
ANTICORPOS MONOCLONAIS NA PROFILAXIA DA COVID-19 E NO TRATAMENTO DA COVID-19 LEVE

O Projeto Diretrizes, uma iniciativa da Associação Médica Brasileira, visa combinar informações da área médica para padronizar as condutas, e para auxiliar no raciocínio e na tomada de decisões dos médicos. As informações fornecidas por esse Projeto devem ser avaliadas criticamente pelo médico responsável pela conduta que será adotada, dependendo das condições e do quadro clínico de cada paciente.

Elaboração: julho de 2021.

Autoria: Associação Médica Brasileira, Sociedade Brasileira de Infectologia e Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia.

Participantes: Alexandre Naime, Hélio Bacha e Suzana Tanni.

Grupo MBE AMB: Wanderley Marques Bernardo.

ÍNDICE

SEÇÃO	PÁGINA
QUESTÃO CLÍNICA	03
MÉTODO	03
RESULTADOS	04
CONCLUSÃO	06
REFERÊNCIAS	07
ANEXOS	09

QUESTÃO CLÍNICA

Em pacientes com risco ou diagnóstico de COVID-19 leve o uso terapêutico de anticorpos monoclonais reduz o risco de adoecimento (infecção PCR +), hospitalização (enfermaria ou UTI), ventilação mecânica ou mortalidade, e não aumenta o risco de eventos adversos?

MÉTODO

CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE PARA OS ESTUDOS A SEREM INCLUÍDOS

PICO

Paciente: risco de COVID-19 ou COVID-19 leve confirmado por PCR

Intervenção: Anticorpos monoclonais (ac monoclonal)

Comparação: Sem anticorpo monoclonal ou placebo

Outcome: adoecimento (infecção PCR +), hospitalização (enfermaria ou UTI), ventilação não invasiva ou mecânica, mortalidade, eventos adversos

Desenho de estudo: Ensaios clínicos randomizados (ECR) fase 3 e Revisões sistemáticas de ECR fase 3 atendendo ao PICO.

Outros critérios: Sem limites de período consultado, de idioma ou de disponibilidade de texto completo.

BASES CONSULTADAS COM AS RESPECTIVAS ESTRATÉGIAS

Medline, EMBASE e Clinical Trials

#1 = (COVID OR COV OR CORONAVIRUS OR SARS)

#2 = (casirivimab OR imdevimab OR bamlanivimab OR etesevimab OR Antibodies, Monoclonal OR Monoclonal Antibody)

#3 = #1 AND #2

#4 = #3 AND Random*

DADOS EXTRAÍDOS

Serão extraídos dos trabalhos os dados referentes à autoria, ano de publicação, descrição dos pacientes, das intervenções (anticorpos monoclonais e comparação), dos desfechos e do tempo de seguimento.

RISCO DE VIESES E QUALIDADE DA EVIDÊNCIA

O risco de vieses será avaliado por meio dos itens do Rob 2¹, acrescidos de outros elementos fundamentais, e expresso em muito grave, grave ou não grave. A qualidade da evidência será extrapolada a partir do risco de vieses obtido do(s) estudo(s), se não houver meta-análise, utilizando a terminologia GRADE² em muito baixa, baixa e elevada, e por meio do software GRADEpro² (se houver meta-análise) em muito baixa, baixa, moderada e elevada.

ANÁLISE E SÍNTESE DOS DESFECHOS

Os desfechos quando categóricos serão expressos por grupo (anticorpos monoclonais e comparação) e por meio do número de eventos e do risco calculado (%) para cada grupo (divisão do número de eventos pelo total de pacientes em cada grupo). Caso a diferença do risco (DR) entre os grupos seja significativa (confiança de 95%) esta será expressa acompanhada do Intervalo de Confiança de 95% (IC95%) e do Número Necessário para tratar (NNT) ou para produzir dano (NNH). Se houver mais de um estudo incluído com desfechos comuns estes serão agregados por meio da meta-análise utilizando-se o software RevMan 5.4³.

