

JORNAL DE PRÉ-PROVA

Concentração de zinco baixa no sangue em pacientes com pobres resultados clínicos durante infecção do SARS-CoV-2: existe uma necessidade de suplementar com zinco pacientes com COVID-19?

Grégory Dubourg, Jean-Christophe Lagier, Philippe Brouqui, Jean-Paul Casalta, Véronique Jacomo, Bernard La Scola, Jean-Marc Rolain, Didier Raoult

PII: S1684-1182(21)00026-8

DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jmii.2021.01.012>

Reference: JMII 1370

Apareceu em: Jornal de microbiologia, Imunologia e infecção

Recebido em: 4 de setembro 2020

Revisado em: 27 janeiro de 2021

Aceitado em: 31 janeiro de 2021

Por favor cite este artigo como: Dubourg G, Lagier J-C, Brouqui P, Casalta J-P, Jacomo V, La Scola B, Rolain J-M, Raoult D, concentração de zinco baixa no sangue em pacientes com pobres resultados clínicos durante infecção de SARS-CoV-2: existe uma necessidade de suplementar com zinco pacientes com COVID-19?, Jornal de microbiologia, Imunologia e Infecção, <https://doi.org/10.1016/j.jmii.2021.01.012>.

Este é um arquivo PDF de um artigo que tem submetido melhorias depois de sua aceitação, assim como uma adição a capa e metadados, e formando para leitura, mas ainda não é a versão definitiva. Esta versão irá passar por uma adicional edição, organização e revisão antes de ser publicado na sua forma final, mas nós estamos disponibilizando esta versão para dar uma antecipada visibilidade do artigo. Por favor note que durante o processo de produção, erros podem ser descobertos o que pode afetar o contexto, e todos as isenções legais que se aplicam e pertencem a este jornal.

Concentração de zinco baixa no sangue em pacientes com pobres resultados clínicos durante infecção do SARS-CoV-2: existe uma necessidade de suplementar com zinco pacientes com COVID-19?

Abstrato

Entre 275 pacientes com COVID-19, nós encontramos que médio nível de zinco no sangue foi significativamente baixo em pacientes com pobres resultados clínicos (N=75) em comparação com pacientes com bons resultados clínicos (N=200) (840 μ g/L versus 970 μ g/L; $p < 0.0001$), sugerindo que suplementação de zinco pode ser útil para pacientes com severo COVID-19.

Introdução

Na situação atual da pandemia COVID-19, reaproveitamento de droga pode ser a melhor opção através do desenvolvimento de drogas inovadoras para enfrentar novas agudas doenças

infecciosas. Entre drogas existentes que estão atualmente sendo avaliadas para tratar infecção COVID-19, hidroxicloroquina (HCQ) em combinação com azitromicina (AZ) tem mostrado ser eficiente e sinérgico ambos em vitro¹ e in vivo². Usando esta combinação, nós tratamos recentemente 3,737 pacientes de COVID-19 e observamos uma menor mortalidade e melhor resultado em comparação a outros regimes no hospital público de Marseille. Em paralelo com nossos estudos, um regime empírico combinando HCQ, AZ e sulfato de zinco foi recentemente proposto para tratar pacientes de ambulatório com risco de hospitalização reduzido. Zinco é um metal essencial em um ser humano e está envolvido em um grande alcance de processos biológicos como um cofator e molécula de sinalização. Em vitro, zinco demonstrou sua ação antiviral através de inibição de Severa Aguda Síndrome Respiratória 1 (SARS-CoV-1) RNA polimerase. Além disso, zinco é bem conhecido como um essencial elemento para função imune e resistência a infecções. Deficiência de zinco é muito comum, até em países em desenvolvimento e é associado em aumentar o risco de doenças infecciosas (pneumonia, diarreia, malária). Por outro lado, suplementação de zinco é associado com uma significativa diminuição na mortalidade durante pneumonia severa. Finalmente, também foi demonstrado que derivados de cloroquina são inóforos para captação intracelular do zinco até os lisossomos. Baseado neste conhecimento e o fato de alguns de nossos pacientes da nossa série de 3,737 pacientes que tiveram um pobre resultado clínico, o propósito deste estudo foi de acessar se concentração de zinco em pacientes com COVID-19 era associado com o resultado clínico da doença.

