

Uso de plasma convalescente no tratamento da COVID-19: protocolo de revisão sistemática

Use of convalescent plasma in the treatment of COVID-19: a systematic review protocol

Uso de plasma convalescente en el tratamiento de COVID-19: protocolo de revisión sistemática

Marcia Rodrigues dos Santos¹
ORCID: 0000-0002-1562-9026

Carlos Roberto Lyra da Silva²
ORCID: 0000-0002-4327-6272

¹ Enfermeira. Mestranda da Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro, UNIRIO, RJ, Brasil

² Pós-Doutor em Enfermagem. Docente da Escola de Enfermagem Alfredo Pinto da Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro – UNIRIO, RJ, Brasil

Editores:

Paula Vanessa Peclat Flores
ORCID: 0000-0002-9726-5229

Ana Carla Dantas Cavalcanti
ORCID: 0000-0003-3531-4694

Autor de correspondência:

Marcia Rodrigues dos Santos
E-mail: marcia.cavatto@gmail.com

Submissão: 29/07/2021
Aprovado: 21/01/2022

RESUMO

Objetivo: analisar a efetividade terapêutica do plasma convalescente utilizado em pacientes com confirmação de diagnóstico de COVID-19. **Método:** revisão sistemática para avaliação tecnológica em saúde para responder à pergunta PICO: O plasma convalescente é efetivo na redução da carga viral de pacientes com diagnóstico SARS-CoV-2 (COVID-19) quando comparado ao não uso do plasma? Foi realizada uma busca sistemática nas bases de dados Pubmed/Medline, BVS, Embase, CINAHL, LILACS, Cochrane e *Google Scholar*. A triagem inicial dos títulos e resumos será avaliada de forma independente por dois revisores. Para avaliação do risco de viés de revisões sistemáticas será utilizado o AMSTAR-2; já para avaliação da qualidade da evidência será aplicado o GRADE.

Descritores: Plasma; COVID-19; SARS-CoV-2.

ABSTRACT

Objective: to analyze the therapeutic effectiveness of convalescent plasma used in patients with confirmed COVID-19 diagnosis. **Method:** systematic review for health technology assessment to answer the PICO question: Is convalescent plasma effective in reducing the viral load of patients diagnosed with SARS-CoV-2 (COVID-19) when compared to not using plasma? A systematic search was performed in Pubmed/Medline, BVS, Embase, CINAHL, LILACS, Cochrane and Google Scholar databases. The initial screening of titles and abstracts will be independently assessed by two reviewers. To assess the risk of bias in systematic reviews, AMSTAR-2 will be used, and to assess the quality of evidence, GRADE will be used.

Descriptors: Plasma; COVID-19; SARS-CoV-2.

RESUMEN

Objetivo: analizar la efectividad terapéutica del plasma convalescente utilizado en pacientes con confirmación de diagnóstico de COVID-19. **Método:** revisión sistemática para evaluación tecnológica en salud para responder a la pregunta PICO: ¿Es el plasma convalescente efectivo en la reducción de la carga viral de pacientes con diagnóstico SARS-CoV-2 (COVID-19) cuando se la compara a la no utilización del plasma? Se realizó una búsqueda sistemática en las bases de datos Pubmed/Medline, BVS, Embase, CINAHL, LILACS, Cochrane y *Google Scholar*. La selección inicial de los títulos y resúmenes serán evaluados de forma independiente por dos revisores. Para evaluación del riesgo de sesgo de revisiones sistemáticas se utilizará el AMSTAR-2, mas para evaluación de la calidad de la evidencia será aplicado el GRADE.

Descritores: Plasma; COVID-19; SARS-CoV-2.

INTRODUÇÃO

O surto SARS-CoV-2 teve origem em Wuhan, na China, em dezembro de 2019. Este vírus é a causa da doença do coronavírus 2019 (COVID-19), doença grave caracterizada por pneumonia com aumento da infiltração de células inflamatórias e níveis mais elevados de citocinas pró-inflamatórias⁽¹⁾.

