; COVID-19; Transfusion medicine

Introdução

Nas duas últimas décadas assistiu-se à emergência de três coronavírus com graves consequências para a saúde pública global. Em 2002-2003 foram reportados à Organização Mundial da Saúde (OMS) mais de 8.000 doentes com a síndrome respiratória aguda grave (SARS-CoV) e, desde 2012, já foram confirmados cerca de 2.494 casos de infeção pelo coronavírus da síndrome respiratória do Médio Oriente (MERS-CoV)¹⁻³.

Em dezembro de 2019, primeiro na China e depois em todo o mundo, emerge um novo vírus ácido ribonucleico (ARN) que revelou pertencer ao género β -coronavírus, com 79,6% de identidade nucleotídica com o SARS-CoV e 51,8% com o MERS-CoV. O novo vírus rapidamente iniciou um ciclo de infeção exponencial e propagação universal, com um risco de transmissibilidade (R_t) de 2 a 3,5 e alarmantes taxas de morbidade e mortalidade. Foi designado como SARS-CoV-2, dada a sintomatologia severa dos doentes com febre, dispneia progressiva, tosse e pneumonia grave, à semelhança do SARS-CoV e do MERS-CoV. Todavia, a nova epidemia, para além da rápida disseminação, revelou que os doentes apresentavam um desfecho fatal com falência orgânica múltipla e uma célere evolução para o óbito, o que obrigou à declaração de pandemia pela OMS, como uma emergência de saúde pública internacional. A doença originada pela infeção foi designada por *Coronavirus disease 2019* (COVID-19). A pandemia obrigou à declaração, em todo o mundo, de estado de emergência ou de calamidade, forçando o confinamento das populações⁴⁻⁶.

O impacto de uma pandemia vírica é dos acontecimentos mais temidos pelos responsáveis dos serviços de sangue e serviços de medicina transfusional e, sendo a COVID-19 uma infeção emergente, anunciada como uma séria ameaça à segurança da terapêutica pelo sangue, o Instituto Português do Sangue e da Transplantação (IPST) em parceria com os outros organismos nacionais responsáveis, nomeadamente a Direção-Geral da Saúde (DGS) e as instituições de cuidados diretos de saúde, de imediato reorganizou os procedimentos de forma a garantir e manter a terapêutica pelo sangue e seus componentes em todas as solicitações hospitalares⁷.

Impacto das doenças infecciosas emergentes na terapêutica pelo sangue e seus componentes

Uma infeção na população em geral resulta numa drástica diminuição do número de doadores de sangue disponíveis, por estarem infetados ou em confinamento ou ainda devido ao aumento da reprovação de candidatos, para prevenir o risco da dádiva de sangue por indivíduos com infeção mas assintomáticos⁸.

Segurança transfusional: importância dos testes de ácidos nucleicos (TAN)

Embora a OMS não tenha declarado em 2003 e 2013 nenhum caso de transmissão de SARS-CoV e MERS-CoV pela transfusão de componentes sanguíneos, não deixou de alertar para o risco teórico de infeção que este procedimento

terapêutico pode acarretar⁹⁻¹⁰. Não ignorar a possibilidade de transmissão do coronavírus através da transfusão de sangue, contribuirá na pandemia atual, em que a investigação ainda está em curso, para decisões relativas à monitorização da segurança do sangue e à conceção de estratégias para reduzir o risco de infeções transmitidas por transfusão. Com a prática dos TAN no primeiro SARS-CoV foi relatada, em vários estudos, uma taxa de deteção de 72% no plasma entre o quarto e o décimo primeiro dia da infeção, confirmada com a análise sequencial da carga viral em 29 doentes, que revelaram também diferentes padrões de viremia com um pico entre o quarto e o oitavo dia de infeção¹¹.

Outros estudos evidenciaram a deteção de SARS-CoV no plasma de doentes infetados durante a fase aguda da doença, com concentrações muito baixas de ARN viral. Outros autores relataram uma concentração muito mais elevada do ARN em amostras de linfócitos nas fases aguda e de convalescença. A carga viral do MERS-CoV, determinada no plasma de 37 doentes, revelou uma baixa concentração só em cerca de metade dos indivíduos da amostra na primeira semana após confirmação do diagnóstico. Dados da investigação ainda em curso no soro ou plasma de doentes com a COVID-19 confirmam a presença do ARN viral. Esta constatação refere-se tanto a doentes em cuidados intensivos como em ambulatório¹².

