

Infarma

CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

Volume 35 • Número 2 • 2023

ISSN 0104-0219
e-ISSN 2318-9312

Expediente



<http://revistas.cff.org.br/infarma>

EQUIPE EDITORIAL

Editores-Chefe

Anselmo Gomes Oliveira
Universidade Estadual Paulista, Brasil

Dâmaris Silveira
Universidade de Brasília, Brasil

Editor Adjunto

Tarcísio Palhano
Universidade Federal do Rio Grande do Norte

Editores Associados

Andre Luis Menezes Carvalho
Universidade Federal do Piauí, Brasil

Daniel Brustolin Ludwig
Universidade Estadual do Centro-Oeste, Brasil

Edijane Matos Sales
Universidade Federal da Bahia, Brasil

Flavia Martinello
Universidade Federal de Santa Catarina, Brasil

Jaqueline Kalleian Eserian
Instituto Adolfo Lutz, Brasil

Sandro Rostelato Ferreira
Universidade Paulista, Brasil

Taides Tavares dos Santos
Universidade Federal do Oeste da Bahia, Brasil

Tatiana Pascholette Rodrigues Bachur
Universidade Estadual do Ceará, Brasil

Secretário Executivo

Daniel Correia
Conselho Federal de Farmácia, Brasil

Corpo Editorial

Afonso Miguel Cavaco
Universidade de Lisboa, Portugal

Amner Muñoz Acevedo
Universidad del Norte, Colombia

Claudia Masrouah Jamal
Universidade Federal do Espírito Santo, Brasil

Cristian Aldemar Gasca-Silva
Hochschule Furtwangen University, Alemanha

Dayani Galato
Universidade de Brasília, Brasil

Edemilson Cardoso da Conceição
Universidade Federal de Goiás, Brasil

Elza Rengifo Salgado
Instituto de Investigaciones de la Amazonía Peruana, Peru

Eryvaldo Socrates Tabosa do Egito
Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Brasil

Fabio Boylan
Trinity College Dublin, Irlanda

Fernando Fernandez-Llimos
Universidade do Porto, Portugal

Ivan Torres Marquina
Universidade Privada Antonio Guillermo Urrelo, Peru

Jean Paulo de Andrade
Universidad de Talca, Chile

João Inacio Silva
University of Brighton, Reino Unido

José Carlos Tavares
Universidade Federal do Amapá, Brasil

Jose Maria Prieto-Garcia
John Moores University, Liverpool, Reino Unido

Margarida de Fátima Neto Espírito Santo
Universidade do Algarve, Portugal

Maria del Rayo Camacho-Corona
Universidad Autonoma de Nuevo León, México

Maurício Homem de Mello
Universidade de Brasília, Brasil

Michal Tomczyk
Medical University of Białystok, Polônia

Omar Estrada
Instituto Venezolano de Investigaciones Científicas, Venezuela

Pérola Oliveira Magalhães
Universidade de Brasília, Brasil

Rosa Degen-Arrua
Universidad Nacional de Assuncion, Paraguai

Tania Mari Belle Bresolin
Universidade do Vale do Itajaí, Brasil

Yris Maria Fonseca-Bazzo
Universidade de Brasília, Brasil

Wagner Luiz Ramos Barbosa
Universidade Federal do Pará, Brasil

Zita Lopes da Silva
University of Malmö, Suécia

Diretoria do Conselho Federal de Farmácia

Walter da Silva Jorge João
Presidente do Conselho Federal de Farmácia

Lenira da Silva Costa
Vice-Presidente do Conselho Federal de Farmácia

João Samuel de Morais Meira
Tesoureiro do Conselho Federal de Farmácia

Luiz Gustavo de Freitas Pires
Secretário-Geral do Conselho Federal de Farmácia

Conselho Federal de Farmácia - CFF

SHIS QI 15 Lote "L", Lago Sul, 71635-615-Brasília, DF
Telefone: (61)3878-8751

Infarma-Ciências Farmacêuticas

ISSN 0104-0219 (Versão impressa)
ISSN 2318-9312 (Versão eletrônica)



**Conselho
Federal de
Farmácia**

www.cff.org.br

Sumário

Nutrição animal: uma área de atuação farmacêutica pouco explorada

Anselmo Gomes de Oliveira | Dâmaris Silveira

107

Ácido tranexâmico no tratamento de Melasma

Brenda Conograi | Darla Juliana Kist | Karina Elisa Machado

109

MicroBeauty: associação entre a microbiota da pele e o uso de cosméticos

Camila Santos Póvoa | Samyra Mara Coelho Caxito | Fabiana Brandão

120

Caffeine intake almost always affects physical performance and cognitive processes responsible for awareness

Roberto De Giorgio

133

Medicamentos psicotrópicos e COVID-19: manejo terapêutico

Victor Hugo Schaly Cordova | Paulo Silva Belmonte-De-Abreu

148

Ações judiciais relacionadas a medicamentos em João Pessoa, PB, Brasil

Larissa Figueiredo Pacheco | Lailla Yasmin Pereira | Rênia Glauciene da Silva Sousa | João Marcos de Araujo da Silva | Bruna Carla Cordeiro de Carvalho | Gabriel Rodrigues Martins de Freitas

191

Detección de las prescripciones potencialmente inapropiadas según los criterios STOPP/START en pacientes ambulatorios de un hospital de la seguridad social

Patricia Guadalupe Acosta Recalde | Gladys Mabel Maidana de Larroza | Olga Yolanda Maciel de Segovia | Gladys Beatriz Lugo Rodríguez | Lourdes Raquel Samaniego Silva

204

Análise de impacto orçamentário da incorporação do teste de qPCR P210 para acompanhamento em pacientes com leucemia mieloide crônica em hospital terciário do Distrito Federal, Brasil

Camila Yumi Ushirobira | Vanessa Nascimento de Andrade Bastos | Larissa Ferreira da Silva | Jessica Amarante de Oliveira

214

Exames Laboratoriais e o Cuidado Farmacêutico ao Paciente com Diabetes Mellitus: uma Revisão da Literatura

Caroline Pereira Domingueti

223

Nutrição animal: uma área de atuação farmacêutica pouco explorada

Animal nutrition: an underexplored area of pharmaceutical activity

**Anselmo Gomes de OLIVEIRA;
Dâmaris SILVEIRA**

Editores-chefe

A nutrição animal representa um papel importante na indústria alimentícia, pois dela depende toda a cadeia produtiva agropecuária, fazendo com que tenha impacto direto na indústria de alimentos baseada em proteína animal. Com o crescimento da população mundial, ocorre um aumento da demanda por alimentos e, conseqüentemente, a busca de formas mais eficientes para garantir sua produção. A ração animal deve conter componentes que supram as necessidades nutricionais do animal, para otimizar seu desenvolvimento e produtividade.

Muitas vezes, devido à desinformação e ao alto custo das rações, produtores buscam alternativas menos onerosas e que nem sempre são mais adequadas (1). Nesse sentido, a pesquisa e desenvolvimento de componentes eficientes e inovadores para adição à ração animal representa um grande potencial para novas oportunidades.

O mercado de suplementos alimentares para animais (ração) está em franca expansão em todo o mundo. Em 2022, o mercado mundial cresceu de US\$299,68 bilhões em 2022 para US\$326,05 bilhões em 2023, com taxa de crescimento anual composta (CAGR) de 8,8%. Com os conflitos entre Rússia e Ucrânia que levaram, entre outras conseqüências, a sanções econômicas e interrupções importantes na cadeia de suprimentos, afetando o mercado global de bens e serviços, a expectativa é que o mercado de ração animal movimente cerca de US\$439,39 bilhões em 2027 (CAGR 7,7 %) (2).

No Brasil, o segmento de ração animal cresceu 1,3 % em 2022. Contudo, no que se refere aos suplementos nutricionais, zootécnicos e tec-

nológicos – por exemplo, vitaminas, aminoácidos, enzimas, aromatizantes, conservantes – quase que a totalidade depende de importação, pois a produção nacional basicamente se restringe a produtos de fermentação, tais como leveduras, β -glicanos, probióticos e prebióticos (3).

Ainda, o seguimento de animais domésticos deve ser considerado. O Brasil é considerado como a segunda maior população mundial em animais domésticos, estimada em 40 milhões de *pets* (4). Insumos para a indústria farmacêutica veterinária, suplementos alimentares e rações especiais têm alto potencial de sucesso no setor, principalmente com a tendência de se buscar alternativas mais sustentáveis.

No Brasil, pesquisadores têm se voltado a esse nicho do mercado, principalmente no que se refere ao uso de derivados da biodiversidade brasileira na suplementação de rações e ao desenvolvimento de aditivos e suplementos a partir de resíduos agroindustriais.

O desenvolvimento de frangos de corte alimentados com ração suplementada com extrato de sementes de *Piper cubeba* foi comparado com antibiótico e sem promotores de crescimento, mostrando que após 21 dias, a suplementação da ração com o extrato (0,17 %) melhorou o ganho de peso e conversão alimentar, sem promover alterações bioquímicas importantes(5). Concluiu-se que a inclusão do extrato levou a um desempenho zootécnico melhor que o antibiótico.

Extratos de subprodutos de *Punica granatum*, com alto teor de polifenólicos, se forem

adicionados na dieta de bovinos, podem ter utilidade na redução de stress oxidativo, diminuindo a concentração de oxilipídios pro-inflamatórios e aumentando os anti-inflamatórios (6).

Resíduos não comestíveis de camarão (cefalotórax e exoesqueletos) são matérias primas importantes na produção de micronutrientes úteis na suplementação tanto de ração animal quanto humana, utilizando processos fermentativos (7, 8).

Com a necessidade do aumento do desenvolvimento produtivo e a evolução namelhoria genética de animais, ocorre a necessidade de uma maior exigência nutricional, tornando a suplementação um campo importante de atuação no processo de produção.

A formação farmacêutica no País oferece todos os subsídios importantes para a atuação do farmacêutico nesse nicho do mercado. A pesquisa e desenvolvimento de produtos para suplementação de dieta animal requer conhecimentos na área de Química Farmacêutica, Farmacognosia, Tecnologia de Alimentos, Tecnologia Farmacêutica e Toxicologia, fazendo com que o profissional Farmacêutico seja altamente capacitado para atuar nesse segmento. Além disso, tais pesquisadores têm, disponível, uma das mais ricas biodiversidades do planeta, com espécies vegetais, animais e microrganismos que poder representar um papel chave no desenvolvimento da bioeconomia sustentável no Brasil.

REFERÊNCIAS

1. FMI. Nutritional Ingredients in Animal Feed Market: Future Market Insights; 2023 [Available from: https://www.futuremarketinsights.com/reports/nutritional-ingredients-in-animal-feed-market?utm_source=adwords&utm_medium=ppc&id=5&gclid=Cj0KCQjw1_SkBhDwARIsANbGpFto39qE92Kx6ctoG8QW_INzIQDTtgKqUdFVQwn-Ma37r801VrW5s44QaAhybEALw_wcB].
2. BRC. Animal Food Global Market Report: The Business Research Company; 2023 [Available from: <https://www.thebusinessresearchcompany.com/report/animal-food-global-market-report>].
3. Almeida H. Nutrição animal: demanda mantém crescimento. RevQuím Deriv. 2023. (https://www.quimicacombr.com/nutricao-animal-demanda-mantem-crescimento/?utm_campaign=newsletter_quimica_-_junho_2023&utm_medium=email&utm_source=RD+Station).
4. Capanema LXL, Velasco LOM, Souza JOB, Noguti MB. Panorama da indústria farmacêutica veterinária. Rio de Janeiro: BNDES; 2007.
5. Mello ES, Ouros CC, Silva Rubio M, Sobrane Filho ST, Laurentiz AC, Silva Filardi R, Laurentiz RS. Zootecnia do Futuro: Produção Animal Sustentável. XXIII Congresso Brasileiro de Zootecnia; Foz do Iguaçu: Universidade Estadual do Oeste do Paraná e Associação Brasileira de Zootecnistas; 2013.
6. Ciampi F, Gandy J, Ciliberti MG, Sevi A, Albenzio M, Santillo A. Pomegranate (*Punica granatum*) By-Product Extract Influences the Oxylipids Profile in Primary Bovine Aortic Endothelial Cells in a Model of Oxidative Stress. 2022;3. DOI: 10.3389/fanim.2022.837279
7. Li J, Song R, Zou X, Wei R, Wang J. Simultaneous Preparation of Chitin and Flavor Protein Hydrolysates from the By-Products of Shrimp Processing by One-Step Fermentation with *Lactobacillus fermentum*. Molecules. 2023;28(9):3761. DOI: 10.3390/molecules28093761
8. Bueno-Solano C, López-Cervantes J, Campas-Baypoli ON, Lauterio-García R, Adan-Bante NP, Sánchez-Machado DI. Chemical and biological characteristics of protein hydrolysates from fermented shrimp by-products. Food Chem. 2009;112(3):671-5. DOI: 10.1016/j.foodchem.2008.06.029

Ácido tranexâmico no tratamento de Melasma

Tranexamic acid in the treatment of melasma

Recebido em: 07/11/2022

Aceito em: 28/03/2023

Brenda CONOGRAI; Darla Juliana KIST; Karina Elisa MACHADO

Universidade do Vale do Itajaí – UNIVALE. Rodovia SC-401, 5025, Saco Grande, CEP 88032-005. Florianópolis, SC, Brasil.

E-mail: karymachado@hotmail.com

ABSTRACT

Melasma is an acquired hyperchromia characterized by asymmetrical, brown-colored spots, preferably located in photo-exposed regions, such as the face, and other areas, such as the neck, chest, and forearms. The disorder affects men and women of intermediate phototypes, with an average age of 30 to 55 years, although it mainly affects women. Its etiology is still not fully understood, but it is known that there are several factors involved in its formation, such as genetic influences, exposure to ultraviolet radiation, pregnancy, hormonal therapies, cosmetics, phototoxic drugs, endocrinopathies, emotional factors, and anticonvulsant medications. There are several treatments available for melasma, and for the present article, the cosmetic active tranexamic acid (ATX), a hydrophilic drug with a molecular weight of 157.2 g/mol, found in the form of a white crystalline powder that contains 99% to 100% of the active ingredient, was selected. This article is a descriptive and qualitative literature review and aims to analyze the potential use of the active ATX in the treatment of melasma. The results showed that ATX exerts its mechanism of antifibrinolytic, anti-hemorrhagic, and depigmenting actions through its reversible binding to lysine sites in the plasminogen molecule, inhibiting plasminogen activator, thus being considered a safe bleaching agent with good results. effective in the treatment of melasma and with low side effects. In this way, it is concluded that ATX proved to be an effective and safe compound for treating melasma, compared to other depigmenting actives, being well tolerated and with minimal adverse effects.

Keywords: melasma; tranexamic acid; hyperpigmentation; melanin.

RESUMO

O melasma é uma hiperchromia adquirida, caracterizada por manchas assimétricas, de cor castanha, localizadas preferencialmente em regiões fotoexpostas, como rosto, e áreas como pescoço, colo e antebraços. O distúrbio afeta homens e mulheres de fototipos intermediários, com idade média de 30 a 55 anos, embora atinja principalmente mulheres. Sua etiologia ainda não se encontra totalmente esclarecida, mas sabe-se, que

existem vários fatores envolvidos na sua formação, tais como influências genéticas, exposição à radiação ultravioleta, gravidez, terapias hormonais, cosméticos, fármacos fototóxicos, endocrinopatias, fatores emocionais e medicações anticonvulsivantes. Existem diversos tratamentos disponíveis para o melasma, sendo que para o presente artigo foi selecionado o ativo cosmético ácido tranexâmico (ATX), um fármaco hidrofílico, com peso molecular de 157,2 g/mol, encontrado em forma de pó branco cristalino que contém de 99% a 100% do ativo. O presente artigo é uma revisão bibliográfica descritiva e qualitativa e tem como objetivo analisar o potencial uso do ativo ATX no tratamento do melasma. Os resultados mostraram que o ATX exerce seu mecanismo das ações antifibrinolítico, anti-hemorrágico e despigmentante, devido à sua ligação reversível aos sítios da lisina, na molécula de plasminogênio, inibindo o ativador de plasminogênio, sendo desta forma considerado um agente clareador seguro com resultados eficazes, no tratamento do melasma e com baixos efeitos colaterais. Desta forma, conclui-se que o ATX se mostrou um ativo eficaz e seguro para o tratamento do melasma, em comparação com outros ativos despigmentantes, sendo bem tolerável e com mínimos efeitos adversos.

Palavras-chave: melasma; ácido tranexâmico; hiperpigmentação; melanina.

INTRODUÇÃO

A pele é o maior órgão do corpo humano, representando aproximadamente 16% do peso corporal e é constituída por três camadas justapostas: epiderme, derme e hipoderme. A epiderme é a camada mais externa da pele e que está em contato com o meio, portanto, sua principal função é formar uma barreira protetora ao organismo. Ela é formada por quatro camadas: estrato basal, estrato espinhoso, estrato granuloso e estrato córneo. No estrato basal estão localizados os melanócitos, que são as células produtoras da melanina, pigmento proteico que dá cor à pele, cabelos e olhos (1).

