

Resultados de um estudo aberto, prospectivo, controlado, comparativo de uma nova infecção de Corona Vírus (Covid 19): Bromexina e Espironolactona para tratamento de infecções de corona vírus requerendo hospitalização.

Objetivo: Para avaliar a eficácia e segurança da combinação de bromexina em uma dose de 8 mg 4 vezes ao dia e espironolactona 50 mg diariamente nos estágios iniciais do Corona.

Material e métodos: um total de 103 pacientes (33 no grupo de tratamento com bromaxina e espironolactona e 70 no grupo de controle) participaram em um aberto, prospectivo comparativo estudo. Todos os pacientes confirmaram infecção com 2019 coronaarivius (COVID 19) baseado em uma positiva cadeia de reação polimerase (PCR) para SARS-CoV-2 RNA e/ou típica pneumonia viral em uma multiaspiral tomografia computada. A severidade do pulmão machucado foi limitada a estágios I-II, proteína reação-C (C-reactive protein) (CRP) os níveis não deveriam exceder 60mg/dL e SO₂ no ar era dentro de 92-98%. A duração do tratamento foi de 10 dias.

Resultados: Redução de resultados da escala SHOX-COVID, onde incluía, além do status clínico de avaliação, dinâmica do nível de CRP (proteína reação-C) (marcador inflamatório), D-dímero (marcador de trombose) e grau de dano no pulmão na tomografia computadorizada foi estatisticamente significativa nos dois grupos e nenhuma diferença foi encontrada entre eles. Análise para o grupo no todo revelou uma estatística significativa de redução na hospitalização o tempo de 10.4 foi reduzido para 9 dias (por 1.5 dia, p=0.033) e tempo de febre de 6.5 foi reduzido para 3.9 dias (por 2.5 dias, p<0.001). Dado o balanço incompleto de grupos, a principal análise incluía 66 pacientes igualados por propensão do placar. Quando comparado os grupos de pacientes igualados, normalização de temperatura no grupo da bromexina/espironolactona ocorreu 2 dias mais rápido do que o grupo de controle (p=0.008), eliminação viral no décimo dia foi visto em todos os pacientes, enquanto no grupo de controle 23.3% continuaram a ter carga viral (p=0.007). O número de pacientes com PCR-positivo SARS-CoV-2 vírus no décimo dia ou prolongado (≥ 10 dias) de hospitalização foi 20/21 (95.2%) no grupo de controle e 14/24 (58.3%) no grupo da bromexina/espironolactona, p=0.012, as chances de ser PCR-positivo ou hospitalizado por ≥ 10 dias foi 0.07 (95% CI: 0.008-0.61: p=0.016) para tratamento bromexina e espironolactona comparada aos controles. Nenhum efeito colateral foi reportado no grupo de estudo.

Conclusão: A combinação de bromexina com espironolactona representa uma eficaz e segura rota de tratamento para a infecção do novo coronavírus, alcançando uma mais rápida normalização da condição clínica, 1.5 vezes mais rápida redução na febre e redução na combinação do índice da carga viral ou estender estadia hospitalar (≥ 10 dias).

A segunda onda da pandemia do novo coronavírus no outono de 2020 chama para a procura do modo mais eficaz de tratamento dos diferentes estágios da corona. Durante o início e manifestação do vírus da pneumonia, o principal objetivo é prevenir sua progressão. Na vista de uma infecção viral cedo, tem uma razoável expectativa para efetiva e segura estratégia para reduzir a carga viral. Entretanto, nenhum medicamento específico que bloqueia a replicação do SARS-CoV-2 beta-coronavírus que existe hoje. Medicamentos que reduzem a replicação do vírus imunodeficiência humana (lopinavir/ritonavir), Ebola febre hemorrágica filovírus (remdesivir) e vírus da influenza (favipiravir) tem tentado diminuir a progressão do COVID-19.

Agora está claro que lopinavir/ritonavir não é eficaz (1,2). Remdesivir tem mostrado resultados variados nos testes controlados, abrangendo de aceleração dos sintomas controlados por 4 [3] dias a neutralidade [4]. Em adição, há um risco aumentado de complicações renais com esta droga

(5,6). O resultado inteiro dos estudos com favipiravir não foram ainda publicados. No começo de julho, Japão repostou a ineficácia deste tratamento. Entretanto, uma notícia liberada seguindo o teste japonês reportou uma redução no tempo da conversão negativa do detectável SARS-CoV-2 RNA viral na análise do PCR e alívio de sintomas por 2.8 dias comparado ao controle [7]. Não ha resultados publicados do teste clínico na Federação Russa ainda, exceto dados da declaração Russa Investimento de Fundo Direto (Russian Direct Investment Fund) sobre uma dupla redução na detecção do vírus depois de 5 dias de tratamento [8]. Entretanto, favipiravir já está incluído no último (nono) versão do temporário guia do ministério da saúde da Federação Russa “Prevenção, diagnostico e tratamento da infecção do novo coronavírus (COVID-19)” de 26.10.2020. Eles também recomendam para o tratamento de pacientes de ambulatório [9]. Do ponto de vista de evidência baseada na medicina, uma abordagem dessas aparenta ser otimista. Ainda mais, virtualmente qualquer droga antiviral tem reações adversas e seus usos requerem monitoramento com cuidado. Entretanto, em todo caso, drogas antivirais podem ser de benefício máximo somente nos dias iniciais da doença e seu uso como medicamento de paciente de ambulatório é logico.

