

Nº. 006/CI-IPST, IP/14

Data: 28.10.2014

ASSUNTO: Plasma Convalescente para Transfusão/ Recomendação para a Obtenção, armazenamento e distribuição de Plasma convalescente de Vírus Ébola para utilização em transfusão**PARA: Diretores Técnicos dos CST. Lisboa, Coimbra e Porto****C/C: INFARMED; Direção-Geral da Saúde**

A utilização de plasma de doentes curados de infeção por Vírus Ébola (VE) (dadores convalescentes), como fonte de anticorpos neutralizantes em doentes infetados agudos, é uma terapêutica recentemente utilizada.

A presença e concentração de VE em órgãos, tecidos, sangue e outros fluidos orgânicos sofre alterações com o curso da infeção podendo os doentes continuar a excretar vírus vivos e infecciosos durante longos períodos de tempo, depois da recuperação da fase aguda.

A convalescência da doença por VE é longa e frequentemente acompanhada de sequelas como mielite, hepatite persistente, psicose ou uveíte. Não existem dados conclusivos relativos ao período virémico após a recuperação, embora se tenha comprovado a presença de vírus no leite materno e no sémen depois de ter desaparecido do sangue.

Os doentes convalescentes mantêm títulos elevados de anticorpos anti-VE por muitos anos.

Não existe proteção cruzada entre as cinco diferentes espécies do género Ébolavírus, pelo que a sua potencialidade terapêutica se limita especificamente a infeção por cada espécie de VE.

Desconhece-se a eficácia do uso de plasma de doentes convalescentes de VE no tratamento de doentes agudos, mas existem estudos que consideram a sua possível eficácia em modelos animais, ou em outras epidemias de vírus similares ao VE.

A possível utilidade terapêutica deste tipo de plasma não se limita no entanto ao tratamento de doentes, mas também à profilaxia de pessoas expostas, que não desenvolveram ainda a infeção, pressupondo -se que a sua eficácia é maior quando é utilizado em fases precoces da doença, nas quais a viremia ainda é baixa.

O uso de plasma de convalescentes de VE em doentes infetados agudos, é considerado atualmente uma **terapêutica experimental** sendo recomendada a realização de ensaios clínicos com o objetivo de demonstrar a sua eficácia. Existem testes disponíveis que permitem determinar os níveis de anticorpos neutralizantes no sangue e/ou plasma de potenciais dadores. As unidades de plasma obtidas deverão ser submetidas a análise para determinação do título de anticorpos neutralizantes do VE, para assim se conhecer a sua eficácia.

A Organização Mundial de Saúde elaborou um guia sobre este tipo de dádivas dirigidas ao tratamento empírico dos doentes infetados por Ébola.

Este guia recomenda que só se aceitem dádivas provenientes de dadores que no momento de efetuar a dádiva, tenham tido alta clínica, cumpram o requisito de estarem clinicamente assintomáticos, um mês depois da alta, e em que as análises de deteção do vírus sejam repetidamente negativas em duas determinações por TAN, com um intervalo de 48 horas.

O IPST.IP elaborou a Orientação/Recomendação "Obtenção, armazenamento e distribuição de Plasma convalescente de Vírus Ébola para utilização em transfusão", **em anexo**.

CIRCULAR INFORMATIVA

Assim:

1. Tratando-se de uma terapêutica experimental a responsabilidade pela utilização do citado produto é do prescritor.
2. Se a utilização de plasma convalescente para transfusão for selecionada como opção terapêutica, após a confirmação de caso, o hospital de referência, através do endereço de correio eletrónico ebola@ipst.min-saude.pt ou telefone 210063063/4, solicita uma unidade de plasma convalescente para transfusão ao IPST,IP, dando conhecimento deste pedido à DGS. Este pedido deve ser acompanhado pelo consentimento informado do doente e parecer da Comissão de Ética.
3. O IPST,IP desencadeia então os seguintes procedimentos

3.1. Na possibilidade da existência de uma unidade de plasma convalescente para transfusão é contactado o hospital de referência

3.2. Não existindo previamente plasma convalescente para transfusão mas existindo um dador elegível:

- a. O Instituto Nacional de Saúde Dr Ricardo Jorge procederá a realização de duas análises para deteção do vírus, por TAN, com um intervalo de 48 horas, que deverão ser repetidamente negativas;
- b. O IPST,IP ou outras instituições especificamente autorizadas para este fim realizarão análises de qualificação pré dádiva;
- c. Os Procedimentos para a obtenção de plasma realizar-se-ão nas unidades de Aférese dos Centros de Sangue e Transplantação do IPST. IP, Lisboa, Porto ou Coimbra, de acordo com Orientação/ Recomendação "Obtenção, armazenamento e distribuição de Plasma convalescente de Vírus Ébola para utilização em transfusão", ou em instituições autorizados especificamente para este fim.