O Estudo

Pacientes foram incluídos como parte de um trabalho anterior e análise bioquímica foi feita como parte de um cuidado padrão. Pacientes foram incluídos entre primeiro de março de 2020 a 16 de abril, com o seguinte critério de inclusão; idade >18 anos, com pelo menos um nasofaringea, espécime positivo par SARS-CoV-2 e uma amostra de sangue disponível para **medir concentração de zinco** que foi coletado seguindo o teste positivo. Administração de zinco antes durante a admissão foi um critério de exclusão. Pacientes foram anteriormente categorizados de acordo com o resultado clínico deles em dois grupos, como anteriormente descrito. Brevemente, morte ou transferência para UTI ou hospitalização por 10 dias ou mais definido pobre resultado clínico (PClinO). Outros pacientes foram classificados no grupo bom resultado clínico (GO). O grupo HCQ-AZ inclui paciente que receberam pelo menos 3 dias de HCQ-AZ. Os outros regimes incluem menor curso de HCQ-AZ, AZ sozinha, HCQ sozinha, ou nenhuma destas moléculas. A avaliação do plasmático nível de zinco foi feita por indutivamente acopladas a massa de plasma espectrometria (ICP-MS) usando a Nexion ICP MS (Perkin Elmer, Waltham, Massachusetts, USA). Nós fizemos estudante t-teste e Mann-Whitney U teste, onde aplicável, usando GraphPad Prism 7.0 (GraphPad Software, La Jolla, USA) enquanto nós fizemos o Chi-Square teste usando o OpenEpi Platform (www.openepi.com). Regressão logística foi feita usando XLStat 2016 (Addinsoft, Paris, France). Dados de pacientes foram protegidos de acordo com Regulamento de Proteção de Dados Gerais Europeia e seguindo processamento MR004 registrado sobre N^o MR 5010010520.

Um total de 275 pacientes forma incluídos (Tabela 1) com 200 (75%) que tiveram um bom resultado clínico (grupo GO), e 75 (25%) com um pobre resultado clínico (grupo PClinO) como anteriormente definido. A idade média foi 49.4 anos de idade (desvio padrão, sd, 16.2 y.o) e 64.1 anos de idade (sd, 14.58 y.o) no PClinO e o grupo GO, respectivamente (p<0.0001). O significativo nível plasmático de zinco entre os 275 pacientes foi 961.9µ g/L (sd 241.4 µ g/L). Nenhuma