RESULTADOS

Foram recuperados 190, 17 e 137 estudos na base Medline, Embase e Clinical Trials, respectivamente. Eliminando-se as duplicatas e atendendo aos critérios de elegibilidade foram selecionados 6 estudos para que seus textos completos fossem acessados, dos quais se excluiu 4 trabalhos (motivos de exclusão na Tabela 1 – planilha Inclusão/Exclusão motivos)⁴⁻⁷. Então, para sustentar esta avaliação atendendo aos critérios de elegibilidade foram selecionados 2 ensaios clínicos randomizados (ECR)^{8,9}.

Estudo⁸ avaliou o uso de anticorpos neutralizantes em pacientes com COVID-19 leve, ambulatoriais com teste positivo para COVID-19 nos três primeiros dias do início dos sintomas. Este estudo teve cinco braços: placebo (n: 156), 700mg de bamlanivimabe (n: 101), 2.8g de bamlanivimabe (n: 107), 7.0g de bamlanivimabe (n: 101), 2.8g de bamlanivimabe com 2.8g de etesevimabe (n: 112)⁸.

Outro estudo determinou o efeito do bamlanivimabe na incidência de COVID-19 entre residentes e pessoal de enfermagem qualificada e de instalações de vida assistida (residentes e equipes de 74 enfermeiras qualificadas), com exposição a pelo menos um caso de SARS-CoV-2 confirmado. Um total de 1.175 participantes foi randomizado para receber uma única infusão intravenosa de bamlanivimab, 4200mg (n = 588) ou placebo (n = 587). O desfecho primário foi a incidência de COVID-19, definido como a detecção de SARS-CoV-2 por PCR, ou de evolução para COVID-19 leve ou grave em 21 dias após a detecção⁹.

RESULTADO DOS ESTUDOS INCLUÍDOS

TRATAMENTO DA COVID-19 LEVE

Os resultados (desfechos) serão expressos em relação ao tratamento com anticorpos neutralizantes em pacientes com quadro de COVID-19 leve: hospitalização, mortalidade e eventos adversos.

Hospitalização: o risco de hospitalização com o uso de anticorpos neutralizantes foi de 0.9% (em associação de bamlanivimabe e etesevimabe, e nas doses de 700mg e 7.0g de bamlanivimabe) e do placebo de 5.7%. Houve com esses regimes de tratamento redução de 4.8% no risco de hospitalização (NNT: 20).

Mortalidade: não há diferença na mortalidade entre os dois grupos comparados (anticorpos neutralizantes no tratamento da COVID-19 leve e placebo).

Eventos adversos: não há diferença no risco de eventos adversos entre os dois grupos comparados (anticorpos neutralizantes no tratamento da COVID-19 leve e placebo).

PROFILAXIA PARA COVID-19

Os resultados (desfechos) serão expressos em relação à profilaxia com anticorpos neutralizantes em indivíduos expostos a pacientes com COVID-19: infecção (PCR +), mortalidade e eventos adversos.

Infecção (PCR +): o bamlanivimabe foi associado a uma incidência significativamente mais baixa de infecção por SARS-CoV-2 em comparação com placebo (17,9% vs. 23,3%; $P = 0,02$), com uma diferença de risco absoluto de -5,4% (IC 95%, -10,5% a -0,3%). NNT: 20.

Mortalidade: não há diferença na mortalidade entre os dois grupos comparados (anticorpos neutralizantes na profilaxia de COVID-19 e placebo).

Eventos adversos: não há diferença no risco de eventos adversos entre os dois grupos comparados (anticorpos neutralizantes na profilaxia de COVID-19 e placebo).

RISCO DE VIESES E QUALIDADE DA EVIDÊNCIA DOS ESTUDOS INCLUÍDOS

O risco de vieses do estudo⁸ de tratamento da COVID-19 leve e do estudo de profilaxia⁹ é “não grave” em ambos. E a qualidade da evidência relacionada aos desfechos onde houve diferença (hospitalização no tratamento da COVID-19 leve e infecção na profilaxia) pode ser considerada elevada.

SÍNTESE DA EVIDÊNCIA (CONCLUSÃO)

Há redução no risco de hospitalização em pacientes com quadro de COVID-19 leve tratados com anticorpo neutralizante (bamlanivimabe associado ou não a etesevimabe). Há redução no risco de infecção por SARS-Cov-2 com o uso profilático de anticorpo monoclonal (bamlanivimabe) em indivíduos expostos a pacientes com COVID-19.