A produção de melanina tende a beneficiar a pele; por outro lado, sua produção exacerbada e seu acúmulo, de maneira irregular, ocasiona diversos problemas, dentre os quais podem se destacar as hiperpigmentações adquiridas, como efélides, melnose solar, e o melasma (2).

A palavra melasma deriva do grego, em que “*melas*” significa negro. É caracterizada por uma dermatose ou uma hiperpigmentação adquirida, que afeta regiões expostas ao sol, como a face, e sendo menos comum no pescoço e nos antebraços (3). O distúrbio pode afetar homens e mulheres de fototipos intermediários, com idade média de 30 a 55 anos, porém sua maior incidência se dá em mulheres e no período gestacional (4).

As áreas de hiperpigmentação podem ser classificadas de acordo com sua área de distribuição: centofacial, afetando testa, bochechas, nariz, lábio superior e queixo; malar, envolvendo as bochechas e o nariz; e mandibular, ao longo da linha da mandíbula. Essa condição se apresenta como manchas acastanhadas assimétricas, de bordas irregulares, porém com limites bem definidos (3).

Sua etiopatogenia ainda não está totalmente esclarecida; entretanto os fatores frequentemente envolvidos são influências genéticas, exposição à radiação ultravioleta (RUV), gravidez, terapias hormonais, cosméticos, fármacos fototóxicos, endocrinopatias, fatores emocionais e medicações anticonvulsivantes (5).

Sendo considerado de difícil controle e de fácil recidiva, existem diversos tratamentos para o melasma, sendo que um destes consiste na utilização de ativos cosméticos, como o ácido tranexâmico. O ácido tranexâmico (ATX) é um derivado sintético de lisina, um agente hemostático que apresenta efeito no bloqueio da produção de melanina (6).

O ácido tranexâmico é um agente antifibrinolítico, que bloqueia a conversão do plasminogênio em plasmina (um importante fator melanogênico), por meio da inibição da enzima conhecida como plasminogênio. O plasminogênio aumenta a atividade dos melanócitos; dessa maneira, ao

inibir a enzima, o ácido tranexâmico reduz a hiperpigmentação do melasma, inibindo a síntese de melanina, interferindo na interação queratinócito-melanócito, por meio de seus efeitos na via plasminogênio-plasmina. Além disso, o ATX é eficaz na modulação de componentes vasculares do melasma (7).

Neste contexto, o presente trabalho tem como objetivo analisar o potencial uso do ativo ATX no tratamento do melasma.

MÉTODO

Trata-se de uma revisão bibliográfica exploratória-descritiva com abordagem qualitativa. Para atender o objetivo do estudo, as produções científicas referentes ao tema foram pesquisadas em livros e nos bancos de dados das bibliotecas eletrônicas Bireme, LILACS, SciELO, Pubmed e Periódicos CAPES, entre os anos de 2004 e 2023. Foi dada preferência a artigos dos últimos 10 anos. Os descritores utilizados para a seleção foram: melasma, ácido tranexâmico, hiperpigmentação e melanina.

As estratégias utilizadas para inclusão das produções neste estudo foram artigos de pesquisas com estudos *in vivo* e *in vitro*, de revisão e artigos publicados nas versões inglês, espanhol e português, disponíveis por completo nas bases eletrônicas. Em relação aos livros, os critérios e inclusão foram os livros eletrônicos e os disponíveis, na forma física, no momento da consulta.

Os critérios de exclusão utilizados foram artigos duplicados, artigos incompletos e artigos e que não representavam a temática. Todo material encontrado que retratasse a temática e estivesse dentro dos critérios de inclusão foi utilizado.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Melanócito. Melanócitos são células responsáveis pela pigmentação da pele e dos pelos, auxiliando na tonalidade cutânea, agindo na proteção direta contra os danos causados pela radiação ultravioleta (8).

São células derivadas dos melanoblastos, os quais se originam da crista neural, migrando para a pele, logo em seguida do fechamento do tubo

neural. Quando estas células se tornam desenvolvidas, se distribuem em múltiplos locais como olhos (epitélio pigmentar retiniano, íris e coróide), ouvidos (estrias vasculares), sistema nervoso central (leptomeninges), matriz dos pelos, mucosas e pele. Na pele encontram-se na camada basal da epiderme e ocasionalmente, na derme (9).

A associação melanócito e queratinócito é denominada unidade epidérmico-melânica e é constituída por um melanócito e cerca de trinta e seis queratinócitos. Os melanócitos não se encontram fixos na epiderme, com um pequeno desnível na posição em relação ao alinhamento da camada basal, projetando-se, em direção à derme (4).

Ocorrem variações na densidade dos melanócitos em diferentes locais do corpo, sendo que o número de melanócitos diminui com a idade, em áreas não fotoexpostas, na proporção de 6 a 8% por década. As diferenças raciais na pigmentação são devidas ao seu grau de atividade (síntese de melanina e melanossomas), sua distribuição e envolvimento de fatores ambientais como a exposição solar que estimula diretamente a síntese de melanina. Nos melanócitos, a melanina produzida fica armazenada em estruturas intracitoplasmáticas específicas, denominadas melanossomas(4).

Melanossomas. Melanossomas são organelas elípticas, onde ocorre a síntese e deposição de melanina, armazenamento da tirosinase sintetizada pelos ribossomos e representa a sede dos fenômenos bioquímicos em que originam a melanina. A síntese da melanina ocorre, somente, nos melanossomas, sendo relacionado a vários genes (10).

Conforme as características morfológicas e com grau de deposição de melanina, os melanossomas são classificados em quatro estágios (I-IV), sendo que em indivíduos com a pele clara são encontrados melanossomas nos estágios I a III, e nos de pele com pigmentação escura encontra-se no estágio IV. O tamanho dos melanossomas pode variar conforme o tipo de pele e está relacionado ao seu índice de degradação transferido aos queratinócitos circundantes (11).

Os melanossomas, em peles claras, formam grupos de dois a dez dentro dos lisossomas secundários dos queratinócitos, sendo degradados no estrato espinhoso médio da epiderme. Em peles mais escuras, eles são maiores, apresentam taxa

de degradação mais lenta e estão dispersos nos lisossomos dos queratinócitos (11).

Nos melanossomas da pele, a melanina é extremamente densa. A melanina é um polímero nitrogenado, insolúvel e de alto peso molecular, formando um pigmento que, além de dar cor à pele, desempenha função protetora, filtrando e absorvendo a RUV. Além disso desempenha um papel fotoprotetor contra os danos da RUV, como evidenciado por uma inversa correlação entre o conteúdo de melanina da pele humana e a incidência de carcinomas de pele e melanomas (12).

Melanogênese. O melanócito é estimulado por uma variedade de fatores extrínsecos e intrínsecos. Os fatores extrínsecos incluem a radiação UV e certos compostos químicos, enquanto fatores intrínsecos incluem alterações hormonais, inflamação, idade, gravidez e determinadas doenças, como a diabetes. Além destes citados, o α -MSH (hormônio estimulante de melanócitos do tipo α ou melanocortina), a ASP (proteína sinalizadora AGOUTI) e o MC1-R (receptor de melanocortina 1) também apresentam destaque no processo da melanogênese (4,10,12). Souza e cols (2023) citaram que esses estímulos afetam as diferentes vias da melanogênese e permitem que o processo evolua no sentido de fornecer proteção e manutenção da homeostase (10). E Miot e cols (2009), destacaram que a melanina é formada pelo processo biossintético conhecido como melanogênese (4).

O elemento inicial da melanogênese é a tirosina, um aminoácido essencial. A tirosina sofre atuação química da tirosinase, complexo enzimático cúprico-proteico, sintetizado nos ribossomos e transferido, através do retículo endoplasmático para o Aparelho de Golgi, sendo aglomerado nos melanossomas (11).

Os três membros da família relacionada à tirosinase (tirosinase, Tyrp 1 – tirosinase relacionada à proteína 1 e Dct – dopacromo tautomerase) estão envolvidos no processo de melanogênese, levando à produção ou de eumelanina (marrom-preta) ou feomelanina (amarela-vermelha) (4).

Em presença de oxigênio molecular, a tirosinase oxida a tirosina em dopa (dioxifenilalanina) e essa em dopaquinona. A partir desse momento, a presença ou ausência de cisteína determina o

rumo da reação para síntese de eumelanina ou feomelanina. Na ausência de cisteína (glutathione), a dopaquinona é convertida em ciclodopa (leucodopacromo) e essa em dopacromo. Há duas vias de degradação de dopacromo: uma que forma DHI (5,6-diidroxiindol) em maior proporção; e outra que forma DHICA (ácido 5,6-diidroxiindol-2-carboxílico) em menor quantidade. Este processo é catalisado pela dopacromo tautomerase (Tyrp 2-Dct). Finalmente, estes diidroxiindois são oxidados a melanina (4,10,11,13).

Melasma. Segundo Gonchoroski e Corrêa (2005) a estimulação do melanócito pode ocasionar a produção excessiva de melanina epidérmica e dérmica causando o melasma (13). Diferentes autores que a luz ultravioleta, luz visível, fatores genéticos, envelhecimento, alterações hormonais, gravidez, entre outros sejam as principais causas para o seu aparecimento (1,2,4,10,12,13).

O diagnóstico do melasma é, principalmente, baseado em análises clínicas, sendo elas o registro fotográfico e o exame da Lâmpada de Wood (LW), um equipamento que emite uma fluorescência no tecido cutâneo, com comprimento de onda entre 340-400 nm que são absorvidas, e radiações com comprimentos de onda mais longos, geralmente no espectro da luz visível, são emitidas. Os principais tecidos e componentes envolvidos nesse processo são: elastina, colágeno, nicotinamida adenina dinucleotídeo (NAD) e aminoácidos, por exemplo, o triptofano; e talvez precursores ou produtos da melanina (14,15).

Segundo Mazon (2017), a localização da pigmentação é um fator importante para distinguir o melasma de outras dermatoses hiperpigmentadas (14). Existem três padrões clínicos de melasma, baseados no exame físico do paciente e podem ter relação com idade e fatores etiológicos (14):

- Centro facial: envolve região malar, nariz, região supralabial, fronte e queixo;
- Malar: região malar e nariz;
- Mandibular: envolvimento do ramo da mandíbula;

Além disso, segundo Cayce e cols (2004), o melasma é dividido em quatro padrões histológicos, conforme a sua aparência sob a lâmpada de Wood: epidérmico, dérmico, misto e indetermina-

do (5). A classificação do tipo do melasma é conveniente e extremamente importante, pois pode auxiliar na orientação das opções de tratamentos e nas expectativas do paciente (15).

No melasma epidérmico, o depósito de melanina ocorre nas camadas basais e suprabasais da epiderme, e, casualmente, entre as células da camada córnea. As lesões costumam ser de cor castanho-claro à luz ambiente e é o tipo mais comum, em que se observa um contraste bem definido entre a pele normal e a afetada pelo distúrbio (2).

No melasma dérmico, observam-se macrófagos carregados de melanina com arranjo perivascular nas camadas superficial e profunda da derme. Na luz ambiente, estas lesões aparecem como manchas cinzas pálidas ou azuladas (16).

Apesar disso, os dois tipos podem coincidir em uma mesma área, assim sendo considerado misto. O padrão misto envolve deposição de melanina tanto na epiderme quanto na derme (2). Neste tipo, no mesmo paciente são vistas áreas com muito e pouco contraste sob luz de Wood. À luz ambiente, esse padrão habitualmente aparece como um marrom profundo ou escuro (5).

O padrão indeterminado é encontrado em pacientes de pele muito escura (fototipos V-VI) e à luz ambiente, as lesões são cinza-pálido e podem ser difíceis de reconhecer. Essas manchas não são evidentes à luz de Wood, e histologicamente, a melanina deposita-se principalmente na derme (5).

Gerenciamento do Tratamento de Melasma.

No tratamento do melasma o objetivo principal é o clareamento das lesões, a prevenção e a redução da área afetada, com o menor número de efeitos adversos possíveis (12). Além disso, o tratamento do melasma contém diversas abordagens, nos quais pode ser citada a utilização de forma combinada e/ou isolada de: agentes fotoprotetores, tratamentos antioxidantes, clareadores cutâneos, peelings químicos e lasers (17).

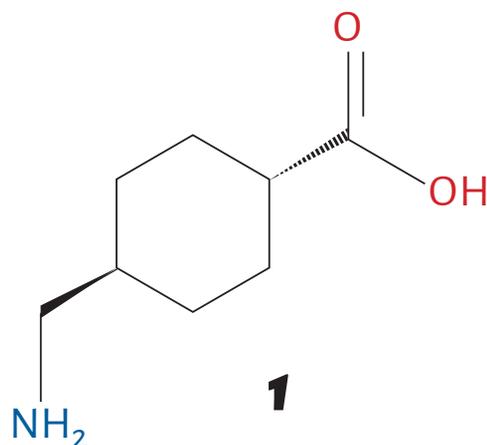
É considerado um tratamento difícil e em sua maioria das vezes, frustrante para a paciente, em razão de ser um longo prazo para que ocorra uma melhora significativa na coloração da mancha, podendo esta ser apenas parcial (18).

Para Ribeiro (2010) os cuidados cosméticos, para o tratamento do melasma, consistem no uso de protetor solar e de produtos clareadores (6). O

autor cita que os ativos cosméticos com propriedades clareadoras, exercem a ação por inibição da tirosinase, enzima chave na síntese de melanina; diminuição dos melanócitos funcionais; supressão de reações inflamatórias, tais como eritema, que ocorre após exposição a RUV; antioxidantes de precursores da melanina na reação melanogênese e esfoliação dos queratinócitos e melanina, presentes na epiderme (6). Entre os ativos cosméticos utilizados para este fim encontram-se o ácido tranexâmico.

Ácido Tranexâmico. O uso do ácido tranexâmico (ATX) foi relatado primeiramente por Nijo Sadako, no ano de 1979, quando utilizou o ATX para tratar um paciente com urticária crônica e observou uma redução significativa do melasma, após um período de duas a três semanas de tratamento. Então, o pesquisador realizou o primeiro ensaio clínico com pacientes acometidos pelo melasma. Foi observado que 1,5 g/dia de ATX oral, administrados juntamente com suplementos de vitamina B, C e E, por um período de 5 meses, teve uma resposta positiva em 11 dos 12 pacientes, com idade entre 30 e 69 anos, que participaram do estudo (19).

O ácido tranexâmico (ácido trans-4-amino-metil-ciclohexano carboxílico) (**1**) é um fármaco hidrofílico, com peso molecular 157,2 g/mol. É pó branco cristalino que contém de 99% a 100% do ativo. Apresenta solubilidade em água e em ácido acético glacial, porém é praticamente insolúvel em acetona e etanol (20).



O ácido tranexâmico é um derivado sintético da lisina e exerce seu mecanismo de ação antifibrinolítico, anti-hemorrágico e despigmentante, por sua ligação reversível aos sítios da lisina, na molécula de plasminogênio, inibindo o ativador de plasminogênio. Esta inibição bloqueia a conversão do plasminogênio em plasmina, principal agente responsável pela fibrinólise (19,22). O plasminogênio se encontra nas células basais epidérmicas. A indução do ativador do plasminogênio se dá pela exposição a RUV resultando no processo de melanogênese (17).

O ATX inibe a ligação do plasminogênio aos queratinócitos, assim impedindo a atividade da plasmina induzida pela RUV. A plasmina é uma protease que melhora a liberação intracelular de ácido araquidônico (AA) e do hormônio alfa estimulador de melanócitos (α -MSH). O AA e (α -MSH) estimulam a melanogênese. Desta maneira, o ATX inibe a atividade da plasmina, sendo considerado o mecanismo de ação principal do efeito hipopigmentado desse agente (23).

A plasmina, por sua vez, ativa a secreção de precursores da fosfolipase A2, que age na formação do ácido araquidônico e provoca a liberação do fator de crescimento de fibroblasto (bFGF), um fator de crescimento de melanócitos (24).

O ácido araquidônico é um precursor de fatores metanogênicos, como, as prostaglandinas. A produção de prostaglandinas é inibida pelo ácido tranexâmico, com a redução da atividade da tirosinase nos melanócitos (18). Sendo assim, o ATX, um fármaco hidrofílico, é conhecido por apresentar efeito clareador na pele. Este tem sido utilizado na forma tópica, injetável e por via oral. E, recentemente, esse ativo vem sendo estudado como alternativa para o tratamento do melasma, por apresentar resultados benéficos na prevenção da pigmentação induzida por RUV e por produzir clareamento rápido do melasma, quando utilizado via intradérmico(18).

Uso do Ácido Tranexâmico na Estética. O controle de melasma é desafiador, exigindo um plano de tratamento em longo prazo, com maior

controle possível sobre os possíveis interferentes como exposição solar, alterações hormonais, processos inflamatórios entre outros.

Os ácidos orgânicos são substâncias que possuem um pH inferior ao da pele, sendo assim, capazes de proporcionar sua esfoliação, pois a aplicação destas substâncias leva à destruição de partes da epiderme e derme, tendo como resultado a regeneração dos tecidos epidérmicos e dérmicos, controle e redução da discromia (22).

