

A efetividade do plasma convalescente no tratamento da COVID-19: revisão sistemática

The effectiveness of convalescent plasma in the treatment of COVID-19: a systematic review

La efectividad del plasma convalescente en el tratamiento de la COVID-19: una revision sistematica

Recebido: 11/02/2022 | Revisado: 27/02/2022 | Aceito: 09/03/2022 | Publicado: 16/03/2022

Marcia Rodrigues dos Santos

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1562-9026>
Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro, Brasil
E-mail: marcia.cavatto@gmail.com

Adriana Carla Bridi

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2018-4604>
Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Brasil
E-mail: adriancarlabridi@gmail.com

Thiago Quinellato Louro

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8371-628X>
Universidade Federal Fluminense, Brasil
E-mail: thiagolouro@hotmail.com

Márglory Fraga de Carvalho

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8578-446X>
Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro, Brasil
E-mail: mag311080@gmail.com

Tatiana Santos de Carvalho

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5343-4422>
Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro, Brasil
E-mail: taticarvalho.ufjf@gmail.com

Roberto Carlos Lyra da Silva

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9416-9525>
Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro, Brasil
E-mail: roberto.c.silva@unirio.br

Carlos Roberto Lyra da Silva

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4327-6272>
Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro, Brasil
E-mail: profunirio@gmail.com

Resumo

O objetivo desta revisão foi analisar a efetividade terapêutica do plasma convalescente utilizado em pacientes com confirmação de diagnóstico de COVID-19. Métodos: Trata-se de uma revisão sistemática de literatura, proposta no Manual da Cochrane Collaboration, com elaboração da estratégia PICO, na qual se utilizou as bases de dados Pubmed/Medline, BVS, Embase, CINAHL, LILACS, Cochrane e Google Scholar. Foram selecionados estudos do tipo ensaio clínico randomizado e revisões sistemáticas. Encontrou-se 1249 artigos, aplicando os critérios de inclusão e exclusão, selecionou-se 8 artigos. Para avaliação do risco de viés foi utilizado o AMSTAR-2 e para qualidade do conjunto da evidência dos estudos incluídos na revisão sistemática foi avaliada pelo Grading of Recommendations Assessment Development and Evaluation (GRADE). Resultados: Quanto aos resultados, predominaram estudos com baixo nível de evidência Oxford (75%). Quatro estudos (50%) apresentaram nível de evidência 2B. Uma resposta para essa análise foi a baixa qualidade da evidência e pouca confiança nos resultados dos estudos. A síntese qualitativa revelou que embora fosse capaz de reduzir a carga viral o uso do plasma convalescente não contribui isoladamente para a redução da carga. Conclusão: Verificou-se que o plasma convalescente é efetivo para a redução da carga viral, todavia são necessários mais estudos, particularmente análise custo-efetividade (ACE), por se tratar de uma tecnologia barata e com potencial de incorporação no SUS.

Palavras-chave: COVID-19; Plasma convalescente; SARS-CoV-2.

Abstract

The aim of this review was to analyze the therapeutic effectiveness of convalescent plasma used in patients with diagnosis confirmed of COVID-19. Methods: This is a systematic literature review propose in the Cochrane Collaboration Manual, with the elaboration of the PICO strategy, in which the Pubmed/Medline, BVS, Embase, CINAHL, LILACS, Cochrane and Google Scholar databases were used. Randomized clinical trials and systematic reviews were selected. We found 1249 articles, applying the inclusion and exclusion criteria, 8 articles were selected. AMSTAR-2 was used to assess the risk of bias and the quality of the evidence from the studies included in the systematic

review was evaluated by the Grading of Recommendations Assessment Development and Evaluation (GRADE). Results: Regarding the results, studies with a low level of Oxford evidence predominated (75%). Four studies (50%) showed evidence level 2B. However, one response to this analysis was the low quality of the evidence and little confidence in the results of the studies. The qualitative synthesis revealed that although it was able to reduce the viral load, the use of convalescent plasma does not contribute in isolation to the reduction of the load. Conclusion: It is concluded that convalescent plasma is effective for reducing viral load and that many studies are still lacking, particularly economic analysis of effectiveness, as it is a cheap technology with potential for incorporation into the SUS. **Keywords:** COVID-19; Convalescent plasma; SARS-CoV-2.

Resumen

El objetivo de esta revisión fue analizar la efectividad terapéutica del plasma convaleciente utilizado en pacientes con diagnóstico confirmado de COVID-19. Métodos: Se trata de una revisión sistemática de la literatura, propuesta en el Manual de la Cochrane Collaboration, con elaboración de la estrategia PICO, en la que se utilizaron las bases de datos Pubmed/Medline, BVS, Embase, CINAHL, LILACS, Cochrane y Google Scholar. Se seleccionaron ensayos clínicos aleatorizados y revisiones sistemáticas. Se encontraron 1249 artículos, aplicando los criterios de inclusión y exclusión, se seleccionaron 8 artículos. Se utilizó AMSTAR-2 para evaluar el riesgo de sesgo y la calidad de la evidencia de los estudios incluidos en la revisión sistemática se evaluó mediante Grading of Recommendations Assessment Development and Evaluation (GRADE). Resultados: En cuanto a los resultados, predominaron los estudios con bajo nivel de evidencia Oxford (75%). Cuatro estudios (50%) mostraron nivel de evidencia 2B. Sin embargo, una respuesta a este análisis fue la baja calidad de la evidencia y la poca confianza en los resultados de los estudios. La síntesis cualitativa reveló que si bien logró reducir la carga viral, el uso de plasma convaleciente no contribuye aisladamente a la reducción de la carga. Conclusión: Se concluye que el plasma de convaleciente es efectivo para la reducción de la carga viral y que aún faltan muchos estudios, en particular análisis económicos de efectividad, por ser una tecnología barata y con potencial de incorporación al SUS.

Palabras clave: COVID-19; Plasma convaleciente; SARS-CoV-2.