Testes de ácidos nucleicos em dadores

A implementação dos TAN realizados de modo sistemático a todas as unidades de sangue doadas, ao amplificarem o material genético dos agentes transmissíveis infetantes, permitiram diminuir a denominada janela imunológica, período compreendido entre a fase inicial da infeção e o estabelecimento da resposta imune, na qual não é possível a deteção da presença de anticorpos pelos testes serológicos convencionais. Importa relevar que, em Portugal, esta garantia da segurança transfusional já é praticada há cerca de duas décadas para os vírus VIH 1/2, VHB e VHC. Deste modo, Schmidt *et al.*¹³ em 2004 testaram o plasma de 31.151 dadores de sangue com um teste de *polymerase chain reaction* (PCR) em tempo real e automatização integral para a deteção do SARS-CoV. As amostras dos dadores foram todas negativas e validadas após os ensaios de sensibilidade e precisão realizados nos TAN experimentados. Os autores quiseram divulgar o interesse em acrescentar mais um teste de rastreio por rotina a todos os dadores de sangue, essencialmente porque os anticorpos para o SARS-CoV só são detetáveis ao 16º dia da infeção. Os TAN possibilitam a deteção da doença na fase inicial¹³.

Inativação patogénica dos componentes sanguíneos

À atual intervenção para a segurança transfusional implementada nos países desenvolvidos e também em Portugal, no que se refere à investigação laboratorial de todas as dádivas, adicionam-se, para além dos métodos de desleucocitação e irradiação, as tecnologias de redução patogénica (TRP) nos componentes sanguíneos (*cf.* Figura 1).

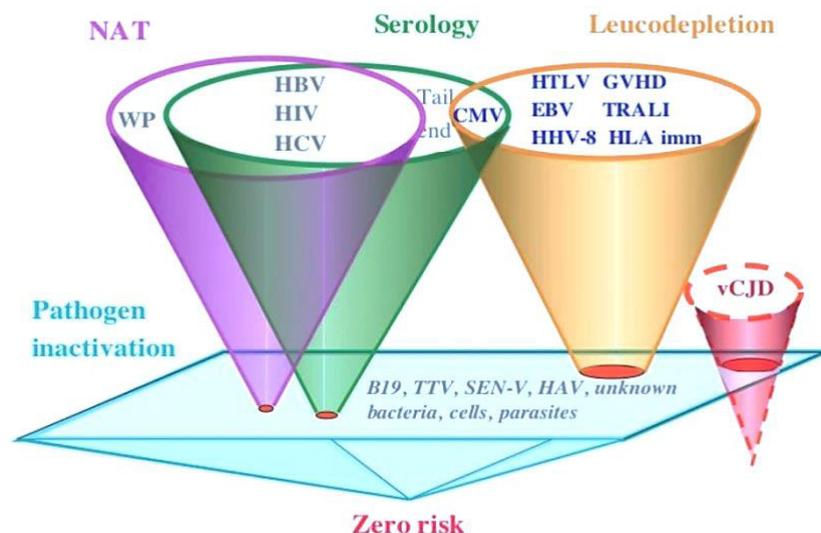


Figura 1. Principais medidas que limitam as reações adversas à transfusão sanguínea no receptor. A maior ou menor sobreposição dos cones significa uma atuação sobre os mesmos agentes por métodos diferentes utilizados de forma combinada. Rastreamento serológico, testes de ácidos nucleicos (NAT). A desleucocitação (e a irradiação não representada nesta figura) em todos os componentes sanguíneos pré-transfusão diminui a imunomodulação associada à transfusão sanguínea e à transmissão de priões (e.g., variante humana da doença de *Creutzfeldt-Jakob* (vCJD)). A redução patogénica nos componentes plasmáticos e plaquetários complementa com grande eficácia a inativação do material nucleico de células, vírus e bactérias residuais.

Fonte: Allain JP, Goodrich R. Pathogen reduction of whole blood: utility and feasibility. *Transfus Med.* 2017; 27 Suppl 5:320-6¹⁵.