O ácido tranexâmico pode ser aplicado na forma tópica em concentrações de 0,4 a 5%, duas vezes ao dia com aplicação conjunta com protetor solar (23). Na forma injetável é usado concentrações de 4 a 20 mg/mL, por até 12 semanas (26).

O melasma é um distúrbio pigmentar da pele, caracterizado por manchas simétricas, de cor castanha e contornos irregulares, que acomete principalmente a face, mas pode acometer outras regiões como colo e antebraços, que estão expostas ao sol. É mais comum em mulheres entre 20 e 50 anos, porém também pode afetar os homens (4).

Embora não seja considerado uma doença grave, o distúrbio afeta a autoestima dos pacientes acometidos, o que faz com que estes procurem por tratamento (6). Entre os tratamentos para o melasma disponíveis no mercado, para o presente estudo, foi selecionado o ácido tranexâmico, que vem sendo considerado uma opção promissora no tratamento de hiperpigmentações (20).

Ao todo foram encontrados e analisados 40 artigos e destes foram selecionados 5, que se enquadraram de melhor maneira na temática. Os principais dados dos estudos foram alocados no Quadro 1 que possibilitou a organização deles. Os dados dos artigos foram distribuídos em: autor/ano, metodologia do estudo, forma de aplicação, número de participantes, critérios de inclusão e/ou exclusão e métodos.

No estudo realizado por Steiner e cols. (2009) os resultados foram avaliados por fotografias analisadas por avaliador independente, SCORE MASI (Melasma Área and Severity Index) e satisfação das pacientes (classificando a melhora como boa, imperceptível e ruim),

sendo estes aplicados antes e após 12 semanas de tratamento (24). Pela avaliação fotográfica, em relação ao grupo A, houve melhora em 12,5%, piora em 50% e, em 37,5%. Não houve alterações no melasma. No grupo B, 66,7% das pacientes apresentaram melhora, 11,1%, piora e 22,2% permaneceram inalteradas (24).

Na avaliação do MASI, os autores relataram uma melhora significativa, passando, em média, de 12,45% para 8,84%. Não houve diferença entre os tratamentos tópico e injetável. Os efeitos colaterais foram mínimos, como eritema, equimose e ardência local, e as pacientes toleraram bem o tratamento. Sendo assim, os autores concluíram que nas duas formas de tratamento, creme e solução injetável, o ATX mostrou-se eficaz. Porém, a aplicação intradérmica demonstrou maior eficácia do que a aplicação tópica, pois proporcionou que o ácido ativo alcançasse a região ou as regiões-alvo específicas nos tecidos (24).

No estudo realizado por Ebrahimi e Naeini (2014), a avaliação clínica da gravidade do melasma foi realizada no início e nas semanas 4, 8 e 12. Das 50 pacientes, apenas 39 completaram o estudo com sucesso. A pontuação média do MASI no grupo ATX foi de $31,68 \pm 10,32$, enquanto após 12 semanas atingiu $10,76 \pm 9,43$. Além disso, no grupo hidroquinona + dexametasona foi de $29,52 \pm 11,72$ no início do estudo e após 12 semanas atingiu $10,48 \pm 7,84$ ($P = 0,00$). No entanto, não foram observadas diferenças significativas entre o tratamento com ATX e hidroquinona + dexametasona no início e todas as visitas de reavaliação (27).

Em relação aos efeitos colaterais, o eritema, irritação da pele, xerose e descamação foram os efeitos colaterais mais relatados pelos pacientes, após o uso isolado do ATX. Não houve queixas graves observadas com o uso

do ativo. Para hidroquinona + dexametasona, os pacientes relataram eritema, irritação, ressecamento da pele, descamação, hipertricosose e inflamação. Desta forma, os autores concluíram que efeitos colaterais mais significativos foram observados para hidroquinona + dexametasona, em comparação com ATX (27) e que o ATX é tão eficaz quanto hidroquinona e dexametasona no que se refere aos efeitos despigmentantes cumulativos. Sendo assim, o ATX tópico pode ser usado como parte do tratamento do melasma, sem efeitos colaterais significativos (27).

Em seu estudo Ebrahim e cols. (2020) avaliaram a resposta clínica por meio de fotografias globais pré-tratamento e pós-tratamento, usando a pontuação do MASI. No final do tratamento a resposta clínica foi classificada em: excelente (>75% de melhora), muito boa (50%–75%), boa (25%–50%), ruim (<25%) e nenhuma resposta. Os pacientes também avaliaram e categorizam a sua melhora em ruim, regular, boa e excelente; além disso, quaisquer efeitos adversos ou complicações foram registrados (23). Após o tratamento, houve uma melhora significativa no escore MASI de $13,83 \pm 7,23$ para $3,49 \pm 2,91$ no lado injetado e de $13,83 \pm 7,23$ para $3,65 \pm 2,32$ no lado do microagulhamento. A porcentagem de alteração do melasma foi de 74,8% e 73,6% nos lados injetado e microagulhado, respectivamente. A resposta clínica no final do tratamento no lado injetado foi excelente em 22 (39,3%) pacientes, muito boa em 26 (46,4%) pacientes, boa em 3 (5,4%) pacientes, ruim em 3 (5,4%) pacientes e 2 (3,6%) não obtiveram resposta; no lado do microagulhamento foi excelente em 20 (35,7%) pacientes, muito bom em 27 (48,2%) pacientes, bom em 5 (12,5%) pacientes, ruim em 1 (1,8%) paciente, e 3 (5,4%) pacientes não tiveram resposta (23).

Quadro 1. Artigos selecionados sobre a ação do ácido tranexâmico no melasma.

Autores	Estudo	Via e posologia	N	Critérios de Inclusão e/ou Exclusão	Teste
Steiner e cols (2009) (24)	Ensaio clínico aberto e comparativo.	ATX Tópico 3% e injeções intradérmicas.	18	Exclusão: coagulopatias e/ou uso de anticoagulante em pacientes com história de intolerância ao veículo ou ao princípio ativo.	<u>Grupo A:</u> creme com ácido tranexâmico 3% 2x ao dia. <u>Grupo B:</u> injeções intradérmicas com 0,05 mL de ácido tranexâmico (4 mg/mL) em cada cm ² de melasma, após aplicação de anestesia tópica com cloridrato de lidocaína 2%, uma vez por semana.
Ebrahimi e Naeini (2014) (23)	Randomizado duplo-cego de face dividida.	ATX tópico 3% e solução tópica de hidroquinona 3% + dexametasona 0,01%.	50	Inclusão: pacientes acima de 18 anos com melasma epidérmico moderado (cor da lesão moderadamente mais escura) e melasma epidérmico grave (descoloração marcadamente mais escura da lesão do melasma), com distribuição no malar.	As participantes tiveram sua face dividida. <u>Em um lado da face:</u> foi aplicado uma solução tópica de 3% de ATX; <u>No outro lado:</u> uma solução tópica de hidroquinona + dexametasona 0,01% Em ambos os casos a periodicidade foi de duas vezes ao dia, num período de 12 semanas.
Ebrahim e cols (2020) (27)	Estudo de face dividida.	Microagulhamento com ATX 0,5 mL (4mg/mL) e injeção intradérmica.	56	Não foram citados.	A face foi dividida: <u>Lado direito:</u> submetido ao ATX com microagulhamento onde foi aplicado 0,5 ml de ATX (4 mg/mL) na área do melasma <u>Lado esquerdo:</u> recebeu injeções intradérmicas de 4mg/mL de ATX a cada duas semanas no período de 12 semanas.
Atefi e cols (2017) (28)	Ensaio clínico randomizado, duplo-cego.	ATX tópico 5%, e hidroquinona 2% tópico.	60	Não foram citados.	<u>Grupo A:</u> recebeu ATX 5% topicamente duas vezes ao dia por 12 semanas na localização do melasma; <u>Grupo B:</u> recebeu hidroquinona 2% com a mesma ordem de tratamento.
Cardoso e Nascimento (2018) (29)	Estudo de caso descritivo.	ATX tópico 3% e AH tópico 3%, microagulhamento com ATX 3%.	1	Inclusão: disponibilidade em aceitar a fazer a pesquisa e frequentar os atendimentos, seguir as orientações propostas pelo acadêmico e professor, além de estar disposto a responder todos os questionamentos realizados pelo pesquisador principal para a condução da sua pesquisa, qualquer desconforto que vise à integridade física (déficits motores, cognitivos), que afetem o atendimento proposto.	2 meses de tratamentos semanais, intercalando sessão com hidratante e sérum de ATX com ácido hialurônico AH 3% respectivamente. microagulhamento e ATX 3% como ativo principal. Para aplicação em home-care foram utilizados os mesmos ativos ATX e AH, nas mesmas concentrações 3%, associado ao uso do FPS 30.

Na autoavaliação dos pacientes, não houve diferença significativa entre os dois lados tratados. Porém, a satisfação dos pacientes foi maior no lado do microagulhamento, do que no lado injetado. Os efeitos adversos foram poucos e bem toleráveis, com exceção de eritema e edema leve que ocorreram em 25 (44,6%) pacientes em ambos os lados tratados. Desta forma os autores concluíram que o ATX é uma terapia segura e eficaz para o tratamento do melasma. Apesar de não apresentar diferença significativa entre os dois lados tratados, a satisfação dos pacientes foi maior no lado microagulhado do que no lado da injeção intradérmica (23).

No estudo realizado por Atefi e cols. (2017) a intensidade e a extensão do melasma foram avaliados, com base no método de pontuação do MASI. As porcentagens médias do MASI nos grupos A e B foram $72,43 \pm 20,64$ e $65,93 \pm 18,11$, respectivamente, sem diferença entre os dois grupos. E a porcentagem média do MASI ao final do tratamento foi de $26,60 \pm 13,43$ no grupo A e $23,73 \pm 12,84$ no grupo B, sem diferença entre os grupos (28).

Os autores relatam que em relação à pontuação do MASI, houve diminuição significativa em ambos os grupos tanto no tratamento do ATX e da hidroquinona. No entanto, 10% do grupo B

sofreu efeitos colaterais, incluindo eritema e irritação da pele e no grupo A, não houve nenhum efeito colateral (28).

Em relação ao nível de satisfação dos pacientes, os pacientes do grupo A apresentaram nível de satisfação significativamente maior do que os do grupo B, com alto nível de satisfação em 33,3% dos pacientes do grupo A e apenas em 6,7% no grupo B. Desta forma, os autores concluíram que o uso tópico de ATX pode reduzir significativamente tanto o nível de melanina quanto a pontuação de MASI. Este regime resulta em alta satisfação do paciente devido à sua alta eficiência e baixos efeitos colaterais do ativo (28).

Cardoso e Nascimento (2018) utilizaram o registro fotográfico, para avaliação do melasma, em três das seis sessões e nas regiões frontal, lateral direita e lateral esquerda da face, que aconteceu no equipamento da luz de Wood e sob a luz artificial, em posição ortostática defronte a fundo azul (30). Na primeira sessão foi feita a coleta de dados da ficha de avaliação, luz de Wood e registro fotográfico, no procedimento foi utilizado um creme hidratante e sérum, de ATX com ácido hialurônico 3%. Para a aplicação em home-care foram utilizados os mesmos ativos nas mesmas concentrações associadas ao uso do FPS 30 (29).

Na segunda sessão foi realizada a técnica do microagulhamento, com o serum de ATX a 3%. Na terceira sessão foi realizada a coleta de dados e o registro fotográfico na luz de Wood e fundo azul, também foi realizado o atendimento ao paciente usando os mesmos respectivos itens das outras sessões e seguindo as mesmas orientações em home-care da primeira sessão (30). Na quarta sessão, foi realizada a segunda sessão da técnica de microagulhamento com serum de ATX a 3%. Na quinta sessão foi realizada a reavaliação com registro fotográfico na luz de Wood e fundo azul; além disso foi realizada a terceira e última sessão da técnica de microagulhamento. Na sexta e última sessão foi realizada a coleta dos últimos dados, avaliação final com fotos, questionário de satisfação da paciente e atendimento ao paciente (29).

Os resultados mostraram que ATX associado a técnica de microagulhamento, para o tratamento do melasma facial, levou a uma melhora significativa no clareamento uniforme, além da melhora da hidratação e tonificação da pele. Houve clareamento das olheiras, assim como a diminuição da hiperpigmentação relatada pela paciente (30). Os autores concluíram que foram usados procedimentos e porcentagens seguras do ATX na paciente, devido ao seu histórico de efeito rebote relatado anteriormente, e a mesma obteve resultados excelentes. O ATX é um tratamento extremamente eficaz para pacientes que não tiveram boas experiências em suas hiperpigmentações, pois atua de forma segura, e o estudo levou em torno de 2 meses para finalizar, concluíram que o ATX é um tratamento que apresenta resultados eficazes (29).

CONCLUSÃO

O melasma é uma hiperpigmentação adquirida, que impacta negativamente a qualidade de vida dos pacientes acometidos, por causar constrangimento psicossocial, além da decepção em relação aos tratamentos pouco eficazes. O controle do melasma é desafiador, exigindo um plano de tratamento em longo prazo, com maior controle possível, sobre os possíveis interferentes, como exposição solar, alterações hormonais e processos inflamatórios. Por ser considerado de difícil controle e de fácil recidiva, destaca-se a importância do conhecimento do paciente acerca do distúrbio e do seu comprometimento com o tratamento, considerando que os cuidados devem ser diários e cautelosos. Os cuidados incluem uso de filtro solar, evitar a exposição a RUV e uso de cosméticos despigmentantes, como o ATX, destaca-se ainda que por não haver cura para a hiperpigmentação, mas sim tratamentos, esses cuidados devem ser persistentes e constantes ao longo da vida.

Neste contexto, o ATX é um ativo promissor para o tratamento do melasma, conhecido por apresentar efeito clareador na pele. Ele age inibindo a plasmina e bloqueando o processo de melanogênese, resultando na redução da hiperpigmentação do melasma.

REFERÊNCIAS

1. Kede MPV, Sabatovich O. *Dermatologia Estética*. 1nd. ed. São Paulo: Atheneu, 2004.
2. Schuch JR, Rossetto S. Técnica de microagulhamento associado ao ácido tranexâmico no tratamento de melasma: uma revisão. *Braz. J. Dev.* 2021;7(1):7083-7095. DOI:10.34117/bjdv7n1-480.
3. Nicolaidou E, Katsambas AD. Pigmentation disorders: hyperpigmentation and hypopigmentation. *Clin. Dermatol.* 2014;32:66-72. DOI: 10.1016/j.clindermatol.2013.05.026
4. Miot LDB, Miot HA, Silva MG, Marques MEA. Fisiopatologia do melasma. *An. Bras. Dermatol.* 2009;6(89):623-635. DOI: 10.1590/S0365-05962009000600008
5. Cayce KA, McMichael AJ, Feldman SR. Hyperpigmentation: an overview of the common afflictions. *Dermatol Nurs* 2004;16(5):401-406.
6. Ribeiro C. *Cosmetologia aplicada a dermoestética*. 2nd. ed. São Paulo, SP: Pharmabooks, 2010.
7. Kim HJ, Moon SH, Cho SH, Lee JD, Kim HS. Efficacy and Safety of Tranexamic Acid in Melasma: A Meta-analysis and Systematic Review. *Acta Derm. Venereol.* 2017;97(7):776-781. DOI:10.2340/00015555-2668.
8. Lin JY, Fisher DE. Melanocyte biology and skin pigmentation. *Nature.* 2007;22(445):843-850. DOI: 10.1038/nature05660.
9. Ikino JK. Estudo da influência da inflamação na patogênese do melasma / análise da qualidade de vida. [Dissertação]. Florianópolis: Universidade Federal de Santa Catarina – UFSC. 2013.
10. Souza GC, Chiaravalle NB, Machado KE. Benefícios do α -Arbutin no tratamento do melasma. *Cosmetic.* 2023, 35:32-36.
11. Tassinari J, Sinigaglia M, Sinigaglia G. Raciocínio clínico aplicado à estética facial. 1nd. ed. Lajeado: Estética Experts, 2019.
12. Souza LC, Amurim NP, Grignoli LCME. O Uso Associado do Ácido Kójico e Ácido Glicólico como Alternativa à Hidroquinona no Tratamento de Melasma. *Rev. Cient. Mult. Conh.* 2018;1(2):49-68.
13. Gonchoroski DD, Côrrea GM. Tratamento de hiperchromia pós-inflamatória com diferentes formulações clareadoras. *Infarma.* 2005; 17(3):84-88.
14. Mazon VFP. Utilização do laser no tratamento do melasma. *Rev. Maiêutica.* 2017;1(1):75-84.
15. Arefiev KLB, Hantash BM. Advances in the treatment of melasma: a review of the recent literature. *Dermatol Surg.* 2012;38(7):971-984. DOI: 10.1111/j.1524-4725.2012.02435.x.
16. Silva LA, Silva MAS, Santos JR. Benefícios do uso do ácido tranexâmico no tratamento do Melasma. *Res. Soc. Dev.* 2021;10(16):1-6. DOI: 10.33448/rsd-v10i16.24104
17. Gomes AB, Bairral LV, Lacerda SB, Izolani Neto O, Izolani AF. Ácido tranexâmico: diferentes formas de utilização para tratamento de melasma. *Surg. Clin. Res. – Bjscr.* 2019;29(2):88-92.
18. Cunha IG, Silva CP, Oliveira GBB. Principais tratamentos do melasma. *em Rev. Finom.* 2020; 23(0):302-315.
19. Nogueira MN, Ferreira LA. A eficácia do ácido tranexâmico tópico no tratamento do melasma: evidências clínicas. *Ciênc. Méd. Biol.* 2018;17(2):236-241. DOI: <https://doi.org/10.9771/cmbio.v17i2.23920>
20. Tassinari J, Goelzer F. *Peelings químicos magistrais e abordagens terapêuticas*. 1nd. ed. Lajeado: Estética Experts, 2018.
21. Perper M, Eber AE, Fayne R, Verne SH, Magno RJ., Cervantes J. Tranexamic Acid in the Treatment of Melasma: A Review of the Literature. *Am. J. Clin. Dermatol.* 2017;18(3):373-381. DOI: 10.1007/s40257-017-0263-3.
22. Lopes DS, Silva ACC. A utilização do ácido tranexâmico no tratamento de melasma. *Rev. FHO* 2017; 5:37-43.
23. Ebrahim HM, Abdelshafy AS, Khattab F, Gharib K. Tranexamic Acid for Melasma Treatment: A Split-Face Study. *Dermatol Surg.* 2020;10(5):1-6. DOI: 10.1097/DSS.0000000000002449.
24. Steiner D, Feola C, Bialeski N, Silva FAM, Antiori ACP, Addor FAS, Folino BB. Estudo de avaliação da eficácia do ácido tranexâmico tópico e injetável no tratamento do melasma. *S&CD.* 2009;4(1):174-177.
25. Santos BB, Oliveira ILR, Barbosa JC, Oliveira GS. O uso do ácido tranexâmico no tratamento de Melasma. *Braz. J. Dev.* 2021;7(11):102097-102110. DOI: <https://doi.org/10.34117/bjdv7n11-029>.
26. Santa-Cruz FJ, Ortiz-Lobato L, Sánchez MAM, Pedrero MLP. Ácido tranexâmico oral y tópico en el tratamiento del melasma. *Rev. Cent. Dermatol.* 2019;28(2):53-64.

