
Artigo de Divulgação

PLASMA CONVALESCENTE COMO ALTERNATIVA AO TRATAMENTO APLICADO À COVID-19

Isabela Barbosa Dos Santos*; Julia Rodrigues Vieira Borrasca*; Lara De Oliveira Tiera*; Larissa Garcia*; Marina Guidorizzi Advíncula*; Thainá Giachini Segantini*; Thais Marques De Mendonça*; Bruna Galdorfini Chiari-Andréo*

*Departamento de Ciências Biológicas e da Saúde, Universidade de Araraquara – UNIARA, Araraquara – SP

*Autor para correspondência e-mail: brunagchiari@uniara.com.br

PALAVRAS-CHAVE

Transfusão
Tratamento
COVID-19
Infecção Viral

KEYWORDS

Transfusion
Treatment
COVID-19
Viral Infection

RESUMO

A COVID-19 é uma doença infecciosa, que se espalhou rapidamente no mundo, caracterizando uma pandemia. Tem como agente etiológico o SARS-CoV-2, que promove infecções respiratórias, principalmente, com sintomas equivalentes ao do resfriado comum, mas também, complicações principalmente em pacientes com comorbidades. Até o momento não existem relatos de medicamento, disponível para a população, capaz de controlar a proliferação do vírus. Neste contexto, uma alternativa que emerge e também vem sendo discutida é a utilização de plasma convalescente (PC). Assim sendo, este trabalho teve como objetivo apresentar um possível recurso terapêutico para o cuidado de pacientes infectados pelo SARS-CoV-2 utilizando PC, com base em evidências da literatura. Para alcançar este objetivo, bases de dados, como Google Acadêmico, Scielo, Science Direct e PubMed, foram utilizadas na busca de evidências. Dentre os unitermos utilizados podem ser citados: “Coronavirus”, “COVID-19”, “SARS-CoV-2”, “convalescent plasma” isolados ou em combinação. O PC consiste em plasma de pacientes que já tiveram a doença e se recuperaram servindo como fonte de anticorpos específicos de origem humana, uma vez que houve o desenvolvimento de imunização humoral contra o agente infeccioso. Portanto, neste caso, a intenção é realizar a transfusão de PC para pacientes que estão doentes neutralizando o patógeno e, eventualmente, levando à sua erradicação da circulação sanguínea, já que o anticorpo circula no sangue, atinge tecidos e protege contra infecções. Ainda não existem muitos trabalhos disponíveis na literatura sobre o tema mas já mostram resultados promissores, inclusive associados com evidências anteriores de outras infecções virais como Ebola, H5N1, H1N1 e do sarampo. Conclui-se que o plasma convalescente pode ser uma terapia potencial para pacientes infectados com SARS-CoV-2 com maior risco envolvido, inclusive com possibilidade de redução do tempo de manutenção em ambiente hospitalar. Não foram descritas reações adversas graves associadas à utilização de PC, mas melhoria do quadro em comparação ao não tratamento.

CONVALESCENT PLASMA AS AN ALTERNATIVE TO THE TREATMENT APPLIED TO COVID-19

COVID-19 is an infectious disease that has spread rapidly around the world, characterizing a pandemic. Its etiologic agent is SARS-CoV-2, which promotes respiratory infections, mainly with symptoms equivalent to the common cold, but also complications, especially in patients with comorbidities. So far, there are no reports of medication, available to the population, capable of controlling the proliferation of the virus. In this context, an alternative that emerges and is also being discussed is the use of convalescent plasma (CP). Therefore, this study aimed to present a possible therapeutic resource for the care of patients infected with SARS-CoV-2 using CP, based on evidences from the literature. To achieve this goal, databases, such as Google Scholar, Scielo, Science Direct and PubMed, were used to search for evidences. Among the keywords used can be mentioned: “Coronavirus”, “COVID-19”, “SARS-CoV-2”, “convalescent plasma” isolated or in combination. The CP consists of plasma from patients who have already had the disease and recovered, serving as a source of specific antibodies of human origin, since there was the development of humoral immunization against the infectious agent. Therefore, in this case, the intention is to perform a CP transfusion for patients who are sick, neutralizing the pathogen and eventually leading to its eradication of blood circulation, since the antibody circulates in the blood, reaches tissues and protects against infections. There are not many studies available in the literature on the topic yet, but they already show promising results, including those associated with previous evidence of other viral infections such as Ebola, H5N1, H1N1 and measles. It is concluded that convalescent plasma may be a potential therapy for patients infected with SARS-CoV-2 with the highest risk involved, including the possibility of reducing the maintenance time in hospital environment. Serious adverse reactions associated with the use of CP have not been described, but an improvement in the condition compared to no treatment.

Recebido em: 01/07/2020

Aprovação final em: 29/08/2020

DOI: <https://doi.org/10.25061/2527-2675/ReBraM/2020.v23i3.1153>

INTRODUÇÃO

A COVID-19 é uma doença infecciosa que tem como agente etiológico um tipo de coronavírus recentemente descoberto. Este vírus, identificado pela sigla relacionada à manifestação que causa, síndrome respiratória aguda grave coronavírus-2 (SARS-CoV-2), trata-se de um RNA vírus da ordem *Nodovirales*, da família *Coronaviridae*, capaz de causar em humanos, além das infecções respiratórias, também infecções intestinais, sintomas equivalentes ao do resfriado comum, mas também, complicações principalmente em pacientes com comorbidades e idosos (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2020). Dessa forma, adultos de idade mais avançada e pessoas que possuem condições médicas graves, como doença cardíaca, pulmonar e diabetes compõem o grupo de maior risco para desenvolvimento de complicações graves da COVID-19 (OMS, 2020).

O vírus espalha-se principalmente por gotículas de saliva ou secreção nasal geradas quando uma pessoa tosse ou espirra, sendo assim disseminada devido a contatos próximos e não por meio do ar, já que as gotículas expelidas são muito grandes para permanecerem em suspensão (OMS, 2020). Além dessas maneiras de contaminação, o SARS-CoV-2 pode ser transmitido através do contato direto ou indireto com as membranas mucosas dos olhos, boca ou nariz. Em indivíduo infectado, os sintomas podem aparecer de 2 a 14 dias após a exposição, sendo os principais a febre, tosse, fadiga e falta de ar. Há relatos de detecção da infecção em estado de emergência, como dor ou pressão persistente no peito, incapacidade de despertar e lábios azulados. Apesar disso, a transmissão do vírus pode ocorrer mesmo sem o aparecimento de sinais e sintomas, portanto, pode ser causada por indivíduos assintomáticos (LI et al., 2020).