1. Introdução

A COVID-19 é uma doença infecciosa que teve origem na cidade de Wuhan, na província de Hubei, na China, em dezembro de 2019 e que se espalhou rapidamente no mundo, caracterizando uma pandemia. Tem como agente etiológico o SARS-CoV-2 com quadro clínico heterogêneo, leve a moderado na maioria dos casos e grave em aproximadamente 10-15% dos pacientes (Brasil, 2020).

O Ministério da Saúde do Brasil recebeu a primeira notificação de um caso confirmado de COVID-19 no Brasil em 26 de fevereiro de 2020. No período marcado entre 26 de fevereiro de 2020 a 27 de fevereiro de 2021 foram confirmados 10.517.232 casos e 254.221 óbitos por COVID-19 no Brasil. O maior registro no número de novos casos em um único dia (87.843 casos) ocorreu no dia 7 de janeiro de 2021 e o de novos óbitos (1.595 óbitos) ocorreu no dia 29 de julho de 2020 (Brasil, 2020).

O tratamento atual é sintomático, visando ao alívio dos sintomas. Em casos mais graves, há a necessidade de incluir cuidados de suporte para as complicações ou internação em UTI para manutenção das funções de órgãos vitais (Brasil, 2020).

Um tratamento em investigação que está sendo explorado para a COVID-19 é o uso de plasma convalescente (PC) coletado de indivíduos que se recuperaram da doença. A comunidade científica já constatou que o PC para COVID-19 pode ser um tratamento seguro para os pacientes, embasado em trabalhos que estão sendo realizados nos EUA, na China e na Europa. Isso porque é possível que ele contenha anticorpos para SARS-CoV-2 e possa ser eficaz contra a infecção (Kutner, 2021).

O plasma convalescente (PC) na atual situação, é um produto de fácil acesso e de rápido processamento e aplicação, desde que haja um número suficiente de pacientes recuperados e habilitados a doação de sangue/plasma, que contenham títulos de anticorpos suficientes para reagir contra o SARS-CoV-2 (Casadevall et al., 2020).

As infusões de plasma variando de 200 a 500 ml, infundidos em um ou mais dias do início dos sintomas, até 72 horas, antes de ter havido piora clínica têm sido associados a melhores resultados em pacientes que tiveram outras doenças (Libster et al, 2021) No entanto, os anticorpos no plasma devem ser administrados logo após a infecção para serem eficazes (Simonovich et al, 2020).

Considerando a lacuna de conhecimento nesta temática e o número limitado de estudos publicados até o momento sobre

o uso do plasma convalescente como procedimento experimental, é necessário seguir, rigorosamente, os critérios técnicos aplicáveis para doação, testes laboratoriais, processamento, armazenamento, transfusão de sangue e manejo de eventos adversos, conforme definido pelas normas da ANVISA e do Ministério da Saúde, além de outras orientações específicas para COVID-19 (Brasil, 2020).

Logo, avaliar a utilização do plasma convalescente no tratamento destes pacientes a fim de reduzir a replicação viral e, conseqüentemente, a cura de pacientes infectados, também se torna fundamental para subsidiar a adoção de estratégias e ações que promovam o desenvolvimento, a qualificação e a melhoria do serviço prestado. Desta forma, este estudo objetivou analisar a efetividade terapêutica do plasma convalescente utilizado em pacientes com confirmação de diagnóstico de COVID-19.

2. Metodologia

Trata-se de um estudo de efetividade comparativa direta (CER) utilizando o método cabeça a cabeça delineado como uma revisão sistemática, proposta no Manual da Cochrane Collaboration (Higgins, Savović, Page, Elbers & Sterne, 2021). O CER tem a finalidade de fornecer justificativas científicas para auxiliar os pacientes, os médicos e até os tomadores de decisão, por meio de duas comparações reais para distinguir a efetividade, o que resultará no melhor tratamento/intervenção (Brasil, 2012).

O relato desta revisão seguiu as recomendações do PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-analyses proposta no Manual da Cochrane Collaboration (Higgins et al., 2021).

Logo, ao se fazer uma revisão sistemática permite avaliar criticamente e interpretar todas as pesquisas relevantes disponíveis para uma questão particular, área do conhecimento ou fenômeno de interesse. Utiliza um processo de revisão de literatura abrangente, imparcial e reproduzível, que localiza, avalia e sintetiza o conjunto de evidências das pesquisas científicas para obter uma visão geral e confiável da estimativa do efeito da intervenção (Brasil, 2021). A revisão sistemática seguiu as etapas elencadas nas Diretrizes Metodológicas de Elaboração de Revisão Sistemática proposta pela Rede Brasileira de Tecnologias em Saúde (REBRATS): 1 – Definição da questão de pesquisa estruturada no formato do acrônimo PICO; 2 – Definição dos critérios de elegibilidade; 3 – Revisão de literatura e justificativa para a revisão sistemática; 4 – Documentação da metodologia e redação de protocolo; 5 – Busca de potenciais estudos elegíveis; 6 – Avaliação da elegibilidade dos estudos; 7 – Extração de dados; 8 – Resultados; 9 – Relato e aplicabilidade dos resultados e 10 – Avaliação da Qualidade da Evidência (Galvão & Pereira, 2014).

O recorte temporal considerou estudos que foram publicados nas bases de dados nos últimos dois anos após o início da pandemia COVID-19.

Definiu-se a questão de pesquisa por meio da estratégia Patient-Intervention-Comparison-Outcomes – PICO (Santos et al., 2007). Dessa forma, a seguinte questão norteadora foi estruturada: O plasma convalescente é efetivo na redução da carga viral de pacientes com diagnóstico SARS-CoV-2 quando comparado ao não uso do plasma?

Foram utilizadas via Portal Regional da Biblioteca Virtual de Saúde (BVS), as bases de dados: Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), Índice Bibliográfico Espanhol em Ciências da Saúde (IBECS), Cumulative Index to Nursing & Allied Health Literature – CINAHL (EBSCO) e Cumulative Index to Nursing & Allied Health Literature (EMBASE) da Elsevier Editora. A base de dados Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE) foi acessada via portal U.S. National Library of Medicine (PUBMED) e Cochrane Library da John Wiley & Son.

