



NOTA TÉCNICA Nº 33/2021/SEI/GSTCO/DIRE1/ANVISA

Processo nº 25351.912548/2020-05

Atualização das recomendações sobre o uso de plasma de doador convalescente para o tratamento da Covid-19 e a doação deste tipo de plasma por indivíduos vacinados contra a Covid-19.

1. Relatório

Trata-se de Nota Técnica conjunta da Anvisa e do Ministério da Saúde que objetiva atualizar a NOTA TÉCNICA nº 19/2020/SEI/GSTCO/DIRE1/ANVISA sobre os aspectos regulatórios do uso de plasma de doador convalescente destinado ao tratamento da Covid-19 e alterar a NOTA TÉCNICA Nº 12/2021/SEI/GSTCO/DIRE1/ANVISA sobre orientação para a doação de sangue de candidatos que foram submetidos a vacinação contra a Covid-19 referente à doação de plasma de doador convalescente.

Considerando o agravamento da situação sanitária decorrente da Doença causada pelo Coronavírus 19 (Covid-19) e o compromisso na execução de ações e na disponibilização de informações para apoiar os esforços no enfrentamento desta Pandemia, a Anvisa em parceria com o Ministério da Saúde atualiza as orientações aos serviços de hemoterapia, profissionais de saúde e demais profissionais envolvidos em projetos de ensaios clínicos e de uso experimental de plasma convalescente para o tratamento da Covid-19, durante a emergência de saúde pública no Brasil.

A NOTA TÉCNICA Nº 19/2020/SEI/GSTCO/DIRE1/ANVISA, lançada em abril de 2020, trazia elementos que refletiam as informações técnicas e científicas disponíveis naquele momento. A referida Nota foi elaborada em um contexto em que ainda não existiam vacinas com eficácia comprovada para combater a Covid-19.

Desta forma, devido à mudança no contexto, a publicação dos resultados de novos estudos e a disponibilidade de vacinas autorizadas ou registradas na Anvisa para a Covid-19, faz-se necessária a atualização da NOTA TÉCNICA Nº 19/2020/SEI/GSTCO/DIRE1/ANVISA, bem como a alteração de parte da NOTA TÉCNICA Nº 12/2021/SEI/GSTCO/DIRE1/ANVISA, no que tange a reavaliação sobre a impossibilidade de doação de plasma convalescente por indivíduos que haviam recebido vacina contra a Covid-19.

2. Análise

Desde a disponibilização da NOTA TÉCNICA Nº 19/2020/SEI/GSTCO/DIRE1/ANVISA diversos trabalhos científicos tem sido publicados sugerindo um potencial benefício do uso do plasma convalescente com altos títulos de anticorpos neutralizantes contra o vírus Sars-Cov-2, em especial quando

aplicados em fases iniciais da infecção, em pacientes hospitalizados, não entubados, em estágio moderado ou severo da doença, conforme sintetizado nas atualizações da *Food and Drugs Administration* (FDA), agência reguladora dos Estados Unidos e da Comissão Europeia (1,2).

No entanto, até o presente momento, os estudos de eficácia do uso de plasma convalescente para o tratamento de pacientes com Covid-19 são preliminares (3-19). Os resultados publicados de ensaios clínicos randomizados ou de estudos combinados de tratamento-controle foram inconclusivos, não sendo possível comprovar definitivamente a eficácia do uso do hemocomponente para o tratamento da Covid-19, até a presente data, com a necessidade de continuidade dos estudos para o levantamento de evidências científicas e clínicas consistentes (1-19).

A Organização Mundial de Saúde - OMS (20), em documento publicado em fevereiro de 2021, comenta que embora os estudos controlados não tenham conseguido demonstrar inequivocamente os benefícios clínicos, relatórios de um ensaio clínico randomizado e várias séries de casos não controlados de uso de plasma convalescente para Covid-19 sugeriram resultados favoráveis para os pacientes (20).

Os estudos publicados, até o presente momento, indicam perfil de segurança com taxas baixas de reações adversas graves, que foram semelhantes em tipo e em frequência às observadas com infusões de plasma para transfusão convencional (21), corroborando com a plausibilidade de uma relação satisfatória de riscos e potenciais benefícios, carecendo, no entanto, de mais evidências controladas para comprovação da eficácia de uso deste produto.

No início da vacinação da população, não estavam claros nos estudos de eficácia os potenciais efeitos das vacinas e a possível interferência dos anticorpos decorrentes da imunização. Portanto, a doação de plasma convalescente de indivíduos vacinados foi contraindicada. Com os avanços das discussões técnicas, o número crescente de indivíduos vacinados e a existência de variantes de vírus que podem escapar da neutralização nota-se importante garantir que o plasma coletado de doadores convalescentes contenha anticorpos diretamente relacionados à resposta imune à infecção pelo vírus Sars-CoV-2, que seja prevalente na população local. Neste mesmo sentido as autoridades sanitárias como a *Food and Drugs Administration* (FDA), dos Estados Unidos e da Comissão Europeia (1,2) também revisaram suas recomendações de restrição dessas doações, no entendimento de que o doador vacinado pode doar plasma convalescente se foi acometido pela doença antes da imunização.