Os primeiros casos da COVID-19 foram identificados em Wuhan, China, em dezembro de 2019. Já no início do ano de 2020, o vírus começou a se espalhar e, em março, a situação mundial era de pandemia. Atualmente, o vírus se disseminou pela Europa, em todas as Américas, Pacífico Ocidental, Mediterrâneo Oriental, Sudeste da Ásia e, por último, na África. De acordo com essa distribuição, no mês de outubro de 2020 foram confirmados mais de 37 milhões de casos e mais de 1 milhão de óbitos pela doença, sendo que as Américas são os locais mais afetados, com mais de 17 milhões de casos confirmados (CAGNAZZO; CHIARI-ANDRÉO, 2020; OMS, 2020).

Tendo como base, até o momento, a inexistência de um medicamento capaz de controlar a proliferação do vírus, o tratamento baseia-se no controle e alívio dos sinais e sintomas. A comunidade científica busca incessantemente uma vacina, havendo várias em desenvolvimento, inclusive com estudos em fases avançadas, o que se entende como necessário para o reestabelecimento da normalidade de vida no planeta. Neste contexto, uma alternativa que emerge e também vem sendo discutida é a utilização de plasma convalescente (PC), uma técnica de imunização passiva que consiste na administração de anticorpos específicos contra o patógeno em questão. Mais especificamente, o plasma de pacientes que já tiveram a doença e se recuperaram serve como fonte de anticorpos específicos de origem humana, uma vez que houve o desenvolvimento de imunização humoral contra o agente infeccioso. Portanto, neste caso, a ideia é realizar a transfusão de PC para pacientes que estão doentes neutralizando o patógeno e, eventualmente, levando à sua erradicação da circulação sanguínea, já que o anticorpo circula no sangue, atinge tecidos e protege contra infecções (MARANO et al., 2016; BURNOUF et al., 2014; RAJAN et al., 2010).

Considerando a relevância de se discutir alternativas terapêuticas para o controle da COVID-19, bem como a possibilidade de utilização de anticorpos de doadores já curados para potencializar o tratamento de pacientes considerados de maior risco, este trabalho teve como objetivo apresentar um possível recurso terapêutico para o cuidado de pacientes infectados pelo SARS-CoV-2 utilizando plasma convalescente.

METODOLOGIA

Este trabalho foi elaborado por meio de levantamento bibliográfico utilizando as bases de dados:

Google Acadêmico, Scielo, Science Direct e PubMed para a busca de evidências a respeito da terapia para pacientes portadores de COVID-19 com plasma convalescente, por meio de artigos publicados entre 1984 e 2020. Dentre os unitermos utilizados para a busca podem ser citados: “Coronavirus”, “COVID-19”, “SARS-CoV-2”, “convalescent plasma”, “virus” isolados ou em combinação.

Para apresentação das evidências relacionadas ao uso de plasma convalescente para o cuidado de portadores da COVID-19, o trabalho foi iniciado com uma contextualização a respeito de outras pandemias virais, seguido de apresentação do uso de plasma convalescente no cuidado de pacientes infectados em tais pandemias. Este conjunto de informações contribui para a compreensão da possibilidade de utilização deste tratamento na atual pandemia causada pelo SARS-CoV-2.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

BREVE HISTÓRICO SOBRE PANDEMIAS VIRAIS

Outras doenças virais também já apresentaram alto grau de disseminação em anos anteriores. Em 2009, o mundo passava pela pandemia de Influenza suína A ou H1N1, inicialmente descoberta no México, levando países a tomarem medidas preventivas tal como na atual pandemia de coronavírus. O evento genético que ocasionou a emergência do novo subtipo pandêmico foi o produto da recombinação genética entre o vírus suíno, aviário e humano, potencialmente disseminado entre os seres humanos e ficou então conhecido como “gripe suína”. Esse vírus também apresentou alta transmissibilidade por ser antigenicamente distinto do vírus influenza A H1N1 sazonal humano que já circulava no mundo desde 1977 (BELLEI; MELCHIOR, 2011).

O vírus A H1N1 apresenta algumas semelhanças na transmissibilidade comparadas ao SARS-CoV-2, visto que é transmitido por meio de gotículas a curta distância (menos que 1m). Além disso, a maioria dos indivíduos infectados pela chamada gripe suína, durante a primeira onda pandêmica, apresentou quadro típico de síndrome gripal, tendo febre elevada de início súbito (superior a 38°C), tosse, sendo a febre o sintoma mais importante, que durava cerca de três dias (BELLEI; MELCHIOR, 2011). Os sintomas de dispneia e tosse também podem surgir acompanhados ou não de dor de garganta ou também de manifestações gastrointestinais. Entretanto, observou-se que uma parcela de pacientes apresentou a forma grave com considerável acometimento pulmonar, capaz de evoluir rapidamente para insuficiência respiratória, sendo nesse caso de extrema preocupação para aqueles que se encaixavam no grupo de risco (SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE DE SÃO PAULO, 2009).

No final do ano de 2009 a Organização Mundial da Saúde divulgou um balanço dos últimos dados sobre a gripe A no mundo. De acordo com estes dados, em mais de 208 países, territórios internacionais e comunidades o relato foi de que houve ao menos 12.220 mortes contabilizadas até a data de 27 de dezembro de 2009 (ONU, 2009).

Outro subtipo do vírus Influenza A, o H5N1, também foi responsável por contaminar inúmeras pessoas em anos anteriores, com a primeira infecção humana tendo ocorrido em Hong Kong, no ano de 1997. Contudo, o vírus H5N1, conhecido como vírus da gripe aviária, já havia sido caracterizado em 1900 (CHANG; CHENG; SHIH, 2006). Evidências epidemiológicas sugeriram que aves domésticas eram as fontes do vírus H5N1, sendo que as manifestações clínicas associadas a tal infecção variam de infecção assintomática e doença leve do trato respiratório superior até pneumonia grave e falência múltipla de órgãos. Houveram relatos de alguns casos caracterizados por rápida evolução clínica e sinais de infecção do trato respiratório inferior, inclusive com necessidade de ventilação mecânica (IBIAPINA; COSTA; FARIA, 2005).