O protocolo de revisão sistemática está registrado na base do International Prospective Register of Systematic Reviews (PRÓSPERO), do CRD, Universidade de York, número de registro CRD42021249359 (CRD, 2020).

Foram incluídos nos critérios de elegibilidade os estudos do tipo ensaio clínico randomizado e revisões sistemáticas, texto completo, idioma inglês, português e espanhol publicados no período abril e maio de 2020 e revisados em 30 de junho de

2021. Os estudos excluídos foram estudos experimentais, ecológicos, relato de casos e série de casos, tipo de publicação – teses, dissertações, editoriais.

Foram utilizados os descritores em português: “plasma”, “COVID-19” e “coronavírus” e na língua inglesa: “COVID-19”, “SARS-CoV-2”, “plasma”. Com o objetivo de realizar a ligação entre os termos escolhidos na estratégia de busca foram utilizados os operadores booleanos AND, OR e NOT.

O processo de seleção, extração de dados dos artigos e de identificação dos aspectos metodológicos foi realizado por dois revisores independentes e utilizou-se um formulário de extração de dados previamente desenvolvido e testado, que adotou as orientações fornecidas pela Cochrane Collaboration (Higgins et al, 2021) no que se refere ao conteúdo e à estrutura.

Quando havia discordância entre eles, os revisores liam novamente o artigo para reavaliação. No auxílio da revisão foi utilizado o programa Rayyan Qatar Computing Research Institute (Rayyan QCRI) (Ouzzani, Hammady, Fedorowicz, & Elmagarmid, 2016), identificado no link <https://rayyan.qcri.org/>.

A qualidade dos estudos foi avaliada no que se refere a sua força de recomendação e nível de evidência científica, utilizando a Escala de Evidência de Oxford Centre for Evidence- Based Medicine (Phillips et al., 2017).

Dois autores avaliaram independentemente o risco de viés de revisões sistemáticas através da ferramenta Assessing the Methodological Quality of Systematic Reviews - AMSTAR-2, (Shea et al,2017). A qualidade metodológica está relacionada ao rigor com que o estudo foi desenhado, conduzido, analisado e relatado para evitar erros sistemáticos (Brasil,2021) e sendo assim, utilizou-se a ferramenta Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation – GRADE.

3. Resultados e Discussão

Foram encontrados um total de 1275 trabalhos nas bases de dados. Durante a triagem de títulos e resumos que não atenderam seleção, foram eliminados 1253 registros (que incluíam duplicatas). Após a leitura na íntegra dos pré-selecionados, 22 estudos foram incluídos na presente revisão, e somente 8 estudos atenderam os critérios de elegibilidade.

Esta revisão sistemática analisou a efetividade terapêutica do plasma convalescente utilizado em pacientes com confirmação de diagnóstico de COVID-19 com altos títulos de anticorpos neutralizantes. Após ampla busca na literatura, foram incluídos 6 ensaios clínicos, sendo três ensaios clínicos randomizados, e três ensaios clínico não randomizados, do tipo controlado antes-depois, incluindo um total de 222 participantes, e duas revisões sistemáticas.

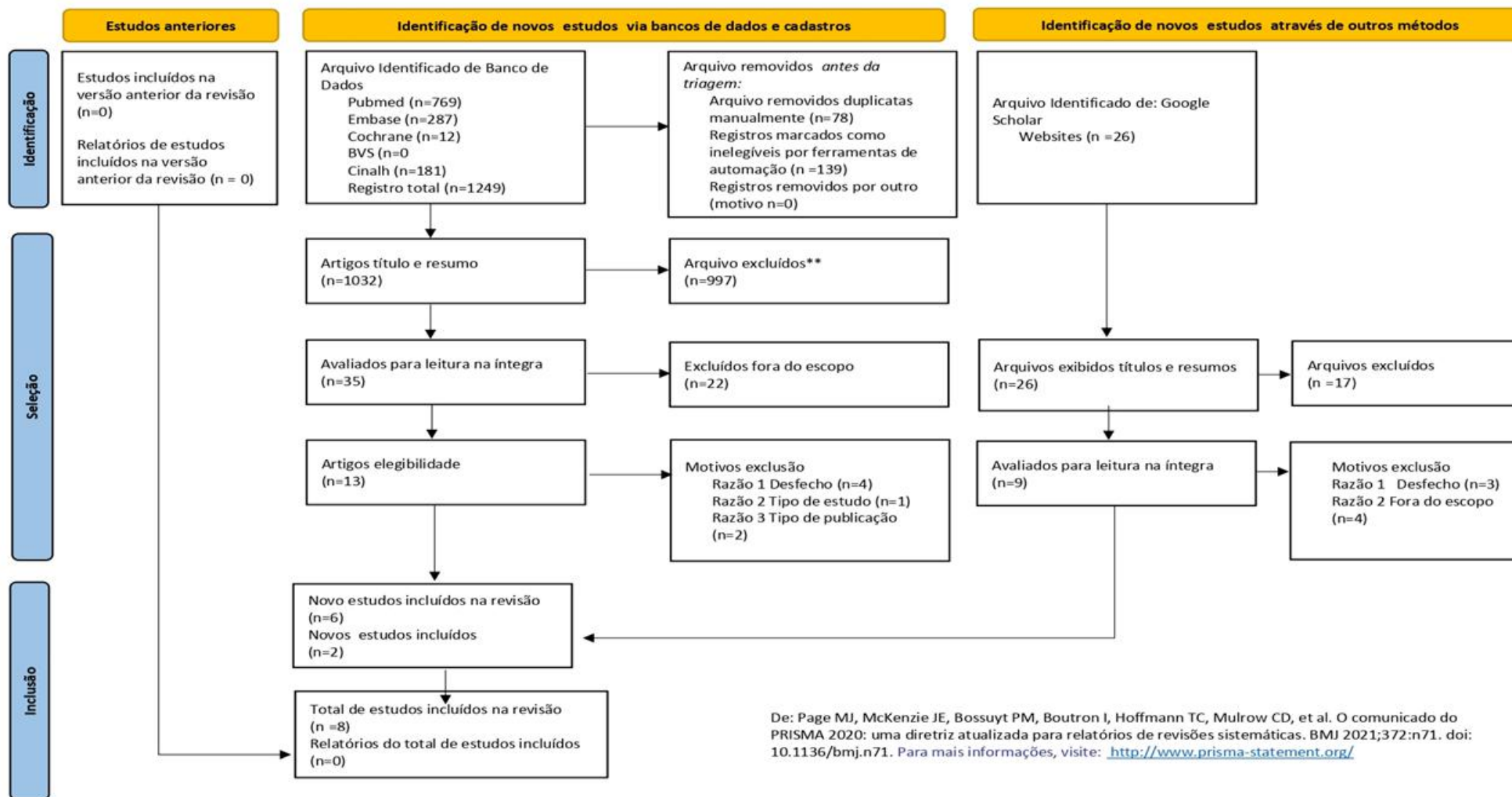
Considerando a heterogeneidade dos resultados, que dificultou as análises estatísticas de uma meta-análise, esta revisão sistemática optou por apresentar e descrever seus dados em forma de texto (Siddaway et al., 2019).

