



Caracterização de pacientes com diagnóstico de COVID-19, classificados como grave ou em estado crítico, e tratados com plasma convalescente

Luís Eduardo de Araújo Rocha^{1,2}, Deborah Cristina Fogaça^{1,2}, Yuri Vasconcelos Pinheiro⁴, Ana Paula Akagawa Parente⁵, Humberto Batista de Lima Dantas⁵, Mireille Guimarães Vaz de Campos^{3,4}

¹ Graduando do Curso de Medicina, Universidade de Rio Verde - Campus Aparecida de Goiânia (UniRV).

² Aluno do programa de Iniciação Científica (PIVIC/UniRV).

³ Orientadora, Professora Assistente, Faculdade de Medicina, Universidade de Rio Verde (UniRV) - Campus Aparecida de Goiânia (UniRV).

⁴ Médico do corpo clínico. Instituto Goiano de Oncologia e Hematologia (INGOH).

⁵ Biomédico do serviço de hemoterapia. Instituto Goiano de Oncologia e Hematologia (INGOH).

E-mail para correspondência: mireillecampos@unirv.edu.br

Reitor:

Prof. Me. Alberto Barella Netto

Pró-Reitor de Pesquisa e Inovação:

Prof. Dr. Carlos César E. de Menezes

Editor Geral:

Prof. Dr. Fábio Henrique Baia

Editor de Seção:

Profa. Dra. Andrea Sayuri Silveira Dias Terada
Prof. Dr. Hidelberto Matos Silva

Correspondência:

Luís Eduardo de Araújo Rocha

Fomento:

Programa PIBIC/PIVIC UniRV/
CNPq 2021-2022

Resumo: A COVID-19 apresenta duas fases sequenciais: uma virêmica e outra inflamatória, sendo esta última associada a altas taxas de ventilação assistida. Pessoas idosas e com comorbidades têm maior probabilidade de desenvolver formas mais graves da doença. O plasma convalescente (PC) surgiu como opção de imunização passiva e, desde o início, um serviço privado de hemoterapia no Brasil coletou dados, utilizados pelo médico hemoterapeuta para liberação do hemocomponente, segundo critérios pré-estabelecidos. O objetivo deste estudo foi caracterizar o perfil de pacientes graves e em estado crítico e que receberam o tratamento (PC) entre julho e novembro de 2020. A análise de 239 pacientes revelou que 153 (64%) eram do sexo masculino; 132 (55,2%) tinham 60 anos ou mais; 159 (66,5%) apresentavam uma ou mais comorbidades e 53 (22,2%) estavam com 90 Kg ou mais. Ao fim do período de estudo, 83 (34,7%) pacientes foram a óbito. Essa taxa de óbito é maior que as reportadas para COVID-19 fora do Brasil, mas semelhante a estudos nacionais de pacientes com SRAG da era pré e pós-pandemia. Embora as diferenças nos critérios de internação e nas características dos pacientes possam explicar algumas das discrepâncias observadas, o desequilíbrio na oferta e demanda, questões de gestão de leitos e até mesmo um colapso do sistema de saúde podem, em parte, revelar os motivos da alta mortalidade. Análises mais detalhadas são necessárias para melhor compreensão do impacto dos aspectos clínicos e demográficos na mortalidade da COVID-19 neste grupo de pacientes.

Palavras-chave: Imunização Passiva. Mortalidade Hospitalar. Pandemia. SARS-CoV-2.

Characterization of severe and critically ill COVID-19 patients treated with convalescent plasma

Abstract: COVID-19 is a two-phase disease (viremic and inflammatory). The second phase has been associated with high rates of assisted ventilation. Age

and comorbidities are risk factors for severe disease. Convalescent plasma (CP) emerged as passive immunization treatment and, since the beginning, a private hemotherapy service in Brazil collected data to release CP to selected patients. The aim of this study was to characterize these severe and critically ill group of patients, that were transfused between July and November 2020. Data from 239 patients revealed that 153 (64%) were male; 132 (55.2%) were 60 years old or older; 159 (66.5%) had one or more comorbidities and 53 (22.2%) had 90 kg or more. At the end of the study period, 83 (34.7%) patients died. This death rate is higher than those reported for COVID-19 outside Brazil, but similar to national studies of patients with SARS in the pre and post-pandemic era. Although differences in hospitalization criteria and patient characteristics may explain some of the discrepancies observed, disbalance in supply and demand, bed management issues and even a collapse of the health system could, in part, disclose the high mortality reasons. More detailed analyzes are needed to better understand the impact of clinical and demographic aspects on COVID-19 mortality in this patient group.