3.3. Não existindo um dador elegível nem uma unidade de plasma convalescente para transfusão, em Portugal, o IPST,IP acionará os seus contactos internacionais com os parceiros europeus que tenham este produto disponível. Foram desde já tomadas iniciativas junto da DG-SANCO no sentido de obter esclarecimentos sobre a disponibilidade deste produto a nível europeu, pretendendo-se a criação de um registo de "plasma de dadores convalescentes".

4. O transporte do produto será da responsabilidade do Hospital de referência de acordo com os requisitos para o transporte de produtos biológicos.

5. O Hospital de referência deverá reportar ao Sistema Português de Hemovigilância, na parte privada do site www.hemovigilancia.net, qualquer suspeita de reação adversa ao produto com a maior brevidade possível.

6. Todos os contactos entre o Hospital de Referência e o IPST,IP deverão ser feitos preferencialmente através do endereço de correio eletrónico ebola@ipst.min-saude.pt ou telefone 210063063/4.

Documentos Relevantes consultados:

1. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, España. Comité Científico para la Seguridad Transfusional. Recomendaciones para la Obtención de plasma de donantes convalescentes de la enfermedad del virus Ébola (EVE), Versión 1.0 – 8 de Octubre de 2014.
2. World Health Organization. Use of Convalescent Whole Blood or Plasma Collected from Patients Recovered from Ebola Virus Disease for Transfusion, as an Empirical Treatment during Outbreaks. Interim Guidance for National Health Authorities and Blood Transfusion Services. (Version 1.0 September 2014)

3. European Centre for Disease Prevention and Control. Risk of transmission of Ebola virus via donated blood and other substances of human origin in the EU, 6 October 2014. Stockholm: ECDC; 2014.
4. World Health Organization. Position Paper on Collection and Use of Convalescent Plasma or Serum as an Element in Filovirus Outbreak Response [Internet (English only)]. Blood Regulators Network page, WHO HQ website: World Health Organization (WHO) Blood Regulators Network (BRN); 2014 [updated 14 August 2014; cited 16 September 2014]. Guidelines]. Available from: http://www.who.int/bloodproducts/brn/brn_positionpaperconvplasmafiloviruses_finalweb14august2014.pdf

Anexo

Recomendação para a “Obtenção, armazenamento e distribuição de Plasma convalescente de Vírus Ébola para utilização em transfusão”

Introdução

No momento atual não há medicamentos disponíveis de eficácia e segurança reconhecidas para o tratamento da doença por vírus Ébola.

Para além da terapêutica de suporte têm vindo a ser desenvolvidas por diversas empresas medicamento e vacinas que se encontram ainda em fases iniciais de investigação.

A OMS emitiu orientações quanto ao uso de sangue total ou plasma de dadores convalescentes de DVE, como tratamento empírico. Este documento abrange:

- A necessidade da criação de um registo ou base de dados de doentes recuperados de DVE, que possam ser aceites como potenciais Dadores de plasma convalescente. Somente poderiam ser considerados potenciais Dadores, os doentes a quem tivesse sido dada alta segundo os critérios da OMS e que cumpram os seguintes critérios: a) clinicamente assintomáticos; b) com testes negativos para o RNA do vírus Ébola, por tecnologia de ácidos nucleicos, em duas ocasiões/ amostras diferentes, separadas por um intervalo mínimo de 48 horas;

- Alargamento dos critérios de seleção de Dadores, se e quando necessário, suportada por uma análise de risco fundamentada;

- Necessidade de Consentimento Informado pelo Dador;

- Critérios para a seleção de dadores e testes laboratoriais;

- Indicações para o armazenamento, gestão de inventário e transporte;

- Recomendações sobre a utilização de plasma.