Os dois estudos de revisão sistemática (Zhang et al., 2020; Aviani et al., 2021) utilizou o checklist AMSTAR 2, preencheram, no mínimo, 10 escores “sim” de 16, que foi estabelecido como nota de corte, (Shea, 2017), portanto, foram considerados como de qualidade metodológica adequada, o que representa um valor aceitável para um estudo feito com pouco pacientes e algumas lacunas ao decorrer do seu processo.

Os 8 estudos foram realizados em diferentes países, sendo, três nos Estados Unidos (Bar et al., 2021; F. Korley et.al., 2021; Ortigoza et al., 2021), três na China (Aviani et al., 2021; Li et al., 2020; Zhang et al.,2020), um na Argentina (Simonovich et al., 2021) e um Iraque (Rasheed et al., 2020).

Demonstra-se, a seguir, na Figura 1, a seleção e a inclusão dos estudos da presente pesquisa, seguindo as recomendações do PRISMA (Page et al., 2020).

Figura 1. Fluxograma da seleção dos artigos, Rio de Janeiro (RJ), Brasil, 2021.



Fonte: Elaborada pelos autores.

O Quadro 1 evidencia as características das pesquisas incluídas. Constata-se que a maior frequência de publicação destes artigos foi dos anos de 2021 (n: 05) e 2020 (n: 03), enquanto o país de origem mais frequentemente listado tenha sido os EUA e China (n: 03). Quanto aos resultados, predominaram estudos com baixo nível de evidência Oxford (75%). Quatro estudos (50%) apresentaram nível de evidência 2B.

Quadro 1. Síntese dos Artigos incluídos na Revisão Sistemática. Rio de Janeiro - RJ, 2021.

Autores País/Ano	Objetivo	Método	Desfechos	Resultados	Conclusão	Evidência Oxford
1. V. A. Simonovich et al. Argentina, 2021	Avaliar a segurança e a eficácia do plasma convalescente no tratamento da pneumonia por SARS-CoV-2.	Intervenção Randomizado Controlado Duplo cego n= 303 n= 228 (plasma) n= 105 (controle)	Avaliação de anticorpos neutralizantes de SARS-CoV-2	O volume médio de plasma convalescente infundido foi de 500 ml. 215 pacientes dos quais um nível basal total de anticorpos IgG anti-SARS-CoV-2 foi de 1:50, 46,0% dos pacientes não tinham nível de anticorpos detectável.	A terapia de plasma convalescente não reduziu a mortalidade ou melhorou outros resultados clínicos em dia 30 em comparação com placebo.	1B
2. Rasheed AM, et al. Iraque, 2020	Descrever o potencial terapêutico da terapia do Plasma	Intervenção Randomizado Não cego n=49 n=21 (plasma) n=28(controle)	Monitoração dos níveis sorológicos do SARS-CoV-2 IgG e IgM	Redução da infecção em cerca de 4 dias e taxa de mortalidade (1/21 contra 8/28 no grupo controle)	A terapia de PC é uma terapia eficaz se os receptores estiverem em seu estágio inicial da doença crônica	2B
3. Aviani JK, et al. China, 2021	Avaliar os potenciais efeitos do plasma convalescente para pacientes com COVID - 19	Revisão sistemática metanálise sobre a aplicação publicada de plasma convalescente em pacientes com COVID - 19 44 estudos com 36.716 participantes foram incluídos 20 estudos na meta-análise.	Avaliação da resposta sorológica, quantificar níveis de anticorpos anti SARS-CoV-2	A metanálise mostrou redução da mortalidade (RR 0,57, IC 95% [0,43, 0,76], z = 3,86 [p <0,001], I ² = 44% [p = 0,03]) e maior número de pacientes dispensados (RR 2,53, 95 % CI [1,72, 3,72], z = 4,70 [p <0,001], I ² = 3% [p = 0,39]) em pacientes que receberam plasma em comparação com o tratamento padrão sozinho. Um possível mecanismo de ação é a redução imediata do título viral.	Os pacientes recuperados com COVID-19 recentemente podem ser potenciais doadores	3A
4. Ling Li, et al. China, 2020	Avaliar a eficácia e os efeitos adversos do Plasma	Intervenção Randomizado Controlado Não cego n=103 n=52 (plasma) n=51(controle)	Avaliação da redução da carga viral	A melhora clínica ocorreu dentro de 28 dias em 51,9% (27/52) grupo de plasma vs 43,1% (22/51) grupo controle.	O uso da terapia de PC não resultou em uma melhoria estatisticamente significativa no tempo para recuperação.	2B
5. Zhang, Xuanguo et al. China, 2020	Avaliar a eficácia e segurança da terapia de plasma convalescente	Revisão sistemática e meta-análise 19 relatórios clínicos foram publicados sobre o uso de plasma convalescente no tratamento de COVID-19. Entre os	Avaliar a eficácia carga viral	Apresenta melhora dos sintomas após a transfusão; a inflamação havia resolvido na imagem do tórax ou tomografia, os níveis de ácido nucleico viral retornaram	No entanto, no momento, a evidência clínica é insuficiente e há uma necessidade urgente de	3A