27. Ebrahimi B, Naeini FF. Topical tranexamic acid as a promising treatment for melasma. *J. Res. Med. Sci.* 2014;19(05):753-757.
28. Atefi N, Dalvand B, Ghassemi M, Mehran G, Heydarian A. Therapeutic effects of topical tranexamic acid in comparison with hydroquinone in treatment of women with melasma. *Dermatol Ther.* 2017;195(7):417-424. DOI: 10.1007/s13555-017-0195-0.
29. Cardoso CAS, Nascimento NCSM. Tratamentos ofertados em uma clínica escola: a ação do ácido tranexâmico associado a técnica de microagulhamento para tratamento de melasma facial: um estudo de caso. [TCC]. Florianópolis: Universidade do Vale do Itajaí. 2018.

MicroBeauty: associação entre a microbiota da pele e o uso de cosméticos

MicroBeauty: skin microbiota and the cosmetics association

Recebido em: 18/02/2023

Aceito em: 06/04/2023

Camila Santos PÓVOA¹; Samyra Mara Coelho CAXITO²; Fabiana BRANDÃO¹

¹Laboratório de Microbiologia e Imunologia Clínica, Departamento de Farmácia. ²Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde. Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade de Brasília. Campus Darcy Ribeiro, Asa Norte, CEP: 70910-900. Brasília, DF, Brasil.

E-mail: fabianabrandao@unb.br

ABSTRACT

The human skin microbiota plays a pivotal role in the balance and maintenance of skin health. Pharmaceutical studies have recently focused on this topic. Although the connection between microbiota and cosmetics is still in its early stages, available data suggest that compounds in cosmetics can interfere with the skin's micro-ecosystem. Thus, this study aimed to investigate the possible impacts of using cosmetics on the skin microbiota. This research was an integrative review based on the PRISMA model, which analyzed and compiled data in a flowchart according to specified criteria. Articles were collected in the second semester of 2022 from October to December. The analysis of the included articles revealed that cosmetics could harm the skin microbiota since many ingredients can extend their effects for days, disrupting the micro-ecosystem and altering molecular and bacterial diversity, often causing dysbiosis. Therefore, the cosmetics industry must develop or select functional and active cosmetic ingredients to create innocuous products for the commensal microbiota.

Keywords: cosmetics; dysbiosis; microbiota.

RESUMO

A microbiota da pele humana desempenha um papel fundamental no equilíbrio e manutenção da saúde da pele. Estudos farmacêuticos recentes têm se concentrado nesse tópico. Embora a relação entre microbiota e cosméticos ainda seja recente, os dados disponíveis sugerem que os compostos nos cosméticos podem interferir no microecossistema da pele. Assim, este estudo teve como objetivo investigar os possíveis impactos do uso de cosméticos na microbiota da pele. Esta pesquisa foi uma revisão integrativa baseada no modelo PRISMA, que analisou e compilou dados em um fluxograma de acordo com critérios especificados. A coleta de artigos foi realizada no segundo semestre de

2022, de outubro a dezembro. A análise dos artigos incluídos revelou que os cosméticos podem ter um efeito negativo na microbiota da pele, uma vez que muitos ingredientes podem estender seus efeitos por dias, perturbando o microecossistema e alterando a diversidade molecular e bacteriana, muitas vezes causando disbiose. Portanto, o desafio da indústria de cosméticos está em torno do desenvolvimento ou seleção de ingredientes funcionais e ativos para criar produtos inócuos para a microbiota comensal.

Palavras-chave: cosméticos; disbiose; microbiota.

INTRODUÇÃO

O mercado global de cosméticos foi avaliado em mais de US\$ 380.2 bilhões em 2019 e deve continuar crescendo nos próximos anos, a expectativa é que alcance US\$ 463,5 bilhões em 2027 (1). Essa parte da indústria farmacêutica abrange uma ampla variedade de produtos, como cuidados com a pele, cuidados com os cabelos, maquiagem e fragrâncias, que são vendidos por meio de vários canais, incluindo lojas de departamentos, lojas especializadas e plataformas *online*. Este mercado é altamente competitivo e é dominada por algumas grandes empresas multinacionais, mas também existem pequenas e médias empresas que desempenham importante papel, tanto na economia, quanto na saúde (2).

Os produtos cosméticos são projetados para alcançar efeitos específicos na pele, buscando manter uma homeostasia que resulte em pele saudável e jovem. Entretanto, até a década passada, não era foco investigar efeitos sobre a saúde e composição da microbiota da pele (2). Com o advento dos estudos pós-sequenciamento do microbioma humano, é cada vez mais evidente o papel desses microecossistemas e suas composições na manutenção ou desequilíbrio da saúde. Tal fato leva a considerar a importância da manutenção de uma microbiota cutânea saudável, o que impacta diretamente a forma como a indústria cosmética desenvolvendo fórmulas. Os produtos cosméticos incluídos em nossa rotina diária de cuidados com a pele podem afetar a composição da microbiota da pele. A partir disso, ingredientes e formulações cosméticas devem ser avaliados quanto aos

seus efeitos na microbiota da pele, permitindo desenvolver produtos que visam a modulação ou menor efeito sobre a microbiota, de modo a contribuir para uma pele saudável (2).

Pele humana e funções. A pele é o maior órgão do corpo humano, compondo 16% da massa corporal, e exerce, entre outras funções, o papel essencial de barreira entre o corpo e o ambiente externo. Este órgão é composto por três camadas distintas: epiderme, derme e hipoderme (3,4). A epiderme é a camada externa composta principalmente por queratinócitos diferenciados e pelo estrato córneo (5). A camada intermediária, denominada derme, é composta principalmente por fibroblastos além de vasos, glândulas e raízes pilosas, enquanto a hipoderme (a camada interna) é formada por gordura e tecido conjuntivo (5,6). Por meio de suas terminações nervosas sensoriais, a pele recebe constantemente informações sobre o ambiente e as envia para o sistema nervoso central. Em virtude de seus vasos sanguíneos e glândulas, colabora com a termorregulação do organismo. Suas glândulas sudoríparas participam da termorregulação e da excreção de várias substâncias.

Um pigmento que é produzido e acumulado na epiderme, a melanina, tem função protetora contra a radiação ultravioleta. Por meio da pele é possível sintetizar a vitamina D3 pela ação da radiação ultravioleta do sol sobre substâncias convertidas pelo organismo. A pele apresenta, ainda, células do sistema imunitário, que atuam contra a invasão de micro-organismos invasores (7).

Este tecido alberga uma comunidade microbiana diversificada composta por bactérias,

fungos e vírus, que é conhecida como microbiota da pele. Em um estado de homeostasia saudável, a microbiota está em equilíbrio com seu hospedeiro (8,9). Essa homeostase é benéfica para a saúde humana, prevenindo a colonização de micro-organismos patogênicos e contribuindo para a manutenção do sistema imunológico (10). Contudo, a perda do equilíbrio microbiano deste ecossistema pode levar ao desenvolvimento de doenças de pele, como acne, psoríase e dermatite atópica (11,12).

Microbiota da pele humana. Os 1,8 m² de superfície da pele humana são colonizados por aproximadamente 1 milhão de bactérias por centímetro quadrado; como tal, no total, mais de 10¹⁰ células bacterianas recobrem a pele (13). A colonização da microbiota da pele começa durante o nascimento com alterações significativas na abundância microbiana durante a puberdade e uma estabilização da composição microbiana na idade adulta (4,14). Além disso, a microbiota varia entre os indivíduos e é influenciada por fatores intrínsecos, como composição genética, idade e gênero; e por fatores extrínsecos, incluindo dieta, estilo de vida e fatores ambientais (por exemplo, exposição a ultravioleta (UV) e poluição (15,16).

A pele humana saudável é um “lar” com ambiente heterogêneo de microrganismos comensais, incluindo bactérias, fungos, vírus e bacteriófagos (10). Os microrganismos que compõem a pele podem ser divididos em dois grupos: residentes e transitórios. Os microrganismos residentes são inócuos e têm um impacto benéfico na saúde humana. Esses microrganismos são capazes de inibir o crescimento de patógenos, metabolizando proteínas da pele, ácidos graxos livres e sebo, além de “treinarem” o sistema imunológico no reconhecimento e combate de invasores (10,17). Em contraste, os microrganismos transitórios não se estabelecem permanentemente na superfície da pele, e são resultantes da contaminação ambiental (18,19). Ambos os grupos de microrganismos não são patogênicos, a menos que seja observada uma “perturbação” na função de barreira da pele o que, a depender da composição desta microbiota, poderia resultar em processo de infecção, ou no caso de dis-

biose quando a composição desta microbiota é afetada de modo a permitir a perda do equilíbrio e contribuir para o desenvolvimento de doenças de pele (18,19).

As bactérias são o componente da microbiota mais estudado. Os quatro principais filos bacterianos detectados na pele são Actinobactérias, Firmicutes, Proteobacteria e Bacteroidetes, enquanto os gêneros mais abundantes são *Cutibacterium*, *Staphylococcus* e *Corynebacterium* (20,21).

Embora as bactérias da pele sejam mais abundantes em nível de reino, há também a presença dos fungos, todavia são menos abundantes e diversos. Em relação à comunidade fúngica, as espécies lipofílicas de *Malassezia* representam a microbiota fúngica mais predominante na pele humana, representando 80% dos fungos. No entanto, o pé, o calcanhar plantar, a unha e a membrana do dedo exibem maior diversidade fúngica com diferentes relatos detectando os gêneros *Aspergillus*, *Cryptococcus*, *Rhodotorula* e *Epicoccum* (22,23).

A comunidade microbiana menos estudada são os vírus, pois esses microrganismos apresentam limitações em cultivo laboratorial, além de não apresentarem uma sequência consensual que possa ser alvo de métodos de biologia molecular. No entanto, papilomavírus humano beta e gama (β -HPV e γ -HPV) foram comumente detectados nas camadas superficiais da pele, assim como o poliomavírus de células de Merkel (MCPyV) (4,24,25).

Interessantemente, cada um dos sítios da pele pode apresentar diferenças na composição da sua microbiota, uma vez que é influenciada pelo pH, temperatura, número e variedade de glândulas e folículos. A umidade e o teor de sebo criam microambientes distintos que favorecem o crescimento de diferentes micro-organismos, correlacionando o microambiente com sua população microbiana. Esses microambientes da pele existem como resultado de variações nas densidades e distribuições das glândulas sudoríparas e sebáceas, bem como diferenças na oclusão (exposição ao meio ambiente). Por exemplo, os locais sebáceos (ou seja, o rosto e as costas) são caracterizados por densidades mais altas de

folículos pilosos e glândulas sebáceas, enquanto os locais úmidos (ou seja, o umbigo e a dobra do cotovelo) podem ter mais abundante e ativo as glândulas sudoríparas, que levam ao aumento dos níveis de umidade (26).

Assim, os locais da pele são divididos em três categorias: sebácea, úmida e seca. Os sítios sebáceos apresentam a menor diversidade microbiana sendo colonizados principalmente por espécies de *Cutibacterium*, *Propionibacterium* e *Staphylococcus*, enquanto as áreas secas abrigam a comunidade microbiana mais diversa das três categorias. Os nichos de ressecamento da pele incluem bactérias da classe β -Proteobacteria, Flavobacteriales e fungos dos gêneros *Aspergillus* e *Candida*. Finalmente, na comunidade microbiana das áreas úmidas são comumente encontradas espécies de *Staphylococcus* e *Corynebacterium* (4,8,10,16).

Com base em todo o exposto, evidencia-se que estudos que primam por elucidar as diferenças na microbiota da pele e seus nichos, bem como o papel desses microecossistemas e suas associações, são essenciais tanto no tocante ao desenvolvimento de produtos cosméticos, quanto na saúde do indivíduo. Deste modo, o objetivo desta revisão foi investigar os relatos de impactos que os cosméticos exercem sobre a microbiota da pele humana.

MÉTODO

O presente trabalho constitui-se de uma revisão integrativa, conforme definição proposta por Galvão e Ricarte (2019), que primou por sintetizar estudos qualitativos sobre o tópico microbiota da pele e uso de cosméticos. A pergunta norteadora deste estudo teve foco em compreender o papel de microrganismos presentes na pele e sua associação com cosmetologia e a manutenção estado “saúdável”.

Os artigos utilizados na elaboração deste trabalho foram selecionados a partir do banco de

dados médicos internacional *PubMed*; a busca foi realizada empregando os descritores MeSH: “cosmetics and microbiota”. Foi aplicado filtro temporal para artigos publicados nos últimos cinco anos, correspondendo ao período de 2017 a 2022.

O processo de seleção dos artigos para análise de conteúdo foi baseado nos critérios de identificação, seleção, inclusão e exclusão baseado no método PRISMA (Principais Itens para Relatar Revisões Sistemáticas e Meta – Análises) (41).

O delineamento do percurso metodológico está ilustrado no fluxograma seguindo método PRISMA, conforme Figura 1.