Esta infecção viral pode desencadear quadros clínicos de sintomas respiratórios leves a moderados; entretanto, cerca de 11,7% dos infectados acabam desenvolvendo a forma grave da doença, muitas vezes levando estes a óbito⁽²⁾.

A comunidade científica já constatou que o plasma convalescente para COVID-19 pode ser um tratamento seguro para os pacientes, embasado em estudos realizados nos Estados Unidos da América (EUA), China e Europa. Desse modo, é plausível que contenha os anticorpos capazes de neutralizar a ação do SARS-COV-2. Tais anticorpos são extraídos do sangue de pacientes recuperados da COVID-19 que não apresentaram sintomas nos últimos 14 ou 28 dias, e o resultado sorológico da COVID-19, pelo procedimento plasmaférese^(3,4).

Mediante esta terapia emergente no combate à doença, estudos apontam que o uso desta técnica diminui a replicação do vírus no paciente e seu sistema imunológico consegue responder melhor à agressão do vírus⁽⁵⁾.

A *Food and Drug Administration* emitiu um parecer sobre o uso de plasma convalescente experimental nos EUA, no qual implica pacientes com anticorpos para o tratamento de hospitalizados com COVID-19 no início do curso da doença ou com comprometimento da imunidade⁽⁶⁾.

No passado, também se fez uso do plasma convalescente no combate à infecção, durante a epidemia da SARS, em 2003, e da Síndrome Respiratória do Oriente Médio, em 2012, e não foram identificados efeitos colaterais significativos⁽⁷⁾.

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 importante verificar a potencialidade deste tratamento em pacientes infectados com SARS-CoV-2. De acordo com o Ministério da Saúde, a Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS) consiste na investigação das consequências clínicas, econômicas e sociais do desenvolvimento, difusão e uso das tecnologias nos contextos do sistema e dos serviços de saúde. Através das informações

geradas, o gestor pode tomar a melhor decisão para contribuir na assistência em saúde (eficácia, efetividade, segurança e custo) para incentivar a adoção de tecnologia efetiva⁽⁸⁾.

A relevância do estudo em avaliar a utilização do plasma convalescente no tratamento desses 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 e a melhoria do serviço prestado. Por isso, profissionais e gestores da saúde devem se preocupar em identificar as necessidades de saúde da população e avaliar as tecnologias existentes como um caminho para o atendimento equitativo e universal no SUS, contribuindo para a promoção da sustentabilidade.

Desse modo, as recomendações sobre o uso de plasma convalescente em COVID-19 requerem resumos sistemáticos das evidências disponíveis. Assim, o objetivo desta revisão é analisar a efetividade terapêutica do plasma convalescente utilizado em pacientes com confirmação de diagnóstico de COVID-19.

MÉTODO

Será realizada uma revisão sistemática para ATS com base nas recomendações do checklist PRISMA⁽⁹⁾. Para tanto, adotou-se a metodologia proposta no Manual da *Cochrane Collaboration*⁽¹⁰⁾, a fim de responder à pergunta de pesquisa: "O plasma convalescente é efetivo na redução da carga viral de pacientes com diagnóstico SARS-CoV-2 quando comparado ao não uso do plasma?". O protocolo foi registrado na base PROSPERO CRD42021249359.

Fonte de informação

As buscas eletrônicas foram realizadas nas bases de dados: Medline/Pubmed, BVS, Embase, CINAHL, LILACS e bases *Cochrane Library* da *John Wiley & Son*, no *Google Scholar* e no meta-buscador TRIP DATABASE.