		146 pacientes que relataram o eficácia clínica, o mais velho tinha 100 anos e o mais novo tinha 19 anos		negativos, título de anticorpo aumentado, leucócitos e contagens de linfócitos normalizadas, IL-6 e os níveis diminuiram.	suporte de dados de ensaios clínicos de alta qualidade.	
6.Bar, Katharine J et al. EUA, 2021	Avaliar a eficácia do Plasma em adultos gravemente com COVID-19	Intervenção Randomizado Controlado Não cego n=80 n= 41 (plasma) n= 39 (controle)	Presença e quantidade de níveis de anticorpos SARS-CoV-2 em amostras respiratórias e anti – SARS-CoV-2	O tratamento com plasma mostrou um benefício significativo de mortalidade no dia 28, OR 0,156, P = 0,013, com 5% (2 de 40) e 25,6% (10 de 39) de mortalidade em participantes tratados versus controle, respectivamente	O plasma conferiu um benefício significativo na redução da carga viral em 28 dias	2B
7.F. Korley et.al. EUA, 2021	Determinar se a infusão do Plasma contendo altos títulos de anticorpos neutralizantes impediria a progressão para COVID-19 grave	Intervenção Randomizado Controlado Simples Cego n =511 pacientes n= 257 (plasma) n= 254 (controle)	Analisar níveis de anticorpos neutralizantes	O título NS de SARS-CoV-2 foi de 1: 641. A progressão da doença ocorreu em 77 pacientes (30,0%) no grupo de plasma convalescente e em 81 pacientes (31,9%) no grupo de placebo (diferença de risco, 1,9 pontos percentuais	O PC pode desempenhar um papel se for administrado antes do desenvolvimento de anticorpos nativos.	2B
8.M. B. Ortigoza et al. EUA, 2021	Determinar a segurança e eficácia do Plasma em comparação com o placebo COVID-19	Intervenção Randomizado Duplo cego Controlado n= 941 pacientes n=468 (plasma) n= 473(controle)	Identificar os títulos de anticorpos de ligação e neutralizantes da proteína plasma	O volume utilizado aproximadamente 250 mL de plasma ou volume equivalente de placebo (solução salina normal)	O plasma de alto título, não houve impacto na redução da mortalidade ou agravamento da doença após 28 dias de uso	1B

Fonte: Elaborado pelos autores.

O estudo de Simonovich et al. ocorreu entre maio e agosto de 2020, na Argentina. Sendo este um estudo randomizado controlado duplo cego, com um total de 333 pacientes inscrito e consequentemente, 228 pacientes foram designados para plasma convalescente e 105 para placebo e cada paciente recebeu a infusão designada. O objetivo foi avaliar a segurança e a eficácia do plasma convalescente no tratamento com nível de evidência Oxford 1B.

A idade mediana da população de pacientes foi de 62 anos, 67,6% dos pacientes eram homens. O tempo médio desde o início dos sintomas do COVID-19 até a inscrição foi de 8 dias (intervalo interquartil, 5 a 10). O volume médio de plasma convalescente infundido foi de 500 ml (intervalo interquartil, 415 a 600). Dos 228 pacientes dos quais um nível inicial de anticorpos IgG anti-SARS-CoV-2 total foi obtido, o título mediano foi de 1:50 (intervalo interquartil, 0 a 1:800); 46,0% dos pacientes não tinham nível de anticorpos detectável.

A mortalidade em 30 dias foi de 10,96% (25 de 228 pacientes) no grupo de plasma convalescente e 11,43% (12 de 105) no grupo placebo, para uma diferença de risco de -0,46 pontos percentuais (IC 95%, -7,8 a 6,8). Não foram observadas diferenças significativas no tempo até o óbito ou no tempo até a melhora clínica de pelo menos duas categorias na escala ordinal ou alta hospitalar. A terapia de plasma convalescente não reduziu a mortalidade em comparação com placebo.

O estudo de Rasheed et al. ocorreu entre abril e junho de 2020 no Iraque com o objetivo de descrever o potencial terapêutico da terapia do plasma com nível de evidência Oxford 2B. Foram recrutados 49 pacientes com COVID-19 criticamente doentes foram incluídos no estudo atual, 21 dos pacientes foram escolhidos aleatoriamente para tomar PC, enquanto outros 28 pacientes pareados por idade e sexo estavam sob a terapia convencional como grupo controle. Os pacientes incluídos, seja em PC ou grupo controle, tinham idade ≥ 18 anos com dispneia e saturação de oxigênio menor que 90% em estado de repouso. Os pacientes que receberam plasma convalescente apresentaram duração reduzida da infecção em cerca de 4 dias e apresentaram menor taxa de mortalidade, 1/21 versus 8/28 no grupo controle.

O estudo de Ortigoza et al, ocorreu em 17 de abril de 2020 e finalizado em a 15 de março de 2021 no EUA. Um ensaio clínico multicêntrico, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo (plasma não convalescente) na proporção de 1:1, com o objetivo de determinar a segurança e eficácia do plasma convalescente entre pacientes adultos hospitalizados com COVID-19 grave em comparação com o placebo com nível de evidência Oxford 1B.

Foram incluídos 941 participantes, sendo 468 participantes alocados no grupo com plasma convalescente e 473 no grupo controle com plasma não convalescente. A idade mediana global entre os participantes foi de 63 anos. O tempo médio desde o início dos sintomas até a randomização foi de 7 (IQR, 4-9) dias. Os dados sobre a titulação dos anticorpos no plasma convalescente tiveram a média de 1:160 (intervalo interquartil: 1:80 a 1:320). Não foi observada diferença significativa na condição clínica dos pacientes. O volume utilizado de plasma foi de uma unidade de 250 ml.