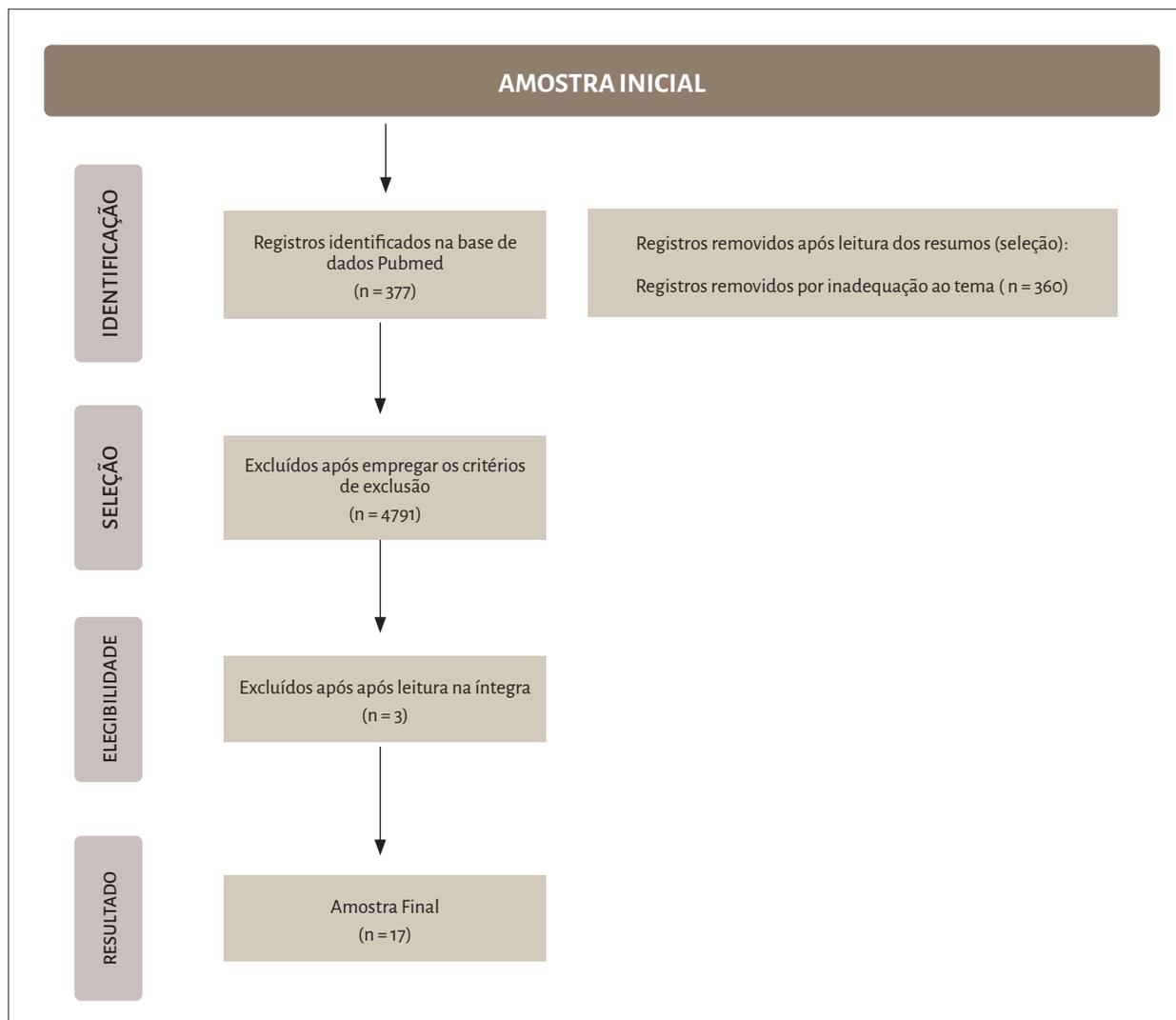
Triagem. O processo de triagem consistiu na simples aplicação das palavras-chave com o operador booleano "AND" entre cada descritor nos mecanismos de busca avançada das plataformas de indexação de artigos científicos supracitados. Todos os artigos duplicados foram automaticamente excluídos após a triagem. O objetivo da triagem foi obter um conjunto de dados potencialmente elegíveis para análise.

Seleção. Nesta etapa, o objetivo foi reduzir o número de artigos para se obter um conjunto de dados tangíveis e específicos para atender ao objetivo geral da pesquisa. Para se alcançar tal intento, foram empregados critérios de inclusão e exclusão. Nem todos os artigos considerados como “não-elegíveis” para análise foram descartados, alguns foram realocados na introdução do presente estudo. O critério para exclusão dos artigos foi à inadequação ao tema.

Inclusão. Foi definido como critérios de elegibilidade e inclusão trabalhos científicos publicados após o ano de 2017 e que discutissem a interação entre a microbiota da pele e os cosméticos.

No Quadro 1, foram listados os artigos incluídos neste estudo, organizados conforme as seguintes variáveis: título, autor (ano), objetivos e resultados obtidos.

Figura 1. Fluxograma baseado no método PRISMA, demonstrando as etapas de identificação, seleção e inclusão dos dados



Quadro 1. Compilação e detalhamento da análise dos artigos selecionados e incluídos no estudo.

Título	Autor (Ano)	Objetivos	Resultados
Skin Microbiota and the Cosmetic Industry	Carvalho e cols. (2022) (2)	Destacar a importância da microbiota da pele na indústria cosmética.	Vários estudos determinaram que os ingredientes cosméticos têm o potencial de perturbar o equilíbrio da microbiota da pele, levando ao desenvolvimento de doenças de pele e desregulação da resposta imune. Estes estudos conduziram a sua investigação utilizando diferentes metodologias e modelos, concluindo que os métodos devem ser escolhidos de acordo com o objetivo do estudo, o local da pele a ser avaliado e a população-alvo dos cosméticos
<i>Staphylococcus epidermidis</i> and <i>Cutibacterium acnes</i> : Two Major Sentinels of Skin Microbiota and the Influence of Cosmetics	Fournière e cols. (2020) (17)	Discutir os atuais métodos de avaliação para o desenvolvimento de princípios ativos cosméticos visando essas duas sentinelas com seus ativos e limites	A pesquisa de ingredientes ativos cosméticos e produtos que mantenham e promovam os metabolismos comensais, ou reduzam suas formas patogênicas, são extremamente necessários na indústria de skincare em correlação com o desenvolvimento constante de métodos de avaliação adaptados.
Revealing the secret life of skin - with the microbiome you never walk alone	Sfriso e cols. (2020) (27)	Fornecer uma visão geral sobre o conhecimento atual sobre o microbioma da pele, a amostragem e análise das técnicas atualmente disponíveis, bem como uma descrição das abordagens atuais tomadas no segmento de cuidados com a pele para ajudar a restaurar e equilibrar a estrutura e funcionalidade da microbiota da pele.	Os avanços técnicos na extração de DNA de baixa biomassa amostras e técnicas de sequenciamento têm sido cruciais para a compreensão atual, embora ainda limitada, da estrutura de a microbiota da pele.
The impact of skin care products on skin chemistry and microbiome dynamics	Bousslimani e cols. (2019) (28)	Avaliar o impacto de quatro produtos de beleza (uma loção facial, um hidratante, um talco para os pés e um desodorante) em 11 voluntárias durante 9 semanas.	A espectrometria de massas e os inventários de 16S rRNA da pele revelaram reduções na diversidade química, bacteriana e arqueológica ao interromper o uso de desodorantes. Compostos específicos de produtos de beleza usados antes do estudo permanecem detectáveis com meias-vidas de 0,5 a 1,9 semanas. O desodorante e o talco para os pés aumentaram a diversidade molecular, bacteriana e arqueológica, enquanto as loções para os braços e o rosto tiveram pouco efeito sobre as bactérias e arqueias, mas aumentaram a diversidade química.
Microbiota and nanoparticles: Description and interactions	Ladavie e cols. (2021) (29)	Investigar as interações de nanopartículas e microbiota.	As interações entre nanopartículas e a microbiota da pele diferem dependendo da natureza da nanopartícula, sua estrutura, sua concentração e manifestam-se de diferentes formas na microbiota, levando à sua desestabilização, restauração ou ausência de efeito tóxico. As nanopartículas também podem ser usadas como veículo para regular a microbiota ou tratar algumas de suas doenças.
Effects of cosmetics on the skin microbiome of facial cheeks with different hydration levels	Lee e cols. (2017) (31)	Avaliar os efeitos de cosméticos básicos no microbioma das bochechas faciais de voluntários pertencentes aos grupos de alta (HHG) e baixa (LHG) hidratação por 4 semanas.	O nível de hidratação aumenta e a perda de água transepidérmica e diminuição da rugosidade foi observada em ambos os grupos após o uso cosmético. A diversidade bacteriana foi maior no LHG do que no HHG e aumentou após o uso cosmético em ambos os grupos. As dissimilaridades de Bray-Curtis que eram maiores no LHG do que no HHG aumentaram no HHG após uso cosmético, enquanto diminuiriam no LHG.
Effect of commonly used cosmetic preservatives on skin resident microflora dynamics	Pinto e cols. (2021) (32)	Estudar o efeito de onze conservantes comumente encontrados em produtos cosméticos sobre <i>Propionibacterium acnes</i> , <i>Staphylococcus epidermidis</i> e <i>Staphylococcus aureus</i> <i>in vitro</i> usando modelos de pele 3D e métodos dependentes de cultura.	As combinações contendo hidroxietilacetona, fenilpropanol, propanodiol, caprilglicol, tocoferol e diacetato de glutamato tetrassódico resultaram como as mais adequadas para restaurar uma disbiose pré-existente, pois atuam inibindo moderadamente <i>C. acnes</i> e fortemente <i>S. aureus</i> sem inibir simultaneamente o crescimento de <i>S. epidermidis</i> .
Alteration of barrier properties, stratum corneum ceramides and microbiome composition in response to lotion application on cosmetic dry skin	Murphy e cols. (2022) (33)	Examinar o impacto nos biomarcadores do hospedeiro e no microbioma da pele após 5 semanas de uso de uma loção comercializada contendo glicerol, FFAs e uma pequena quantidade de oclusivos.	Foram observadas melhorias nas propriedades de barreira da pele juntamente com níveis aumentados de colesterol, ceramidas e ácidos graxos de cadeia longa após a aplicação de Loção Corporal. Alterações concomitantes no microbioma da pele também são vistas via 16S rRNA metataxonomics, em combinação com a análise informática tradicional e nova. Segue 5 semanas de uso de loção, as bactérias benéficas da pele aumentam, com melhorias no microbioma potencial funcional e aumenta nas vias associadas com a biossíntese de múltiplas cadeias longas ácidos graxos.

Título	Autor (Ano)	Objetivos	Resultados
Regulatory effects of <i>Lactobacillus plantarum</i> -GMNL6 on human skin health by improving skin microbiome	Tsai e cols. (2021) (35)	Avaliar os efeitos regulatórios e moduladores do <i>Lactobacillus plantarum</i> -GMNL6 na saúde da pele humana.	Neste estudo, identificamos que <i>L. plantarum</i> -GMNL6 aumentou a síntese de colágeno e a expressão gênica da pequena subunidade A da serina palmitoiltransferase. Enquanto isso, <i>L. plantarum</i> -GMNL6 reduziu a síntese de melanina, o biofilme de <i>Staphylococcus aureus</i> e a proliferação de <i>Cutibacterium acnes</i> . As informações da observação clínica durante a pomada para uso facial externo em pessoas mostraram que as síndromes de umidade da pele, cor da pele, manchas, rugas, manchas UV e porfirinas foram melhoradas. A diversificação dos microbiomas da pele humana foi afetada pela mancha do rosto de voluntários com <i>L. plantarum</i> -GMNL6.
Changes in the Diversity of Human Skin Microbiota to Cosmetic Serum Containing Prebiotics: Results from a Randomized Controlled Trial	Hong e cols. (2020) (36)	Avaliar os efeitos de um soro cosmético contendo galacto-oligosacarídeos (GOS) no equilíbrio da microbiota da pele, medindo vários parâmetros da pele.	O tratamento com soro cosmético contendo GOS é eficaz na melhoria de vários parâmetros da pele e na população de micro-organismos cutâneos benéficos. No entanto, como a análise da comunidade microbiana da pele foi realizada em um pequeno número de indivíduos, experimentos adicionais são necessários para investigar a correlação entre a aplicação de GOS e o crescimento de micro-organismos nocivos, como <i>Streptococcus</i> spp. em várias idades e assuntos.
Current postbiotics in the cosmetic market—an update and development opportunities	Duarte e cols. (2022) (37)	Revisar o que se sabe atualmente sobre os pós-bióticos, os benefícios de usá-los, os principais produtos pós-bióticos disponíveis no mercado e players, as principais tendências de produção e os métodos de produção disponíveis.	São muitos os benefícios associados a estes compostos ativos, por exemplo os seus potenciais antioxidantes e antienvhecimento, bloqueio dos efeitos da radiação UV, efeitos imunomoduladores e antimicrobianos, reforço da barreira cutânea/ imunidade, tratamento de doenças dermatológicas e inibição das enzimas cutâneas
Efficacy of Postbiotics in a PRP-Like Cosmetic Product for the Treatment of Alopecia Area Celsi: A Randomized Double-Blinded Parallel-Group Study	Rinaldi e cols. (2020) (38)	Investigar a eficácia de um produto cosmético aplicado topicamente que mimetiza o PRP e contém pós-bióticos para o tratamento da AA.	Os resultados forneceram mais uma prova da eficácia de peptídeos bioativos que mimetizam os fatores de crescimento presentes no PRP em indivíduos afetados pela AA. Os resultados também aumentam nosso conhecimento sobre a ligação entre microbiota e distúrbios do crescimento capilar, enfatizando a importância de estudos sobre a comunidade microbiana e metabólitos microbianos como uma nova abordagem terapêutica
Probiotics in Cosmetic and Personal Care Products: Trends and Challenges	Barragan e Reid (2021) (40)	Explorar o mercado atual, aspectos regulatórios e possíveis aplicações de probióticos na indústria de cuidados pessoais.	Embora existam várias aplicações potenciais para probióticos em produtos de higiene pessoal, especificamente para higiene bucal, da pele e íntima, ainda é necessária uma regulamentação adequada dos padrões de rotulagem e marketing para garantir que os consumidores estejam realmente comprando um produto probiótico.
Skin microbiome & host immunity: applications in regenerative cosmetics & transdermal drug delivery	Beri (2018) (42)	Revisar as evidências que conectam o microbioma da pele e a função de barreira da epiderme e explorar o futuro potencial para aplicar esse diálogo único no desenvolvimento de cosméticos inovadores e medicamentos transdérmicos para o bem-estar e a beleza.	A aplicação do microbioma e da interação imunológica do hospedeiro é uma possível base para regular as alegações de produtos cosméticos e talvez criar diretrizes que possam fazer uma demarcação segura e clara da ação tópica no corpo. Órgãos reguladores como o FDA poderiam se concentrar no uso da aplicação pós-tópica de interação única hospedeiro-microbioma como uma diretriz fundamental para regular os cosméticos.

AA: Alopecia Areata PRP: Plasma Rico em Plaquetas

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Influência dos cosméticos na microbiota.

A microbiota da pele humana é um “campo” ainda pouco explorado, mas em exponencial crescimento na indústria de cuidados pessoais. Está se tornando cada vez mais reconhecido que a coleção de microrganismos que vivem no cor-

po humano, desempenha um papel importante na saúde e no bem-estar. A microbiota da pele, em particular, demonstrou ser importante para manter a saúde da pele e proteger contra doenças infecciosas e parasitárias (10).

Os produtos convencionais de beleza e cuidados com a pele contêm ingredientes químicos e conservantes antimicrobianos que podem afetar,

positiva ou negativamente, o delicado equilíbrio da microbiota cutânea. No entanto, apesar do uso generalizado de produtos de higiene e cuidados com a pele, seus efeitos na estrutura e funcionalidade da microbiota ainda são desconhecidos ou pouco explorados, o que reitera a necessidade de estudos mais bem detalhados (27).

Um trabalho avaliou a influência dos produtos de higiene pessoal na pele em termos de composição microbiana e molecular. O estudo foi realizado em 11 voluntários durante 9 semanas, e avaliou o impacto de quatro produtos de beleza (uma loção facial, um hidratante, um talco para os pés e um desodorante) em diferentes partes do corpo: rosto, axilas, frente dos antebraços e entre os dedos dos pés. As principais descobertas foram as seguintes: (i) Os compostos dos produtos de beleza duram na pele por semanas após o primeiro uso, apesar do banho diário. (ii) Os produtos de beleza alteram a diversidade molecular e bacteriana, bem como a dinâmica e estrutura de moléculas e bactérias na pele. (iii) A variabilidade temporal molecular e bacteriana é específica do produto, do local e da pessoa, e as mudanças são observadas a partir da primeira semana de uso do produto de beleza (28).

Outro tema importante a ser tratado são os efeitos promovidos pelas nanopartículas, que são amplamente empregadas em cosméticos, sob a microbiota da pele. Vale ressaltar que essas interações diferem dependendo da natureza da nanopartícula, sua composição, características físico-químicas e carga de superfície (potencial zeta), ou do tipo de bactéria (Gram-positiva ou Gram-negativa) e metabolismo (29).

Um estudo realizado por Rowencyke cols. (2017) teve como objetivo investigar o efeito de nanopartículas de TiO₂, que é muito empregado na indústria de protetores solares devido à sua capacidade de bloquear e proteger da luz ultravioleta, em duas cepas que colonizam a pele humana saudável, sendo elas *Staphylococcus aureus*, uma bactéria gram-positiva e *Pseudomonas fluorescens*, uma bactéria gram-negativa. Três formulações diferentes foram preparadas para aplicação na pele: uma contendo nanopartículas hidrofílicas formuladas com sílica simples revestida, a segunda contendo nanopartículas hidrofó-

bicas compostas de alumina e trietoxicaprilsilano e, por último, uma solução sem nanopartícula como controle. Os testes consistiram em medir o efeito antibacteriano das nanopartículas hidrofóbicas e hidrofílicas recuperadas de emulsões frescas e envelhecidas. Os resultados mostraram que as nanopartículas hidrofílicas extraídas de emulsões frescas tiveram um fraco efeito inibitório sobre o crescimento de *S. aureus* e *P. fluorescens*, enquanto aumentou ligeiramente para nanopartículas extraídas de emulsões envelhecidas. Com relação às nanopartículas hidrofóbicas, seu efeito dependeu da cepa bacteriana. Embora fosse geralmente limitado ou não significativo em *P. fluorescens*, parecia ser mais intenso em *S. aureus*. Essa diferença de efeito pode estar relacionada à estrutura de parede e membrana entre bactérias gram-positivas e gram-negativas, sendo esta última mais permeável a compostos hidrofóbicos (30).