RECOMENDAÇÃO

O uso de anticorpos monoclonais neutralizantes pode ser utilizado em pacientes com quadro de COVID-19 leve (bamlanivimabe associado ou não a etesevimabe) ou profilático (bamlanivimabe) em indivíduos expostos à COVID-19.

REFERÊNCIAS

1. Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, Cates CJ, Cheng H-Y, Corbett MS, Eldridge SM, Hernán MA, Hopewell S, Hróbjartsson A, Junqueira DR, Jüni P, Kirkham JJ, Lasserson T, Li T, McAleenan A, Reeves BC, Shepperd S, Shrier I, Stewart LA, Tilling K, White IR, Whiting PF, Higgins JPT. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ* 2019; 366: l4898.
2. GRADEpro GDT: GRADEpro Guideline Development Tool [Software]. McMaster University, 2020 (developed by Evidence Prime, Inc.). Available from gradepro.org.
3. Review Manager (RevMan) [Computer program]. Version 5.4. The Cochrane Collaboration, 2020.
4. Cohen MS, Nirula A, Mulligan M, Novak R, Marovich M, Stermer A, et al. Bamlanivimab prevents COVID-19 morbidity and mortality in nursing-home setting. *Topics in Antiviral Medicine* 2021; 29:1 (32-33). Date of Publication: 1 Mar 2021
5. Dougan M, Nirula A, Gottlieb RL, Azizad M, Mocherla B, Chen P, et al. Bamlanivimab+etesevimab for treatment of COVID-19 in high-risk ambulatory patients. *Topics in Antiviral Medicine* 2021; 29:1 (33). Date of Publication: 1 Mar 2021.
6. Weinreich DM, Sivapalasingam S, Norton T, Ali S, Gao H, Bhore R, et al. REGN-COV2, a Neutralizing Antibody Cocktail, in Outpatients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2021 Jan 21;384(3):238-251. doi: 10.1056/NEJMoa2035002. Epub 2020 Dec 17. PMID: 33332778; PMCID: PMC7781102.
7. Chen P, Nirula A, Heller B, Gottlieb RL, Boscia J, Morris J, et al. SARS-CoV-2 Neutralizing Antibody LY-CoV555 in Outpatients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2021 Jan 21;384(3):229-237. doi: 10.1056/NEJMoa2029849. Epub 2020 Oct 28. PMID: 33113295; PMCID: PMC7646625.
8. Gottlieb RL, Nirula A, Chen P, Boscia J, Heller B, Morris J, et al. Effect of Bamlanivimab as Monotherapy or in Combination With Etesevimab on Viral Load in Patients With Mild to Moderate COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2021 Feb 16;325(7):632-644. doi: 10.1001/jama.2021.0202. PMID: 33475701; PMCID: PMC7821080.

9. Cohen MS, Nirula A, Mulligan MJ, Novak RM, Marovich M, Yen C, et al. Effect of Bamlanivimab vs Placebo on Incidence of COVID-19 Among Residents and Staff of Skilled Nursing and Assisted Living Facilities: A Randomized Clinical Trial. JAMA. 2021 Jun 3:e218828. doi: 10.1001/jama.2021.8828. Epub ahead of print. PMID: 34081073; PMCID: PMC8176388.

ANEXOS

TABELA 1 - ANTICORPO MONOCLONAL NA COVID-19 LEVE OU PROFILAXIA

PMID	First Author	Journal/Book	Year	INCLUÍDO/EXCLUÍDO (MOTIVOS)
34081073	Cohen MS	JAMA	2021	INCLUÍDO
33475701	Gottlieb RL	JAMA	2021	INCLUÍDO
33332778	Weinreich DM	N Engl J Med	2021	EXCLUÍDO: ENSAIO CLÍNICO FASE 2
33113295	Chen P	N Engl J Med	2021	EXCLUÍDO: DESFECHO INTERMEDIÁRIO
EMBASE	Cohen MS	Topics in Antiviral Medicine	2021	EXCLUÍDO: RESUMO PUBLICADO
EMBASE	Dougan M	Topics in Antiviral Medicine	2021	EXCLUÍDO: RESUMO PUBLICADO