Com a remoção dos leucócitos (desleucocitação) em todos os componentes sanguíneos conseguiu-se a redução significativa das complicações associadas à expansão clonal dos linfócitos do dador em receptores susceptíveis, a redução da aloimunização, da transmissão de priões e de infeções por vírus intracelulares como o citomegalovírus. A prática da irradiação dos componentes, prescrita para doentes de risco, como os imunodeprimidos, anula a proliferação dos linfócitos T residuais viáveis pós-desleucocitação, eliminando reações adversas mortais no receptor, como a doença do enxerto contra o hospedeiro. As TRP estão atualmente disponíveis para o plasma e plaquetas, decorrendo ensaios para a sua aplicação a eritrócitos. Estas tecnologias também inativam os linfócitos T, vírus, bactérias, parasitas e reduzem a concentração de citocinas. As abordagens mais eficazes utilizam compostos fotoreativos com aplicação de luz ultravioleta (UV), que provocam a disrupção genómica (cf. Figura 2). A evidência tem revelado serem eficazes contra agentes não rastreados nos dadores, como o vírus *West Nile*, o vírus da Dengue, o *Chikungunya* ou o Zika¹⁶. Em Portugal foram adotados os métodos baseados nos psoralenos (amotosaleno) e na riboflavina. Com a emergência dos surtos de coronavírus Keil *et al.*¹⁷ experimentaram a redução patogénica pela riboflavina e luz UV em plasmas positivos para o MERS-CoV num serviço de sangue acreditado. Foram determinadas as cargas virais antes e depois do processo de inativação. Em todas as amostras testadas o título de infeciosidade foi reduzido para níveis abaixo do limite de deteção. Os compo-

nentes sanguíneos com redução patogénica oferecem um nível adicional de segurança contra as infeções transmitidas através de transfusões, incluindo aquelas para as quais não há testes de rastreio disponíveis¹⁷.

COVID-19 e reorganização de serviços de sangue: uma responsabilidade partilhada

Embora a evidência relatada forneça algumas provas de que o SARS-CoV-2 existe de facto no plasma e nos linfócitos de doentes, nenhuma organização, incluindo a OMS, a Associação Americana de Bancos de Sangue (AABB) ou o IPST, recomendou o rastreio sistemático do ARN SARS-CoV-2 ou dos anticorpos relacionados em dadores. Durante uma infeção emergente, a investigação inicial fornece apenas os primeiros dados, ainda incipientes e não conclusivos¹⁸⁻¹⁹.

O fornecimento de sangue é particularmente vulnerável, depende de dádivas frequentes e diárias e os componentes sanguíneos têm um tempo de vida limitado. Deste modo e até que haja mais conhecimento sobre a epidemiologia e patogénica trazida pela COVID-19, os serviços de sangue são obrigados a um esforço imediato de reorganização com a criação de planos de contingência, de muito difícil implementação pois exigem a colaboração das instituições hospitalares públicas e privadas no reaprovisionamento global dos cuidados de saúde, na cessação de todas as cirurgias eletivas e outras intervenções não urgentes, que possam exigir produtos sanguíneos, e na reserva de componentes só para emergências absolutas. Os novos procedimentos abrangem