Neste contexto, o uso de drogas seguras, acessíveis e baratas são capazes de inibir a penetração das SARS-CoV-2 nas células, especialmente epitelial alveolar, é de grande interesse. Muitos estudos têm mostrado que proteína viral S-protein (que é similar à corona) liga-se a enzima conversora da angiotensina 2 (ACE-2) de pneumócito e sofre clivagem em S1 e S2 subunidade proteica com a assistência de uma ligação da membrana serina protease. Este resultado é um peptídeo híbrido (i.e., peptídeo com ambos viral e características hospedeiras), oque permite o vírus entrar na célula através de endocitose. O S1 subunidade proteica média vírion vincular ao receptor nas superfície das células do hospedeiro e localizado por outra subunidade proteica, S2 C-terminal. O S2 subunidade proteica média a subsequente fusão entre vírus e membrana da célula hospedeira facilitando a penetração na célula hospedeira [10]. Baseado neste mecanismo, bloqueio da proteína transmembranar serina protease 2 (TMPRSS2) E ACE-2 pode desacelerar a progressão viral e provado ser eficiente TMPRSS2 bloqueador [11]. Em adição as propriedades básicas que definem a indicação para o seu uso no tratamento do trato respiratório de infecções e pneumonia, os efeitos antivirais da bromexina, que acumula especificamente nos brônquios e alvéolos, pode ser esperado no COVID-19 [12].

Sabemos que a atividade do TMPRSS2 é regulada por andrógenos. Assim, uma estratégia alternativa, outra além de seletiva inibição de TMPRSS2, seria para modular a expressão TMPRSS2 usando terapia direcionando receptores andrógenos. Assim, a segunda ideia envolve o uso de outra bem conhecida droga, espironolactona. Por causa do bloqueio de aldosterona esta droga tem propriedades antifibrótica e em experimento restaura as funções respiratórias por redução do dano alveolar [13]. Entretanto, na infecção do coronavírus seus efeitos anti-andrógeno adicional também é importante, oque sempre foi considerado ser a desvantagem do espironolactona. O último é especialmente importante no COVID-19 por causa que a ativação dos dois receptores e serina protease proteína transmembranar ACE-2 é diretamente relacionada aos hormônios masculinos e excessiva ativação do receptor andrógeno [14]. Isto explica mais rapidamente o desenvolvimento e progressão da doença nos homens, especialmente em severo hipogonadismo [15,16].

Combinando estas duas ideias, nós planejamos uma aberta, prospectiva, controlado teste de uma combinação de bromexina e espironolactona em pacientes com moderado a severo COVID-19 versus a terapia padrão recomendada: bromexina e espironolactona para infecção do coronavírus requerendo hospitalização (BISQUIT) [17].

Organização e características gerais do estudo

Quando o hospital universitário da universidade do estado de Moscou foi estabelecido como um hospital de doenças infecciosas, nós usamos tratamentos provisórios de protocolo padrão recomendado pelo ministério da saúde Russo e o departamento de saúde da cidade de Moscou. Não completamente satisfeito com o resultado obtido, nós planejamos a implementação de um teste chamado BISQUIT. Nós publicamos uma discussão detalhada do conceito e protocolo deste estudo anteriormente (17). Ambas as drogas usadas têm aprovações para o uso na Federação Russa e indicação para o uso de em infecções no trato respiratório (bromexina) e como um agente anti-fibrótico (espironolactona). O protocolo foi aprovado em 12 de maio de 2020 na reunião do LEC da Universidade do estado de Moscou. Até mesmo se nossas suposições sobre desacelerar o curso da infecção do vírus SARS-CoV-2 acabasse sendo falso, em qualquer caso, administração destas drogas não poderiam piorar o curso da doença. Estes contrastes com o uso, por exemplo, Hidroxicloroquina, azitromicina, lopinavir/ritonavir, que tem uma variedade de efeitos adversos (incluindo cardíaco).