Pacientes que apresentaram um quadro grave devido ao subtipo H5N1 também manifestaram pneumonia viral primária, linfopenia e insuficiência renal em uma a duas semanas após o início dos sintomas

(ANDRADE et al., 2009). Em todos os casos, a febre foi o principal sintoma relatado, além da dispneia, referida pela maioria dos pacientes em um a cinco dias após o início dos sintomas (IBIAPINA; COSTA; FARIA, 2005).

Com relação aos dados estatísticos, o vírus da gripe aviária deixou 18 pessoas hospitalizadas e levou a 6 óbitos em Hong Kong, no ano de 1997. Entre 2003 e 2007, mais de 20 países da África, Ásia, e Europa registraram casos de gripe aviária em animais e cerca de 1,5 milhões de aves foram sacrificadas para a prevenção da disseminação do vírus. Contudo, a partir de 2003, infecções em humanos começaram a ocorrer com mais frequência em diversos países, levando a uma alta taxa de mortalidade (ANDRADE et al., 2009). Em meados de setembro de 2008, a Organização Mundial de saúde (OMS) registrou 387 casos confirmados em humanos e 245 óbitos (OMS, 2009).

Ademais, ainda pode-se acrescentar a este histórico a síndrome respiratória do Oriente Médio (MERS-CoV), também causada por coronavírus. Esta foi inicialmente identificada em setembro de 2012, quando um paciente foi a óbito devido à uma infecção respiratória aguda, na Arábia Saudita (ARABI et al., 2016). Até agosto de 2018, havia um total de 2.248 casos confirmados de infecção por síndrome respiratória coronavírus do Oriente Médio (MERS-CoV) e 798 mortes associadas, tendo uma taxa de mortalidade de 35,3%. Mais de 20 países fora da Península Arábica notificaram casos de MERS-CoV, no entanto, a maior parte dos casos ocorreram na Arábia Saudita (CHUNG et al., 2019).

Os camelos são a principal fonte provável de transmissão de animal para humano e parecem ter respostas de anticorpos de longa duração. No entanto, a resposta de anticorpos à infecção por MERS-CoV em humanos é mal definida (ARABI et al., 2016). Os camelos dromedários não apresentam sintomas ou apresentam sintomas leves após a infecção. Como foi dito, a infecção primária pode ocorrer de camelos dromedários para humanos, e novos casos com evidência de contato com camelos continuam a ocorrer esporadicamente (HARVEY, 2019).

Complementando este histórico de doenças virais graves, ainda cita-se o Ebola causado pelo vírus do gênero Ebolavirus, o qual possui cinco espécies: Reston ebolavirus, Taï Forest ebolavirus, Bundibugyo ebolavirus, Sudan ebolavirus e Zaire ebolavirus. Até o momento, somente as últimas três espécies foram associadas a epidemias em humanos (OMS, 2015). A primeira vez que o vírus do Ebola surgiu foi em 1976, em surtos simultâneos em Nzara, no Sudão, e em Yambunku, na região do Congo. Até 14 de outubro de 2015, 28.454 infectados, dos quais 11.297 foram a óbito. Com isso, a letalidade desse surto pode ser estimada em 46%, podendo chegar até 90% (SAMPAIO et al., 2016). A transmissão do vírus se dá por meio do contato com sangue, secreções (fezes, urina, saliva, sêmen) ou outros fluidos corporais, tanto de humanos, como de animais. A carga viral dos corpos sem vida das vítimas de ebola é altamente infectante, por isso a realização de enterros de uma maneira segura e digna é crucial para interromper a transmissão da doença (SAMPAIO et al., 2016).

Inicialmente, é difícil diagnosticar o Ebola, uma vez que os primeiros sintomas não são específicos e eles podem aparecer de dois a 21 dias após a exposição ao vírus, necessitando de diagnóstico laboratorial. No entanto, a doença é frequentemente caracterizada pelo início repentino de febre, fraqueza, dor muscular, seguido por vômitos, diarreia, coceiras, deficiência nas funções hepáticas e renais. Alguns pacientes podem ainda apresentar erupções cutâneas, dores no peito e dificuldade para respirar e engolir (MSF, 2018).

Como a população tem acompanhado nos últimos meses, o primeiro passo realizado junto ao paciente portador da COVID-19 é assegurar um isolamento adequado prevenindo a transmissão para outros pacientes ou profissionais da saúde. Sintomas leves devem ser tratados em casa, claro que por meio de aconselhamento médico e acompanhamento de profissionais da saúde e atentando-se por algum sintoma mais perigoso. Os princípios usuais são manter a hidratação e nutrição e controlar a febre e a tosse. Estudos prévios sugeriram que hidroxicloroquina (HCQ) poderia ser útil na batalha contra a COVID-19.

Possíveis efeitos, como antiviral, anti-inflamatório e antitrombótico poderiam estar relacionados à sua função no tratamento de pacientes com COVID-19. Em estudos *in vitro*, tanto a cloroquina (CQ) quanto a hidroxicloroquina mostraram atividade antiviral contra diversos vírus, como HIV, vírus da hepatite A, vírus da hepatite C e vírus da influenza A e B (SINGHAL, 2020; LI et al., 2020). Mas, apesar dos resultados animadores *in vitro*, não há dados que confirmem sua eficácia antiviral *in vivo*. Apesar do uso clínico generalizado de CQ e HCQ no tratamento de doenças reumáticas inflamatórias e infecções virais, estudos observacionais recentes em 1446 pacientes consecutivos e não randomizados sugerem que a administração de HCQ não foi associada a uma redução acentuada ou aumento do risco da doença (SINGHAL, 2020; LI et al., 2020).

Entre outros medicamentos utilizados, a azitromicina é um antibiótico pertencente à classe dos macrolídeos capaz de inibir a síntese proteica bacteriana e, portanto, interferir no crescimento bacteriano. Este fármaco também é conhecido por ter efeitos antivirais além de suas propriedades antibacterianas. Tem sido utilizado no tratamento de infecções virais respiratórias devido a essa propriedade anterior (MUKARRAM et al., 2020). Devido ao seu perfil farmacocinético e seu amplo espectro de atividade, o uso de azitromicina é amplamente descrito no tratamento de infecções do trato respiratório superior e inferior.