diferença foi observada de em questão de gêneros. O médio nível plasmático de zinco foi significativamente baixo no grupo PClino (840 $\mu\text{g/L}$) em comparação com o grupo GO (970 $\mu\text{g/L}$) ($p < 0.0001$) (Fig. 1). Dois aberrantes (um pertencendo a cada grupo) foram excluídos usando o método ROUT ($Q=1\%$), resultando uma análise subsequente de um total de 273 pacientes para qual o nível de zinco continuou significativamente baixo no grupo PClino ($p < 0.0001$). Por causa da significativa diferença nas idades entre o grupo PClino e GO, nós aleatoriamente colocamos em pares por idade pacientes do grupo GO (significando 61.1 idade; sd, 13.9) com aqueles do grupo PClino (significando, 61.1 idade; sd, 14.1) resultando em um total de 114 pacientes (57 em cada grupo) (Tabela S1). O significativo nível plasmático de zinco foi significativamente mais baixo no grupo PClino (843.6 $\mu\text{g/mL}$, sd 198.9) do que no grupo GO (930.3 $\mu\text{g/mL}$, sd 165.6) ($p=0.013$) (Fig. 1C). nós também apontamos para investigar se as terapias poderiam afetar o nível de zinco no sangue. Dos 275 pacientes incluídos, os 224 que completaram o tratamento combinando hidroxiquina e azitromicina por pelo menos 3 dias exibiu maior, mas não significativo nível de zinco no sangue (média 955.2 $\mu\text{g/L}$) quando comparado aqueles que experienciaram outro tratamento (médio 890 $\mu\text{g/L}$) ($p=0.088$). Na análise multivariada nós descobrimos que obesidade ($p=0.01$) (Figure 1B) e idade ($p < 0.0001$) foram associados com status de zinco (Tabela S2). Somente 25 objetos tiveram deficiência de zinco *stricto sensu* (i.e, nível plasmático de zinco $< 700\mu\text{g/L}$). A proporção de pacientes com deficiência de zinco foi maior no grupo PClino (21%) quando comparado ao grupo GO (4.5%) ($p < 0.0001$). A idade significativa foi 69 anos de idade ($Sd=14.5$ idade). Nós mostramos usando ambas as análises multivariadas e univariada de deficiência de zinco esta associada com idades mais velhas ($p < 0.0001$) e obesidade ($p=0.011$) (Tabela S3). Finalmente, nós falhamos em correlacionar status de zinco com a apresentação clínica ou os sintomas gravados. Em geral, nosso estudo demonstrou que pacientes com pobre resultados clínicos, mesmo tratados pela combinação de HCQ+AZ, exibiu baixos níveis de plasma de zinco do que aqueles com bons resultados durante infecção com SARS-CoV-2. Este fenômeno não é apenas pelo fato que pacientes no grupo PClino eram mais velhos, como estes resultados foram conformados em um subgrupo análise com pacientes colocados em pares por idade (Fig. 1C) (i.e., idade significativa de 61.1 anos de idade). Entretanto, pacientes mais velhos são mais propensos a desenvolver formas mais severas da infecção SARS-CoV-2 (Tabela 1). Deficiência de zinco tem sido associada com severidade durante infecção SARS-CoV-2. Os mais velhos são mais frequentemente afetados pela deficiência de zinco, mas os pacientes diabéticos e as pessoas obesas são mais prováveis ter menor status de zinco. Neste estudo, nós identificamos somente pacientes sofrendo de deficiência de zinco *stricto sensu*, maioria pertencendo ao grupo PClino (i.e., 64%). A concentração de zinco foi acessada do K_2EDTA amostras de sangue, o que pode subestimar o nível plasmático de zinco. No nosso estudo deficiência de zinco foi significativa associada com mais velhos e obesidade. Estes dados levantou a questão sobre a suplementação de zinco em indivíduos com sobrepeso no incidente ou severidade de respiração não foi acessada. Há, entretanto, muitos estudos a respeito dos idosos. Em fato, suplementação de zinco foi mostrado reduzir significativamente a incidência de infecção em objetos mais velhos, em particular a respeito do “resfriado comum” e infecções do trato respiratório superior. Além disso, zinco aparente reduzir a duração do resfriado comum quando administrado 24 horas seguindo o resultado dos sintomas. Mais além, um alto nível de zinco associado com um risco baixo de pneumonia e uma reduzida duração da infecção. Importante, administração oral do zinco é segura como intoxicação de zinco é um evento raro. Levando em conta, estes elementos sugerem que

suplementação de zinco pode ser um empírico adjuvante terapia para COVID-19 especialmente pacientes de alto risco. Esta proposta faz sentido considerando que cloroquina é em fato um inoforo de zinco, induzindo um aumento em captação de células de zinco e desta forma uma maior concentração de zinco nos lisossomos. Esta observação tem levado alguns físicos a propor um regime combinando hidroxicloroquina, azitromicina e zinco para tratar pacientes com infecção SARS-CoV-2. Como resultado, os autores reportaram uma significativa redução de hospitalização quando comparado ao grupo não tratado, com nenhum efeito colateral cardíaco. As conclusões são, entretanto, difíceis de interpretar como as características dos pacientes e dados clínicos foram, entretanto não disponíveis para o grupo não tratado e pode afetar o resultado. Em adição, o impacto de suplementação de zinco no curso clínico permanece não claro. Entretanto, um estudo de retrospectiva mostrou recentemente que a adição de zinco a o regime de cloroquina + azitromicina é associado com uma maior taxa de pacientes com alta para ir para casa e uma menor mortalidade em pacientes que não precisaram de UTI quando comparado a cloroquina + azitromicina somente. Em vitro trabalhos estão em curso para demonstrar se a adição de zinco por melhorar a eficácia da combinação de HCQ e AZ contra vírus SARS-CoV-2. Mais estudos clínicos poderiam permitir avaliar como suplementação de zinco poderia prevenir severas formas de infecções de SARS-CoV-2 em pacientes de alto risco, em particular os indivíduos idosos e os obesos.