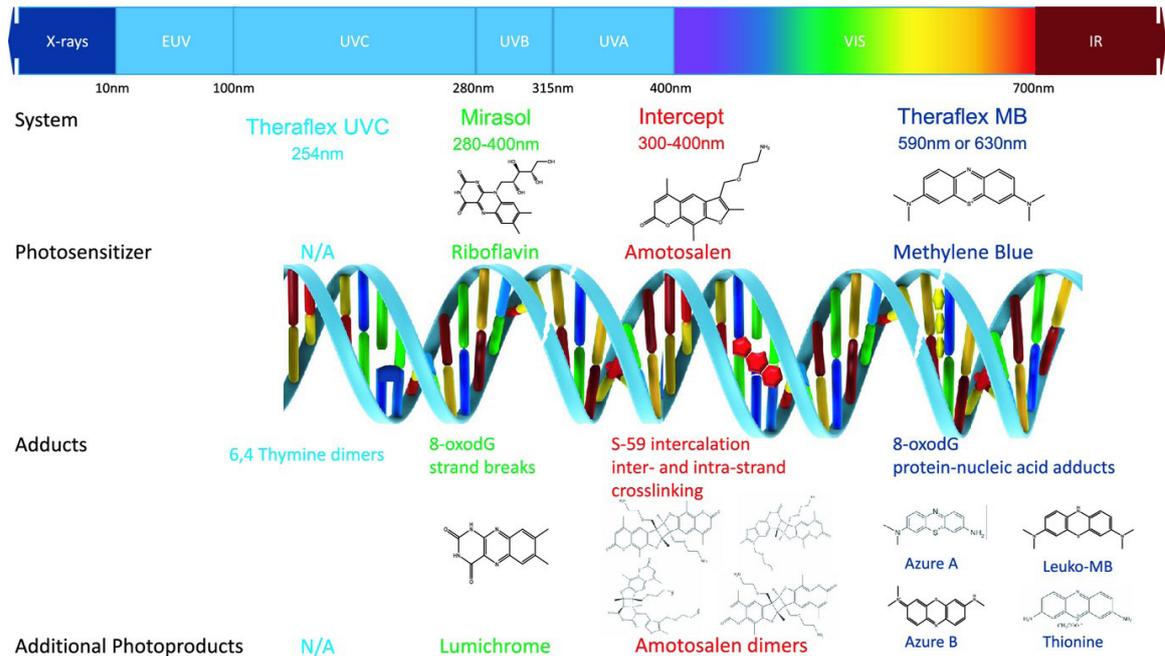


Figura 2. Mecanismos fotoquímicos das tecnologias de redução patogênica.

Fonte: Mundt JM, Rouse L, Van den Bossche J, Goodrich RP. Chemical and biological mechanisms of pathogen reduction technologies. *Photochem Photobiol.* 2014;90(5):957-64¹⁶.

a cadeia transfusional global e pretendem ser o mais proporcionais possível à evolução do surto em tempo real e consistentes com as orientações dos organismos responsáveis⁷.

O plano de contingência do IPST foi adaptado da OMS (*Guidance for national blood services on protecting the blood supply during infectious disease outbreaks: OMS guidance maintaining a safe and adequate blood supply during the pandemic outbreak of coronavirus disease*), do Centro Europeu para a Prevenção e Controlo da Doença – ECDC – (*Rapid risk assessments*) e de publicações de avaliação do risco associado à COVID-19 de redes regionais, nomeadamente a *Asia Pacific Blood Network* e as normas e orientações da DGS.

O foco das ações normativas, de uma forma muito sumária, abrange o agendamento prévio da dádiva de sangue nos locais fixos de colheita; a gestão da articulação hospitalar com os serviços de sangue e de medicina transfusional nos critérios de elegibilidade de dadores, condicionada ao plano de contingência e aos critérios de decisão transfusional; o adiamento das cirurgias eletivas e das intervenções não urgentes; a eventual necessidade de componentes sanguíneos para doentes graves com COVID-19 com sepsis ou que necessitam de suporte à oxigenação; as situações de transmissão sustentada, que poderão implicar uma eventual mobilização de componentes sanguíneos de áreas não afetadas do país para áreas afetadas; a promoção da autoexclusão dos dadores; o adiamento de dádivas de potenciais dadores com casos confirmados de SARS-CoV-2 por 28 dias após resultado comprovadamente negativo para COVID-19, através de dois testes moleculares negativos para SARS-CoV-2 com pelo menos 24 horas de diferença, com a resolução dos sintomas

e a conclusão da terapia; e o reforço dos procedimentos de hemovigilância pós-transfusional.

O esforço de reorganização não tem impedido as sucessivas notas de imprensa que reforçam a situação de emergência que se vive no nosso país:

- 20 Março 2020 (21:28). “Colheitas de sangue realizadas pelo IPST diminuíram 27% na última semana, na sequência do agravar do surto de COVID-19”.
- 04 Abril 2020 (00:33). “Reservas de sangue baixaram 52% nas últimas semanas”.
- 02 Maio 2020 (09:05). “Milhares de dadores convocados por SMS. Reservas de sangue só dão para cinco a sete dias. Acionado o primeiro nível de alerta, o amarelo, devido à queda das reservas de sangue e poderá ser ativado o nível seguinte, o laranja, se o sangue disponível der apenas para três a cinco dias e comprometa a atividade cirúrgica”.

A quarentena dos componentes sanguíneos com vida útil apropriada (concentrado eritrocitário e plasma) é uma estratégia alternativa definida para as fases de contenção alargada e mitigação da infeção. Os componentes só são libertados após confirmação de que os dadores não apresentam sintomas consistentes com a infeção.