O estudo Bar et al, foi um ensaio clínico não randomizado no EUA, sem mascaramento, paralelo, controlado por tratamento de rotina e sem descrição de fase. O estudo foi iniciado em 18 de maio de 2020 e concluído em 8 de janeiro de 2021 com o objetivo de avaliar a eficácia do plasma em adultos gravemente com COVID-19, nível de evidência Oxford 2B.

Foram recrutados um total de 80 pacientes com sintomas moderados a graves (41 no grupo com plasma convalescente e 39 no grupo controle). A média de idade entre os pacientes no grupo com plasma foi de 63 anos e no grupo controle foi de 56 anos. Não foram observados eventos adversos resultantes da transfusão de plasma convalescente. O tratamento com plasma mostrou um benefício significativo de mortalidade no dia 28, OR 0,156, P = 0,013, com 5% (2 de 40) e 25,6% (10 de 39) de mortalidade em participantes tratados versus controle, respectivamente. com o uso de 2 unidades de plasma de 200ml. Os resultados sugerem que o PC pode beneficiar populações selecionadas, especialmente aquelas com comorbidades que são tratadas precocemente.

O estudo de F. Korley et.al., foi um estudo randomizado, no EUA, multicêntrico e simples-cego no período de agosto de 2020 a fevereiro de 2021, um total de 511 pacientes foram randomizados (257 para o grupo de plasma convalescente e 254

para o grupo placebo). O objetivo do estudo foi determinar se a infusão do plasma contendo altos títulos de anticorpos neutralizantes impediria a progressão para COVID-19 grave com nível de evidência 2B. A idade mediana dos pacientes foi de 54 anos, a duração média dos sintomas foi de 4 dias. O título médio de anticorpos neutralizantes de SARS-CoV-2 foi de 1:641. Os pacientes foram randomizados em uma proporção de 1:1 para receber uma infusão de uma unidade de plasma convalescente 250 ml. A administração precoce de plasma convalescente obtido de doadores de sangue que se recuperaram do COVID-19 pode impedir a progressão da doença em pacientes de alto risco.

Os dois estudos Zhang, et al. (2020) e Aviani, et al. (2021) provenientes da China, são revisões sistemáticas com meta-análise, e tiveram como objetivo avaliar os potenciais efeitos do plasma convalescente para pacientes com COVID - 19 com nível de evidência Oxford 3A. No estudo do Zhang et al. (2020) foram selecionados 44 estudos com 36.716 participantes destes foram incluídos 20 estudos na meta-análise. A meta-análise mostrou redução da mortalidade (RR 0,57, IC 95% [0,43, 0,76], $z = 3,86$ [$p < 0,001$], I² = 44% [$p = 0,03$]) e maior número de pacientes dispensados (RR 2,53, 95 % CI [1,72, 3,72], $z = 4,70$ [$p < 0,001$], I² = 3% [$p = 0,39$]) em pacientes que receberam plasma em comparação com o tratamento padrão sozinho. Um possível mecanismo de ação é a redução imediata do título viral. Conclui-se que os pacientes recuperados com COVID-19 recentemente podem ser potenciais doadores.

Na segunda revisão sistemática e meta-análise, Aviani et al. (2021) avaliaram a eficácia e segurança da terapia de plasma convalescente com nível de evidência Oxford 3 A. Foram selecionados 19 relatórios clínicos publicados sobre o uso de plasma convalescente no tratamento de COVID-19. Entre os 146 pacientes que relataram a eficácia clínica, o mais velho tinha 100 anos e o mais novo tinha 19 anos. Mediante aos resultados houve melhora dos sintomas após a transfusão; a inflamação havia sido resolvida na imagem do tórax ou tomografia; os níveis de ácido nucleico viral retornaram negativos; título de anticorpo aumentado; leucócitos e contagens de linfócitos normalizadas; IL-6 e os níveis diminuíram.

O último estudo, Li et al., foi estudo, randomizado controlado na China cujo objetivo foi avaliar a eficácia e os efeitos adversos do plasma com nível de evidência Oxford 2B. Foram recrutados um total de 103 participantes (52 no grupo com plasma convalescente e 51 no grupo controle). Os pacientes no grupo do plasma convalescente receberam duas unidades de 275 ml (200-350) por via intravenosa, sendo a primeira logo após a randomização e a segunda (de um doador diferente) no dia seguinte e pelo menos 12 horas após a primeira. O tempo mediano de sintomas até a randomização foi de nove dias. A melhora clínica ocorreu dentro de 28 dias em 51,9% (27/52) grupo de plasma e 43,1% (22/51) grupo controle.

O conjunto desses estudos sugeriram que a transfusão de PC com altos títulos de anticorpos neutralizantes pode oferecer benefício clínico para grupos específicos de pacientes, se administrado precocemente e a dose observada nos estudos de PC, variou de 200 a 500 ml, infundidos em um ou mais dias.

Claramente, há uma necessidade de plataformas e limites padronizados para qualificar o plasma convalescente para uso. No entanto, o plasma pode ter tido efeitos heterogêneos ao longo do tempo, conforme as variantes virais que mudam nesta população pois, pode escapar as respostas de anticorpos neutralizantes geradas na infecção anterior por SARS-CoV-2 e, portanto, essa reinfecção pode ser possível com variantes distintas com mutações na proteína Spike.

Sobre a segurança com o uso do plasma convalescente, o estudo demonstra incerteza sobre os resultados, uma vez que não houve uma diferença significativa entre os grupos comparados e uma baixa confiança nas evidências pelo sistema GRADE, devido a presença de poucos participantes, amplos intervalos de confiança e possibilidade de viés de publicação.

E por fim, as recomendações do sistema GRADE foram usadas para avaliar a qualidade das evidências (Figura 2). A qualidade foi classificada como “muito baixa” devido ao viés dos estudos incluídos, inconsistência, evidência indireta e imprecisão dos efeitos estimados. Alguns estudos não relataram detalhadamente a randomização, ocultação de alocação e cegamento, assim como, resultados incompletos e tamanho da amostra pequeno.