Critério de elegibilidade

Na presente revisão, dois pesquisadores aplicaram de maneira independente os seguintes critérios de elegibilidade: idiomas em português, inglês e espanhol; artigos publicados entre 2020 e 2021; ensaio clínico randomizado e revisões sistemáticas que contemplem a redução da carga viral e o tempo de medida (nos primeiros dias do sintoma

BASES	ESTRATÉGIA
COCHRANE	ID Search #1 MeSH descriptor: [COVID-19] explode all trees #2 "COVID-19" OR "COVID 19" OR "COVID-19 Virus Disease" OR "COVID 19 Virus Disease" OR "COVID-19 Virus Infection" OR "COVID 19 Virus Infection" OR "COVID-19 Virus Infections" OR "2019-nCoV Infection" OR "2019 nCoV Infection" OR "2019-nCoV Infections" OR "Coronavirus Disease-19" OR "Coronavirus Disease 19" OR "2019 Novel Coronavirus Disease" OR "2019 Novel Coronavirus Infection" OR "2019-nCoV Disease" OR "2019 nCoV Disease" OR "2019-nCoV Diseases" OR "Coronavirus Disease 2019" OR "SARS Coronavirus 2 Infection" OR "SARS-CoV-2 Infection" OR "SARS CoV 2 Infection" OR "SARS-CoV-2 Infections" OR "COVID-19 Pandemic" OR "COVID 19 Pandemic" OR "COVID-19 Pandemics" #3 #1 OR #2 #4 MeSH descriptor: [SARS-CoV-2] explode all trees #5 "SARS-CoV-2" OR "Coronavirus Disease 2019 Virus" OR "2019 Novel Coronavirus" OR "2019 Novel Coronaviruses" OR "Wuhan Seafood Market Pneumonia Virus" OR "SARS-CoV-2 Virus" OR "SARS CoV 2 Virus" OR "SARS-CoV-2 Viruses" OR "2019-nCoV" OR "COVID-19 Virus" OR "COVID 19 Virus" OR "COVID-19 Viruses" OR "Wuhan Coronavirus" OR "SARS Coronavirus 2" OR "Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2" #6 #4 OR #5 #7 #3 OR #6
CINAHL	(("COVID-19" OR "COVID 19" OR "COVID-19 Virus Disease" OR "COVID 19 Virus Disease" OR "COVID-19 Virus Infection" OR "COVID 19 Virus Infection" OR "COVID-19 Virus Infections" OR "2019-nCoV Infection" OR "2019 nCoV Infection" OR "2019-nCoV Infections" OR "Coronavirus Disease-19" OR "Coronavirus Disease 19" OR "2019 Novel Coronavirus Disease" OR "2019 Novel Coronavirus Infection" OR "2019-nCoV Disease" OR "2019 nCoV Disease" OR "2019-nCoV Diseases" OR "Coronavirus Disease 2019" OR "SARS Coronavirus 2 Infection" OR "SARS-CoV-2 Infection" OR "SARS CoV 2 Infection" OR "SARS-CoV-2 Infections" OR "COVID-19 Pandemic" OR "COVID 19 Pandemic" OR "COVID-19 Pandemics" OR "SARS-CoV-2" OR "Coronavirus Disease 2019 Virus" OR "2019 Novel Coronavirus" OR "2019 Novel Coronaviruses" OR "Wuhan Seafood Market Pneumonia Virus" OR "SARS-CoV-2 Virus" OR "SARS CoV 2 Virus" OR "SARS-CoV-2 Viruses" OR "2019-nCoV" OR "COVID-19 Virus" OR "COVID 19 Virus" OR "COVID-19 Viruses" OR "Wuhan Coronavirus" OR "SARS Coronavirus 2" OR "Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2") AND ("COVID-19 serotherapy" OR "convalescent plasma" OR "convalescent plasma therapy")

Figura 1 – Estratégia de busca nas bases de dados. Rio de Janeiro, RJ, Brasil, 2021

Fonte: Elaborada pelos autores, 2021.

Extração de dados

Após a identificação dos estudos incluídos será realizada a extração dos dados pelos mesmos pesquisadores, a partir do formulário *Handbook Cochrane Collaboration*⁽¹⁰⁾, elaborado no *Microsoft Excel*. Os dados extraídos incluirão informações sobre: desenho do estudo; participantes e características do ensaio; critérios de diagnóstico; número de participantes selecionados para a elegibilidade; método de randomização e ocultação de alocação; uso de análise por intenção de tratamento; intervenções detalhadas; duração dos estudos; e medidas de desfecho (redução da carga viral apresentada como dados contínuos: os títulos finais de proteínas IgG anti SARS-CoV-2 e dicotômicos: reduziu *versus* não reduziu).