Importante destacar que os doadores vacinados contra a Covid-19 que nunca foram infectados pelo vírus Sars-Cov-2 não atendem a definição de doadores de plasma convalescente.

3. Conclusão

Considerando a emergência de saúde pública e a gravidade da pandemia no Brasil, em face do estado da arte sobre o tema, a Anvisa e o Ministério da Saúde reforçam que o uso do plasma convalescente deve acontecer sob protocolos de ensaios clínicos ou em caráter experimental, conforme definido pela NOTA TÉCNICA Nº 19/2020/SEI/GSTCO/DIRE1/ANVISA.

Altera-se o item "g" das orientações contidas na NOTA TÉCNICA Nº 12/2021/SEI/GSTCO/DIRE1/ANVISA, que contraindicava a coleta de plasma convalescente de pessoas candidatas à doação de sangue que receberam vacinas contra a Covid-19, com a seguinte orientação:

Caso seja definido, pelos pesquisadores ou pelo médico responsável pelo paciente, a indicação do uso de plasma de doador que se enquadre nas condições de convalescença e que foi vacinado contra a Covid-19, a pessoa candidata à doação de sangue deve, cumulativamente:

- a. cumprir todos os critérios de doação de sangue conforme orienta NOTA TÉCNICA Nº 13/2020-CGSH/DAET/SAES/MS do Ministério da Saúde e Anvisa e
- b. ter tido diagnóstico laboratorial para a infecção pelo Sars-Cov-2 e
- c. ter tido sintomas clínicos característicos da Covid-19 e
- d. ter tido a doença em até no máximo 6 meses da coleta do plasma ou definição específica descrita em protocolo de pesquisa que considere titulação adequada de anticorpos neutralizantes.

As orientações acima estão em consonância com abordagem regulatória adotada pela *Food and Drugs Administration* (FDA), dos Estados Unidos e pela Comissão Europeia (1,2).

Aspectos específicos do uso de plasma de doadores convalescentes da Covid-19 devem ser definidos nos protocolos de ensaios clínicos ou de uso experimental, tais como: a) condições clínicas do paciente, b) níveis de titulação de anticorpos neutralizantes presentes no produto em investigação ou experimental, principalmente de doadores vacinados contra Covid-19, c) dosagem e posologia de administração, d) mecanismos de monitoramento de eficácia e de ocorrência de eventos adversos.

Embora no Brasil os ensaios clínicos e usos experimentais com plasma convalescente (hemocomponente) não sejam passíveis de aprovação prévia pela Anvisa, a Agência orienta fortemente a realização de ensaios clínicos controlados, seguindo requisitos de Boas Práticas Clínicas, mediante aprovação ética pelo sistema Cep/Conep, coordenado pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP) do Ministério da Saúde. Quando ensaios clínicos não forem possíveis de serem realizados, o uso experimental do plasma convalescente, sob responsabilidade médica, deve seguir os requisitos de Boas Práticas de Serviços de Saúde (22) e de Segurança do Paciente, sendo os resultados devidamente documentados para que possam ser usados em futuros estudos científicos.

Reforça-se também as orientações da NOTA TÉCNICA Nº 10/2020/SEI/GHBIO/GGMON/DIRE5/ANVISA sobre o processo de Hemovigilância relacionado ao uso de plasma convalescente em tratamentos experimentais de pacientes com Covid-19 ou em contextos de ensaios clínicos.

4. Referências

1. FDA (US). **Recommendations for Investigational COVID-19 Convalescent Plasma**. February 11, 2021. <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/investigational-new-drug-ind-or-device-exemption-ide-process-cber/recommendations-investigational-covid-19-convalescent-plasma>.
2. EUROPEAN COMMISSION. Directorate B - Health systems, medical products and innovation B4 – **Medical products: quality, safety, Innovation. An EU programme of COVID-19 convalescent plasma collection and transfusion**. Ref. Ares (2021) 1739358.10/03/21. Disponível: https://ec.europa.eu/health/blood_tissues_organ/covid-19_en.
3. Chai KL, Valk SJ, Piechotta V, *et al.* **Convalescent plasma or hyperimmune immunoglobulin for people with COVID-19: a living systematic review**. Cochrane Database Syst Rev 2020;10:CD013600. Disponível: <https://www.cochrane.org/news/updated-cochrane-living-review-investigates-use-convalescent-plasma-treat-people-covid-19>.
4. Klassen SA, Senefeld JW, Johnson PW, *et al.* **Evidence favoring the efficacy of convalescent plasma for COVID-19 therapy. October 29, 2020**. Preprint. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33140056/>.