A força da recomendação é graduada em forte ou fraca e baseia-se não apenas na qualidade da evidência, mas no equilíbrio entre benefício e malefício da intervenção, valores e preferências do paciente e utilização dos recursos e custos. Os achados apresentados por esse sistema refletem a extensão da confiabilidade de que as estimativas dos efeitos encontradas estão fracas.

A força da recomendação é graduada em forte ou fraca e baseia-se não apenas na qualidade da evidência, mas no equilíbrio entre benefício e malefício da intervenção, valores e preferências do paciente e utilização dos recursos e custos. Os achados apresentados por esse sistema refletem a extensão da confiabilidade de que as estimativas dos efeitos encontradas estão fracas.

Figura 2. GRADE.

Avaliação da Certeza							Nº de pacientes		Efeito		Certeza	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	o plasma convalescente	não uso do plasma	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Avaliação da carga viral												
1	ensaios clínicos randomizados	muito grave ^a	não grave	não grave	não grave	nenhum	228/303 (75.2%)	105/303 (34.7%) 0.0%	não estimável		⊕⊕○○ Baixa	IMPORTANTE
Monitorar níveis sorológicos do SARS-CoV-2 IgG e IgM.												
1	ensaios clínicos randomizados	grave ^b	grave ^c	grave ^c	grave ^c	nenhum	468/941 (49.7%)	473/941 (50.3%)	não estimável		⊕○○○ Muito baixa	CRÍTICO

Explicações: a. Estudo não deixam claro se os participantes foram randomizados; b. o grupo desfecho apresenta diferenças de resposta ao tratamento; c. os estudos apresentam tamanho de amostra pequeno e IC amplo

Fonte: Elaborado pelos autores.

4. Conclusão

Nesse estudo a imprecisão da medida de associação pode estar relacionada a amostra considerada em cada estudo e sua heterogeneidade, não demonstrando diferenças por não terem atingido um tamanho ideal ou suficiente para evidenciar diferenças (número de oportunidades de erros ou número de erros medicamentos). Nesse caso, novos estudos devem priorizar cálculos amostrais considerando a incidência do desfecho que se quer observar para alcançar o poder estatístico adequado. A heterogeneidade ou variação das características de base dos participantes e cenários dos estudos podem ter sido fonte de inconsistência nos achados entre eles.

Essa combinação gera inconsistência e afeta a validade interna e externa do estudo. Desta forma, é preciso cautela ao tentar extrapolar os resultados dessa revisão, não somente por conta da validade externa dos estudos incluídos, mas por conta de tais fatores de confundimento, também.

Contudo, o presente estudo verificou que o plasma convalescente é efetivo para a redução da carga viral, todavia são necessários mais estudos, particularmente análise custo-efetividade (ACE), por se tratar de uma tecnologia barata e com potencial de incorporação no SUS.

Diante disso, cabe ser desenvolvido ensaios clínicos randomizados com qualidade metodológica mais rigorosa, especialmente com métodos adequados para a randomização e manutenção do sigilo de alocação, e mascaramento de avaliadores de desfecho para elucidar e definir melhor os benefícios dessa abordagem terapêutica no tratamento da COVID-19.

Agradecimentos

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Código de Financiamento 001.

Referências

- Aviani, J. K., Halim, D., Soeroto, A. Y., Achmad, T. H. & Djuwantono, T. (2021). Current views on the potentials of convalescent plasma therapy (CPT) as Coronavirus disease 2019 (COVID-19) treatment: A systematic review and meta-analysis based on recent studies and previous respiratory pandemics. *Reviews in medical virology*, 31(6), e2225. <https://doi.org/10.1002/rmv.2225>
- Bar, K. J., Shaw, P. A., Choi, G. H., Aqul, N., Fesnak, A., Yang, J. B., Soto-Calderon, H., Grajales, L., Starr, J., Andronov, M., Mastellone, M., Amonu, C., Feret, G., DeMarshall, M., Buchanan, M., Caturla, M., Gordon, J., Wanicur, A., Monroy, M. A., & Tebas, P. (2021). A randomized controlled study of convalescent plasma for individuals hospitalized with COVID-19 pneumonia. *The Journal of clinical investigation*, 131(24), e155114. <https://doi.org/10.1172/JCI155114>
- Brasil. (2022). *Painel –Coronavírus*. In *Coronavírus/Brasil*. Ministério da Saúde. <https://covid.saude.gov.br/>
- Brasil. (2020). *Portaria nº 454, de 20 de março de 2020*. Declara, em todo o território nacional, o estado de transmissão comunitária do coronavírus (COVID-19). Ministério da Saúde.
- Brasil. (2012). *Diretrizes metodológicas: elaboração de revisão sistemática e metanálise de ensaios clínicos randomizados*. Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Ciência e Tecnologia.
- Brasil. (2020). *Nota Técnica Nº 19/2020-SEI/GSTCO/DIREI/ANVISA*. Agência Nacional de Vigilância Sanitária
- Brasil. (2021). *Diretrizes metodológicas: elaboração de revisão sistemática e meta-análise de ensaios clínicos randomizados*. Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde, Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde.
- Casadevall, A., Henderson, J. P., Joyner, M. J & Pirofski, L-A. (2021). SARS-CoV-2 variants and convalescent plasma: reality, fallacies, and opportunities. *Journal of Clinical Investigation*, 131(7). <https://doi.org/10.1172/JCI148832>.
- Centre for Reviews and Dissemination. (2009). *Systematic Reviews: CRD's: guidance for undertaking reviews in health care*. York Publishing Services Ltd.
- Galvão, T. F. & Pereira, M. G. (2014). Revisões sistemáticas da literatura: passos para sua elaboração. *Epidemiologia e Serviços de Saúde*. 23(1), 183–184.
- Higgins, J. P. T., Savović, J., Page, M. J., Elbers, R. G. & Sterne, J. A. C. (2021). Chapter 8: Assessing risk of bias in a randomized trial. In: Higgins, J. P. T. & Thomas, J. (Ed.). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.2*. Cochrane.