As referências encontradas nas estratégias de pesquisa selecionadas serão exportadas para o gerenciador de referência, *Mendeley*[®], para remoção das duplicatas. Desacordos em relação à extração de dados serão resolvidos por um terceiro avaliador. Quando houver dados insuficientes, os

autores correspondentes tentarão ser contactados para possíveis esclarecimentos.

Medidas de efeito de tratamento

Serão utilizados o risco relativo (RR) e o intervalo de confiança (IC) de 95% para análise dos dados dicotômicos. Para os dados contínuos será utilizado o método da diferença média, com seus respectivos ICs de 95% (os dados de dispersão como o desvio padrão também serão extraídos).

Avaliação da heterogeneidade

A heterogeneidade estatística entre os estudos será investigada através do teste Q de Cochran com um nível de significância de valor p inferior a 0,01 e quantificado pelo teste I². Embora a inconsistência seja estimada através do teste Q de Cochran, o teste I² é uma estatística que fornece informações complementares porque estas não são influenciadas pelo poder estatístico. A estatística I² varia de 0 a 100% e é interpretada

como baixa (25%), moderada (26-74%) e alta heterogeneidade (75%).

Síntese de dados

Será utilizado o *software Review Manager* (v.5.3) para análise de dados e síntese dos dados quantitativos. As diferenças médias e/ou o RR com seus respectivos ICs de 95% serão calculados através do modelo de efeito aleatório para a síntese dos dados; excepcionalmente o efeito fixo será utilizado se tiver algum estudo isoladamente com ordem de grandeza 50% maior que os outros estudos incluídos.

Análise de subgrupos

Na presença de heterogeneidade (moderada a alta) serão realizadas análises de subgrupo e/ou sensibilidade. Alguns fatores que poderão ser considerados na análise de subgrupo são: tipo de intervenção, concentração de citocinas inflamatórias e aumento da proteína C reativa. Para a análise de sensibilidade, se necessário, será realizada uma análise considerando os estudos que demonstrarem baixo risco de viés a fim de aumentar a confiança do resultado.

Avaliação de risco de viés

Dois autores avaliarão independentemente o risco de viés de revisões sistemáticas através da ferramenta *Assessing the Methodological Quality of Systematic Reviews* (AMSTAR-2)⁽¹¹⁾, enquanto, para os ECRs, serão utilizados os critérios Cochrane que incluem: geração de sequência aleatória, ocultação da alocação, mascaramento dos participantes e do avaliador do desfecho,

REFERÊNCIAS

1. Organização Pan-Americana de Saúde (OPAS). Vigilância global das infecções humanas pelo coronavírus (2019-nCoV) [Internet]. Brasília: OPAS; 2020. (Orientação Temporária; 3) [citado 2021 ago 12]. Disponível em: https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/51864/OPASBRANCOV20005_por.pdf?sequence=5&isAllowed=y
2. Ministério da Saúde (BR). Secretaria de Atenção Primária à Saúde (SAPS). Protocolo de manejo clínico do coronavírus (COVID-19) na atenção primária à saúde (Versão 7) [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde; 2020 [citado 2021 ago

dados incompletos de desfechos, relato seletivo do desfecho e outro viés⁽¹¹⁾. O risco de viés será classificado como "baixo", "alto" ou "alguma preocupação". Os dados incompletos de desfechos serão julgados como baixo risco de viés quando os números e as causas das desistências forem equilibradas entre os braços e parecerem não estar relacionados com o desfecho em si. O viés seletivo será avaliado comparando os desfechos relatados nos protocolos do estudo com os resultados dos desfechos publicados. Qualquer divergência entre os autores será resolvida por um terceiro avaliador.

Avaliação da qualidade da evidência

Uma vez que a ponderação de outros aspectos pode aumentar ou diminuir a qualidade da evidência sobre o efeito de uma intervenção para um desfecho, a presente revisão irá avaliar o desfecho redução da carga viral através do sistema *The Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation* (GRADE)⁽¹²⁾.