Key words: Immunization, Passive. Hospital Mortality. Pandemia. SARS-CoV-2.

Introdução

A COVID-19, causada pelo coronavírus SARS-CoV-2, teve um surto inicial na China e foi declarada como pandemia pela OMS em janeiro de 2020. A doença apresenta duas fases sequenciais: uma virêmica e outra inflamatória (SIDIIQI et al., 2020), sendo esta última associada a altas taxas de ventilação assistida. A primeira fase é em quase tudo parecida com qualquer outra virose, com sintomas geralmente leves, alguns são assintomáticos e a grande maioria se recupera, sem precisar de tratamento especial. A segunda fase é também chamada de “tempestade de citocinas”, onde há sinais de piora do quadro clínico, deterioração da função respiratória (síndrome respiratória aguda grave - SRAG) e evolução para quadro de sepse, acidose metabólica, falência de múltiplos órgãos e, eventualmente, coagulação vascular disseminada - CIVD. Estima-se que uma em cada seis pessoas fica gravemente doente e desenvolve sintomas respiratórios. Pessoas idosas e as que têm outras condições de saúde como hipertensão, cardiopatia ou diabetes, têm maior probabilidade de desenvolver doença grave (LI et al., 2020; RASHEDI et al., 2020; MINISTÉRIO DA SAÚDE,

DE, 2021). Dados reportados por dois hospitais na cidade de Nova York, demonstraram necessidade de ventilação mecânica em 130 de 393 pacientes (33,1%) e mortalidade de 10,2% dentre os hospitalizados no mês de março de 2020 (BOUADMA et al., 2020; GOYAL et al., 2020; ZU et al., 2020; SIDIIQI, 2020; MEHRA, 2020). Já no início da pandemia, algumas publicações demonstraram a possível eficácia do plasma convalescente como uma opção terapêutica, de imunização passiva, fazendo parte de uma série de estratégias no tratamento da COVID-19 (LIU et al., 2020). O tratamento foi considerado seguro e foi liberado para uso clínico, pelo FDA e, de forma supervisionada, pela ANVISA, em casos graves ou em estado crítico (Tabela 1). No entanto, a terapia foi praticamente abandonada após um estudo duplo cego, randomizado, argentino, não ter identificado benefício no braço tratado (SIMONOVICH et al., 2021). Além disso, Joyner e cols (2021) identificaram que os pacientes teriam benefício apenas se tratados até 3 dias após o diagnóstico, reduzindo, em muito, a janela terapêutica para este grupo de pacientes.

Tabela 1: Classificação clínica da COVID-19*

Classificação	Critérios
Assintomáticos	Ausência de sintomas Febre < 38°C Com/sem tosse
Casos leves	Sem dispneia ou doença crônica Sem imagem de pneumonia
Casos moderados	Febre Sintomas respiratórios Imagem pulmonar de pneumonia
Casos graves	Frequência respiratória > 30 ipm SatO ₂ < 93% e/ou PaO ₂ /FiO ₂ < 300 Infiltrado pulmonar com rápida progressão (> 50% dentro de 24-48h)
Casos em estado crítico	Insuficiência respiratória com necessidade de ventilação mecânica Choque séptico Insuficiência de múltiplos órgãos

*Fonte: Modificado de Zu e cols (2020).

Este estudo se propõe a caracterizar pacientes que receberam plasma convalescente anti-SARS-CoV-2, administrado por um único serviço de hemoterapia com sede em Goiânia (Brasil). Os pacientes eram todos classificados como graves ou em estado crítico e receberam o tratamento entre julho e novembro de 2020. O objetivo foi elucidar o perfil de pacientes graves e em estado crítico atendidos no período.