Plasma convalescente COVID-19 (CCP): os serviços de sangue reinventam-se

Os serviços de sangue não só se reorganizam como também se reinventam em cada ameaça que põe em risco

a segurança transfusional e a saúde pública. Um exemplo de excelência solidária refere-se às situações com ausência de vacinas ou medicação segura, em que os serviços se mobilizam para a colheita e processamento de plasma com anticorpos de doentes que recuperaram de uma doença infecciosa. O plasma convalescente é depois transfundido para neutralizar bactérias ou vírus ou usado para produzir concentrados de imunoglobulina (fabrico de derivados do plasma). A terapêutica baseia-se no conceito de imunidade passiva.

A utilização do sangue proveniente de doentes recuperados remonta ao século XVIII, mas só dois séculos mais tarde, com a gripe espanhola (pandemia de 1918-1920), foi evidenciada uma potencial efetividade desta terapia relativamente a infeções virais. Uma meta-análise com 1.703 doentes indicou redução significativa da mortalidade associada ao tratamento com produtos sanguíneos de convalescença. A utilização de plasma convalescente foi também uma alternativa à ausência de vacina no recente surto de ébola na África Ocidental. Várias outras infeções emergentes, como o vírus *West Nile*, MERS-CoV, SARS-CoV-1 e H1N1 também beneficiaram da imunidade proporcionada pela transfusão de unidades de plasma convalescente²⁰⁻²¹.

Os estudos realizados nos últimos meses, um com dez doentes COVID-19 internados e em estado crítico e outro com cinco doentes com suporte de ventilação mecânica, mostraram resultados encorajadores após transfusão com CCP. Os dez doentes ao fim de sete dias não apresentavam viremia e os resultados radiológicos indicaram reversão das lesões pulmonares. Dos cinco doentes do outro ensaio três recuperaram e tiveram alta hospitalar; os outros dois, apesar de terem continuado o internamento, apresentaram-se clinicamente estáveis e sem necessidade de equipamento de suporte de vida²²⁻²³.

Embora os resultados descritos para o CCP sejam promissores, a evidência da sua eficácia e segurança está limitada a relatórios empíricos. Aguardam-se estudos clínicos randomizados e controlados mais alargados para validar verdadeiramente esta opção terapêutica.

À semelhança da China, Japão e Estados Unidos, o Programa Europeu para a colheita e transfusão do plasma convalescente COVID-19 avança com o projecto, depois de harmonizar os procedimentos com os vários países (cf. Figura 3).

Em Portugal esta solução já constava no plano de contingência do IPST em articulação com a DGS e o Instituto Nacional