Outro estudo demonstrou que os cosméticos básicos podem alterar a microbiota da pele e o grau de hidratação dérmica pode influenciar nesse processo. Cosméticos básicos foram usados por 30 voluntários saudáveis pertencentes aos grupos de alta (HHG) e baixa (LHG) hidratação por 4 semanas. Na sequência, comunidades bacterianas e parâmetros biofísicos na pele facial foram analisados. O nível de hidratação aumentou e a perda de água transepidermica e diminuição da rugosidade foram observadas em ambos os grupos após o uso cosmético. A diversidade bacteriana foi maior no LHG do que no HHG e aumentou após o uso cosmético em ambos os grupos. As dissimilaridades avaliadas pelo teste de Bray-Curtis, que eram maiores no LHG do que no HHG, aumentaram no HHG após uso cosmético, enquanto diminuíram no LHG. Os filos Actinobacteria, Proteobacteria, Firmicutes e Bacteroidetes e os gêneros *Propionibacterium*, *Ralstonia*, *Burkholderia*, *Staphylococcus*, *Corynebacterium*, *Cupriavidus* e *Pelomonas* foram identificados como grupos comuns e não foram significativamente diferentes entre LHG e HHG exceto para *Propionibacterium* que foi mais abundante em HHG. Após o uso cosmético, *Propionibacterium*, *Staphylococcus* e *Corynebacterium* diminuíram, enquanto *Ralstonia*, que não

é um gênero central, aumentou. Comunidades bacterianas após uso cosmético foram diferentes daquelas em LHG e HHG antes do uso cosmético, indicando que as comunidades bacterianas em LHG não foram alteradas para se assemelhar àquelas em HHG pelo uso de cosméticos (31). Os autores concluíram que a hidratação da pele não é um fator crítico para a mudança das comunidades bacterianas de pele seca para pele normal com o uso de cosméticos básicos. Outros fatores como componentes cosméticos, conservantes, clima e condições do estudo devem ser considerados (31).

A manutenção do equilíbrio da microbiota, conhecida como eubiose é a chave não só para uma pele saudável, mas de todo organismo. Por outro, a perda da homeostasia da microbiota, denominada disbiose, requer prevenção e controle. Em certos contextos, as bactérias residentes podem se tornar patogênicas, levando ao desenvolvimento de doenças e à disbiose (2).

Neste contexto, um estudo avaliou efeito de conservantes cosméticos comumente usados, na dinâmica de microbiota residentes na pele. Os conservantes comumente utilizados em formulações tópicos possuem uma atividade antibacteriana bem conhecida sobre os principais patógenos, como *S. aureus* e *Escherichia coli*; no entanto, seus efeitos em micro-organismos residentes na pele foram pouco investigados. Os resultados desse estudo apontaram que alguns conservantes atuam inibindo fortemente *C. acnes*, *S. aureus* e *S. epidermidis*. O uso dessas combinações de conservantes pode ser vantajoso para uso em produtos tópicos para pele e couro cabeludo, onde é necessário restaurar uma condição pré-existente de disbiose microbiana, mas pode ser prejudicial às bactérias comensais (32).

Corroborando os resultados, outro estudo buscou examinar o impacto nos biomarcadores do hospedeiro e no microbioma da pele após 5 semanas de uso de uma loção comercializada contendo glicerol, ácidos graxos livres (FFAs) e uma pequena quantidade de oclusivos. Além das melhorias na condição e composição da pele, também foram examinadas as alterações no microbioma da pele. Embora não tenham sido observadas diferenças

nos níveis bacterianos totais, um aumento significativo foi observado para *S. epidermidis* após a intervenção. O aumento de populações residentes com cultura de *S. epidermidis* mostrou aumentar o conteúdo lipídico da pele, suprimir a evaporação da água e ajudar a manter o pH ácido da pele através da produção de ácido láctico. O aumento nos números de *S. epidermidis* após o uso da loção neste estudo é considerado alinhado com uma melhora na condição do estrato córneo subjacente e seu microbioma comensal associado. o uso de loção não afeta apenas a barreira da pele diretamente, mas também pode potencialmente alterar o microbioma da pele para um estado que pode fornecer benefícios adicionais para os cuidados com a pele (33).

Cosmestologiana era pré-pró & pós-bióticos. Compreender o efeito dos ingredientes cosméticos na microbiota da pele permite o desenvolvimento de novas abordagens que atuem diretamente na microbiota da pele. A indústria cosmética vem empenhando no desenvolvimento de produtos que não “perturbem”, mas sejam benéficos para a comunidade microbiana da pele, contribuindo para uma microbiota saudável. Já existem no mercado diversos ingredientes ou produtos com essa finalidade, como ingredientes ativos, de origem vegetal, que não são fonte de nutrientes para micro-organismos (17).

Uma pesquisa em sites de dois grandes varejistas de cosméticos na América do Norte revelou que pelo menos 50 produtos cosméticos já estão sendo comercializados como “cosméticos probióticos”, que prometem melhorar a função da barreira epitelial e epidérmica (40).

Os ingredientes cosméticos ativos que visam a microbiota da pele podem ser classificados nas seguintes categorias:

- ingredientes ativos, à base de algas ou plantas, e à base de água termal, que não são fonte de nutrientes para micro-organismos;
- prebióticos: nutrientes que conferem benefício à saúde com modulação da estrutura e funcionalidade da microbiota hospedeira em aplicação tópica para o setor cosmético. Abordagens prebióticas cosméticas têm como objetivo manter a microbiota da pele

saudável ou melhorar a composição da microbiota da pele, limitando ou reduzindo o crescimento de patógenos e, ao mesmo tempo, preservando ou estimulando o crescimento de bactérias comensais (27).

- probióticos: bactérias que conferem benefícios à saúde do hospedeiro. Os produtos cosméticos com “probióticos” ou “ingredientes probióticos” geralmente contêm bactérias não viáveis, produtos de fermentação bacteriana ou lisados celulares, que não requerem alterações no sistema de ingredientes conservantes (27).
- pós-bióticos: metabólitos bacterianos e/ou componentes da parede celular liberados por microrganismos (34).

A influência dos cosméticos na microbiota da pele, em particular, *S. epidermidis* e *Cutibacterium acnes*, foi destacada por Fournière e cols. (2020). Os estudos demonstraram que as principais aplicações identificadas de ingredientes cosméticos ativos visando particularmente *S. epidermidis* e *C. acnes* são (i) promoção do metabolismo comensal e/ou diversidade bacteriana com a relação *S. epidermidis/C. acnes* para limitação da invasão de patógenos; (ii) redução do crescimento de patógenos, virulência e biofilmes; e (iii) modulação do microambiente da pele e modulação das respostas imunes, uma vez que a relação causa-consequência entre as patologias da pele e a disbiose da microbiota ainda não está estabelecida (17).

As bactérias são capazes de produzirem compostos que são amplamente utilizados em aplicações cosméticas e farmacêuticas, como é o caso do probiótico de *L. plantarum*-GMNL6 que está envolvido na melhora da condição da pele, incluindo síntese de colágeno, hidratação, melanogênese e formação de anti-biofilme (35).

O tratamento com probióticos pode reequilibrar a microbiota da pele, regulando o crescimento de micro-organismos nocivos e benéficos. Um ensaio clínico randomizado foi usado para avaliar os parâmetros relacionados à pele em adultos saudáveis tratados com soro cosmético contendo galacto-oligosacarídeos

(GOS) por 8 semanas, foram avaliados os efeitos de um soro cosmético contendo GOS no equilíbrio da microbiota da pele, medindo vários parâmetros da pele. Os resultados sugeriram que o GOS inibe o crescimento de micro-organismos nocivos da pele e aumenta a população de micro-organismos benéficos, estimulando seletivamente o crescimento de espécies bacterianas como *Bifidobacteria* e *Lactobacilli* (36).

Outra possibilidade de exploração é observar a influência de produtos cosméticos, como tratamentos esfoliantes epidérmicos para anti-envelhecimento e a possibilidade de projetar novos cosméticos que iniciem um processo de regeneração dentro da camada epidérmica, influenciando o sistema imunológico local sinais que, por sua vez, governam as vias regenerativas do hospedeiro (12).

Várias aplicações podem ser citadas, incluindo cicatrização de feridas e cosméticos inovadores que podem influenciar na desaceleração do envelhecimento celular, bem como influenciar na penetração mais profunda de ativos. Outra via de inovação a ser explorada é o uso de dispositivos de entrega de medicamentos, como ultrassom e radiofrequência, para entrega de cosméticos, e a mudança no microbioma da superfície em certas condições da pele, como acne. Com base no artigo de Nakatsuji e cols. (2017), há várias hipóteses de como bactérias de superfície alteradas, com sua complexidade muito relação com o hospedeiro, podem modificar significativamente os processos regenerativos do hospedeiro que também podem ser usados para estética e aumentar a atividade sintética do colágeno dérmico (12).

De acordo com um estudo de revisão sobre o tema, ingredientes cosméticos que podem promover um microbioma saudável (como os pós-bióticos) e que são derivados principalmente de produtos fermentados, apresentam-se promissores e podem ser foco de estudos. Os produtos derivados da fermentação de microrganismos, como peptídeos antimicrobianos e fragmentos de células mortas – os chamados pós-bióticos – têm se destacado por seus efeitos fisiológicos. O conceito vem crescendo desde que a maioria

dos benefícios para a saúde dos microrganismos vem de seus metabólitos. Seguindo esse pensamento, quando comparados aos probióticos, os pós-bióticos são relatados como indutores de efeitos benéficos semelhantes, mas sem a presença de microrganismos vivos (39).

Embora um outro estudo usando metabólitos probióticos tenham mostrado um efeito positivo na pele (42), o uso de pós-bióticos para aplicações na pele ainda está no início.

Dados sugerem que os pós-bióticos apresentam um tremendo potencial para aplicações cosméticas de cuidados com a pele. Essas moléculas demonstraram a capacidade de melhorar certos aspectos relacionados à saúde da pele de diferentes maneiras. Em relação à microbiota e função da pele, alguns pós-bióticos demonstraram “respeitar” o equilíbrio da microbiota e restaurar/melhorar a integridade da barreira cutânea. Outros pós-bióticos mostraram atividade antioxidante e melhor proteção UV (a radiação UV é a principal causa do estresse oxidativo e envelhecimento das células da pele), retardando o processo de envelhecimento das células da pele. Alguns desses pós-bióticos também demonstraram inibir certas enzimas associadas à desintegração da matriz extracelular. Além disso, certos pós-bióticos regulam para cima/para baixo alguns genes para reduzir potencialmente a resposta inflamatória. Por fim, algumas dessas moléculas também demonstram atividade antimicrobiana com potencial para combater algumas condições da pele (37).

Outro estudo comprovou a eficácia no tratamento de AA utilizando um produto cosmético aplicado topicamente que mimetiza o PRP contendo pós-bióticos onde foi relatado o envolvimento da microbiota nas desordens do crescimento do cabelo. Os resultados deste estudo fornecem uma prova da eficácia de peptídeos

bioativos que mimetizam os fatores de crescimento presentes no PRP em indivíduos afetados pela AA. Eles também aumentam nosso conhecimento sobre a ligação entre a microbiota e os distúrbios do crescimento capilar, enfatizando a importância de estudos sobre a comunidade microbiana e os metabólitos microbianos como uma nova abordagem terapêutica (38).

CONCLUSÃO

A manutenção do equilíbrio da microbiota e a prevenção da disbiose é a chave para uma pele saudável. Os cosméticos podem ter um impacto negativo na microbiota da pele, os ingredientes empregados, sejam ingredientes funcionais, como conservantes, óleos e emulsificantes, ou ingredientes ativos, podem impactar a microbiota e requerem atenção.

Os desafios futuros identificados para a indústria cosmética são desenvolver formulações funcionais e ativos cosméticos que culminem em produtos finais que sejam inócuos ou que mitiguem o efeito negativo sobre a microbiota comensal.

Por fim, uma tendência crescente no mercado de ingredientes e produtos cosméticos são os pré-, pós- e probióticos que demonstraram, em diferentes estudos, sua eficácia em reequilibrar a microbiota da pele, promovendo o metabolismo comensal, reduzindo o crescimento de patógenos, virulência e formação de biofilmes, além de modular o microambiente da pele e as respostas imunológicas.

AGRADECIMENTOS

À Universidade de Brasília, ao Departamento de Farmácia e ao Laboratório de Microbiologia e Imunologia Clínica (LabMIC).

REFERÊNCIAS

- Rajput N. Cosmetics Market. Allied Market Research. 2014. Available from: <https://www.alliedmarketresearch.com/cosmetics-market><https://www.alliedmarketresearch.com/cosmetics-market>.
- Carvalho MJ, Oliveira ALS, Santos Pedrosa S, Pintado M, Pinto-Ribeiro I, Madureira AR. Skin Microbiota and the Cosmetic Industry. *Microbial Ecology*. 2022;3(2):239-246 DOI: 10.1007/s00248-022-02070-0
- Kim BS, Gao G, Kim JY, Cho D. 3D Cell Printing of Perfusable Vascularized Human Skin Equivalent Composed of Epidermis, Dermis, and Hypodermis for Better Structural Recapitulation of Native Skin. *Adv Healthc Mater* 2018;8(7):1801019. DOI: 10.1002/adhm.201801019
- Byrd AL, Belkaid Y, Segre JA. The human skin microbiome. *Nat Rev Microbiol*. 2018;16(3):143-155. DOI: 10.1038/nrmicro.2017.157
- Harvey CJ, LeBouf RF, Stefaniak AB. Formulation and stability of a novel artificial human sweat under conditions of storage and use. *Toxicol In Vitro*. 2010;24(6):1790-1796. DOI: 10.1016/j.tiv.2010.06.016
- Brohem CA, Silva Cardeal LB, Tiago M, Soengas MS, Moraes Barros SB, Maria-Engler SS. Artificial skin in perspective: concepts and applications. *Pigment Cell Melanoma Res*. 2010;24(1):35-50. DOI: 10.1111/j.1755-148X.2010.00786.x
- Junqueira LC, Carneiro J. *Histologia básica*. 13ª edição. Rio de Janeiro - RJ: Guanabara Koogan, 2017.
- Lee YB, Byun EJ, Kim HS. Potential Role of the Microbiome in Acne: A Comprehensive Review. *J Clin Med* 2019;8(7):987. DOI: 10.3390/jcm8070987
- Fricke AM, Podlesny D, Fricke WF. What is new and relevant for sequencing-based microbiome research? A mini-review. *J. Adv. Res.* 2019;19:105-112. DOI: 10.1016/j.jare.2019.03.006
- Naik S, Bouladoux N, Wilhelm C, Molloy MJ, Salcedo R, Kastenmuller W, Deming C, Quinones M, Koo L, Conlan S, Spencer S, Hall JA, Dzutsev A, Kong H, Campbell DJ, Trinchieri G, Segre JA, Belkaid Y. Compartmentalized Control of Skin Immunity by Resident Commensals. *Science*. 2012;337(6098):1115-1119. DOI: 10.1126/science.1225152
- Dreno B, Martin R, Moyal D, Henley JB, Khammari A., Seité S. Skin microbiome and acne vulgaris: Staphylococcus, a new actor in acne. *Exp Dermatol*. 2019;26(9):798-803. DOI: 10.1111/exd.13296
- Nakatsuji T, Chen TH, Narala S, Chun KA, Two AM, Yun T, Shafiq F, Kotel PF, Bouslimani A, Melnik AV, Latif H, Kim JN, Lockhart AL, Artis K, David G, Taylor P, Streib J, Dorrestein PC, Crier A, Gill SR, Zengler K, Hata TR, Leung DYM, Gallo RL. Antimicrobials from human skin commensal bacteria protect against Staphylococcus aureus and are deficient in atopic dermatitis. *Sci Transl Med* 2017;9(378):eaah4680. DOI: 10.1126/scitranslmed.aah4680
- Belkaid Y, Segre JA. Dialogue between skin microbiota and immunity. *Science*. 2014;346(6212):954-959. DOI: 10.1126/science.1260144
- Chen YE, Fischbach MA, Belkaid Y. Skin microbiota-host interactions. *Nature*. 2018;553(7689):427-436. DOI: 10.1038/nature25177
- Schommer NN, Gallo RL. Structure and function of the human skin microbiome. *Trends Microbiol*. 2013;21(12):660-668. DOI: 10.1016/j.tim.2013.10.001
- Gilbert JA, Blaser MJ, Caporaso JG, Jansson JK, Lynch SV, Knight R. Current understanding of the human microbiome. *Nat. Med*. 2018;24(4):392-400. DOI: 10.1038/nm.4517
- Fournière M, Latire T, Souak D, Feuilloley MGJ, Bedoux G. Staphylococcus epidermidis and Cutibacterium acnes: Two Major Sentinels of Skin Microbiota and the Influence of Cosmetics. *Microorganisms*. 2020;8(11):1752. DOI: 10.3390/microorganisms8111752
- Grice EA, Kong HH, Renaud G, Young AC, Bouffard GG, Blakesley RW, Wolfsberg TG, Turner ML, Segre JA. A diversity profile of the human skin microbiota. *Genome Res*. 2008;18(7):1043-1050. DOI: 10.1101/gr.075549.107
- Kong HH, Segre JA. Skin Microbiome: Looking Back to Move Forward. *J Invest Dermatol*. 2012;132(3):933-939. DOI: 10.1038/jid.2011.417
- Yamazaki Y, Nakamura Y, Núñez G. Role of the microbiota in skin immunity and atopic dermatitis. *Allergol Int*. 2017;66(4):539-544. DOI: 10.1016/j.alit.2017.08.004
- O'Sullivan JN, Rea MC, O'Connor PM, Hill C, Ross RP. Human skin microbiota is a rich source of bacteriocin-producing staphylococci that kill human pathogens. *FEMS Microbiol Ecol*. 2018;95(2). DOI: 10.1093/femsec/fiy241
- Grice EA, Dawson TL. Host-microbe interactions: Malassezia and human skin. *Curr Opin Microbiol*. 2017;40:81-87. DOI: 10.1016/j.mib.2017.10.024