Financiamento

Este trabalho foi apoiado pelo governo francês sob o “Investimentos para o Futuro” programa controlado pela Agência Nacional para Pesquisa (National Agency for Research ANR), Infecção-mediterrânea 10-IAHU-03.

Conflitos de interesses: nenhum a declarar

Agradecimentos: nós agradecemos todos as equipes clínicas e paramédicas das unidades de hospitalização e laboratórios pelo seu trabalho nesta situação crítica, em particular Senhora Véronique Filosa e Senhora Séverine Guitton. Nós agradecemos ao DR. Yolande Obadia pelos dados epidemiológicos coletados e o Pr Matthieu Million por sua ajuda a respeito da análise estatística.

FIGURAS E TABELAS LEGENDAS

Fig. 1. Plasma nível de zinco no COVID-19 pacientes de acordo com o resultado clínico entre os 275 pacientes (1A) e entre 114 pacientes em pares por idade (1C). A figura 1B destaca o nível plasmático de zinco dos pacientes obesos e não obesos entre os 275 pacientes. **Esta figura não consegui por aq... olhar no artigo**

Tabela 1. Linha base características de acordo com o resultado clínico de 275 pacientes com COVID-19 no IHU Infecção-Mediterrânea Marseille, França entre primeiro de março 2020 e 16 de abril 2020.

	Good outcome n (%)	Poor clinical outcome n (%)	Total n (%)
Groupe size	200 (73%)	75 (27%)	275 (100%)
Age (years)			
	Bons resultados clínicos	Pobre resultado clínico	
Mean (SD) significativo	49.4 (16.2)	64.1 (14.6)***	53.4 (17)
Median médio [Mean - Max]	49 [18–89]	63 [31–91]	54 [18–91]
Sex ratio (M/F)	0.74	1.34*	0.87
Time between diagnosis and Zn Level measurement/tempo entre diagnostic e nível medido de zinco			
Mean significativo (SD)	2.61 (2.27)	2.17 (2.4)	2.5 (2.3)
Median médio [Mean médio – Max máximo]	2 [0–15]	1 [0–9]*	2 [0–15]
Clinical manifestations manifestação clínica			
Fever/ febre	39 (19.5)	28 (37.3)**	67
Cough/ tosse	71 (35.5)	32 (42.7)	103
Rhinitis/ renite	27 (13.5)	8 (10.7)	35
Anosmia/ perda de olfato	32 (16)*	5 (6.67)	37
Ageusia/ perda de paladar	26 (13)	5 (6.67)	31
Dyspnea/ falta de ar	29 (14.5)	14 (18.7)	43
Clinical classification (NEWS score) classificação clínica (novos placares)			
0–4 (low baixo)	182 (91)***	31 (41.3)	213
5–6 (medium médio)	8 (4)	14 (18.7)***	22
≥7 (high alto)	10 (5)	30 (40)***	40
Evolution evolução			
Hospitalization hospitalização	63 (31.5)	75 (100)****	138
Median days of hospitalization dias médios de hospitalização [Min - Max]	4 [1–9]	15 [1–40]****	
ICU UTI	0 (0)	28 (37.3)****	28
Deaths mortes	0 (0)	13 (17.3)****	13
Comorbidities comorbidades			
Hypertension hipertensão	45 (22.5)	36 (48)***	81
Diabetes mellitus diabetes	21 (10.5)	21 (28)***	42
Obesity obesidade	16 (8)	13 (17.3)*	29
Cancer	8 (4)	12 (16)**	20
Coronary disease doença coronaria	8 (4)	12 (16)**	20
Zinc blood level nível de zinco no sangue			

	Good outcome n (%)	Poor clinical outcome n (%)	Total n (%)
Mean significativo (SD)	1007 (240.8)	841.1 (198.8)	961.9 (241.4)
Median médio [Mean - Max]	970.5 [627– 3058]***	840 [270–1326]	947 [270– 3058]
	Therapeutics terapia		
HCQ+AZ	178 (89)***	46 (61.3)	224 (81.5)
Other treatment	22 (11)	29 (38.7)***	51 (18.5)