Discussões também abrangem o uso do lopinavir, um inibidor da protease tipo 1 do HIV (HIV-1) que interrompe a maturação deste vírus. Junto com outras drogas (cloroquina, clorpromazina e loperamida), demonstrou-se que o lopinavir foi capaz de inibir a replicação *in vitro* de MERS-CoV e SARS-CoV-2. Entretanto, até o momento, as evidências disponíveis sobre a eficácia e a efetividade do lopinavir/ritonavir no tratamento da COVID-19 *in vivo* são escassas e geralmente de baixa qualidade (MUKARRAM et al., 2020; MEINI, 2020).

Tendo como base, até o momento, a inexistência de um medicamento capaz de controlar a proliferação do vírus, o tratamento dos pacientes portadores de COVID-19 baseia-se no controle e alívio dos sinais e sintomas. Em pacientes com falta de ar, é indicado o uso de cânulas nasais para fornecimento de oxigênio, máscaras e métodos não-invasivos de ventilação. Já a ventilação mecânica e, até mesmo o suporte de oxigênio por membrana extra-corpórea, podem ser utilizados em casos graves. A terapia de substituição renal pode ser necessária em alguns dos casos (SINGHAL, 2020).

A UTILIZAÇÃO DO PLASMA CONVALESCENTE EM DOENÇAS VIRAIS

Como é possível se constatar com base no breve relato realizado previamente, a busca por alternativas terapêuticas para o cuidado dos pacientes infectados pelo SARS-COV-2 é de extrema necessidade, sendo necessário para o reestabelecimento da normalidade de vida no planeta. Como até o momento não contamos com vacinas disponíveis, uma alternativa que emerge e também vem sendo discutida é a utilização de plasma convalescente, uma técnica de imunização passiva que consiste na administração de anticorpos específicos contra o patógeno em questão. Mais especificamente, o plasma de pacientes que já tiveram a doença e se recuperaram serve como fonte de anticorpos específicos de origem humana, uma vez que houve o desenvolvimento de imunização humoral contra o agente infeccioso. Portanto, neste caso, a ideia é realizar a transfusão de PC para pacientes que estão doentes neutralizando o patógeno e, eventualmente, levando à sua erradicação da circulação sanguínea, já que o anticorpo circula no sangue, atinge tecidos e protege contra infecções (MARANO et al., 2016; BURNOUF et al., 2014; RAJAN et al., 2010).

Essa ferramenta terapêutica é uma forma de imunização imediata a curto prazo, que pode auxiliar no cuidado e manutenção de vidas. Dessa forma, dependendo da quantidade e composição do anticorpo, a proteção conferida pela imunoglobulina transferida pode durar de semanas a meses (CASADEVALL et al., 2020). O plasma convalescente é obtido por aférese, procedimento no qual um componente sanguíneo é separado e removido do organismo através da utilização de um equipamento automatizado, e

imediatamente transfundido para os receptores no mesmo dia em que foi obtido. Isso ajuda a preservar a atividade natural do plasma. A aplicação do plasma por aférese tem como objetivo potencializar seu rendimento, onde o sangue total é continuamente centrifugado, permitindo uma coleta seletiva da fração sanguínea (BLOCH et al., 2020). Essa tecnologia automatizada e eficiente fornece de 2-4 unidades de plasma convalescente para transfusão, a partir de 400-800 ml de plasma feita por uma única doação de aférese (OMS, 2014).

Existem diferentes produtos sanguíneos convalescentes que podem ser usados para obter imunidade passiva artificialmente adquirida, entre eles: sangue total convalescente, plasma convalescente, imunoglobulina humana, anticorpos policlonais e monoclonais (MARANO et al., 2016). Contudo, a utilização do PC é a técnica mais viável devido a volumes maiores coletados por sessão, com possibilidade de doações mais frequentes (diferente da doação de sangue que deve ser realizada apenas entre 60 e 90 dias) e ausência de impacto na hemoglobina do doador, graças à reinfusão de seus glóbulos vermelhos (BURNOUF et al., 2014; DODD, 2012).

O plasma convalescente é uma estratégia terapêutica disponível em casos de indisponibilidade de vacinas, medicamentos ou outros tratamentos específicos (como o que ocorre atualmente na pandemia causada pelo SARS-COV-2) porque pode estar rapidamente disponível quando houver um número suficiente de pessoas que se recuperaram e podem doar PC contendo imunoglobulina (LAI et al., 2014). A vacinação ativa, por sua vez, requer a indução de uma resposta imune que leva tempo para se desenvolver e varia de acordo com o receptor da vacina. Portanto, a administração passiva de anticorpos é o único meio de fornecer imunidade imediata a pessoas suscetíveis (CASADEVALL et al., 2020).

No modo profilático, o benefício da administração sérica convalescente consiste em ela poder prevenir infecções e doenças subsequentes naqueles com alto risco de doença, como indivíduos vulneráveis com condições médicas subjacentes, prestadores de serviços de saúde e pessoas expostas a casos confirmados da patologia. Sendo assim, os indivíduos que receberem PC poderão evitar um período de quarentena, permitindo que eles continuem sua função. Além disso, também poderia ser utilizado para prevenir doenças entre os membros da família que cuidam de pacientes com doenças virais em casa (CASADEVALL et al., 2020).

Mais recentemente, o plasma convalescente foi usado durante epidemias virais, como na do vírus influenza H1N1, na MERS-CoV e também nos surtos de H5N1, apresentando eficácia (LUKE et al., 2010).

Como citado acima, a pandemia de H1N1 atingiu proporções preocupantes e ultrapassou a produção inicial de vacinas, o que elevou o nível de alerta pandêmico, e deu início a um estudo de uma terapia potencial a partir de plasma convalescente. Nesse estudo, foi realizada a coleta de plasma de doadores que haviam se recuperado da doença ou que haviam recebido vacina. Verificou-se que a proporção de amostras com teor de anticorpos foi maior em doadores vacinados e convalescentes quando comparados com os de grupo controle, 54%, 37% e 10%, respectivamente. Curiosamente, os pacientes de H1N1 que receberam a administração do plasma foram relatados como tendo um resultado aparentemente melhor, mostrando um risco de mortalidade reduzido e sugerindo que o PC pudesse ser avaliado como um tratamento eficaz (KHALENKOV, 2018).

