

**DIRETRIZES PARA O USO DE PLASMA CONVALESCENTE NO TRATAMENTO
DE PACIENTES COM COVID-19**

Gil Cunha De Santis^{a,b}

Alfredo Mendrone^{a,c,d}

Dante Langhi Jr. ^{a,e,*}

Dimas Tadeu Covas^{a,b}

Antônio Fabron Jr. ^{a,f}

Afonso José Pereira Cortez^{a,g}

Carla Luana Dinardo^{a,c}

Eugênia Maria Amorim Ubiali^{a,b}

José Francisco Comenalli Marques Jr. ^{a,h}

José Orlando Bordin^{a,e,i}

Marilia Alvares Rugani^{a,j}

^aAssociação Brasileira de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular(ABHH), São Paulo, SP, Brasil

^bHemocentro de Ribeirão Preto, Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (HCFMRP-USP), Ribeirão Preto, SP, Brazil

^cFundação Pró-Sangue, Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP), São Paulo, SP, Brazil

^dHospital Sírio Libanês, São Paulo, SP, Brazil

^eUniversidade Federal de São Paulo (UNIFESP), São Paulo, SP, Brasil

^fFaculdade de Medicina de Marília (FAMEMA), Marília, SP, Brasil

^gAssociação Beneficente de Coleta de Sangue (Colsan), São Paulo, SP, Brasil

^hHemocentro da Universidade Estadual de Campinas (Unicamp), Campinas, SP, Brazil

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE HEMATOLOGIA, HEMOTERAPIA E TERAPIA CELULAR

ⁱHospital Alemão Oswaldo Cruz, São Paulo, SP, Brazil

^jInstituto Estadual de Hematologia Arthur de Siqueira Cavalcanti (HEMORIO), Rio de Janeiro, RJ, Brasil

***autor correspondente:** Departamento de Oncologia Clínica e Experimental, Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), Rua Dr. Diogo de Faria, 824 - Vila Clementino, CEP: 5539-7289, São Paulo, SP, Brasil

E-mail: dlanghi@uol.com.br

Palavras-chaves: SARS-CoV-2, COVID-19, plasma convalescente

Introdução

A COVID-19 cursa com quadro clínico heterogêneo, leve a moderado na maioria dos casos e grave em aproximadamente 10-15% dos pacientes.

Pacientes que apresentam comorbidades (diabetes melitus, hipertensão arterial, doença cardíaca, obesidade e imunossupressão), em geral idosos, podem evoluir com maior frequência para quadros graves da doença, com insuficiência respiratória severa, na maioria das vezes requerendo cuidados em unidade de terapia intensiva.

Não há, até o momento, terapia específica para a COVID-19. Uma alternativa poderia ser a transfusão do plasma obtido de indivíduos convalescentes da doença, denominado de plasma convalescente (PC), contendo anticorpos neutralizantes contra vírus SARS-CoV-2^o (Casadevall & Pirofski, 2020).

O objetivo do uso do PC é transferir ao paciente, de forma passiva, anticorpos, até que o próprio organismo afetado tenha tempo de montar a sua resposta imune.

Estudos, tanto observacionais como controlados, sugerem que o PC, especialmente as unidades que contêm altos títulos de anticorpos neutralizantes, possa ser útil no tratamento desses pacientes, com melhor evolução clínica (Maor et al, 2020; Joyner et al, 2021).

Publicações recentes mostraram resultados melhores com a utilização de PC nos primeiros dias do início dos sintomas, até 72 horas, antes de ter havido piora clínica (Libster et al, 2021, Simonovich et al, 2020).

A maioria dos trabalhos publicados utilizou dose única de PC, variando de 200 a 500 mL, infundidos em um ou mais dias.

O conjunto desses estudos sugere que a transfusão de PC com altos títulos de anticorpos neutralizantes pode oferecer benefício clínico para grupos específicos de pacientes, se administrado precocemente.

Com relação aos possíveis riscos associados à transfusão de PC, esses não são maiores que os do uso de plasma em outras situações (Joyner M J et al, 2020). Cabe ressaltar, de formas específicas, o risco de sobrecarga circulatória, especialmente em pacientes idosos e naqueles com insuficiência renal ou cardiopatia, menos aptos a tolerar aumento súbito do volume circulante e de TRALI. Para essa última situação considera-se prudente o uso de plasma de doadoras nuligestas ou de doadores que não tenham recebido anteriormente transfusão de hemocomponentes.

Por fim, determina-se que as unidades de PC coletadas contenham níveis adequados de anticorpos neutralizantes anti-SARS-CoV-2. O teste ideal para determinação desses títulos é o teste de atividade de neutralização do anticorpo (Muecksch F et al. 2020), no entanto, esse teste é muito laborioso, de difícil realização e pouco disponível, além requer laboratório de segurança biológica nível III.