Material e Métodos

Este estudo observacional, descritivo e retrospectivo avaliou pacientes com COVID-19 que receberam plasma convalescente anti-SARS-CoV-2 para tratar doenças consideradas graves ou em esta-

do crítico. Desde que essa terapia começou a ser realizada, um serviço privado de hemoterapia do estado de Goiás (Brasil) coletou os dados de forma on-line, que foi preenchido por médicos assistentes que indicavam a terapia. Este formulário era utilizado para estabelecer se o paciente tinha os critérios para receber o plasma convalescente e esta análise era feita por um médico hemoterapeuta. Esse registro foi, então, a fonte de análise deste estudo. Foram incluídos pacientes com sintomas respiratórios agudos, classificados como graves ou em estado crítico e com dados relatados no formulário institucional (serviço de hemoterapia), contendo as informações necessárias. Os pacientes foram excluídos se não possuísem dados essenciais para esta análise ou se fossem transferidos para outra instituição. Inicialmente, 337 pacientes, tratados entre julho e novembro de 2020, foram selecionados, mas apenas 239 pacientes permaneceram elegíveis.

Os dados resgatados do Formulário Google foram convertidos em uma Planilha Google, que acumula os dados automaticamente (reduzindo o manuseio de informação). Todas as medidas foram tomadas para preservar o sigilo do paciente, de forma individual. As variáveis categóricas foram resumidas pela contagem (n) e proporção (%) de pacientes que se enquadraram em cada categoria e as porcentagens foram arredondadas para uma casa decimal. A análise estatística foi realizada por meio do teste do qui-quadrado de Pearson para variáveis independentes e valores de p inferiores a 0,05 foram considerados significativos. As variáveis definidas como “não informadas” representaram pouco impacto no número total e não foram consideradas na análise estatística.

O projeto foi previamente aprovado pelo Comitê de Ética Institucional e está registrado no CEP UNIRV com CAE 34439520.1.0000.5077.

Resultados e Discussão

A análise dos 239 pacientes (Tabela 2) revelou que 153 (64%) eram do sexo masculino, 132 (55,2%) tinham idade igual ou superior a 60 anos, 25 (10,4%) eram profissionais de saúde. Além disso, 125 (52%) apresentavam hipertensão, 63 (26,3%) diabetes mellitus, 32 (13,4%) doença renal, 24 (10%) sepse; 22 (9,2%) instabilidade hemodinâmica com necessidade de drogas vasoativas; 7 (2,9%) tinham critérios para CIVD; 13 (5,4%) tinham isquemia miocárdica (confirmada ou suspeita) e 5 (2,0%) apresentavam sangramento intracraniano. Foram

identificados 60 (25,1%) pacientes com menos de 70Kg, 126 (52,7%) com peso entre 60 e 70 Kg e 53 (22,2%) com 90 Kg ou mais. Dos 239 pacientes, 106 (44,4%) foram admitidos no hospital menos de 7 dias após o início dos sintomas e 186 (77,8%) receberam terapia com plasma menos de 3 dias após a admissão. Ao fim do período de estudo (novembro de 2020), foram identificados 83 (34,7%) pacientes que foram a óbito.

Tabela 2: Características clínicas de pacientes com COVID-19 (casos graves e em estado crítico) submetidos a tratamento com plasma convalescente (entre julho e novembro de 2020)a e comparação com dados populacionais

Parâmetros	ROCHA et al. (2022) n (%)	RANZANI et al. (2021) ^b n (%)
Gênero	Mulher	7.971 (43%)
	Homem	10.729 (57%)
Idade	Menor que 60	9.638 (52%)
	60 anos ou mais	9.063 (48%)
Comorbidades	0	1.654 (19%)
	1-2	6.199 (73%)
	≥ 3	636 (8%)
Suporte ventilatório	Oxigenoterapia isolada	4.076 (27%)
	Ventilação não invasiva (VNI)	7.561 (49%)
	Ventilação mecânica (VM)	3.667 (24%)
Óbito	83 (34,7%)	5.964 (35%)

^a Parâmetros foram obtidos a partir da base de dados disponibilizados pelo serviço de hemoterapia.