Inicialmente, nós planejamos um teste aberto, prospectivo, aleatório, controlado de combinações de bromexina (8mg x 4 vezes ao dia) e espironolactona (25-50 mg/dia) por 10 dias nos pacientes com COVID-19 moderado versus terapia padrão recomendada [18]. Entretanto, a natureza do trabalho durante a pandemia, o desejo de melhorar a condição de pacientes potencialmente perigosos o quanto possível, e rápida convicção de clínicos em que o regime foi eficiente significa que somente 23 pacientes foram incluídos no regime aleatório. Em adição, alguns pacientes foram prescritos bromexina abertamente antes da admissão. Pacientes foram subsequentemente incluídos sem aleatoriedade. Quando chegou o tempo da mudança do COVID-19, 33 pacientes foram admitidos na combinação de bromexina e espironolactona. Nós conseguimos incluir 70 pacientes no grupo de controle até este tempo. Assim, o total de 103 pacientes foram tratados pelo programa.

O critério para inclusão no estudo foi uma confirmação de infecção do novo coronavírus (PCR RNA- positivo SARS-CoV-2: 23 de 66 (34,8%) no grupo de controle e 13 de 32 no grupo de tratamento ativo, e o resto teve a atípica imagem da pneumonia viral no MSCT). A severidade do pulmão machucado foi limitada de acordo com o raio X de tomografia computada (CT) de grau I-II de severidade (CT1 e CT2, de acordo com o guia provisório do ministério da saúde da Federação Russa de 6-9 versões), nível CPB não deve exceder 60mg/dl e saturação de oxigênio no ar – entre 92-98%.

O primeiro ponto final da linha base foi a escala original SHOX-COVID, primeiramente usada no estudo STUPNIK (10). Esta escala, incluindo avaliação de severidade, critério de inflamação (CRP), risco de trombose (dímer-D) e a severidade de complicação no pulmão no CT escaneamento provou ser excelente e foi usado neste estudo.

Em adição ao placar SHOX COVID, a objetivo final de análise foi analisar o número de dias para a normalização de temperatura (<37°C), número de dias de hospitalização e 3 componentes da escala SHOX COVID: dinâmicas do nível CRP, dímer-D, porcentagens de dano no pulmão no scanner CT. Como uma pesquisa adicional de objetivo final, a eliminação do vírus no final do tratamento foi avaliada (negativo PCR para o RNA do vírus SARS-CoV-2).

Material e métodos

Característica de todos os 103 pacientes incluídos no estudo (33 do grupo de tratamento e 70 do grupo de controle) são mostrados na tabela 1a (materiais adicionais o artigo no website do artigo).

Levando em consideração o fato de que os grupos iniciais não foram balanceados em alguns aspectos, nós conduzimos uma análise adicional para eliminar diferenças nos grupos comparados (placar de propensão de correspondência). Os resultados de grupos de comparação depois desta análise são demonstrados na tabela 1.

Como pode ser visto da tabela 1, os grupos foram balanceados. A idade média foi de 53 anos (25 a 89) com igual representação de masculino e feminino. A maioria dos pacientes tiveram febre, diminuição de saturação de oxigênio, uma paciente em cada grupo precisou de suporte de oxigênio, pacientes tiveram evidente falta de ar. Nível de CRP foi 3 vezes maior do que o normal com leituras coagulantes normais inicialmente (dímer-D). A porcentagem do envolvimento pulmonar, na maioria, correspondeu a primeira (média) grau de envolvimento pulmonar em pneumonias COPID (CT1). Pacientes tiveram um risco moderado (escala NEWS-2) e risco acumulativo (escala SHOX-COVID) de moderada severidade.

Uma análise da terapia mostrou que 1/3 dos pacientes no grupo de controle foram abertamente prescritos bromexina, com terapia sintomática, que pode talvez ter misturado as diferenças entre os grupos. Um em cinco pacientes no grupo de controle recebeu hidroxiquina. Não teve nenhum significativo diferença na prescrição de terapia antibacterial, anticoagulantes e drogas anti-inflamatórias (cloroquina, glicocorticoides) entre grupos.

Teste da química do sangue (CPR, creatina, ureia, glicose) foram feitos em um automático bioquímico analisador AU480 Beckman Coulter, Alemanha; contagem de sangue completa (5 diferenças) no analisador hematológico XN 2000 por Sysmex Corporation, Japão; teste de hemóstase (fibrinogênio, dímer-D) no analisador de hemóstase STA-Compact Diagnostica Stago SAS, França.