Uma alternativa ao teste de neutralização, é empregar métodos imunoenzimáticos tradicionais, como o Elisa e a quimioluminescência, em que a intensidade da leitura (DO) teve boa correlação com os títulos de anticorpos neutralizantes, como demonstraram alguns estudos (Mendrone-Junior et al, 2020; Hinton-FDA, 2021). Tabela 1.

Em resumo, considerar o uso do PC, em pacientes com COVID-19, nas situações e formas descritas abaixo:

- 1- Pacientes imunossuprimidos (especialmente aqueles tratados com anticorpos monoclonais anti-CD20).
- 2- Pacientes idosos (≥ 60 anos de idade).
- 3- Pacientes com comorbidades: diabetes mellitus, hipertensão arterial, coronariopatia e obesidade.
- 4- PC com altos títulos de anticorpos neutralizantes (≥ 80) ou DO alta.
- 5- Até 72 horas do início dos sintomas.

Tabela 1. Testes para detecção de anticorpos anti-SARS-CoV-2

Tests Acceptable for Use in the Manufacture of High Titer COVID-19 Convalescent Plasma		
Manufacturer (listed alphabetically)	Assay	Qualifying Result
Abbott	SARS-CoV-2 IgG (ARCHITECT and Alinityi)	Index (S/C) ≥ 4.5
Beckman Coulter	Access SARS-CoV-2 IgG	S/CO ≥ 3.3
EUROIMMUN	Anti-SARS-CoV-2 ELISA (IgG)	Ratio ≥ 3.5
GenScript	cPass SARS-CoV-2 Neutralization Antibody Detection Kit	Inhibition $\geq 68\%$
Kantaro	COVID-SeroKlir, Kantaro Semi-Quantitative SARS-CoV-2 IgG Antibody Kit	Spike ELISA > 47 AU/mL
Mount Sinai	COVID-19 ELISA IgG	Spike ELISA titer $\geq 1:2880$
Ortho	VITROS Anti-SARS-CoV-2 IgG	S/C ≥ 9.5
Roche	Elecsys Anti-SARS-CoV-2 S	≥ 132 U/mL
Siemens	ADVIA Centaur SARS-CoV-2 IgG (COV2G)	Index ≥ 4.8

Tabela extraída de Hinton-FDA, 2021

Referências

- Casadevall A, Pirofski LA. The convalescent sera option for containing COVID-19. *J Clin Invest*. 2020;130(4):1545-8.
- Maor Y, Cohen D, Paran N, Israely T, Ezra V, Axelrod O, et al. Compassionate use of convalescent plasma for treatment of moderate and severe pneumonia in COVID-19 patients and association with IgG antibody levels in donated plasma. *EClinicalMedicine*. 2020 Sep; 26:100525.
- Joyner MJ, Carter RE, Senefeld JW, Klassen SA, Mills JR, Johnson PW, et al. Convalescent Plasma Antibody Levels and the Risk of Death from Covid-19. *N Engl J Med*. 2021 Jan 13:NEJMoa2031893. doi: 10.1056/NEJMoa2031893. [Epub ahead of print].
- Libster R, Pérez Marc G, Wappner D, Coviello S, Bianchi A, Braem V, et al; Fundación INFANT–COVID-19 Group. Early High-Titer Plasma Therapy to Prevent Severe Covid-19 in Older Adults. *N Engl J Med*. 2021;384(7):610-8.
- Simonovich VA, Burgos Pratz LD, Scibona P, Beruto MV, Vallone MG, Vázquez C, et al; PlasmAr Study Group. A Randomized Trial of Convalescent Plasma in Covid-19 Severe Pneumonia. *N Engl J Med*. 2020 Nov 24: NEJMoa2031304.
- Joyner MJ, Wright RS, Fairweather D, Senefeld JW, Bruno KA, Klassen SA, et al. Safety indicators of COVID-19 convalescent plasma in 5,000 patients. *J Clin Invest* 2020;130(9):4791-7.
- Mendrone-Junior A, Dinardo CL, Ferreira SC, Nishya A, Salles NA, de Almeida Neto C, et al. Correlation between SARS-COV-2 antibody screening by immunoassay and neutralizing antibody testing. *Transfusion*. 2021 . doi: 10.1111/trf.16268. [Epub ahead of print]
- Muecksch F, Wise H, Batchelor B, Squires M, Semple E, Richardson C, et al. Longitudinal analysis of clinical serology assay performance and neutralising antibody levels in COVID19 convalescents. *medRxiv [Preprint]*. 2020 Aug 6:2020.08.05.20169128. doi: 10.1101/2020.08.05.20169128
- USA. Food and Drug Administration (FDA). Hinton DM. The Authorized COVID-19 Convalescent Plasma. [acesso 26 fevereiro 2021] Disponível em: file:///C:/Users/7050/Downloads/CCP.LOA_.2.4.21_FINAL%20VERSION%20FOR%20C ONCURRENCE_0%20(1).pdf