

## PLASMA CONVALESCENTE

*Elaboração: **Alessandra Lima** (CD, Msc, PhD) e **Hugo Silva** (Ac Farmácia – estagiário)*

*Revisão: **Luciana Vieira** (Ft, Msc, PhD)*

*08 de setembro de 2020*

O chamado plasma convalescente é a parte líquida do sangue coletada de pacientes que se recuperaram de uma infecção para o tratamento de outros pacientes acometidos pela mesma doença, uma vez que os anticorpos presentes podem ajudar a combater a infecção (FDA, 2020a). O tratamento já foi usado no passado para poliomielite, sarampo e caxumba, na epidemia de gripe de 1918 e em surtos de infecções respiratórias semelhantes a COVID-19 (TANNE, 2020), acredita-se que um efeito direto dos anticorpos neutralizantes presentes no plasma convalescente seja o principal mecanismo de ação (MUCHA e QURASHY, 2020). Embora a terapia com plasma seja usada há séculos, considerada segura e eficaz por evidências históricas, a literatura ainda não comprovou seus benefícios na COVID-19. Muitos ensaios clínicos vêm sendo conduzidos nesse contexto, majoritariamente de forma sobreposta a outras terapias (MUCHA e QURASHY, 2020).

Estudo de uma série de casos de 5 pacientes com diagnóstico de COVID-19 e síndrome do desconforto respiratório agudo foram tratados com transfusão de plasma convalescente (título de ligação de anticorpo específico (IgG) superior a 1:1000 e um título de neutralização superior a 40). Comparativamente aos dados pré-transfusão, a temperatura corporal normalizou em 3 dias (n=4), a pontuação Sequencial de Falência Orgânica (SOFA) diminuiu, e a saturação de oxigênio aumentou em 12 dias. A carga viral diminuiu e tornou-se negativa dentro de 12 dias e os títulos de anticorpo neutralizantes aumentaram após a transfusão. Em 4 pacientes houve cura da Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo (SDRA) em 12 dias após a transfusão e 3 pacientes foram desmamados da ventilação mecânica em 2 semanas de tratamento. Dos 5 pacientes, 3 receberam alta do hospital e 2 estavam em condição estável 37 dias após a transfusão. Os autores concluíram que o tratamento com plasma resultou em melhora do quadro clínico dos pacientes (SHEN et al., 2020).

Em um estudo piloto, 10 pacientes com diagnóstico de COVID-19 confirmado por RT-PCR foram selecionados. Os pacientes foram admitidos na UTI e receberam terapia antiviral, cuidados de suporte e outros, de acordo com suas necessidades específicas. Uma dose de 200 mL de plasma convalescente (com neutralização > 1: 640) foi transfundida nos pacientes conforme protocolo de transfusão de sangue da OMS. Horas após a transfusão houve melhoras nos sintomas clínicos e a saturação de oxigênio melhorou progressivamente em 3 dias. Em comparação com os dados pré-transfusão houve aumento na contagem de linfócitos, diminuição da proteína C reativa e a radiologia demonstrou absorção de lesões pulmonares em graus variados, 7 dias

após a transfusão. Os pacientes não apresentaram efeitos adversos. Os resultados do estudo demonstram que a terapia foi bem tolerada e melhorou os resultados clínicos e laboratoriais; apesar disso, os autores pontuam a necessidade de investigação em estudos controlados e maiores (DUAN, et al. 2020).

Um estudo (*preprint*) envolvendo 5.000 pacientes, avaliou os primeiros sete dias após a transfusão em pacientes em estado grave ou risco de vida ou de alto risco; apontando uma incidência de mortalidade de 14,9%. Os relatos de eventos adversos graves, relacionados ao tratamento foram inferiores a 1% (n=36) nas primeiras quatro horas, incluindo 15 casos fatais e 21, não fatais, quais sejam: sobrecarga circulatória associada à transfusão (n=7), lesão pulmonar aguda (n=11), reações alérgicas transfusionais graves (n=3). Dentre os casos fatais, 04 óbitos foram julgados relacionados à transfusão (JOYNER et al., 2020a). Após três meses de acompanhamento, os autores pontuam que a redução da mortalidade estava relacionada com o tempo mais precoce para a transfusão e níveis mais altos de anticorpos, favorecendo os resultados de eficácia do tratamento (JOYNER et al., 2020b).

Um ensaio clínico aberto, multicêntrico incluindo 103 pacientes com quadro grave de COVID-19, com sintomas de dificuldade respiratória e/ou hipoxemia e risco de morte causada por choque, falência de órgãos ou necessidade de ventilação mecânica. Cinquenta e dois (52) pacientes, que concordaram com o tratamento, receberam o plasma convalescente e 51 pacientes, que não concordaram, foram alocados para o grupo controle. **Os resultados mostram que não houve diferença significativa no tempo para melhora clínica entre os pacientes que receberam a terapia de transfusão de plasma convalescente em comparação com os que receberam apenas o tratamento padrão.** Também não houve diferença significativa nos resultados secundários de mortalidade em 28 dias ou tempo para alta. O tratamento com plasma foi associado a um resultado negativo do exame PCR viral em 72 horas (87,2% do grupo tratamento em comparação com 37,5% do grupo de controle). Dois pacientes no grupo tratamento apresentaram eventos adversos horas após a transfusão que melhoraram com cuidados de suporte (LI et al., 2020).