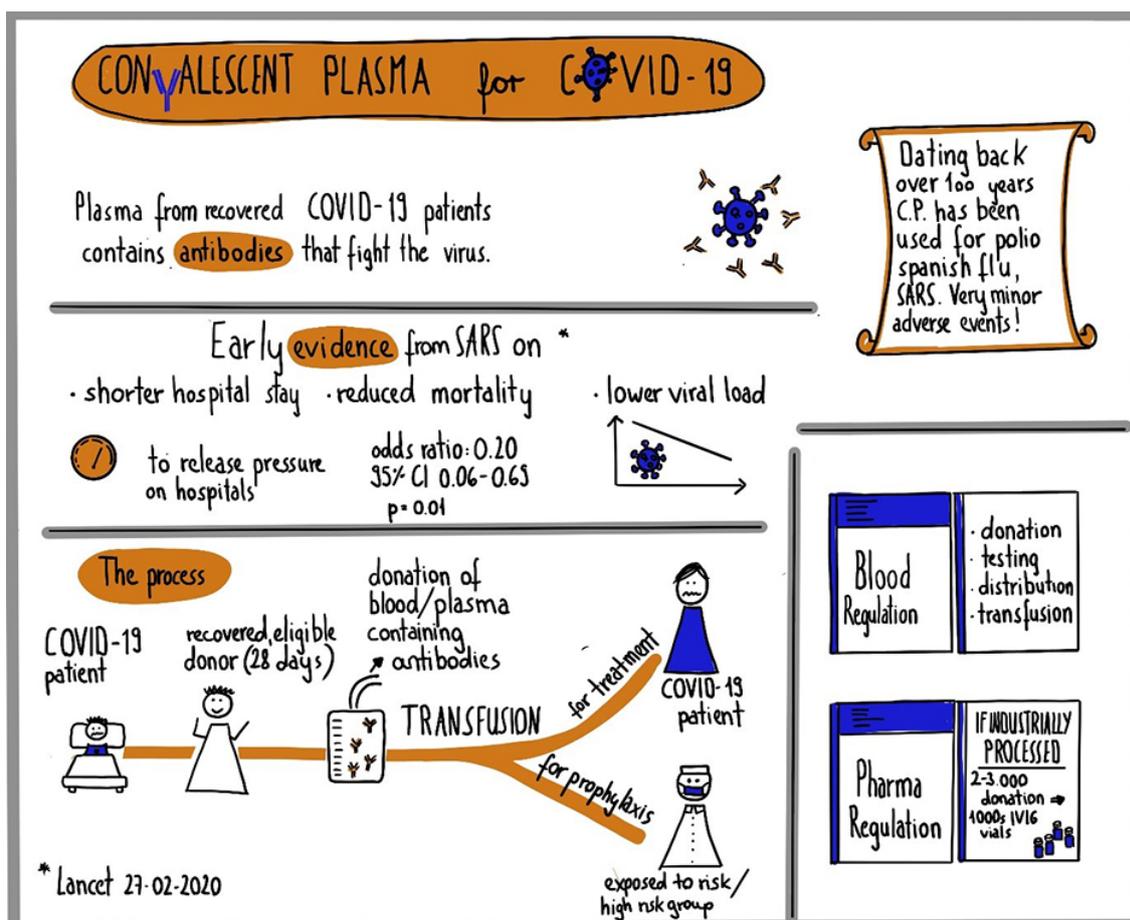


Figura 3. Programa Europeu para a colheita e transfusão do plasma convalescente COVID-19.

Fonte: Directorate General for Health and Food Safety. Medical products: quality, safety, innovation. Brussels: European Commission; 2020²⁴.

de Saúde Doutor Ricardo Jorge (INSA). Neste momento, os laboratórios de referência dos **Centros de Sangue e da Transplantação, Área Funcional do Sangue**, em parceria com o corpo clínico das instituições de saúde, trabalham na identificação e rastreio dos potenciais doadores em convalescença. Um armazenamento destes plasmas no IPST poderá evitar o sofrimento das fases críticas dos doentes, caso aconteça uma segunda vaga da COVID-19^{7,24}.

Considerações finais: aprender com o passado para prevenir o futuro

A utilização do sangue humano como fonte biológica terapêutica é inerentemente insegura, apoiando-se o processo transfusional em critérios científicos e epidemiologicamente sustentados, com o respeito pelo princípio da precaução. Este desiderato foi aprendido com a grande lição trazida pelo advento da síndrome da imunodeficiência adquirida, nos anos 80 do séc. XX, mas outros surtos se seguiram e ninguém duvida que esta história não terminará nunca.

A atual crise de SARS-CoV-2 impacta negativamente tanto a essencialidade do fornecimento contínuo dos componentes sanguíneos como compromete a sua segurança, mas acredita-se que será ultrapassada dada a mobilização de todos os organismos responsáveis na aplicação das políticas necessárias, em estreita cooperação com os serviços de sangue e serviços de medicina transfusional.