Tomografia computada dos pulmões e órgãos do tórax foram feitos em Somatom Scope computador 32-row tomógrafo produzido por Siemens (Alemanha). O teste foi feito com 1mm de espessura. O protocolo padrão de CT com a atual voltagem no tubo de 120 kV e automática modulação do tubo atualmente no alcance de 200-400 mA foi usado no primeiro CT; nós usamos uma dose baixa de CT protocolo com parâmetros reduzidos do tubo atual (100 ou 110 kV) e automática modulação no tubo atual no alcance de 40-120 mA foi usado no CT repetido. No protocolo padrão a radiação média de exposição foi 3.9 ± 0.4 mSv, numa dose baixa -0.9 ± 0.2 mSv. A investigação do CT foi feita em pacientes chegados e liberados; durante hospitalização eles foram repetidos se clinicamente necessário, mas não menos frequente do que 5 dias. Todas as imagens obtidas foram guardadas no formato DICOM na Network de informação de radiologia (PCAS/RIS) Universidade do Estado de Moscou. Syngo.via (Siemens) estações de trabalho foram usadas para processar e analisar CT. Escala semiquantitativa de avaliação de infiltração e zonas de consolidação de pulmão volume recomendado por guias provisórios por medicina preventiva foi usado para processar e descrever dados de CT, diagnóstico e tratamento de infecção do novo coronavírus COVID-19 do ministério da saúde da Federação Russa de 6-9 versões (CT1-CT4), e também programas de análise quantitativa de mudanças de infiltração pulmonares no KO-VID pneumonias "Multivox" (desenvolvedor – Gammamed company, Moscou) e "Botkin. AI" (desenvolvedor- a companhia "Intellogic", Moscou).

Para objetivar a severidade da condição clínica e adequadamente acessar os efeitos da terapia nós usamos duas escalas. Primeiramente, houve uma severa síndrome de angústia respiratória escala NEWS-2 [19] isso foi atualizado por pacientes com COVID-19 [20]. Em adição, nós usamos o original coronavírus avaliação clínica escala (SHOX -COVID) publicado anteriormente e descrita acima [10].

Processamento estatístico dos resultados

A normalidade da distribuição foi acessada usando o teste Shapiro-Wilk. Dados quantitativos são descritos como médio e intervalo interquartil no caso de distribuição não paramétrica e como um valor e padrão no caso de uma distribuição normal. Comparação de características quantitativas entre grupos foi feita usando o teste Mann-Whitney para distribuição não-paramétrica e testes de estudantes para uma distribuição normal.

Dados qualitativos estão presentes com valores absolutos e relativos. Significância de diferenças entre grupos de acordo com características qualitativas foi estimado baseado em teste χ^2 e teste Fisher's de dois lados exato.

Para comparação de parâmetros de dinâmica dentro de cada grupo de teste Wilcoxon foi usado uma distribuição não-paramétrica e o teste de estudantes para amostras dependentes em uma distribuição normal.

Para propensão o método correspondente foi usado. Seleção foi feita usando o seguinte parâmetro inicial: CRP e nível dímer-D, encenação Ct, temperatura, placar SHOX-COVID.

Nós tomamos o nível de significância crítica numa hipótese estatística sendo 0.05. Análise estatística foi feita usando software R-studio com a programação de linguagem R.

Resultados

A análise para o grupo todo mostrou estatisticamente uma redução da hospitalização termos de 10,4 para 9,0 dias (por 1,5 dias $p=0,033$) e febre persistente de 6,5 para 3,9 dias (por 2,6 dias $p=0,001$), mostrou na figura 1.

VER FIGURA 1 PÁGINA 5 E 6

Separado da normalização mais rápida de temperatura, subjetivamente, pacientes no grupo principal notou-se uma significativa redução nas tosse, dispneia e dor torácica pelo terceiro dia.

A análise principal da eficácia e segurança da terapia foi feita no grupo de pacientes depois da correspondência (placar de propensão de correspondência).

Figura 2 mostra dinâmica do placar SHOX-COVID nos dois grupos por tratamento de 10 dias (ponto final primário do estudo). Estatisticamente significativo melhoramento do índice foi notado nos dois grupos de pacientes, mas não teve diferenças entre os grupos.

VER FIGURA 2 PÁGINA 7

A dinâmica do indicador principal caracteriza a severidade dos pacientes com COVID-19, incluindo aqueles incluídos no placar SHOX, estão na tabela 2.

VER FIGURA PÁGINA 7

Como demonstrado na tabela 2, pelo décimo dia teve estatisticamente um melhoramento no estado crítico dos dois grupos (frequência cardíaca, saturação de oxigênio sanguíneo, e placar NEWS-2), nível CRP normalizado, contagem de linfócitos aumentada. Não houve nenhum aumento no nível dímer-D durante terapia dos anticoagulantes, o que pode ser atribuída ao uso de terapia anticoagulantes em todos os pacientes. A possibilidade da progressão da doença e aumento da área lesionada no pulmão no CT foi completamente bloqueada. Dois índices básicos de inflamação autoimune (neutrofílica, índice linfócito e linfócito/relação CRP) melhorou significativamente em

dois grupos. Quantitativo aumento do último índice no grupo de tratamento de bromexina e espironolactona foi mais significativo nos que no grupo de controle (+367 vs +252), mas as diferenças não alcançaram significância estatística.