5. Salazar E, Perez KK, Ashraf M, *et al.* **Treatment of coronavirus disease 2019 (COVID-19) patients with convalescent plasma.** Am J Pathol 2020;190:1680-90. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7251400/>
6. Rasheed AM, Fatak DF, Hashim HA, *et al.* **The therapeutic potential of convalescent plasma therapy on treating critically-ill COVID-19 patients residing in respiratory care units in hospitals in Baghdad, Iraq.** Infez Med 2020;28:357- 66.
7. Avendano-Sola C, Ramos-Martinez A, Munez-Rubio E, *et al.* **Convalescent plasma for COVID-19: a multicenter, randomized clinical trial.** September 29, 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32920571/>
8. Gharbharan A, Jordans CCE, GeurtsvanKessel C, *et al.* **Convalescent plasma for COVID-19: a randomized clinical trial.** July 3, 2020 (<https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.07.01.20139857v1>). preprint.
9. Agarwal A, Mukherjee A, Kumar G, Chatterjee P, Bhatnagar T, Malhotra P. **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. <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.07.01.20139857v1>
10. Duan K, Liu B, Li C, *et al.* **Effectiveness of convalescent plasma therapy in severe COVID-19 patients.** Proc Natl Acad Sci U S A 2020;117:9490-6. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32253318/>
11. Perotti C, Baldanti F, Bruno R, *et al.* **Mortality reduction in 46 severe Covid-19 patients treated with hyperimmune plasma: a proof of concept single arm multicenter trial.** Haematologica 2020;105: 2834-40. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33256382/>
12. Omrani AS, Zaqout A, Baiou A, *et al.* **Convalescent plasma for the treatment of patients with severe coronavirus disease 2019: a preliminary report.** J Med Virol 2020 September 23 (Epub ahead of print). <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/jmv.26537>
13. Hegerova L, Gooley TA, Sweerus KA, *et al.* **Use of convalescent plasma in hospitalized patients with COVID-19: case series.** Blood 2020;136:759-62. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32559767/>
14. Zeng Q-L, Yu Z-J, Gou J-J, *et al.* **Effect of convalescent plasma therapy on viral shedding and survival in patients with coronavirus disease 2019.** J Infect Dis 2020;222:38-43. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7197534/>
15. Donato M, Park S, Baker M, *et al.* **Clinical and laboratory evaluation of patients with SARS-CoV-2 pneumonia treated with high-titer convalescent plasma: a prospective study.** August 4, 2020 (<https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.07.20.20156398v3>). preprint.
16. Salazar MR, González SE, Regairaz L, *et al.* **Effect of convalescent plasma on mortality in patients with COVID-19 pneumonia.** October 9, 2020 (<https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.10.08.20202606v1>). preprint.
17. Xia X, Li K, Wu L, *et al.* **Improved clinical symptoms and mortality among patients with severe or critical COVID-19 after convalescent plasma transfusion.** Blood 2020;136:755-9. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32573724/>
18. Abolghasemi H, Eshghi P, Cheraghali AM, *et al.* **Clinical efficacy of convalescent plasma for treatment of COVID-19 infections: results of a multicenter clinical study.** Transfus Apher Sci 2020;59: 102875. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7362821/>
19. Rogers R, Shehadeh F, Mylona EK, *et al.* **Convalescent plasma for patients with severe COVID-19: a matched cohort study.** Clin Infect Dis 2020 October 10 (Epub ahead of print). <https://www.immunology.ox.ac.uk/covid-19/covid-19-immunology-literature-reviews/convalescent-plasma-for-patients-with-severe-covid-19-a-matched-cohort-study>
20. WHO. **Maintaining a safe and adequate blood supply and collecting convalescent plasma in the context of the COVID-19 pandemic.** 17 February 2021 COVID-19: Clinical care. Disponível: <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-BloodSupply-2021-1>.
21. Joyner MJ, Bruno KA, Klassen SA, *et al.* **Safety Update: COVID-19 Convalescent Plasma in 20,000 Hospitalized Patients.** Mayo Clinic Proceedings 95(9):1888-1897, 2020, <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2020.06.028>.

22. Brasil. Anvisa. Resolução RDC Nº 63, de 25 de novembro de 2011 – Dispõe sobre os requisitos de boas práticas de funcionamento para os serviços de saúde.

JOAO BATISTA DA SILVA JUNIOR

Gerente da Gerência de Sangue, Tecidos, Células e Órgãos - GSTCO
Primeira Diretoria
Agência Nacional de Vigilância Sanitária

FABIANO ROMANHOLO FERREIRA

Substituto Eventual do Coordenador-Geral de Sangue e Hemoderivados
CGSH/DAET/SAES
Ministério da Saúde



Documento assinado eletronicamente por **Joao Batista da Silva Junior, Gerente de Sangue, Tecidos, Células e Órgãos**, em 22/04/2021, às 16:02, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015 http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_Ato2015-2018/2015/Decreto/D8539.htm.



Documento assinado eletronicamente por **Fabiano Romanholo Ferreira, Usuário Externo**, em 22/04/2021, às 16:08, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015 http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_Ato2015-2018/2015/Decreto/D8539.htm.



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site <https://sei.anvisa.gov.br/autenticidade>, informando o código verificador **1422244** e o código CRC **2A81DA76**.