^b Dados do Centro Oeste do Brasil, modificado de RANZANI e cols (2021).

Ainda nesta análise (Tabela 3), foram identificados, no momento da solicitação do plasma, 134/239 pacientes (56,1%) recebendo oxigenoterapia isolada, 47 (19,7%) necessitavam de ventilação não invasiva (VNI) e 58 (24,3%) já precisavam de ventilação mecânica (VM). Analisando a necessidade de suporte ventilatório no momento do plasma e a situação final do paciente percebemos que há maior taxa de óbitos entre pacientes em VNI (25,3% x 16,7% no grupo que recebeu alta), sendo ainda mais elevada nos pacientes que necessitavam de VM (39,8% versus 16% no grupo que recebeu alta), sendo este achado estatisticamente significativo ($p < 0,001$). Desta forma, os achados reforçam o conhecimento prévio de que há uma alta taxa de pacientes que necessitam de ventilação mecânica entre os pacientes mais graves e que isso está associado a maior taxa de óbitos. No estudo de Goyal e cols (2020), 130 dos 393 pacientes internados (33,1%) necessitaram de ventilação mecânica e a taxa de óbitos, entre os que precisaram de VM, foi consideravelmente menor no hospital de Nova York em relação ao presente estudo (14,6% versus 39,8%, respectivamente).

Tabela 3: Comparação entre pacientes com COVID-19 (casos graves e em estado crítico) submetidos a tratamento com plasma convalescente entre julho e novembro de 2020, de acordo com suporte ventilatório e situação final (alta ou óbito).*

Parâmetros	Alta n (%)	Óbito n (%)	Total n (%)	p
Suporte ventilatório				
Oxigenoterapia isolada	105 (67,3%)	29 (34,9%)	134 (56,1%)	
Ventilação não invasiva	26 (16,7%)	21 (25,3%)	47 (19,7%)	< 0,001
(VNI)	25 (16,0%)	33 (39,8%)	58 (24,3%)	
Ventilação mecânica (VM)				

* Parâmetros foram obtidos a partir da base de dados disponibilizados pelo serviço de hemoterapia.

Ranzani e cols (2021) publicaram uma análise retrospectiva de pacientes com COVID-19, que foram internados em hospitais cadastrados no SIVEP-Gripe, que é um banco de dados de vigilância nacional no Brasil (dados de fevereiro a agosto de 2020), e a mortalidade intra-hospitalar foi elevada, mesmo em pacientes com menos de 60 anos. Baseado nessas informações, comparamos na Tabela 2, os dados encontrados no presente estudo com os dados publicados relativos à região Centro-Oeste do Brasil por Ranzani e cols (2021). Apesar de não ser possível fazer uma análise estatística apurada para comparar os dois estudos, pode-se observar, imediatamente, que a taxa de óbitos é muito semelhante, o que nos traz a perspectiva de que a pior taxa de óbitos do presente estudo (em relação ao americano), provavelmente, reflete a realidade local e que, aparentemente, a transfusão de plasma convalescente não afetou essa taxa. As disparidades na necessidade de suporte ventilatório eram previsíveis, já que o nosso estudo analisou o status do paciente no momento que recebeu o plasma convalescente e o estudo de Ranzani e cols (2021) analisou todo o período de internação do paciente. A mortalidade deste estudo (34,7%) e da subanálise da região Centro-Oeste (35%) são, na verdade, muito semelhantes à mortalidade global no Brasil, que foi de 38% (RANZANI et al., 2021). Segundo Ranzani e cols (2021), a população analisada foi, em média, 10 anos mais jovem do que a de séries europeias, sendo que 47% dos pacientes tinham idade menor que 60 anos. Encontramos 44% de pacientes menores de 60 anos no presente estudo. No início da pandemia, cogitou-se que os países em desenvolvimento poderiam ser menos afetados, devido a uma população mais jovem. No entanto, Ranzani e cols (2021) identificaram alta mortalidade, mesmo em pacientes jovens, em todas as regiões do Brasil (20% em pacientes menores de 60 anos). No México, a mortalidade intra-hospitalar foi de 74% (8.861/12.018) entre os

que precisaram de VM (ÑAMENDYS-SILVA et al., 2020). Em um estudo nacional no Irã (n = 23.367), com pacientes hospitalizados, o risco cumulativo de morte em 30 dias foi de 24% no geral e 42% para aqueles com 65 anos ou mais (JALILI et al., 2020). Em um estudo nacional na Alemanha, 17% dos pacientes (1.727/10.021) necessitaram de VNI ou VM, e a mortalidade hospitalar foi de 22% (2.229/10.021) em geral e 5% (135/2.896) para pacientes menores de 60 anos (KARAGIANNIDIS et al., 2020).