Figura 3 mostra a dinâmica principal segundo ponto do estudo: dias para normalização da temperatura e dias de hospitalização. A figura mostra que a normalização da temperatura durante o tratamento com bromexina e espironolactona ocorreu pelo quarto dia, que é 2 dias ou 1.5 vezes mais rápido do que no controle, e a diferença é estatisticamente significativa. O resultado levantou uma pergunta na apropriação da escolha do único ponto final temporário – 10 dias de tratamento, com diferença essencial entre grupos foi observado mais cedo e poderia ser nivelado pelo décimo dia. Isto é sabido por outros estudos [21,14].

VER FIGURA 3 PÁGINA 8

Assim, nós fizemos testes adicionais, incluindo detecção do vírus por PCR (dados de linha base foi disponível em 62 de 66 pacientes, e por final em 30 pacientes, assim como alguns deles foi descarregado antes do décimo dia).

Como demonstrado na figura 4, eliminação viral pelo décimo dia no grupo de tratamento com bromexina e espironolactona foi detectado em todos os pacientes, enquanto no grupo de controle 23.3% dos pacientes continuou tendo uma carga viral (n=30). A diferença não alcançou significância estatística, mas teve uma clara tendência em favor a usar a combinação de bromexina e espironolactona ($p=0.077$). O número de pacientes que teve uma positiva PCR para vírus SARS-CoV-2 no décimo dia de hospitalização ou hospitalização mais longa (>10 dias) foi 20/21 (95.2%) no grupo, mas somente 14/24 (58.3%) no grupo de tratamento de bromexina e espironolactona. As diferenças foram estatisticamente significantes ($p=0.012$).

VER FIGURA 4 PÁGINA 8

Em uma análise de teste PCR antes da alta, 3 (15.8%) pacientes no grupo de controle e 0 (0%) no grupo de combinação teve um PCR positivo para vírus SARS-CoV-2 antes da alta, (n=41, $p=0.097$).

O tempo de início de tratamento com a combinação de bromexina e espironolactona foi também de interesse. Do grupo de tratamento 23 pacientes começaram tratamento no primeiro dia de admissão, e os que restaram foram na média 10 pacientes 3.5 [2.0;5.0] dias ou 2.5 dias depois.

VER FIGURA PÁGINA 9

Significando placar SHOX-COVID no começo do tratamento do primeiro dia de admissão foi 3.13 pontos versus 4.90 ($p=0.012$) no último começo de terapia, saturação de oxigênio foi 98% e 95% ($p=0.032$), dispneia foi 18.7 e 20.4 movimentos respiratórios por minuto ($p=0.047$), respectivamente. Valor de CPR foi elevado 4 vezes em pacientes de início atrasados de 9.75 para 39.8 mg/dl ($p<0.001$) e linfócitos/relação CPR diminui de 148 para 35.8 ($p<0.001$), indicando séria piora de inflamação sistêmica. Valor dímer-D em atraso no início da terapia com bromexina e espironolactona, porem ficando com alcance normal, também foi significativamente maior do que no grupo de comparação ($p=0.048$). O significativo machucado do pulmão CT também foi alto em um tardio começo de tratamento de bromexina e espironolactona, 10.7% versus 5.9%, mas a diferença não foi estatisticamente significativa. E além, significante porem diferenças estatisticamente significantes foram vistas no nível de potássio de plasma: 4.20 mmol/l no começo do tratamento do primeiro dia e 3.51 mmol/l ($p=0.069$) no atraso do começo do tratamento (não do primeiro dia).

Tratamento foi um sucesso nos dois grupos, com uma redução significativa estatisticamente no placar SHOX COVID ($p=0.012$) no tardio começo do tratamento e as diferenças na severidade de pacientes nesta escala desaparecendo pelo décimo dia. O mesmo foi verdadeiro na manifestação clínica: não teve diferenças no HR e saturação de oxigênio no décimo dia entre os grupos.

Tempo para normalização de temperatura foi 4 [3;4] dias no grupo de tratamento cedo e 3.5 [2.25;4.75] dias no começo tardio ($p=0.786$). Entretanto, drogas não esteroide anti inflamatório foram usadas em 77.8% de casos no tratamento tardio do grupo inicial comparado a 22.7% dos casos no primeiro dia de tratamento do grupo inicial ($p=0.007$). Também teve mudanças significativas no número de dias de hospitalização. No grupo iniciado tratamento no primeiro dia, alta ocorreu depois de 8.26 dias enquanto no grupo de atraso de terapia alta ocorreu depois de 10.6 dias ($p=0.088$).

A maior diferença marcada foi na linha base de nível CRP, mas estas diferenças dramáticas quase desapareceram durante o tratamento, como a diminuição foi muito mais pronunciada no último grupo de tratamento ($p=0.003$). Isto confirma a real eficiência da combinação bromexina/espironolactona. A redução no nível CPR no começo tarde do tratamento foi 83% e esta figura foi praticamente normalizada. Em adição, outro índice de linfócito/ relação SRB aumentou estaticamente significativamente nos dois grupos, mas a diferença entre os grupos permaneceu estatisticamente significativa.