O plasma convalescente também foi estudado como uma forma de imunoterapia passiva durante a Síndrome Respiratória do Oriente Médio (MERS-CoV). Diante disso, pesquisadores passaram a rastrear anticorpos no PC, a partir do teste imunoenzimático que permite a detecção de anticorpos específicos (ELISA), na tentativa de comprovar a eficácia dessa imunoterapia (ARABI et al., 2016; CASADEVALL et al., 2020). Nesse estudo, foram utilizadas 443 amostras de soro de doadores potenciais de plasma, dos quais 196 eram pacientes com suspeita ou infecção laboratorial confirmada por MERS-CoV, 230 profissionais de saúde e 17 contatos domiciliares expostos ao MERS-CoV. Das amostras testadas, apenas 2,7%

apresentaram resultado ELISA reativo, sendo necessárias mais estratégias alternativas para identificar doadores de plasma convalescentes com títulos adequados de anticorpos (ARABI et al., 2016).

Desde a pandemia de Influenza A (H5N1), pesquisas já sugeriam que o plasma convalescente pode ter benefício clínico para pacientes com a infecção. Como exemplo, o estudo que acompanhou o caso de um paciente positivo para o vírus Influenza A, que apesar de estar sob tratamento com Oseltamivir, ainda apresentava carga viral aumentada. Três transfusões de 200 ml de plasma convalescente foram administradas ao paciente de um doador que havia se recuperado da infecção pelo H5N1. Após a primeira transfusão, a carga viral do paciente foi reduzida e era indetectável dentro de 32 horas. Essa melhora do quadro pode ter sido o resultado de ambos os tratamentos: do PC e o do próprio sistema imunológico humoral do paciente (ZHOU et al., 2007).

Na Tabela 1 estão listadas informações colhidas de estudos que utilizaram plasma convalescente para o cuidado de pacientes portadores de doenças virais, assim como a COVID-19.

Os resultados indicam que a imunoterapia passiva pode ser uma opção viável para o tratamento de doenças virais, aumentando as chances de recuperação em comparação aos pacientes que não receberam os anticorpos de plasma convalescente. Além disso, a possibilidade de simples redução do tempo de internação nestes casos pode ser um benefício bastante significativo, reduzindo inclusive riscos de complicações associadas à manutenção no ambiente hospitalar, bem como favorecendo um menor tempo de ocupação de leitos, o que é de relevância no período em que vivemos. Apesar de estes resultados não estarem relacionados aos cuidados de pacientes infectados pelo SARS-CoV-2, indicam eficácia do plasma convalescente em infecções virais. Portanto, o desenvolvimento de imunoterapia passiva com anticorpos convalescentes, inclusive para o atual momento pandêmico, merece uma consideração mais aprofundada.

Tabela 1- Características de estudos que avaliaram o efeito do plasma convalescente em pacientes com doenças virais.

Doença	Referência com ano de publicação	Período de realização do estudo	Voluntários (amostra)	Resultados observados	Observação final
Mers-Cov	ARABI, Y.M. et al.. Centers for Disease Control and Prevention – Emerging Infectious Diseases, v.22, nº9, p. 1554-1561, set. 2016	Julho a outubro de 2015	Total de 443, sendo 196 pacientes com suspeita ou infecção laboratorial confirmada por MERS-CoV, 230 profissionais de saúde e 17 contatos domiciliares expostos ao MERS-CoV	12 (2,7%) amostras apresentaram resultado ELISA reativo e 9 das 12 apresentaram anticorpos fluorescentes indiretos reativos e títulos de ensaios de microneutralização	Imunoterapia passiva pode ser viável, no entanto é necessário maior número de doadores com anticorpos suficientemente altos
Ebola	VAN GRIENSVEN, J. et al.. The New England Journal of Medicine, v.374, p. 33-42, jan. 2016	De 17 de fevereiro de 2015 a 3 de agosto de 2015	99 pacientes de várias idades (incluindo mulheres grávidas) com EVD (Ebola virus disease) confirmada	No início do estudo, o grupo de plasma convalescente tinha valores de limiar do ciclo ligeiramente mais elevados e uma duração mais curta dos sintomas do que o grupo de controle, juntamente com uma maior frequência de vermelhidão ocular e dificuldade em engolir. Não foram observadas reações adversas graves associadas ao uso de plasma convalescente	A transfusão de até 500 ml de plasma convalescente com níveis desconhecidos de anticorpos neutralizantes em 84 pacientes com EVD confirmada não foi associada a uma melhora significativa na sobrevida
H5N1	LUKE, T.C et al.. Annals of Internal Medicine, out. 2006	Pesquisa manual de periódicos em língua inglesa de 1918 a 1925. Citações de estudos recuperados também foram pesquisadas	Oito estudos relevantes envolvendo 1.703 pacientes foram encontrados. Foram comparados com controles não tratados com pneumonia por influenza no mesmo hospital ou enfermaria	A taxa geral de letalidade bruta foi de 16% entre os pacientes tratados e 37% entre os controles. Os efeitos adversos incluíram reações de calafrios e possíveis exacerbações dos sintomas em alguns pacientes	Os pacientes com pneumonia por influenza espanhola que receberam hemoderivados humanos convalescentes com influenza podem ter experimentado uma redução clinicamente importante no risco de morte. O plasma H5N1 humano convalescente pode ser um tratamento eficaz, oportuno e amplamente disponível que deve ser estudado em ensaios clínicos
H1N1	HUNG, I.F. et al. Clinical infectious diseases – Infectious Diseases Society of America, v.52, p. 447–456, fev. 2011	De 1º de setembro de 2009 a 30 de junho de 2010	93 pacientes com infecção grave pelo H1N1 em 2009. 20 pacientes receberam tratamento com plasma convalescente	A mortalidade no grupo de tratamento foi significativamente menor do que no grupo sem tratamento. A análise mostrou que o tratamento com plasma reduziu a mortalidade, enquanto a complicação de insuficiência renal aguda foi independentemente associada à morte	O tratamento da infecção grave por H1N1 2009 com plasma convalescente reduziu a carga viral do trato respiratório, a resposta de citocinas séricas e a mortalidade
Sarampo	YOUNG, M.K., et al. .Cochrane database of systematic reviews, abr. 2014	CENTRAL (2013, Issue 7), MEDLINE (1946 a julho semana 5 de 2013), CINAHL (1981 a agosto de 2013) e EMBASE (1974 a agosto de 2013)	Um estudo clínico randomizado (RCT), dois quase-RCTs e 10 estudos de coorte (3925 participantes)	Sete estudos (1432 participantes) avaliaram casos de sarampo após imunoglobulina versus nenhum tratamento. Quando administradas dentro de sete dias de exposição, as imunoglobulinas foram eficazes na prevenção do sarampo. Três estudos (893 participantes) apontaram que a imunoglobulina foi eficaz na prevenção da morte por sarampo em comparação com nenhum tratamento	A imunização passiva dentro de sete dias de exposição é eficaz na prevenção do sarampo, com o risco para pessoas não imunes em até 83% menos do que se nenhum tratamento for administrado. A imunização passiva é eficaz na prevenção de mortes por sarampo, reduzindo o risco em 76% em comparação com nenhum tratamento.
Febre de Lassa	FRAME, D. J, et al. Transactions of The Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene, v. 78, n. 3, p. 319-324, jan. 1984	De 6 de novembro de 1970 a 6 de fevereiro de 1982	27 pacientes em hospitais em Jos e Vom, na Nigéria	Entre os casos confirmados de febre de Lassa (FL) com administração de plasma (PC) em ou antes do 10º dia, todos os 8 sobreviveram, assim como 2 dos 3 possíveis casos de FL. De 8 pacientes que receberam PC após o 10º dia, 5 morreram, assim como todos os 3 casos possíveis de FL. Houveram 15 casos de FL durante este tempo que não receberam plasma, dos quais 11 sobreviveram.	A maioria dos casos de FL que receberam plasma e sobreviveram mostrou uma resposta rápida à terapia, em contraste com a recuperação gradual naqueles que não receberam plasma convalescente

