PLASMA CONVALESCENTE NA PROFILAXIA DA COVID-19 OU 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	05
REFERÊNCIAS	07
ANEXOS	08

Rua São Carlos do Pinhal, 324 - São Paulo - SP - Cep: 01333-903 - Fone: (11) 3178-6800 - Fax: (11) 3178-6830 - **www.amb.org.br**

QUESTÃO CLÍNICA

Em pacientes com risco ou diagnóstico de COVID-19 leve o uso terapêutico de plasma convalescente 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: Plasma Convalescente (IV)

Comparação: Sem plasma ou placebo

Outcome: hospitalização (enfermaria ou UTI), ventilação não invasiva ou mecânica, mortalidade, eventos adversos, evolução para quadro respiratório grave

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 = (Plasma)

#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 (Plasma e comparação), dos desfechos e do tempo de seguimento.

Rua São Carlos do Pinhal, 324 - São Paulo - SP - Cep: 01333-903 - Fone: (11) 3178-6800 - Fax: (11) 3178-6830 - www.amb.org.br

RISCO DE VIESES E QUALIDADE DA EVIDÊNCIA

O risco de vieses será avaliado por meio dos itens do Rob 2[1], 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 GRADE[2] em muito baixa, baixa e elevada, e por meio do software GRADEpro[2] (se houver meta-análise) em muito baixa, baixa, moderada e elevada.

ANÁLISE E SÍNTESE DOS DESFECHOS

Os desfechos quando categóricos serão expressos por grupo (Plasma 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 5.4[3].

RESULTADOS

Foram recuperados 284, 28 e 206 estudos na base Medline, Embase e Clinical Trials, respectivamente. Eliminando-se as duplicatas e atendendo aos critérios de elegibilidade foram selecionados 5 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 foi selecionado 1 ECR[8].

Neste estudo selecionado[8] foram randomizados 160 pacientes com até 48h de início dos sintomas relacionados a COVID-19 (leve). Foram considerados elegíveis pacientes acima de 75 anos independente da presença de comorbidades e aqueles com 65 a 74 anos com comorbidades. A intervenção considerou o uso em até 72h após o início dos sintomas de 250 ml de plasma convalescente com títulos de IgG maior que 1:1000 contra o spike de SARS-CoV-2, comparado com 250 ml de soro fisiológico 0,9% no grupo placebo. O desfecho do estudo foi desenvolvimento de quadro respiratório grave com frequência respiratória > 30 mpm ou oximetria de pulso <93% em ar ambiente após 15 dias da infusão

Rua São Carlos do Pinhal, 324 - São Paulo - SP - Cep: 01333-903 - Fone: (11) 3178-6800 - Fax: (11) 3178-6830 - www.amb.org.br

da intervenção. Foram coletados dados de ventilação não invasiva, ventilação mecânica, choque e óbito[8].

RESULTADO DO ESTUDO INCLUÍDO

Os resultados (desfechos) serão expressos em relação ao tratamento de Plasma em pacientes com quadro de COVID-19 leve: evolução para quadro respiratório grave, ventilação não invasiva ou mecânica e óbitos.

Quadro respiratório grave: o risco de quadro respiratório grave nos grupos do plasma e placebo foi, respectivamente, de 16.2% e 31.2%, havendo redução significativa então nesse risco de 15.0% (IC95% 2.0 a 27.9%) com o uso do plasma (NNT: 7 – IC95% 4 a 50).

Mortalidade: não há diferença na mortalidade entre os dois grupos comparados (plasma e placebo).

Ventilação não invasiva e mecânica: não há diferença no risco de ventilação não invasiva ou mecânica entre os dois grupos comparados (plasma e placebo).

RISCO DE VIESES E QUALIDADE DA EVIDÊNCIA DO ESTUDO INCLUÍDO

O risco de vieses do estudo incluído para suportar as conclusões sobre o tratamento não é grave. A qualidade da evidência pode ser considerada moderada devido à imprecisão do resultado no desfecho no qual houve benefício (agravamento do quadro respiratório).

SÍNTESE DA EVIDÊNCIA (CONCLUSÃO)

Há redução no risco de evolução para quadro respiratório grave com o uso de plasma convalescente (IV) em pacientes idosos (idade > de 75 anos ou com idade entre 65 e 74 anos associado a comorbidades) não hospitalizados com quadro de COVID-19 leve.