Não teve diferenças entre os grupos para outros índices no final da observação (no décimo dia). Especialmente nós devemos mencionar o estatístico significativo aumento e normalização do nível de plasma de potássio nos dois subgrupos: de 4.21 para 4.79 mmol/l no começo do tratamento do primeiro dia e do 3.50 para 4.61 mmol/l no grupo de terapia atrasada com bromexina e espironolactona.

Durante o período de tratamento, nenhum sério evento adverso foi registrado no grupo de bromexina e espironolactona, enquanto no grupo de controle foi registrado em 4.3% dos casos.

Discussão

Na presente terapia anti-inflamatória com glicocorticoides é o único método de tratamento de pacientes com COVID -19 na desenvolvida pneumonia bilateral capaz de influenciar positivamente o curso da doença e prognóstico de pacientes [10,13,15,22]. Entretanto, tentativas de prevenir a progressão do surgimento da infecção do novo coronavírus em um estágio inicial está em andamento. Infelizmente, as esperanças para a hidroxicloroquina e lopinavir/ritonavir droga antiviral não específica de acordo com os resultados de prospero aleatório estudo (RCT) RECUPERAÇÃO (RECOVERY) não se tornou real [2,16,23]. Não somente eles falharam em diminuir o curso da doença e prevenir mortalidade, mas também causou series reação adversas. Outra promissora droga antiviral, remdesivir, apesar de todas as esperanças, também não ha nenhuma evidência convincente de eficácia no COVID-19. Os resultados do maior (405 hospitais em 30 países, 11266 pacientes, 1 253mortes) RCT SOLIDARIEDADE (SOLIDARITY), conduziu sobre QUEM (WHO) auspícios, foi recentemente publicado, reportou que redemsivir é ineficaz e risco relativo de morte é de 0.95 (0.81-1.11, $p=0.50$; 301/2743 no grupo remdesivir vs. 303/2708 nos controles); como é hidroxicloroquina: risco relativo de morte é 1.19 (0.89-1.59, $p=0.23$; 104/947 no grupo hidroxicloroquina vs. 84/906 nos controles); lopinavir/ritonavir: risco relativo de morte é 1.00 (0.79-1.25, $p=0.97$; 148/1399 no grupo lopinavir/ritonavir vs. 146/1,372 nos controles) e interferon-B1a: risco relativo de morte é 1.16 (0.96-1.39, $p=0.11$; 243/2050 no grupo interferon vs. 216/2050 controles) [24,17]. Não ha resultados conclusivos positivos de testes controlados usando

favipiravir no tratamento de surgimento de infecção do novo coronavírus até hoje. No primeiro estudo na China, favipiravir melhorou condicionamento clínico mais significativamente pelo sétimo dia de tratamento comparado ao arbidol ($p=0.02$). A redução da duração de hipertermia faz somente 1.7 dias e tosse – 1.75 dias sem estatisticamente significante diferenças no número de pacientes que precisaram de suporte de oxigênio e transferência para UTI e ventilação artificial [25,18]. Além, 13.8% dos pacientes usando favipiravir tiveram serias reações adversas, particularmente aumento do nível de ácido úrico. Em um segundo estudo (em 35 pacientes), teve uma mais rápida eliminação do vírus comparado ao lopinavir/ritonavir, com uma média de 11 a 4 dias com 11.4% de reações adversas [26,19].

Entretanto, uma notícia liberada de um estudo controlado em 156 pacientes no Japão sugeriu que a fase aguda da doença poderia ser reduzida por 2.8 dias [7,32]. (www.pharmaceutical-technology.com/news/fujifilm-avigan-covid-data/#:~:text=Japan's%20Fujifilm%20Toyama%20Chemical%20plans,in%20Japan%20to%20treat%20influenza).

Em qualquer caso, com qualquer medicamento antiviral, é somente tão eficaz quanto mais cedo administrado [27,20]. Diferente influenza de temporada, no caso de COVID-19 replicação viral normalmente precede o surgimento de sintomas e terapia pode atrasar.

Assim, este estudo foi dedicado ao uso de drogas capazes de bloquear (ou desacelerar) a entrada do vírus SARS-CoV-2 nas células reduzir a extensão e velocidade da sua replicação. Deveria ser mencionado de uma vez que praticamente todos os pacientes dos dois grupos foram tratados com heparina de baixa carga molecular. O principal princípio foi a pesquisa de preparação disponível, seguro e expressamente recomendado para tratamento de infecção de sistema respiratório, pneumonia e fibrose pulmonar. Sintomático uso de bromexina, um conhecido antitussígeno e agente de mucosa para pneumonia, inequívoco. Suas propriedades adicionais associadas com bloqueio de TMRPSS-2, responsável pelo vírus SARS-CoV-2 e sua entrada nas células alveolares epiteliais, foi revelado alguns anos atrás. [28,21]. Entretanto, novos estudos experimentais confirmaram a habilidade de bromexina para bloquear a atividade de maior receptor ACE-2 [29,22]. Além disso, recentemente completado estudo controlado com bromexina em 78 pacientes mostrou estatisticamente significativa diminuição de pacientes transferidos para unidade de cuidado intensivo (UTI) (2/39 vs. 11/39, $p=0.006$), necessário de PCI (1/39 vs 9/39, $p=0.007$) e mortalidade (0 vs 5, $p=0.027$) [30,23].