Fonte: elaborado pelos autores.

A UTILIZAÇÃO DO PLASMA CONVALESCENTE PARA O TRATAMENTO DA COVID – 19

Assim como descrito para outras patologias de etiologia viral, utilização do plasma convalescente para o tratamento da COVID-19 parece ser interessante com objetivo de reduzir os sintomas e mortalidade, a fim de prevenir especialmente pessoas de alto risco. No entanto, o que se sabe com os estudos realizados e com os que estão em desenvolvimento é que a administração de plasma convalescente contendo anticorpo neutralizante foi seguida por melhora no estado clínico dos pacientes (BROWN; MCCULLOUGH, 2020; SHEN et al., 2020).

No entanto, existem algumas questões que precisam ser claramente determinadas para otimizar o tratamento com plasma convalescente, como a eficácia e segurança do tratamento, o volume ideal de plasma, o número de transfusões, o intervalo entre as transfusões, o título ideal de anticorpo neutralizante, eficácia dos processos de inativação de patógenos, tempo e intervalos de doação ideais. Por isso, há necessidade de estudos prospectivos e randomizados em grande escala sobre o tratamento (ALTUNTAS et al., 2020).

Os doadores recrutados são aqueles que se recuperaram da infecção por SARS-CoV-2. Para confirmar a imunidade do indivíduo, é necessária uma triagem pré-doação, onde realizam um teste de ácido nucléico (coleta de swab NP) para indicar que o indivíduo está livre do vírus, e também fazer a coleta de uma amostra de sangue para o teste de anticorpos (BLOCH et al., 2020). Além disso, é necessária a apresentação do teste molecular negativo e os doadores devem estar num estado afebril de pelo menos 3 dias e apresentar alívio dos sintomas respiratórios (YE et al., 2020).

Os voluntários que participaram de estudos sobre esse tratamento cumpriram todos os critérios federais e estaduais de elegibilidade de doador, porém há risco dos receptores de transfusão que recebem o plasma anti-SARS-CoV-2, como uma infecção transmissível por transfusão (estimativas baixas, principalmente em países de baixa renda), reações alérgicas, sobrecarga circulatória e lesão aguda associadas à transfusão (BLOCH et al., 2020). O risco de lesão pulmonar associada à transfusão (TRALI), é preocupante em COVID-19 graves, porém são raros. Esses são riscos presentes para qualquer transfusão de plasma. Já os riscos específicos pertencentes ao plasma humano anti-SARS-CoV-2, incluem SARS-CoV-2 transmitido por transfusão, entretanto, isto corresponde mais em teoria, pois o receptor já está infectado e, além do mais, nunca houveram relatos de transmissão de vírus por transfusão (TIBERGHIEEN et al., 2020). Há também a possibilidade, em teoria, do aprimoramento dependente de anticorpos (ADE) na COVID-19 após a transfusão, isto é, anticorpos intensificarem a infecção após exposição a outras estirpes de Coronavírus. Relatos de ADE são ausentes com o uso de plasma convalescente para SARS, MERS ou COVID-19 (JOYNER et al., 2020). Dessa forma, não se sabe até que ponto a transfusão de plasma convalescente afetaria o sistema imunológico natural (BROWN; MCCULLOUGH, 2020).

Nos estudos realizados, os enfermos infectados por SARS-COV-2 que receberam tratamento de suporte e plasma convalescente foram classificados como de gravidade da doença grave ou crítica. O manejo da infecção crítica por SARS-CoV-2 não é diferente do manejo da maioria das pneumonias virais que causam insuficiência respiratória. A principal característica dos pacientes com doença crítica é o desenvolvimento de Síndrome do desconforto respiratória agudo (SDRA). Além da SDRA, outras condições com risco de vida, como choque séptico e disfunção ou falência de múltiplos órgãos, podem ocorrer em uma proporção substancial de pacientes com doença crítica relacionada à SARS-CoV-2, cujo manejo está de acordo com as diretrizes atuais baseadas em evidências (ZHANG et al., 2020; JOYNER et al., 2020).