Na primeira atualização de Revisão da Cochrane, que incluiu 20 estudos, 5443 participantes (5211 receberam tratamento com plasma), os autores concluíram que não é possível afirmar os benefícios do tratamento com plasma convalescente para pacientes hospitalizados. Quanto à segurança, as informações sobre eventos adversos também são limitadas (PIECHOTTA, 2020). Outra revisão sistemática, publicada em agosto, incluiu 16 estudos COVID-19, 04 MERS e 05 SARS. A maioria dos estudos COVID-19 descrevem potenciais benefícios, no entanto os estudos apresentam limitações como uso concorrente de outras terapêuticas, amostra pequena, randomização pobre e curto tempo de *follow-up*. Os dados sugerem que o tratamento precoce provavelmente apresentam melhores resultados (WOODING e BACH, 2020). Além da sua eficácia não comprovada, outras questões permanecem sem resposta: precisão e valor do teste de

anticorpos, seleção do doador ideal, seleção do paciente com maior probabilidade de se beneficiar (MUCHA e QURASHY, 2020).

Em março, o *Food and Drug Administration* (FDA), nos Estados Unidos, emitiu diretrizes para a utilização dessa terapia em quadros graves de Covid-19 de forma experimental. Essas diretrizes foram atualizadas no decorrer do tempo. Considerando que em 23 de agosto, o FDA emitiu Autorização Emergencial para Uso do plasma convalescente COVID-19 para o tratamento de pacientes hospitalizados com COVID-19 (FDA, 2020b); a atualização de setembro define e caracteriza dois tipos de produtos (FDA, 2020c):

1. plasma convalescente COVID-19 – produto que atende as características e especificações da Autorização Emergencial para Uso e
2. plasma convalescente experimental – produto que não atende a todas condições da Autorização Emergencial de Uso, utilizado como medicamento experimental.

**Importante ressaltar que o FDA considera que ensaios clínicos randomizados adequados e bem controlados ainda são necessários para demonstrar de forma definitiva a eficácia do plasma convalescente COVID-19 (aquele cujo uso já está autorizado em caráter emergencial), bem com, para determinar os atributos ideais do produto e os grupos de pacientes apropriados para seu uso (FDA, 2020c).**

Dentre as características descritas pela Autorização Emergencial para Uso, emitida pelo FDA, o plasma convalescente COVID-19 deve (FDA, 2020b):

- Ser obtido em estabelecimentos de sangue registrados ou licenciados nos Estados Unidos ou seus territórios de acordo com os regulamentos, políticas e procedimentos aplicáveis;
- Ser testado para infecções relevantes transmitidas por transfusão;
- As unidades testadas pelo teste Ortho VITROS SARS-CoV-2 IgG e consideradas como tendo um *signal-to-cutoff* (S/C) de 12 ou mais qualificam-se como plasma convalescente COVID-19 de alto título.

O documento condiciona o uso do plasma convalescente COVID-19 a diversos requisitos, direcionados aos estabelecimentos de sangue licenciados e aos hospitais que executarão a administração ao paciente. E recomenda, ainda, que a dosagem clínica pode se iniciar com uma unidade de plasma convalescente COVID-19 (cerca de 200 mL), e administrações adicionais com base no julgamento do médico prescritor e na resposta clínica do paciente (FDA, 2020b). A autorização emitida pelo FDA, em agosto, foi criticada; segundo o autor a Autorização Emergencial para Uso permite que médicos usem produtos não aprovados sem seguir protocolos experimentais (MAHASE, 2020).

No Brasil, hemocomponentes (produtos oriundos do sangue total ou do plasma) são considerados produtos biológicos, e como tal devem ter sua eficácia clínica e segurança comprovadas, além da garantia de qualidade. Por outro lado, “*estes produtos não são*

*passíveis de registro sanitário, nem de aprovação de protocolos de ensaio clínico” pela ANVISA. É papel da ANVISA alertar pesquisadores, profissionais médicos e pacientes “que não existem evidências científicas conclusivas sobre a eficácia do tratamento de pacientes acometidos pela Covid-19 com o uso do plasma convalescente”. Assim, recomenda que o plasma convalescente para Covid-19 seja usado em “protocolos de pesquisa clínica, com os cuidados e controles necessários, de acordo com legislação específica, códigos de ética e Resoluções do Conselho Federal de Medicina sobre a autoridade e conduta médica do profissional prescritor” (BRASIL, 2020a).*

O Ministério da Saúde considera indivíduos com diagnóstico clínico e/ou laboratorial de infecção pelo SARS-CoV-2 deverão ser considerados inaptos para doação, por um período de 30 dias após a completa recuperação (BRASIL, 2020b). Assim a coleta de plasma convalescente para COVID-19, deve ser realizada de acordo com todos requisitos técnicos e regulatórios; em serviço de hemoterapia, regularizado junto a Vigilância Sanitária (BRASIL, 2020c). O Ministério da Saúde ressalta que, *“por se tratar de um procedimento sem eficácia clínica e segurança comprovadas, essas situações devem atender às diretrizes e normas que regulamentam a pesquisa envolvendo seres humanos”* (BRASIL, 2020c).