Semelhantemente, espirolactona, como bem conhecida disponível droga anti fibrótica com mínimo de efeitos colaterais quando usada em doses menores, demonstrou a habilidade de reduzir o progresso de tecido pulmonar machucado em experimental e medicação associada a alveolite [13,31,9,39] (<http://ijrr.com/article-1-2461-en.html>).

Além disso, 37% de pacientes com COVID-19 tem hipocalcemia (3-3.5 mmol/l) e outro 18% tem severa hipocalcemia (<3.0 mmol/l) que é associado com severidade do processo inflamatório e prognóstico [32,24]. É sugerido que excessiva ativação do sistema renina – angiotensina como uma reação contra regulação em resposta ao receptor ACE-2 bloqueio é realizado por hipocalcemia associado com fatores inflamatórios. Espironolactona tem marcado anti aldosterona e salvamento de efeito de potássio, até tendo overdose em alguns casos (33,25).

Ativação de receptor ACE-2 e TMRPSS2 é mais expressivo em homens, o que explica o curso de uma mais severa infecção do novo coronavírus neles [16,11]. Alto nível de receptor ADAM-17 responsável por receptor ACE-2 despatcho são vistos em testes e próstata, e diminuído com idade associada com diminuição de síntese de testosterona [34,40] (<https://www.proteinatlas.org>

/ENSG00000151694-ADAM17/tissue). Separado de estimular expressão do receptor ACE-2, os hormônios masculinos testosterona e di-hidrotestosterona ativa receptores andrógenos que são responsáveis por aumentar a expressão TMPRSS2, requerendo para SARS-CoV-2 endocitose e sua entrada nas células [35,26]. Estudos na Espanha sugeriram uma mais rápida e mais agressivo curso da infecção do novo coronavírus nos homens com maior nível de testosterona (calvície, excesso de cabelo facial e corporal, acne) e uma negativa prognose em pacientes desta categoria [15,10]. É um fato bem conhecido que receptores andrógenos são localizados no tecido pulmonar, o que é parcialmente responsável por alta incidência de câncer pulmonar em homens [36,27]. Não é surpreendente que presença de câncer em homens significativamente aumenta o risco de PCR positivo para vírus SARS-CoV-2 em 1.79 vez ($p < 0.0001$) e taxa de mortalidade do COVID-19 em câncer de próstata aumenta mais que 2 vezes [37,28]. Entretanto, a chance de desenvolver COVID-19, incluindo uma severa forma da doença, diminuiu 4.05 ($p < 0.0001$) entre pacientes recebendo terapia de depravação anti hormonal, o que inibiu a síntese de hormônio sexual.

Em adição a o bloqueio do receptor mineralocorticoide, efeitos da espironolactona receptores andrógenos (38,29). Por causa do adicional anti andrógeno efeito reduzindo nível de testosterona, esta droga causa ginecomastia (crescimento da mama no homem), oque é considerado um efeito colateral no tratamento de pacientes cardíacos (39,30). Entretanto, no COVID-19, espironolactona, por redução dos efeitos da testosterona e di-hidrotestosterona, pode simultaneamente bloquear dois componentes chave do SARS-CoV-2 de entrar nas células: ambos receptor ACE-2 e TMPRSS2 protease auxiliar [40,41,31,41] (Cadegiani F et al., www.researchgate.net/publication/341103985).

O resultado do estudo BISCTIV confirmou completamente nossa hipótese. Tratamento com a combinação de bromexina e espironolactona significativamente reduz o tempo de normalização da febre por 2.6 dias nos sujeitos, e por um fator de 2 dias ou 1.5 nos pacientes depois alinhamento dos grupos ($p < 0.0001$). Este foi acompanhado por um rápido (pelo quarto dia) melhoramento na apresentação clínica na forma de menos tosse, peso e aperto no peito e nenhuma reação adversa.