Em um estudo na China, cinco pacientes com COVID-19 e com SDRA, confirmados laboratorialmente, foram elegíveis para realizar o tratamento de plasma convalescente, pois apresentaram pneumonia grave e com progressão rápida e carga viral continuamente alta, faziam uso de antiviral, e estavam ou haviam recebido suporte de ventilação mecânica. Além disso, os receptores receberam agentes antivirais (interferon e lopinavir /ritonavir) continuamente até que as cargas virais de SARS-CoV-2 se tornassem negativas, porém, isso pode ter contribuído para a depuração viral observado nos resultados finais do

estudo. Verificou-se também, que os doadores tinham títulos de anticorpos anti-SARS-CoV-2 superiores a 1: 1000; e título de anticorpos neutralizantes maior que 40. Após a doação, 400 mL de plasma convalescente foram obtidos de cada doador por aférese, sendo o plasma imediatamente transfundido aos receptores no mesmo dia da obtenção. Duas semanas após a transfusão, 3 pacientes não precisavam mais da intubação; 3 dos 5 pacientes (60%) tiveram alta hospitalar, e os outros dois pacientes estavam estáveis após 37 dias (SHEN et al., 2020).

Como resultados obtidos desse tratamento na China, observou-se que após a transfusão de plasma, a temperatura corporal normalizou-se no terceiro dia após a transfusão; PaO₂/FIO₂ aumentaram em 12 dias, as cargas virais diminuíram e se tornaram negativas em 12 dias após a transfusão; os títulos ELISA (ensaio quantitativo de imunoabsorção enzimática) específicos para SARS-CoV-2 e anticorpos neutralizantes aumentaram. Após o tratamento, os valores dos biomarcadores inflamatórios PCR, procalcitonina e IL-6 diminuíram, assim como, os títulos de IgG e IgM no soro desses pacientes aumentaram de maneira dependente do tempo. Também pode-se citar que houve melhora gradual da lesão pulmonar pós transfusão do plasma convalescente. Estes dados permitem concluir que a administração de plasma convalescente contendo anticorpos neutralizantes foi seguida por uma melhora no estado clínico (SHEN et al., 2020).

Em outro trabalho analisado, foram discutidos casos em que pacientes foram testados para carga viral ou anticorpos IgM e IgG. No primeiro caso, a carga do vírus SARS-CoV-2 após a transfusão de plasma convalescente caiu significativamente. E nos outros dois casos relatados, houve a produção de anti-SARS-CoV-2 IgG aproximadamente 14 dias após a transfusão de plasma convalescente (ZHANG et al., 2020).

Em Xiangtan, China, por sua vez, um paciente homem de 55 anos com história de doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), diagnosticado como positivo para infecção por SARS-CoV-2 e com SDRA e uso de ventilação mecânica, foi realizado o tratamento de plasma convalescente (transfundido 200 mL) após a não melhora do seu quadro clínico, mesmo fazendo uso de antiviral. Um dia depois da transfusão, seu PO₂ aumentou. Após 6 dias, três resultados de testes repetitivos de RT-PCR foram negativos, e o paciente se recuperou e teve alta com oxigenoterapia domiciliar (ZHANG et al., 2020).

Ademais, após realizar uma análise de outros trabalhos, concluiu-se que a duração na unidade de terapia intensiva (UTI), a taxa de suporte de ventilação mecânica (VM) e suporte de vasopressor foram menores no grupo de pacientes que fizeram uso de plasma convalescente (PC) em comparação com o grupo controle. A taxa de letalidade foi de menor no grupo PC do que no grupo controle (ALTUNTAS et al., 2020).

CONCLUSÃO

Com base nos dados expostos, obtidos dos trabalhos sobre o tema disponíveis até o momento, incluindo sobre o uso deste recurso terapêutico em outros quadros de infecções virais, conclui-se que o plasma convalescente pode ser uma terapia potencial para pacientes infectados com SARS-CoV-2, principalmente para aqueles em que há maior risco de morte. Não foram descritas reações adversas graves associadas à utilização de plasma convalescente, mas melhora do quadro em comparação ao não tratamento.

Mesmo com a eminência de vacinas estarem brevemente disponíveis para uso, temos que considerar que o acesso de toda a população a estes recursos pode tardar. Portanto, ressalta-se que novos estudos são necessários para complementar as informações obtidas até o momento, principalmente relacionadas à segurança e à eficácia da transfusão de plasma convalescente em pacientes infectados com SARS-CoV-2.

REFERÊNCIAS

ALTUNTAS, F. et al. Convalescent plasma therapy in patients with COVID-19. **Transfusion and Apheresis Science**, in press, 2020.

ANDRADE, CR. et al. Gripe aviária: a ameaça do século XXI. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v.35, n.5, p.470-479, 2009.

ARABI, YM. et al. Feasibility of using convalescent plasma immunotherapy for MERS-CoV infection, Saudi Arabia. **Emerging Infect Diseases**, v.22, n.9, p.1554-1561, 2016.

BELLEI, N; MELCHIOR, TB. H1N1: pandemia e perspectiva atual. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, v.47, n.6, p.611-617, 2011.

BLOCH, EM; BAILEY, JA; TOBIAN, AAR. Deployment of convalescent plasma for the prevention and treatment of COVID-19. **The Journal of Clinical Investigation**, v.130, n.6, p.2757-2765, 2020.

BROWN, BL; MCCULLOUGH, J. Treatment for emergingviruses: Convalescent plasma and COVID-19. **Transfusion and Apheresis Science**, v.59, n.3, p.1-5, 2020.

BURNOUF, T; SEGATCHIAN, J. Ebola virus convalescent blood products: where we are now and where we may need to go. **Transfus Apher Sci**, v.5, p.120-125, 2014.

CASADEVALL, A; PIROFSKI, LA. The convalescent sera option for containing COVID-19. **The Journal of Clinical Investigation**, v.130, n. 4, p.1545-1548, 2020.

CHANG, SC; CHENG, YY; SHIH, SR. Avian Influenza Virus: The Threatof A Pandemic. **Chang Gung Medical Journal**, v.29, n.2, p.130-134, 2006.

CHUNG, Y. et al. Genetic Characterization of Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus, South Korea. **Emerging Infectious Diseases**, v.22, n.5, p.958-962, 2019.

DODD, RY. Emerging pathogens and their implications for the blood supply and transfusion transmitted infections. **Br J Haematol**, v.159, p.135-142, 2012.

FRAME, DJ. et al. The use of Lassa fever convalescent plasma in Nigeria. **Transactions of The Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene**, v.78, n.3, p.319-324, 1984.

HARVEY, R. Comparison of serologic assays for middle east respiratory syndrome coronavirus. **Emerging Infectious Diseases**, v.25, n.10, p.1878-1883, 2019.