Por fim, Ofício Circular nº 40/2020, emitido, em 12 de junho, pela Coordenação-Geral de Sangue e Hemoderivados do Ministério da Saúde a todos os gestores dos Sistemas Estaduais de Sangue, Componentes e Hemoderivados e diretores das unidades das Redes de Serviços de Hemoterapia; trás esclarecimentos sobre o **uso compassivo** do plasma de doador convalescente da COVID-19, diferenciando-o do uso em condições de estudo clínico (BRASIL, 2020d):

O uso compassivo de agente terapêutico consiste no regime de acesso de exceção a medicamentos indicados para situação limite, para pacientes sem alternativa terapêutica adequada disponível. No Brasil, o uso compassivo é regulamentado pela RDC/ANVISA nº 28/2013, que entre outras questões, define o regulamento sanitários para o programa de uso compassivo de medicamentos, expresso nos artigos 13 e 14.

Art. 13. Para o uso compassivo, a anuência da Anvisa é pessoal e intransferível.

Parágrafo único. O uso compassivo não admite formação de grupos e/ou inclusão de pacientes na mesma solicitação.

Art. 14. O medicamento disponibilizado deverá apresentar evidência científica para a indicação solicitada ou estar em qualquer fase de desenvolvimento clínico, desde que os dados iniciais observados sejam promissores e que se comprove a gravidade da doença e a ausência de tratamentos disponíveis.

[...]

Ainda, para indicação de uso compassivo do plasma, deve-se observar:

- Que o uso compassivo de plasma convalescente é decisão do médico assistente, somente aplicável em uso individual, para pacientes sem alternativa terapêutica;
- Que a conduta de prescrição do profissional estará sujeita às normas do Código de Ética Médica e orientações do Conselho Federal de Medicina; e
- Que é necessário estar adequado às orientações técnico-sanitárias emitidas pela ANVISA.

## REFERÊNCIAS

- BRASIL. Agência Nacional de Vigilância em Saúde. Nota Técnica nº 19 de 03 de abril de 2020a.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Nota Técnica nº 13 de 20 de março de 2020b.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Nota Técnica nº 21 de 08 de abril de 2020c.
- BRASIL. Coordenação-Geral de Sangue e Hemoderivados. Ministério da Saúde. Ofício circular nº 40, de 12 de junho de 2020d.
- DUAN K, *et al.* Effectiveness of convalescent plasma therapy in severe COVID-19 patients. *Proc Natl Acad Sci U S A.* Apr. 2020.
- FDA. Investigational covid-19 convalescent plasma. Frequently Asked Questions. 2020a.
- FDA. Emergency Use Authorization. Apr. 2020b.
- FDA. Investigational COVID-19 Convalescent Plasma. 2020c.
- HUNG, I. F. *et al.* Convalescent Plasma Treatment Reduced Mortality in Patients With Severe Pandemic Influenza A (H1N1) 2009 Virus Infection. *Clinical Infectious Diseases.* Feb. 2011.
- JOYNER M. *et al.* Early Safety Indicators of COVID-19 Convalescent Plasma in 5,000 Patients. *medRxiv preprint.* May, 2020a.
- JOYNER M. *et al.* Effect of convalescent plasma on mortality among hospitalized Patients with COVID-19: initial three-month experience. *medRxiv.* Aug. 2020b.
- LI L, *et al.* Effect of Convalescent Plasma Therapy on Time to Clinical Improvement in Patients With Severe and Life-threatening COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* Jun. 2020.
- MUCHA S.R., QURASHY N.J. Convalescent plasma for COVID-19. *Cleveland Clinic Journal of Medicine.* Aug. 2020.
- PIECHOTTA V. *et al.* Convalescent plasma or hyperimmune immunoglobulin for people with COVID-19: a living systematic review. *Cochrane Database Syst Rev.* Jul. 2020.
- SHEN C. *et al.* Treatment of 5 Critically Ill Patients With COVID-19 With Convalescent Plasma. *JAMA.* Mar. 2020.
- WOODING D.J., BACHH. Treatment of COVID-19 with convalescent plasma: lessons from past coronavirus outbreaks. *Clin Microbiol. Infect.* Aug. 2020.
- Tanne J.H. Covid-19: FDA approves use of convalescent plasma to treat critically ill patients. *BMJ.* Mar. 2020.