A complexidade em lidar com pacientes de COVID-19 com um curso imprevisível e rápido, colocando um fardo extraordinário no time de cuidado da saúde, demanda que simples protocolos sejam procurados. Assim, nós marcamos somente 2 pontos no protocolo BISQUIT: um começo e final 10 dias de tratamento. Em vista, é claro que um adicional estudo interino (no quarto-quinto dia) talvez tenha revelado uma precoce e maior vantagem da terapia com bromexina e espironolactona sobre cuidado padrão nos pacientes de COVID-19. Outros investigadores também fizeram isso [21,14]. Mas sob as condições do nosso protocolo, nós não encontramos nenhum efeito adverso de tratamento no grupo de bromexina e espironolactona, comparado com 4.33% no grupo de controle. Em adição, tal terapia alivia equipe por reduzir o número de eletrocardiografico QT estudo de intervalo, oque é comum em hidroxicloroquina, azitromicina e lopinavir/ritonavir. Pacientes que receberam bromexina e espironolactona receberam alta do hospital significativamente mais rápido (por 1.5 dias, $p = 0.033$) al todos os 103 pacientes incluídos no estudo. Eliminação do vírus foi detectada em 100% dos pacientes no grupo de tratamento ativo, onde no grupo de controle, foi detectado em 22.3% dos pacientes ($p = 0.077$), e estatisticamente significante poucos pacientes tiveram PCR positivo ou alta depois do décimo dia ($p = 0.012$). É notável que no grupo de controle quase todos os pacientes (95.2%) foram PCR positivo e/ou ficaram no hospital por mais de 10 dias, enquanto tratamento com bromexina e espironolactona reduziu o número de tais pacientes em quase metade (58.3%). As chances de relação de ter PCR positivo ou ser hospitalizado por >10 dias foi 0.07 (95% CI: 0.008-0.61: $p = 0.016$) com tratamento bromexina e espironolactona comparado com controles, porém 45 de 66 pacientes foram analisados. Adicionalmente, nós fomos tranquilizados pelo fato de outro estudo

com bromexina terminou com claramente resultados positivos, como nós discutimos anteriormente [30,23].

É o número de dias antes da normalização de temperatura, a estimativa de recuperação de doença aguda e o grau de eliminação do vírus que são usados como pontos finais na maioria dos estudos no tratamento de início de infecção do novo coronavírus, especialmente nos estágios iniciais da progressão da doença. Nós tentamos usar com um ponto final primário o combinador indicador – escala SHOX COVID placar – proposto por nós no estudo de tratamento SPUTNICK de pacientes severos com COVID-19 com glicocorticoides [10,13]. Esta escala, incluindo placar clínico severo, placar de inflamação (CRP), risco de trombose (dímer-D) e a severidade de machucado no pulmão por escâner CT, providenciou excelente evidencia da eficácia da terapia de hormônio. Na presente investigação placar SHOX-COVID teve uma próxima ligação com ambos os números de dias que os pacientes estavam na clínica e com o número de dias com febre, que permite estimar positivamente a significância e adequação da ferramenta.

No estudo presente, a dinâmica do placar SCHOX-COVID também refletiu um significativo melhoramento nos dois grupos de pacientes. Entretanto, não foi suficiente sensível para detectar diferenças na dinâmica dos dois grupos de pacientes no estágio inicial do COVID-19, particularmente em somente dois predeterminados pontos de estudo. Entretanto, até na ausência na estatística significância diferenças nos parâmetros de estudo, nós declarar a ausência do risco de eventos adversos e suficientemente alta eficácia da terapia com bromexina e espironolactona em pacientes com início de infecção de novo coronavírus.

O segundo “horizonte” deste estudo foi uma comparativa análise da eficácia de tratamento com combinação do primeiro dia de admissão ou com atraso de somente 2.5 dias.

Entretanto, importantemente, bromexina com espironolactona não foi somente eficaz, mas também mais eficaz em pacientes com sintomas mais severos que forma tratados mais tarde. Pelo final do período de observação (10 dias) os pacientes que começaram o tratamento do primeiro dia e não do primeiro dia forma iguais de acordo com a maioria dos parâmetros. O nível de CRP deles, o número de placar SHOX-COVID e nível de plasma de potássio foram diminuídos estatisticamente mais significantes. Embora os indicadores mais sensíveis de linfócitos/relação RSB continuou maior no grupo de pacientes com atraso de início de terapia. Este fato sublinha a utilidade de terapia precoce, mas não cancela efeitos positivos de bromexina/espironolactona mesmo no tardio começo de terapia, diferente de drogas antivirais.

Conclusão

Desta forma, a combinação de bromexina com espironolactona é uma efetiva e segura forma de tratar a infecção do novo coronavírus, alcançando uma mais rápida normalização da condição clínica, uma e meia vezes mais rápida normalização de temperatura, e uma redução na combinação do índice de carga viral ou duração de estadia no hospital (>10 dias), oque pode ser interpretado como um atraso na progressão da doença.

Limitação do estudo

Limitações do nosso estudo inclui falta de boa aleatoriedade, incompleto dado de PCR por 10 dias de tratamento e tratamento aberto com bromexina em alguns pacientes no grupo de controle.

Financiamento

Este trabalho foi feito dentro da atribuição do estado de Lomonosov Moscou Universidade do Estado e foi apoiado por RFBR bolsa 20-04-60487.