Rua São Carlos do Pinhal, 324 - São Paulo - SP - Cep: 01333-903 - Fone: (11) 3178-6800 - Fax: (11) 3178-6830 - www.amb.org.br

RECOMENDAÇÃO
O uso de plasma convalescente (IV) em pacientes idosos com quadro de COVID-19 leve (não hospitalizados) pode ser opção terapêutica para redução do risco de agravamento do quadro respiratório. Entretanto, sua aplicação restrita ou favorável ao ambiente hospitalar pode funcionar como barreira para sua aplicabilidade, sendo esta recomendação não apropriada para uso pré-hospitalar.

Rua São Carlos do Pinhal, 324 - São Paulo - SP - Cep: 01333-903 - Fone: (11) 3178-6800 - Fax: (11) 3178-6830 - **www.amb.org.br**

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. Piechotta V, Iannizzi C, Chai KL, Valk SJ, Kimber C, Dorando E, et al. Convalescent plasma or hyperimmune immunoglobulin for people with COVID-19: a living systematic review. Cochrane Database Syst Rev. 2021 May 20;5(5):CD013600. doi: 10.1002/14651858.CD013600.pub4. PMID: 34013969; PMCID: PMC8135693.
5. Pouladzadeh M, Safdarian M, Eshghi P, Abolghasemi H, Bavani AG, Sheibani B, et al. A randomized clinical trial evaluating the immunomodulatory effect of convalescent plasma on COVID-19-related cytokine storm. Intern Emerg Med. 2021 Apr 10:1–11. doi: 10.1007/s11739-021-02734-8. Epub ahead of print. PMID: 33837906; PMCID: PMC8035885.
6. Sturek JM, Thomas TA, Gorham JD, Sheppard CA, Raymond AE, Guex KP, et al. Convalescent plasma for preventing critical illness in COVID-19: A phase 2 trial and immune profile. medRxiv [Preprint]. 2021 Feb 19:2021.02.16.21251849. doi: 10.1101/2021.02.16.21251849. PMID: 33619508; PMCID: PMC7899478.
7. Freedenberg AT, Pan CH, Diehl WE, Romeiser JL, Hwang GR, Leiton CV, et al. Neutralizing activity to SARS-CoV-2 of convalescent and control plasma used in a randomized controlled trial. Transfusion. 2021 May;61(5):1363-1369. doi: 10.1111/trf.16283. Epub 2021 Feb 19. PMID: 33448402; PMCID: PMC8014203.
8. Libster R, Pérez Marc G, Wappner D, Coviello S, Bianchi A, Braem V, et al. Early High-Titer Plasma Therapy to Prevent Severe Covid-19 in Older Adults. N Engl J Med. 2021 Feb 18;384(7):610-618. doi: 10.1056/NEJMoa2033700. Epub 2021 Jan 6. PMID: 33406353; PMCID: PMC7793608.

Rua São Carlos do Pinhal, 324 - São Paulo - SP - Cep: 01333-903 - Fone: (11) 3178-6800 - Fax: (11) 3178-6830 - **www.amb.org.br**

ANEXOS

TABELA 1 – PLASMA EM COVID-19 LEVE

PMID	First Author	Journal/Book	Year	DOI	INCLUÍDO/EXCLUÍDO (MOTIVOS)
34013969	Piechotta V	Cochrane Database Syst Rev	2021	10.1002/14651858.CD013600.pub4	EXCLUÍDO: REVISÃO SISTEMÁTICA COM ESTUDO JÁ INCLUÍDO
33837906	Pouladzadeh M	Intern Emerg Med	2021	10.1007/s11739-021-02734-8	EXCLUÍDO: COVID GRAVE
33619508	Sturek JM	medRxiv	2021	10.1101/2021.02.16.21251849	EXCLUÍDO: ENSAIO FASE II
33448402	Freedenberg AT	Transfusion	2021	10.1111/trf.16283	EXCLUÍDO: ESTUDO “IN VITRO”
33406353	Libster R	N Engl J Med	2021	10.1056/NEJMoa2033700	INCLUÍDO