Considerando a possibilidade de em Portugal se colher plasma por aférese, a presente Recomendação visa a obtenção deste componente sanguíneo e não plasma a partir da unidade de sangue total. A produção de plasma por aférese permite um maior número de colheitas em cada potencial dador e o armazenamento durante período de tempo alargados.

1-Seleção de dadores de plasma

Recomenda-se que os potenciais Dadores cumpram os seguintes requisitos:

O candidato a Dador deve ter tido alta clínica há pelo menos 28 dias;

Deve ter um resultado comprovadamente negativo para infeção ativa para vírus Ébola, por testes genómicos, com 2 determinações negativas em amostras colhidas com um intervalo mínimo de 48 horas, realizados na(s) instituições para tal designadas;

Os Dadores serão encaminhados para os serviços de sangue designados para este propósito, numa fase inicial, os 3 CST do IPST IP;

Deve ser assegurada a presença de anticorpos positivos para o vírus Ébola, e se possível a determinação do título de anticorpos neutralizantes, realizados na(s) instituições para tal designadas;

O exame médico do dador, prévio à colheita será feito de acordo com os critérios aprovados; se necessário deve ser ponderada numa avaliação risco-benefício o não cumprimento de todos os critérios, nomeadamente idade. Para potenciais dadores com menos de 18 anos deve ser obtido consentimento dos pais (tutor legal);

Serão realizados antes da colheita testes serológicos e testes de ácidos nucleicos para VHB, VHC; HIV1/2, e ainda testes para HTLV I/II e sífilis de acordo com a legislação em vigor. Se aplicável deverão realizar-se testes para rastreio de malária;

Deve ser realizada determinação de proteínas totais e electroforese de proteínas; o doseamento de proteínas totais deve ser $\geq 6\text{g/L}$.

2-Colheita de unidades de plasma por Aférese

A colheita deve ser realizada unicamente em serviços de sangue devidamente autorizados e designados para tal, numa fase inicial, os 3 CST do IPST IP.

O volume de plasma colhido não deve ser superior a 16% da volémia; o volume máximo de colheita não deve exceder 750mL. Se for necessário que a frequência das colheitas seja superior a 2 vezes por semana deve ser realizado doseamento de proteínas totais pelo menos semanalmente.

3-Rotulagem

Deve ser realizada de acordo com os requisitos do Decreto-Lei 267/2007 e deve ainda contemplar o resultado do teste para o vírus Ébola e a sua utilização restrita como terapêutica experimental para doentes com confirmação de infeção pelo vírus.

4- Congelação, Armazenamento, transporte e utilização

Considerando que a utilização destas unidades não é para correção de deficits de fatores da coagulação, a congelação e armazenamento não necessitam de ser tão estritas.

Estas unidades de plasma convalescente devem ser armazenadas em Arcas designadas para este efeito, separadas de outras unidades de plasma.

Se possível a temperatura de armazenamento deve ser $\leq -25^{\circ}\text{C}$, de modo a permitir aumentar o período de validade.

O transporte deverá ser assegurado a temperaturas não excedendo os -18°C .

Após a descongelação as unidades devem ser mantidas entre 2 a 6°C .

O manuseamento e transporte destas unidades deve seguir os requisitos aplicáveis a produtos biológicos.

5- Rastreabilidade

A rastreabilidade deve ser sempre assegurada tal como descrito no Decreto-Lei 267/2007 de 24 de Julho.

6-Considerações sobre a utilização terapêutica

Esta terapêutica deve ser considerada no âmbito experimental, realizada unicamente nos Hospitais de referência, sob indicação do médico prescriptor/ equipa médica com essa responsabilidade.

Deve ser obtido, se possível, consentimento informado do doente ou seu representante legal.

Deve ser usado um formulário próprio para o efeito (a desenvolver) para registo dos dados dos dadores e doentes, para monitorização da eficácia e segurança terapêutica. As reações adversas em dadores e doentes devem ser registadas nesta base de dados, para além de reportadas ao Sistema Português de Hemovigilância.

O Conselho Diretivo do IPST IP



Prof. Doutor Hélder Trindade
Presidente



Dra Gracinda Sousa
Vogal