AGRADECIMENTOS

Agradecemos à Dra. Glycia de Almeida Nogueira pela colaboração no apoio técnico na produção do protocolo.

CONFLITO DE INTERESSE

Os autores declaram não haver conflito de interesse.

FINANCIAMENTO DA PESQUISA

CAPES Código de Financiamento 001, Nº do Processo: 88887.509512/2020-00

- 12]. Disponível em: <https://saude.rs.gov.br/upload/arquivos/202004/14140606-4-ms--protocolomanejo-aps-ver07abril.pdf>
3. Oliveira FAD, Nucci MP, Rego GNDA, Alves ADH, Marti LC, Nucci LP, et al. Convalescent plasma therapy in COVID-19 critically ill patients during advanced phases of clinical trials and their preliminary results. *Einstein*. 2021;19:eRW6186. http://dx.doi.org/10.31744/einstein_journal/2021RW6186. PMID:33886937.
4. Lima A, Silva H, Vieira L. Plasma convalescente [Internet]. Goiânia: Subsecretaria de

- Saúde, Gerência de Informações Estratégicas em Saúde CONECTA-SUS; 2020 [citado 2021 ago 12]. Disponível em: https://www.saude.gov.br/files//banner_coronavirus/protocolos-notas/S%C3%ADnteses%20de%20Evid%C3%AAsncias/2020/Plasma%20Convalescente%20COVID-19.pdf
5. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet*. 2020;395(10223):507-13. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30211-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30211-7). PMID:32007143.
 6. Food and Drug Administration (US). Hinton DM the authorized COVID-19 convalescent plasma [Internet]. Washington (DC): FDA; 2021 [citado 2021 ago 12]. Disponível em: <https://www.fda.gov/media/141477/download>
 7. COVID19 Divulgação Científica. Terapia com plasma sanguíneo no combate à COVID-19 [Internet]. Rio de Janeiro: INCT-CPCT/CNPq; 2021. Vídeo: 5:06 min. [citado 2021 ago 12]. Disponível em: <https://www.youtube.com/watch?v=6JLcrL982fI>
 8. Ministério da Saúde (BR). Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde. Diretrizes metodológicas: elaboração de pareceres técnico-científicos [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde; 2021 [citado 2021 ago 12]. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/diretrizes_metodologicas_elaboracao_parecer_tecnico.pdf
 9. Siddaway AP, Wood AM, Hedges LV. How to do a systematic review: a best practice guide for conducting and reporting narrative reviews, meta-analyses, and meta-syntheses. *Annu Rev Psychol*. 2019;70(1):747-70. <http://dx.doi.org/10.1146/annurev-psych-010418-102803>. PMID:30089228.
 10. Page MJ, Moher D, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. PRISMA 2020 explanation and elaboration: updated guidance and exemplars for reporting systematic reviews. *BMJ*. 2021;372:n160. <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.n160>. PMID:33781993.
 11. Higgins JPT, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Sterne JAC. Assessing risk of bias in a randomized trial. In: Higgins J, Thomas J, editors. *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions version 6.2* [Internet]. London: Cochrane; 2019. chap. 8 [citado 2021 ago 12]. Disponível em: <https://training.cochrane.org/handbook/current/chapter-08>
 12. Lemos A. GRADE: um sistema para graduar qualidade de evidência e força da recomendação e as implicações para a prática fisioterapêutica. *Fisioterapia Brasil*. 2018;18(5):657-66. <http://dx.doi.org/10.33233/fb.v18i5.1564>.

CONTRIBUIÇÃO DE AUTORIA
Concepção do projeto: Santos MR, Silva CRL
Obtenção de dados: Santos MR
Análise e interpretação dos dados: Santos MR
Redação textual e/ou revisão crítica do conteúdo intelectual: Santos MR
Aprovação final do texto a ser publicada: Santos MR, Silva CRL
Responsabilidade pelo texto na garantia da exatidão e integridade de qualquer parte da obra: Santos MR, Silva CRL



Copyright © 2022 Online Brazilian Journal of Nursing

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.