Referências bibliográficas

1. Ksiazek TG, Erdman D, Goldsmith CS, Zaki SR, Peret T, Emery S, et al. A novel coronavirus associated with severe acute respiratory syndrome. *N Engl J Med*. 2003;348(20):1953-66.
2. Hui DS, Azhar EI, Kim YJ, Memish ZA, Oh MD, Zumla A. Middle East respiratory syndrome coronavirus: risk factors and determinants of primary, household, and nosocomial transmission. *Lancet Infect Dis*. 2018;18(8):e217-27.
3. Guarner J. Three emerging coronaviruses in two decades: the story of SARS, MERS, and now COVID-19. *Am J Clin Pathol*. 2020;153(4):420-1.
4. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72,314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA*. 2020;323(13):1239-42.
5. Zhou P, Yang XL, Wang XG, Hu B, Zhang L, Zhang W, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*. 2020;579(7798):270-3.
6. Gubernatorova EO, Gorshkova EA, Polinova AI, Drutskaya MS. IL-6: relevance for immunopathology of SARS-CoV-2. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2020;53:13-24.
7. Instituto Português do Sangue e da Transplantação. Plano de contingência para a sustentabilidade e segurança do fornecimento de sangue e componentes sanguíneos durante o surto de COVID-19: 3ª atualização, 27.03.2020. Lisboa: IPST; 2020.
8. World Health Organization. Maintaining a safe and adequate blood supply during the pandemic outbreak of coronavirus disease (COVID-19): interim guidance 20 [homepage]. Geneva: WHO; 2020 [updated 2020 Jul 10]. Available from: [https://www.who.int/publications/i/item/maintaining-a-safe-and-adequate-blood-supply-during-the-pandemic-outbreak-of-coronavirus-disease-\(covid-19\)](https://www.who.int/publications/i/item/maintaining-a-safe-and-adequate-blood-supply-during-the-pandemic-outbreak-of-coronavirus-disease-(covid-19))
9. World Health Organization. Summary of probable SARS cases with onset of illness from 1 November 2002 to 31 July 2003 [homepage]. Geneva: WHO; 2003. Available from: https://www.who.int/csr/sars/country/table2004_04_21/en/
10. World Health Organization. Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) [homepage]. Geneva: WHO; 2019. Available from: <https://www.who.int/emergencies/mers-cov/en/>
11. Shang G, Biggerstaff BJ, Yang B, Shao C, Farrugia A. Theoretically estimated risk of severe acute respiratory syndrome transmission through blood transfusion during an epidemic in Shenzhen, Guangdong, China in 2003. *Transf Apher Sci*. 2007;37(3):233-40.
12. Chang L, Yan Y, Wang L. Coronavirus disease 2019: coronaviruses and blood safety. *Transfus Med Rev*. 2020;34(2):75-80.
13. Schmidt M, Brixner V, Ruster B, Hourfar MK, Drosten C, Preiser W, et al. NAT screening of blood donors for severe acute respiratory syndrome coronavirus can potentially prevent transfusion associated transmissions. *Transfusion*. 2004;44(4):470-5.
14. Seghatchian J, Sousa G. Pathogen-reduction systems for blood components: the current position and future trends. *Transfus Apher Sci*. 2006;35(3):189-96.
15. Allain JP, Goodrich R. Pathogen reduction of whole blood: utility and feasibility. *Transfus Med*. 2017; 27 Suppl 5:320-6.
16. Mundt JM, Rouse L, Van den Bossche J, Goodrich RP. Chemical and biological mechanisms of pathogen reduction technologies. *Photochem Photobiol*. 2014;90(5):957-64.
17. Keil SD, Bowen R, Marschner S. Inactivation of Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) in plasma products using a riboflavin-based and ultraviolet light-based photochemical treatment. *Transfusion*. 2016;56(12):2948-52.
18. World Health Organization. Protecting the blood supply during infectious disease outbreaks: guidance for national blood services [homepage]. Geneva: WHO; 2019 Jan 2. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/protecting-the-blood-supply-during-infectious-disease-outbreaks-guidance-for-national-blood-services>
19. American Association of Blood Banks. AABB's coronavirus resources [homepage]. Bethesda: AABB; 2020. Available from: <http://www.aabb.org/advocacy/regulatorygovernment/Pages/AABB-Coronavirus-Resources.aspx>

20. Mair-Jenkins J, Saavedra-Campos M, Baillie JK, Cleary P, Khaw FM, Lim WS, 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. *J Infect Dis.* 2015;211(1):80-90.
21. Brown BL, McCullough J. Treatment for emerging viruses: convalescent plasma and COVID-19. *Transfus Apher Sci.* 2020;59(3):102790.
22. Duan K, Liu B, Li C, Zhang H, Yu T, Qu J, et al. The feasibility of convalescent plasma therapy in severe COVID-19 patients: a pilot study. medRxiv preprints. 2020. Available from: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.16.20036145v1>
23. Shen C, Wang Z, Zhao F, Yang Y, Li J, Yuan J, et al. Treatment of 5 critically ill patients with COVID-19 with convalescent plasma. *JAMA.* 2020;323(16):1582-9.
24. Directorate General for Health and Food Safety. Medical products: quality, safety, innovation. Brussels: European Commission; 2020.

Artigo recebido em 04.06.2020 e aprovado em 16.09.2020