Vemos, portanto, que o pior resultado por nós encontrado, parece refletir condições comuns a países em desenvolvimento. Aparentemente, na verdade, existia uma alta mortalidade em pacientes graves internados em UTIs no Brasil mesmo antes da pandemia de COVID-19, especialmente entre aqueles que necessitavam de suporte ventilatório (VNI e/ou VM). Em uma pesquisa nacional (773 adultos internados em 45 UTIs), que analisou pacientes que precisaram de VNI ou VM por pelo menos 24 horas, a mortalidade hospitalar foi de 42% (AZEVEDO et al., 2013). Em um estudo com 802 pacientes com pneumonia grave adquirida na comunidade, internados em UTIs de hospitais públicos no Brasil, a mortalidade intra-hospitalar foi de 66,7% (ESPINOZA et al., 2019). O aumento da carga sobre o sistema de saúde durante a pandemia provavelmente só expõe essa situação.

Por fim, este estudo teve inúmeras limitações. Em primeiro lugar, muitos casos foram excluídos por falta de dados e não se pode garantir que os pacientes excluídos sejam semelhantes aos analisados. Além disso, mudanças e melhorias na prática clínica ocorreram no tratamento da COVID-19 ao longo do tempo e a situação que relatamos pode ter melhorado com o melhor entendimento da doença. Este estudo foi uma análise descritiva não randomizada e não teve como objetivo avaliar outros fatores de confusão potenciais, que poderiam interferir na dinâmica da taxa de óbitos. Não foi possível analisar algumas características do paciente e do tratamento e, apesar de terem sido incluídos apenas hospitais do setor privado, dificuldades de acesso ao serviço devido a eventual moradia longe do centro de tratamento e falta de vagas, por exemplo, não foram analisadas. A maior parte dos dados foram coletados no momento da solicitação do plasma convalescente e muitos pacientes podem ter evoluído com outras complicações no decorrer da internação. Além disso, em muitos momentos notava-se claramente que os médicos estavam sobrecarregados e o preenchimento do formulário podia não ter a acurácia necessária.

Conclusão

Embora critérios diferentes para internações hospitalares e outras características do paciente possam explicar algumas das diferenças observadas neste estudo em relação a outras publicações na área, é evidente que as taxas de óbito são elevadas e que o plasma convalescente aparentemente não interferiu nesta dinâmica. O descompasso entre demanda e oferta, o que gerou dificuldade de encontrar leitos hospitalares e até um colapso do sistema de saúde poderiam explicar, em parte, esses achados. Maior detalhamento de subgrupos, com análises uni e multivariadas e um maior número de pacientes analisados são necessários para melhor compreensão do impacto dos aspectos clínicos e demográficos na mortalidade da COVID-19, especialmente nos pacientes considerados graves ou em estado crítico.

Agradecimentos

Agradecemos à Universidade de Rio Verde (UNIRV), como um todo, pela disponibilização de ferramentas que permitiram a conclusão do trabalho, em especial ao Programa de Iniciação Científica que cancelou a execução do projeto (PIVIC).