Korley, F. K., Durkalski-Mauldin, V., Yeatts, S. D., Schulman, K., Davenport, R. D., Dumont, L. J., Kassir, N. E., Foster, L. D., Hah, J. M., Jaiswal, S., Kaplan, A., Lowell, E., McDyer, J. F., Quinn, J., Triulzi, D. J., Van Huysen, C., Stevenson, V. L.W., Yadav, K., Jones, C. W., & Callaway, C. W. (2021). Early Convalescent Plasma for High-Risk Outpatients with COVID-19. *New England Journal of Medicine*, 385(21), 1951–1960.

Kutner, J. M. (2022) *Uso de plasma convalescente em doentes da COVID-19*. Sociedade Beneficente Israelita Brasileira Albert Einstein. https://ensino.einstein.br/uso_de_plasma_convalescente_em_doentes_da_c_p3242/p

Li, L., Zhang, W., Hu, Y., Tong, X., MD, Zheng, S., Yang, J., Kong, Y., Ren, L., Wei, Q., Mei, H., Hu, C., Tao, C., Yang, R., Wang, J., Yu, Y., Guo, Y., Wu, X., Xu, Z., Zeng, L., & Liu, Z. (2020). Effect of Convalescent Plasma Therapy on Time to Clinical Improvement in Patients With Severe and Life-threatening COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*, 324(5), 460-470.

Libster, R., Pérez Marc, G., Wappner, D., Coviello, S., Bianchi, A., Braem, V., Esteban, I., Caballero, M. T., Wood, C., Berrueta, M., Rondan, A., Lescano, G., Cruz, P., Ritou, Y., Viña, V. F., Paggi, D. Á., Esperante, S., Ferreti, A., & Polack, F. P. (2021). Fundación INFANT–COVID-19 Group. Early High-Titer Plasma Therapy to Prevent Severe COVID-19 in Older Adults. *N Engl J Med.*, 384(7), 610-618.

Ortigoza, M. B., Yoon, H., Goldfeld, K. S., Troxel, A. B., Daily, J. P., Wu, Y., Li, Y. Wu, D., Cobb, G. F., Baptiste, G., O’Keeffe, M., Corpuz, M. O., Ostrosky-Zeichner, L., Amin, A., Zacharioudakis, I. M., Jayaweera, D. T., Wu, Y., Philley, J. V., Devine, M. S., & CONTAIN COVID-19 Consortium for the CONTAIN COVID-19 Study Group. (2022). Efficacy and Safety of COVID-19 Convalescent Plasma in Hospitalized Patients. *JAMA*, 182(2), 115-126.

Ouzzani, M., Hammady, H., Fedorowicz, Z. & Elmagarmid, A. (2016). Rayyan - a web and mobile app for systematic reviews. *Systematic Reviews*, 5(1), 210. <https://doi.org/10.1186/s13643-016-0384-4>

Page, M. J., McKenzie, J. E., Bossuyt, P. M., Boutron, I., Hoffmann, T. C., Mulrow, C. D., Shamseer, L., Tetzlaff, J. M., Akl, E. A., Brennan, S. E., Chou, R., Glanville, J., Grimshaw, J. M., Hróbjartsson, A., Lalu, M. M., Li, T., Loder, E. W., Mayo-Wilson, E., McDonald, S., & Moher, D. (2021). The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *British Medical Journal*, 372(71), 1-9. <https://doi.org/10.1136/bmj.n71>

Rasheed, A. M., Fatak, D. F., Hashim, A. H., Maulood, M. F., Kabah, K. K., Almusawi, Y. A. & Abdulmir, A. S. (2020). The therapeutic effectiveness of Convalescent plasma therapy on treating COVID-19 patients residing in respiratory care units in Baghdad, Iraq 2020. *MedRxiv*. <https://doi.org/10.1101/2020.06.24.20121905>

Santos, C. M., Pimenta, C. A. & Nobre, M. R. (2007). The PICO strategy for the research question construction and evidence search. *Revista Latino-Americana de Enfermagem*, 15(3), 508-51. <http://dx.doi.org/10.1590/S0104-11692007000300023>

Shea, B. J., Reeves, B. C., Wells, G., Thuku, M., Hamel, C., Moran, J., Moher, D., Tugwell, P., Welch, V., Kristjansson, E. & Henry, D. A. (2017). AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *British Medical Journal*, 358, j4008.

Simonovich, V. A., Burgos Pratx, L. D., Scibona, P., Beruto, M. V., Vallone, M. G., Vázquez, C., Savoy, N., Giunta, D. H., Pérez, L. G., Sánchez, M. L., Gamarnik, A. V., Ojeda, D. S., Santoro, D. M., Camino, P. J., Antelo, S., Rainero, K., Vidiella, G. P., Miyazaki, E. A., Cornistein, W., & Belloso, W. H. (2020). PlasmAr Study Group. A Randomized Trial of Convalescent Plasma in COVID-19 Severe Pneumonia. *New England Journal of Medicine*, 384(7), 619-629.

Siddaway, A. P., Wood, A. M. & Hedges, L. V. (2019). How to do a systematic review: a best practice guide for conducting and reporting narrative reviews, meta-analyses, and meta-syntheses. *Annual Review of Psychology*, 70, 747-770. <https://doi.org/10.1146/annurev-psych-010418-102803>

Sullivan, H. C. & Roback, J. D. (2020). Convalescent Plasma: Therapeutic Hope or Hopeless Strategy in the SARS-CoV-2 Pandemic. *Transfusion Medicine Reviews*, 34, 145-150.

World Health Organization. (26 de abril de 2020). *Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)*. In WHO, Situation Report – 97. <https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200426-sitrep-97-COVID-19.pdf>

World Health Organization. (11 de março de 2021). *Coronavirus Pandemic*. In WHO, Situation Report – 51. <https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200311-sitrep-51-COVID-19.pdf?sfvrsn=1ba62e57>

Zhang, X., Xi, L., Pang, F., Du, Y., Yuan, Q., Shi, M., Liu, J., Ma, H. & Li, B. (2020). Convalescent plasma in the treatment of severe COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Iranian journal of public health*, 49(11), 2022–2031, 2020. <https://doi.org/10.18502/ijph.v49i11.4716>