23. Findley K, Oh J, Yang J, Conlan S, Deming C, Meyer JA, Schoenfeld D, Nomicos E, Park M, Kong HH, Segre JA. Human Skin Fungal Diversity. *Nature*. 2013;498(7454):367–370. DOI: 10.1038/nature12171
24. Dréno B, Araviiskaia E, Berardesca E, Gontijo G, Sanchez Viera M, Xiang LF, Martin R, Bieber T. Microbiome in healthy skin, update for dermatologists. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2016;30(12):2038–2047. DOI: 10.1111/jdv.13965
25. Foulongne V, Sauvage V, Hebert C, Dereure O, Cheval J, Gouilh MA, Pariente K, Segondy M, Burguière A, Manuguerra JA, Caro V, Eloit M. Human Skin Microbiota: High Diversity of DNA Viruses Identified on the Human Skin by High Throughput Sequencing. Toland AE, editor. *PLoS ONE*. 2012;7(6):e38499. DOI: 10.1371/journal.pone.0038499
26. Swaney MH, Nelsen A, Sandstrom S, Kalan LR. Sweat and Sebum Preferences of the Human Skin Microbiota. *Microbiol Spectr*. 2023;11(1):e0418022. DOI: 10.1128/spectrum.04180-22
27. Sfriso R, Egert M, Gempeler M, Voegeli R, Campiche R. Revealing the secret life of skin - with the microbiome you never walk alone. *Int J Cosmet Sci*. 2020;42(2):116–126. DOI: 10.1111/ics.12594
28. Bouslimani A, Silva R, Kosciolk T, Janssen S, Callewaert C, Amir A, Dorrestein K, Melnik AV, Zaramela LS, Kim JN, Humphrey G, Schwartz T, Sanders K, Brennan C, Knaan TL, Ackermann G, McDonald D, Zengler K, Knight R, Dorrestein PC. The impact of skin care products on skin chemistry and microbiome dynamics. *BMC Biology*. 2019;17(1). DOI: 10.1186/s12915-019-0660-6
29. Ladacyia A, Passirani C, Lepeltier E. Microbiota and nanoparticles: Description and interactions. *Eur J Pharm Biopharm*. 2021;169:220–240. DOI: 10.1016/j.ejpb.2021.10.015
30. Roweczyk L, Duclairoir-Poc C, Barreau M, Picard C, Hucher N, Orange N, Grisel M, Feuilloley M. Impact of coated TiO₂-nanoparticles used in sunscreens on two representative strains of the human microbiota: Effect of the particle surface nature and aging. *Colloids Surf B*. 2017;158:339–348. DOI: 10.1016/j.colsurfb.2017.07.013
31. Lee HJ, Jeong SE, Lee S, Kim S, Han H, Jeon CO. Effects of cosmetics on the skin microbiome of facial cheeks with different hydration levels. *Microbiology Open*. 2017;7(2):e00557. DOI: 10.1002/mb03.557
32. Pinto D, Ciardiello T, Franzoni M, Pasini F, Giuliani G, Rinaldi F. Effect of commonly used cosmetic preservatives on skin resident microflora dynamics. *SciRep*. 2021;11(1). DOI: 10.1038/s41598-021-88072-333.
33. Murphy B, Grimshaw S, Hoptroff M, Paterson S, Arnold D, Cawley A, Adams SE, Falciani F, Dadd, Eccles TR, Mitchell A, Lathrop WF, Marrero D, Yarova G, Villa A, Bajor JS, Feng L, Mihalov D, Mayes AE. Alteration of barrier properties, stratum corneum ceramides and microbiome composition in response to lotion application on cosmetic dry skin. *SciRep*. 2022;12(1). DOI: 10.1038/s41598-022-09231-8
34. Holland KT, Bojar RA. Cosmetics: what is their influence on the skin microflora. *Am J Clin Dermatol*. 2002;3(7):445–449. DOI: 10.2165/00128071-200203070-00001
35. Tsai W-H, Chou C-H, Chiang Y-J, Lin C-G, Lee C-H. Regulatory effects of *Lactobacillus plantarum*-GMNL6 on human skin health by improving skin microbiome. *Int J Med Sci*. 2021;18(5):1114–1120. DOI: 10.7150/ijms.51545
36. Hong K-B, Hong YH, Jung EY, Jo K, Suh HJ. Changes in the Diversity of Human Skin Microbiota to Cosmetic Serum Containing Prebiotics: Results from a Randomized Controlled Trial. *J Pers Med*. 2020;10(3):91. DOI: 10.3390/jpm10030091
37. Duarte M, Oliveira AL, Oliveira C, Pintado M, Amaro A, Madureira AR. Current postbiotics in the cosmetic market—an update and development opportunities. *Appl Microbiol Biotechnol*. 2022;106(18):5879–5891. DOI: 10.1007/s00253-022-12116-5
38. Rinaldi F, Trink A, Pinto D. Efficacy of Postbiotics in a PRP-Like Cosmetic Product for the Treatment of Alopecia Area Celsi: A Randomized Double-Blinded Parallel-Group Study. *Dermatol Ther*. 2020;10(3):483–493. DOI: 10.1007/s13555-020-00369-9
39. Saad SMI. Probióticos e prebióticos: o estado da arte. *Rev Bras Cienc Farm* 2006;42(1):1–16. DOI: 10.1590/S1516-93322006000100002
40. Puebla-Barragan S, Reid G. Probiotics in Cosmetic and Personal Care Products: Trends and Challenges. *Molecules*. 2021;26(5):1249. DOI: 10.3390/molecules26051249
41. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. Principais itens para relatar Revisões sistemáticas e Meta-análises: A recomendação PRISMA. (2015). *Epidemiol Serv Saúde*. 24(2):335–342. DOI: 10.5123/s1679-49742015000200017
42. Beri K. Skin microbiome & host immunity: applications in regenerative cosmetics & transdermal drug delivery. *Future Sci OA*. 2018;4(6):FSO302. DOI: 10.4155/fsoa-2017-0117.

Caffeine intake almost always affects physical performance and cognitive processes responsible for awareness

A ingestão de cafeína pode afetar a performance física e os processos cognitivos responsáveis pela consciência

Recebido em: 05/02/2023

Aceito em: 24/05/2023

Roberto De Giorgio

*University of Modena and Reggio Emilia. Via Università 4,
zip code 41121. Modena, Italy*

E-mail:professionale45@gmail.com

ABSTRACT

Sports foods and supplements can play a significant role in the sports nutrition plans of high-level athletes. It has been found that taking specific dietary supplements can have ergogenic and performance-enhancing effects. Over the past two decades, there have been no major changes in the recommendations for caffeine supplementation. However, scientific knowledge has been significant in recent times, such that the state of the art needs to be updated. This study aims to confirm that caffeine (1,3,7-trimethylxanthine), a substance found in beverages such as coffee, tea and energy drinks, can be both an ergogenic support for individuals engaged in physical activity and an effective cognitive support. In this context, this review outlines the current framework of knowledge. The relationship between the uses and effects of caffeine in power and endurance sports has been demonstrated. In order to achieve and maintain the high levels of performance required in sporting events, planning proper sports diet supplementation can only strengthen and revitalize athletes after strenuous training. Furthermore, the effects of caffeine intake on the state of alertness have been evaluated in the military as well. Significant physical performance, such as marching over rough terrain, sometimes with very heavy loads, may be required during military training and tactical operations. In addition, operational situations with reduced or sleep deprivation may occur. Thus, several studies argue that genetic background, diet, gender identity and hormonal status have a bearing on the absorption, metabolism and physiological and functional effects of caffeine. Regarding the key points - individualized dosages and timing of caffeine intake - it would be desirable to go further with the studies to optimize the effects of caffeine.

Keywords: Central Nervous System stimulants; dietary supplements; genetic background; military personnel; performance-enhancing substances; physical functional performance.

RESUMO

Nas últimas duas décadas, não houve grandes mudanças nas recomendações de suplementação com cafeína. No entanto, o avanço do conhecimento científico tem sido significativo nos últimos tempos, de forma que o estado da arte precisa ser atualizado. Alimentos e suplementos esportivos podem desempenhar um papel importante nos planos de nutrição esportiva de atletas de alto nível. Ingerir suplementos dietéticos específicos pode ter efeitos ergogênicos e de melhoria do desempenho. Este estudo visa confirmar que a cafeína (1,3,7-trimetilxantina), substância encontrada em bebidas como café, chá e bebidas energéticas, pode ser tanto um suporte ergogênico para indivíduos praticantes de atividade física quanto um suporte cognitivo eficaz. Neste contexto, esta revisão delinea o atual quadro de conhecimento. Vários estudos têm demonstrado que o histórico genético, a dieta, a identidade de gênero e o status hormonal influenciam a absorção, o metabolismo e os efeitos fisiológicos e funcionais da cafeína. O planejamento adequado da suplementação da dieta esportiva só pode fortalecer e revitalizar os atletas após treinamento extenuante para alcançar e manter os altos níveis de desempenho exigidos em eventos esportivos. A relação entre os usos e efeitos da cafeína em esportes de força e resistência foi demonstrada. Enquanto isso, os efeitos da ingestão de cafeína no estado de alerta também foram avaliados em militares. Por exemplo, pode acontecer que um desempenho físico significativo seja exigido durante o treinamento militar e operações táticas, como marchar em terrenos acidentados, às vezes com cargas muito pesadas. Além disso, podem ocorrer situações operacionais com redução ou privação do sono.

Palavras-chave: estimulantes do Sistema Nervoso Central; suplementos alimentares; antecedentes genéticos; pessoal militar; substâncias que melhoram o desempenho; desempenho funcional físico.

INTRODUCTION

In recent decades, the increasing competitiveness in sports has contributed to the search for the best training and nutrition conditions for high-level professional athletes. From simply expressing energy needs, sports nutrition has evolved into a well-calibrated nutritional plan for athletes that enables them to make their sports project achievable. Supporters, the media, and the sports industry push athletes to improve performance through complicated workouts, proper nutrition, and dietary supplementation. Combining these factors can lead to ideal body composition results, optimal recovery time, and improved performance. According to research (1), there is some good and strong evidence that taking specific dietary supplements can have ergogenic effects and improve athletes' performance. Six dietary supplements, such as β -alanine, sodium bicarbonate, creatine,

glycerol, beet juice, and caffeine, are considered ergogenic aids based on the demonstrated level of scientific evidence. Not only has it been shown that taking specific dietary supplements can have ergogenic and performance-enhancing effects, but caffeine (1,3,7-trimethyl xanthine), a substance found in beverages such as coffee, tea, and energy drinks, is confirmed as a valuable cognitive aid during physical activity in training and tactical operations in a military context (2). In this paper, the focus is on new insights that have the potential to increase sports performance. In addition, the basics are recapitulated only when necessary and for reference, hoping to satisfy readers interested in the topic.

KEY MESSAGES

- Caffeine is proven to be among the legal performance-enhancing substances for both

functional and cognitive physical performance.

- The individual's genetic background is important in determining the response to caffeine in both men and women.
- Caffeine enhances cognitive information processing functions and vigilance under stressful conditions.
- Caffeine can help improve physical performance markers for both aerobic and activities with a predominantly anaerobic component.
- In the military, the high psycho-physical commitment component would appear to be enhanced by the ingestion of caffeine in various modes of administration.

GLOSSARY

BMI. The term 'BMI' refers to Body Mass Index. BMI is widely regarded as a diagnostic tool to assess a person's weight relative to normal or normal weight, statistically associated with a lower risk of getting sick from metabolic and other diseases. $BMI = (\text{weight expressed in kilograms}) / (\text{height, expressed in meters, squared})$.

CHO. In the literature, the term 'CHO' refers to carbohydrates. They are substances made up of carbon, hydrogen, and oxygen. They are part of the macronutrients, along with protein and fat. Carbohydrates provide 4 kilocalories (kcal) per gram. They consist of sugars (mainly glucose), starch, and dietary fibers.

PLA. The meaning of 'PLA' is the same as placebo. In pharmacology, it is an inert substance preparation that is administered primarily for the psychological effects it may have on the patient or to perform comparisons with effective drugs in a series of clinical trials.

BW and BM. The broad use of the term 'BW' is sometimes equated with 'BM'. Many authors considered indicate body weight, also known as body weight, by the abbreviation BW. According to The Oxford Dictionary of Sports Science & Medicine, body weight is the product of body mass (in kilograms) and ac-

celeration due to gravity (approximately 9.81 m/s²) measured in newtons (N). In the other hand, according to other authors, body weight should be referred to as BM. BM is the abbreviation for body mass. By the Oxford Dictionary of Sports Science & Medicine, body mass in anthropometry is the mass of the human body measured to the nearest tenth of a kilogram.

CNS. Defined as the central nervous system, the CNS, according to the Cambridge Dictionary, is the main system of nerve control in a living thing, consisting of the brain and the main nerves connected to it.

METHOD

Several recent clinical studies have explored Factors that influence the efficacy and safety of caffeine in sport and other areas. And they represent the focus of this study. The collected studies were conducted on human volunteers. Before enrolling in the studies, all participants were fully informed of any risks and discomforts associated with the studies and gave written informed consent to participate. The investigations were approved by the Ethics Committees of the Universities involved by the latest version of the World Medical Association Declaration of Helsinki outlining ethical principles for medical research involving human subjects (3).

Review Framework. The review protocol is consistent with the objectives of this review of the recently published literature on caffeine, as the goal is to identify evidence for caffeine-induced effects of caffeine use in sports, as well as to examine the assumptions, patterns, and quality of published studies. To better appreciate the context, it would be deemed appropriate to provide an overview of the types of literature reviews. Usually, authors do database searches to identify, collect, and analyze available evidence on a topic of interest. It is noteworthy that narrative reviews, qualitative systematic reviews, quantitative systematic reviews, and scoping reviews differ in their characteristics, objectives, and purpose. The distinguishing features of a re-

view include the review question, the sources, the selection criteria, the evaluation and synthesis of the data, and the formulation of directions for practice. On a more specific note, a narrative review can be said to be a thorough and critical overview of previously published research on the author's specific topic of interest. Over time it has also been referred to as traditional review or literature review. It helps to establish a methodological framework for research. Like systematic reviews a narrative review evaluates, critiques and summarizes the available research on a topic, but is much less systematic and rigorous despite being evidence-based. Instead, a systematic review critically evaluates the literature that addresses a well-defined question topic. The PRISMA statement and the Cochrane protocol are the structured, predefined methods for evaluating and synthesizing relevant literature. A meta-analysis not only provides the best possible answer to the question, but also combines the results of all studies into a single statistical analysis. On the other hand, a qualitative systematic review assembles research on a topic by systematically searching for research evidence from primary qualitative studies and collating the results. Finally, a scoping review maps the size, characteristics or scope of the existing literature in a field of interest. It may act as a precursor to a systematic review.

Querying data. The data under study were extracted from archives of research publications for biomedical and health sciences. The search for relevant literature has been based on a methodology deemed appropriate. One was the search strategy on PubMed: caffeine AND sport AND performance OR cognitive AND military. Filters: Free full text, Clinical Trial, Meta-Analysis, Randomized Controlled Trial, published in the last ten years (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>).

The other was the search strategy on DiVA (Digitala Vetenskapliga Arkivet): caffeine AND performance. Filters: Full text, Article

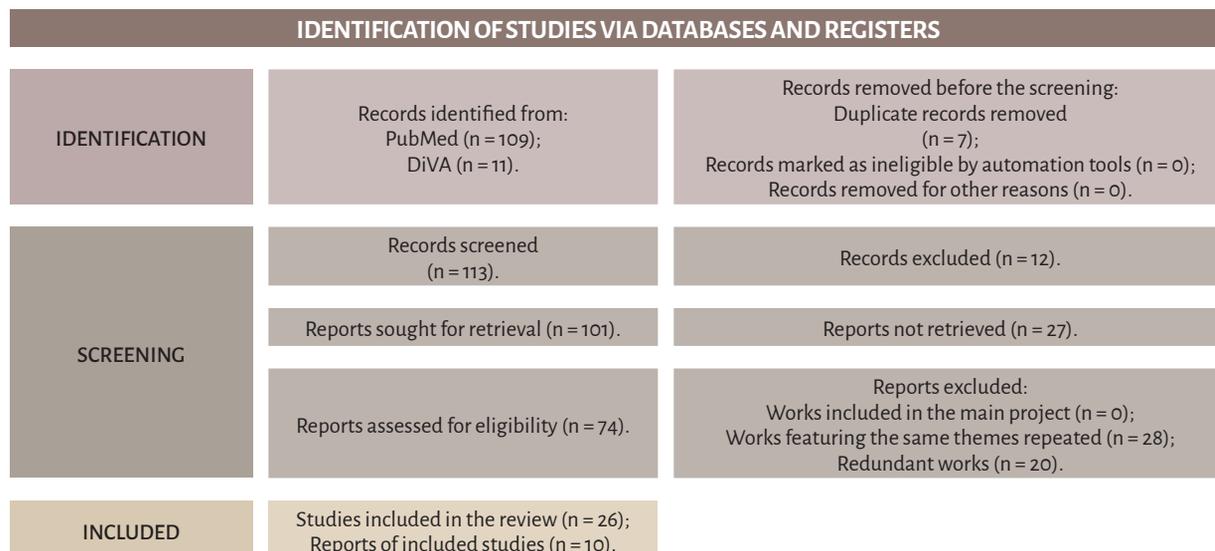
in journal, Report, Doctoral thesis, Licentiate thesis, Conference paper, from 2008 to 2022 (<https://www.diva-portal.org/smash/search.jsf?dswid=917>).