Referências Bibliográficas

- AZEVEDO L.C. *et al.* Clinical outcomes of patients requiring ventilatory support in Brazilian intensive care units: a multicenter, prospective, cohort study. **Crit Care.**, Londres, v. 17, n. 2, p. R63, Abr/2013. DOI: 10.1186/cc12594.
- BOUADMA, L. *et al.* Severe SARS-CoV-2 infections: practical considerations and management strategy for intensivists. **Intensive Care Med.**, Nova York, v. 46, p. 579–582, Fev/2020. DOI:10.1007/s00134-020-05967-x
- ESPINOZAR. *et al.* Factors associated with mortality in severe community-acquired pneumonia: A multicenter cohort study. **J Crit Care.**, v. 50, Londres, p. 82-86, Abr/2019. DOI: 10.1016/j.jcrc.2018.11.024. Epub 2018 Nov 22. PMID: 30502687.
- GOYAL, P. *et al.* Clinical Characteristics of Covid-19 in New York City. **N Engl J Med.**, Boston, v. 382, n. 24, p. 2372-2374, Jun/2020. DOI: 10.1056/NEJMc2010419.
- JALILI M. *et al.* Characteristics and Mortality of Hospitalized Patients With COVID-19 in Iran: A National Retrospective Cohort Study. **Ann Intern Med.**, Filadélfia, v. 174, n. 1, p. 125-127, Jan/2021. DOI: 10.7326/M20-2911. Epub 2020 Jul 20.
- JOYNER, J. M. *et al.* Convalescent Plasma Antibody Levels and the Risk of Death from Covid-19. **N Engl J Med.**, Boston, v. 384, n. 11, p. 1015-1027, Mar/2021 DOI: 10.1056/NEJMoa2031893. Epub 2021 Jan 13.
- KARAGIANNIDIS C. *et al.* Case characteristics, resource use, and outcomes of 10 021 patients with COVID-19 admitted to 920 German hospitals: an observational study. **Lancet Respir Med.** Oxfordshire, v. 8, n. 9, p. 853-862, Set/2020. DOI: 10.1016/S2213-2600(20)30316-7. Epub 2020 Jul 28.
- LI J. *et al.* Epidemiology of COVID-19: A systematic review and meta-analysis of clinical characteristics, risk factors, and outcomes. **J Med Virol.**, Nova York, v. 93, n. 3, p. 1449-1458, Mar/2021 DOI: 10.1002/jmv.26424. Epub 2020 Aug 25.
- LIU S.T.H. *et al.* Convalescent plasma treatment of severe COVID-19: a propensity score-matched control study. **Nat Med.**, Nova York, v. 26, n. 11, p. 1708-1713, Nov/2020. DOI: 10.1038/s41591-020-1088-9.
- MINISTÉRIO DA SAÚDE (Brasil). **Atendimento e fatores de risco.** [S. l.], 8 abr. 2021. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/coronavirus/atendimento-tratamento-e-fatores-de-risco>. Acesso em: 22 out. 2022.
- ÑAMENDYS-SILVA S. A. *et al.* Hospital mortality in mechanically ventilated COVID-19 patients in Mexico. **Intensive Care Med.**, Nova York, v. 46, n. 11, p. 2086-2088, Nov/2020. DOI: 10.1007/s00134-020-06256-3. Epub 2020 Sep 30.
- RANZANI O.T. *et al.* Characterisation of the first 250,000 hospital admissions for COVID-19 in Brazil: a retrospective analysis of nationwide data. **Lancet Respir Med.** Oxfordshire, v. 9, n. 4, p. 407-418, Abr/2021. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30560-9. Epub 2021 Jan 15.
- RASHEDI J. *et al.* Risk Factors for COVID-19. **Infez Med.**, Roma, v. 28, n. 4, p. 469-474, Dez/2020.
- SIDIQI, H. K.; MEHRA, M. R. COVID-19 illness in native and immunosuppressed states: A clinical–therapeutic staging proposal. **J Heart Lung Transplant.**, v 39, n. 5, p. 405-407, Maio/2020. doi: 10.1016/j.healun.2020.03.012. Epub 2020 Mar 20.
- SIMONOVICH V.A. *et al.* A Randomized Trial of Convalescent Plasma in Covid-19 Severe Pneu-

monia. **N Engl J Med.**, Boston, v. 384, n. 7, p. 619-629, Fev/2021. DOI: 10.1056/NEJMoa2031304. Epub 2020 Nov 24.

ZU, Z. Y. et al. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Perspective from China. *Radiology*, Illinois, v. 296: n. 2, Fev/2020. DOI: 0.1148/radiol.2020200490.