HASSAN, MO. et al. Convalescent plasma as a treatment modality for coronavirus disease 2019 in Sudan. **Transfusion and Apheresis Science**, in press, 2020.

HUI, DS. et al. Exhaled air dispersion during high-flow nasal cannula therapy versus CPAP via different masks. **European Respiratory Journal**. v.56, n.4, p.2-4, 2019.

HUNG, IF. et al. Convalescent plasma treatment reduced mortality in patients with severe influenza A (H1N1) pandemic virus infection 2009. **Infectious Diseases Society of America**, v.52, p.447-456, 2011.

IBIAPINA, CC; COSTA, GA; FARIA, AC. Influenza A aviária (H5N1) - A gripe do frango. **Jornal Bra-**

sileiro de Pneumologia, v.31, n.5, p 436-44, 2005.

JOYNER, MJ. et al. Early safety indicators of COVID-19 convalescent plasma in 5000 patients. **The Journal of Clinical Investigation**, v.130, n.9, p.4791-4797, 2020.

KHALENKOV, A. et al. Characterization of source plasma from self-identified vaccinated or convalescent donors during the 2009 H1N1 pandemic. **Transfusion**, v.58, n.5, p.1108-1116, 2018.

LAI, KY; NG, WY; CHENG, FF. Human Ebola virus infection in West Africa: a review of available therapeutic agents that target different steps of the life cycle of Ebola virus. **Infect Dis Pov**, v.3, p.43, 2014.

LEFRÈRE, JJ. et al. Quantitation of passively acquired human immunodeficiency virus (HIV) antibodies in AIDS patients transfused with a plasma that is rich in HIV antibodies. **Transfusion**, v.36, n.8, p.734-738, 2003.

LI, X. et al. Is hydroxychloroquine beneficial for COVID-19 patients? **Cell Death Dis.** v.11, n.7, p.2-3, 2020.

LI, H et al. Corona virus disease 2019 (COVID-19): current status and future perspectives. **International Journal of Antimicrobial Agents**, v.55, n.5, 2020.

LUKE, TC. et al. Hark back: passive immunotherapy for influenza and other serious infections. **Crit Care Med**, v.38, p.66-73, 2010.

LUKE, TC. et al. Meta-analysis: convalescent blood products for Spanish influenza pneumonia: a future H5N1 treatment? **Ann Intern Med** 2006, v.145, p.599-609, 2006.

MARANO, G. et al. Convalescent plasma: new evidence for an old therapeutic tool? **Blood Transfusion**, v.14, p.152-7, 2016.

MEDICOS SEM FRONTEIRAS. **Ebola**. Disponível em: <https://www.msf.org.br/o-que-fazemos/atividades-medicas/ebola>. Acesso em: 6 nov. 2020.

MEINI, S. et al. Role of Lopinavir/Ritonavir in the Treatment of Covid-19: A Review of Current Evidence, Guideline Recommendations, and Perspectives. **Journal of Clinical Medicine**, v.9, n.7, p 3-4, 2020.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Doença pelo Novo Coronavírus 2019 - COVID-19**: Centro de Operações de Emergência em Saúde Pública para Infecção Humana pelo Novo Coronavírus (COE COVID-19). 2020.

HANIF, M. et al. Treatment options for COVID-19: a review. **Front Med (Lausanne)**, v.7, n.480, p.2-6, 2020. **OMS divulga últimos dados sobre a gripe A (H1N1) no mundo/ news.un.org**: Disponível em: news.un.org/pt/. Acesso em: 31 out. 2020.

RAJAM, G. et al. An augmented passive immune therapy to treat fulminant bacterial infections. **Recent Pat Antiinfect Drug Discov**, v.5, p.157-167, 2010.

ROJAS, M. et al. Convalescent plasma in Covid-19: Possible mechanisms of action. **Autoimmunity**

Reviews, v.19, n.7, p.1-9, 2020.

SAMPAIO, JRC. et al. A epidemia de doença pelo vírus Ebola de 2014: o Regulamento Sanitário Internacional na perspectiva da Declaração Universal dos Direitos Humanos. **Cadernos saúde coletiva**, v.24, n.2, p.242-247, 2016.

SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE DE SÃO PAULO. Características dos casos notificados de Influenza A/ H1N1. **Revista de Saúde Pública**, v.43, n.5, p.900-904, 2009.

SHEN, C. et al. Treatment of 5 Critically Ill Patients With COVID-19 With Convalescent Plasma. **The Journal of the American Medical Association**, v.323, n.16, p.1582-1589, 2020.

SINGHAL, T. A Review of Coronavirus Disease-2019 (COVID-19). **Indian Journal Pediatric**, v.87, n.4, p.281-286, 2020.

TIBERGHIEU, P. et al. Collecting and evaluating convalescent plasma for COVID-19 treatment: why and how? **The International Journal of Transfusion Medicine**, v.115, n.6, p.488-494, 2020.

VAN GRIENSVEN, J. et al. Evaluation of convalescent plasma for Ebola virus disease in Guinea. **The New England Journal of Medicine**, v.374, p.33-42, 2016.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Ebola virus disease – Democratic Republic of the Congo**, 2020.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Coronavírus/who.int**: Disponível em: who.int/health-topics/coronavirus. Acesso em: 6 abr. 2020.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Painel do WHO Coronavirus Disease (COVID-19)/who.int**: Disponível em: covid19.who.int. Acesso em: 12 out. 2020.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **WHO Blood Regulators Network (BRN)**: Position Paper on collection and use of convalescent plasma or serum as an element in filovirus outbreak response. Geneva, 2014.

YE, M. et al. Treatment with convalescent plasma for COVID-19 patients in Wuhan, China. **Journal of Medical Virology**, v.92, n.10, p.1890–1901, 2020.

YOUNG, MK. et al. Post-exposure passive immunisation for preventing measles. **Cochrane database of systematic reviews**, 2014.

ZHANG, B. et al. Treatment With Convalescent Plasma for Critically Ill Patients With Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infection. **Chest**, v.158, n.1, p.9-13, 2020.

ZHOU, B; ZHONG, N; GUAN, Y. Treatment with convalescent plasma for influenza A (H5N1) infection. **New England Journal Medicine**, v.357, n.14, p.1450-1451, 2007.