The search of scientific databases has been carried out for about one year in 2022. The type of research design, publication date, sample size, and study duration were the key elements of the inclusion or exclusion criteria for all studies reviewed for this review. Grey literature, editorials, magazine articles and other forms of popular media were excluded. Studies focusing on programs for developing and improving athletic performance were selected by examining their title, abstract and full text. Then those relevant according to the predetermined criteria were admitted and included in this review. In addition, undesirable side effects of caffeine reported in the scientific articles reviewed were highlighted. And because of this systematic work, it has been possible to gradually broaden knowledge of the subject so as to offer a focused point of view. In summary, one hundred and twenty publications were identified, of which seventy-four were reviewed after the removal of duplicates and after the screening of title and abstract. After that, the final draft accurately reflects the remaining selected 26 studies that appear appropriate, relevant, and strictly limited to the purposes of this review. Table 1 shows the PICO (population, intervention, control and outcome) model used to survey the literature from scientific databases. Then the PRISMA diagram (Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses) is presented in Figure 1. Its purpose is to illustrate the details of the studies included in the assessment and to highlight their main findings. Overall, this review reaches several conclusions that are explained later in the text. And whether or not the studies considered have systematic bias, the importance of having had access to adequate evidence to ensure the quality of the studies is emphasized.

Table 1. The PICO (Population, Intervention, Comparison, and Outcome) tool approaches research from the perspective of logical and practical completeness of ideas.

POPULATION	INTERVENTION	COMPARISON	OUTCOME
Sportspeople.	Sports nutrition plan with added ergogenic aids.	Sports nutrition plan without food supplements.	The added value of dietary supplementation with caffeine.

Figure 1. Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses flowchart (PRISMA).



RESULTS AND DISCUSSION

A typical cup of coffee provides about 75-100 mg of caffeine. There is extensive literature on caffeine. It may be interesting for readers to have an up-to-date overview of the advantages and disadvantages of caffeine supplementation. Regarding caffeine consumption, according to EFSA, the European Food Safety Authority, caffeine is considered safe up to 400 mg per day when sourced from all food sources as part of a healthy, balanced diet (4). In recent decades, research has examined the effects of caffeine in several sports disciplines, especially concerning possible improvements induced in aerobic, anaerobic and mixed activities. Multiple, but sometimes divergent, confirmatory investigations support the claims asserted in the literature. While some studies on extreme environmental situations have evaluated whether

er caffeine supplementation leads to any benefit, other studies have looked at the particular scenarios that often occur in military missions. These typically require high levels of alertness, especially when fatigue looms (5). Depending on the context, noteworthy findings relate to the dosage and timing of caffeine ingestion, performance benefits, deferral of fatigue, and maintenance of an adequate level of alertness. The results of the reviewed studies have been evaluated and condensed to define the maximum development of current knowledge (Table 2). As is proper, the potential side effects that could result from ingesting caffeine were also mentioned. Ultimately, dietary supplementation with caffeine may be an effective strategy to support cognitive and physical performance in competitive and recreational sports, as well as to maintain an adequate state of alertness as needed.

Table 2. Details of a selection of included studies and key findings. (Please note: subject weight and height measures are intended as mean values of participants; NA stands for not available from source; for acronyms see Glossary).

AUTHOR (YEAR), COUNTRY, (REFERENCE)	STUDY DESIGN	PARTICIPANTS	AGE	HEIGHT m	WEIGHT kg BMI (kg/m ²) GENDER			PARTICIPANTS/ ACTIVITIES	CAFFEINE INTAKE COMPARED WITH PLACEBO	CONCLUSIONS
Carswell et al. (2020), UK,(13)	A double-blind, placebo-controlled crossover design.	12	24.0	1.78	74.7	NA	male	Physically active people.	3 mg·kg ⁻¹ BW	Caffeine improved cognitive performance in “fast metabolizer” CYP1A2 genotypes, whereas no differences emerged in performance on exercise.
		6	30.0	1.69	62.7	NA	female			
Grgic et al. (2020), Australia,(18)	A double-blind, randomized, crossover trial.	22	29.3	1.83	80.3	NA	male	Resistance-trained men.	3 mg·kg ⁻¹ BW	Carriers of the C allele of ADORA2A (rs5751876) indicated ergogenic responses to caffeine ingestion.
Grgic et al. (2020), Australia,(12)	A double-blind, randomized, crossover design.	AA group (n = 13)	27.0	1.82	78.2	NA	male	Resistance-trained men.	3 mg·kg ⁻¹ BW	Endurance-trained men may experience acute improvements in endurance, jumping, and sprinting exercise performance after caffeine ingestion. There were no significant differences in the effects of caffeine on exercise performance between individuals with the AA and AC/CC CYP1A2 genotypes.
		AC/CC group (n = 9)	29.8	1.83	80.9	NA	male			
Guest et al. (2018), Canada,(7)	A split-plot randomized, double-blinded, placebo-controlled design.	AA group (n = 49)	24.0	1.79	80.3	NA	male	Endurance sports (n = 100).	from 2 to 4 mg·kg ⁻¹ BW	Caffeine dosages of 2 and 4 mg·kg ⁻¹ BW improved 10-km cycling time in participants with the AA CYP1A2 genotype. Caffeine had no effect in those with the AC genotype and decreased performance at 4 mg·kg ⁻¹ BW in those with the CC genotype.
		AC group (n = 44)	25.0	1.77	79.7	NA	male	Power sports (n = 100).		
		CC group (n = 8)	25.0	1.81	92.9	NA	male	Mixed sports (n = 100).		

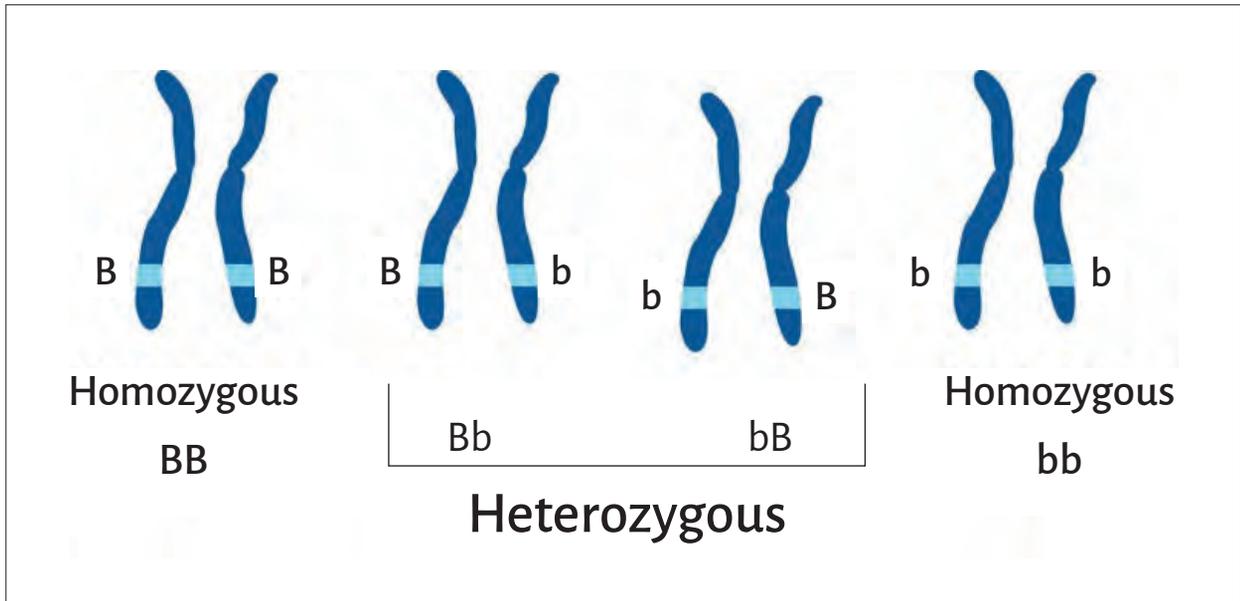
AUTHOR (YEAR), COUNTRY, (REFERENCE)	STUDY DESIGN	PARTICIPANTS	AGE	HEIGHT m	WEIGHT kg BMI (kg/m ²)		GENDER	PARTICIPANTS/ ACTIVITIES	CAFFEINE INTAKE COMPARED WITH PLACEBO	CONCLUSIONS
Keanet al. (2020), Ireland, (8)	A double-blind, randomized design.	10	22.0	1.72	70.7	NA	male	Hurling players.	[Caffeine: 275 mg per serving] or [Caffeine: 200 mg per serving + CHO: 60 g per serving] versus [CHO only] or vs [PLA]	The combined intake of CHO + CAF had a significant effect on sprint performance during competitive hurling match simulations.
Kumaret al. (2015), USA, (24)	Design of clinical trials.	10	27.7	NA	NA	23.1	(10 male + 2 female)	Trained people.	3 mg·kg ⁻¹ BW	Exercise, when paired with caffeine, provided greater benefits to the attention task for accuracy, precision, and mental energy. However, the caffeine did not prevent a decline in mental energy or an increase in mental fatigue.
		10	26.8	NA	NA	23.7	(10 male + 2 female)	Sedentary people.	3 mg·kg ⁻¹ BW	
Laraet al. (2019), Spain, (27)	A crossover, double-blind, placebo-controlled experiment.	11	32.3	1.71	66.6	NA	(8 male + 3 female)	Healthy active individuals.	3 mg·kg ⁻¹ BW	The ergogenic effect of caffeine compared to placebo was greater on the first day of intake and then progressively decreased for 15-18 days; however, changes in the magnitude of this effect suggest progressive tolerance.
McLellan et al. (2005), Canada, (2)	Design of clinical trials.	31	29.8	NA	86.4	NA	male	Soldiers performing a control observation and reconnaissance vigilance task in the field.	200 mg of caffeine gum	It was concluded that caffeine-maintained vigilance and improved running performance during an overnight field operation for Special Forces personnel.
Ramos-Campo et al. (2019), Spain, (14)	Randomized and comparative crossover study design.	15	23.7	1.77	64.6	NA	male	Runners in mid-level events.	6 mg·kg ⁻¹ BW	Non-enhancement of 800 m running performance. Alteration in subjective sleep quantity and quality.

AUTHOR (YEAR), COUNTRY, (REFERENCE)	STUDY DESIGN	PARTICIPANTS	AGE	HEIGHT m	WEIGHT kg BMI (kg/m ²) GENDER			PARTICIPANTS/ ACTIVITIES	CAFFEINE INTAKE COMPARED WITH PLACEBO	CONCLUSIONS
Sanchiset al. (2020), Spain, (21)	Design of clinical trials.	24	22.6	NA	NA	NA	male	Active young adults.	5 mg·kg ⁻¹ BW	While caffeine improved arousal vigilance during light and moderate exercise, additionally reducing lapses committed during moderate exercise, it did not affect executive vigilance.

The common feature of the studies reviewed is to determine whether acute ingestion of a caffeine-containing supplement may improve the performance of individuals. On the one hand, several studies have found positive ergogenic effects in tests following caffeine

supplementation. Moreover, some studies have reported controversial results, often attributable to participants' caffeine habits (6). In fact, it is well known that people habitually gather often to talk, write, read, entertain themselves, and also spend time drinking coffee .

Figure 2. The pattern of manifestation of hereditary traits.



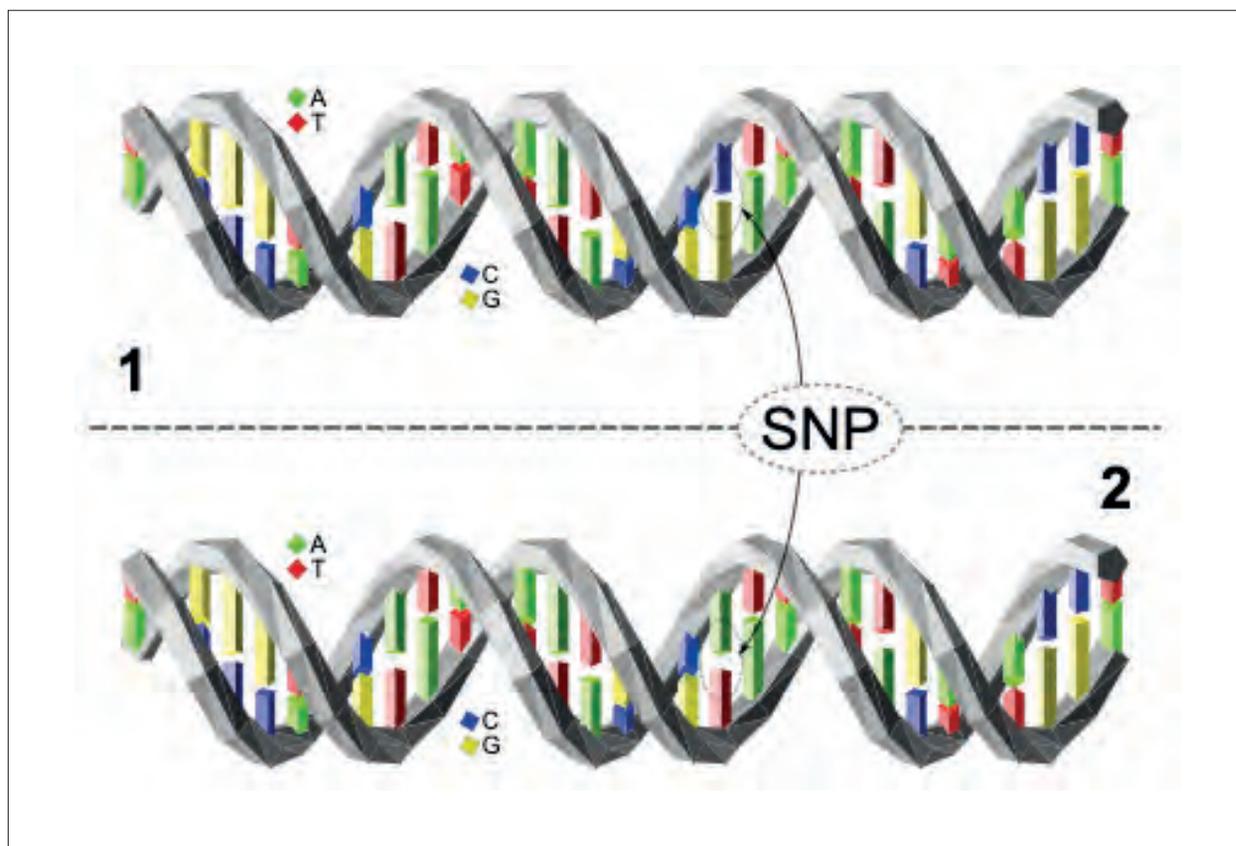
Since the interaction of an individual's genotype with the environment in which genes express themselves constitutes the phenotype, the combination of pairs of alleles that make up the genes for a given inherited character, such as eye colour determines the

manifestation of a phenotype. In our species, there are two alleles for each gene, one of maternal origin and one of paternal origin. If the two alleles are identical then the individual is called homozygous, otherwise heterozygous for that gene. A given dominant

hereditary character is manifested thanks to a dominant allele that is also present only in heterozygote form and not necessarily only in homozygote form. Conversely, only when the recessive allele is in the homozygous form then a recessive character when manifest-

ed. Image by Darryl Leja, National Human Genome Research Institute (<https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Heterozygous.jpg>), "Heterozygous", marked as public domain, more details on Wikimedia Commons: <https://commons.wikimedia.org/wiki/Template:PD-US>.

Figure 2. Single nucleotide polymorphisms.



According to the definition given by the U.S. National Library of Medicine, “Single nucleotide polymorphisms (SNPs) are the most common type of genetic variation among people. Each SNP represents a difference in a single element of DNA, called a nucleotide. For example, an SNP can replace the cytosine (C) nucleotide with the thymine (T) nucleotide in a certain stretch of DNA”. The word polymorphism refers to various contexts and describes situations where something occurs in different forms. Our DNA is a structure made up of paired nitrogen molecules or bases that

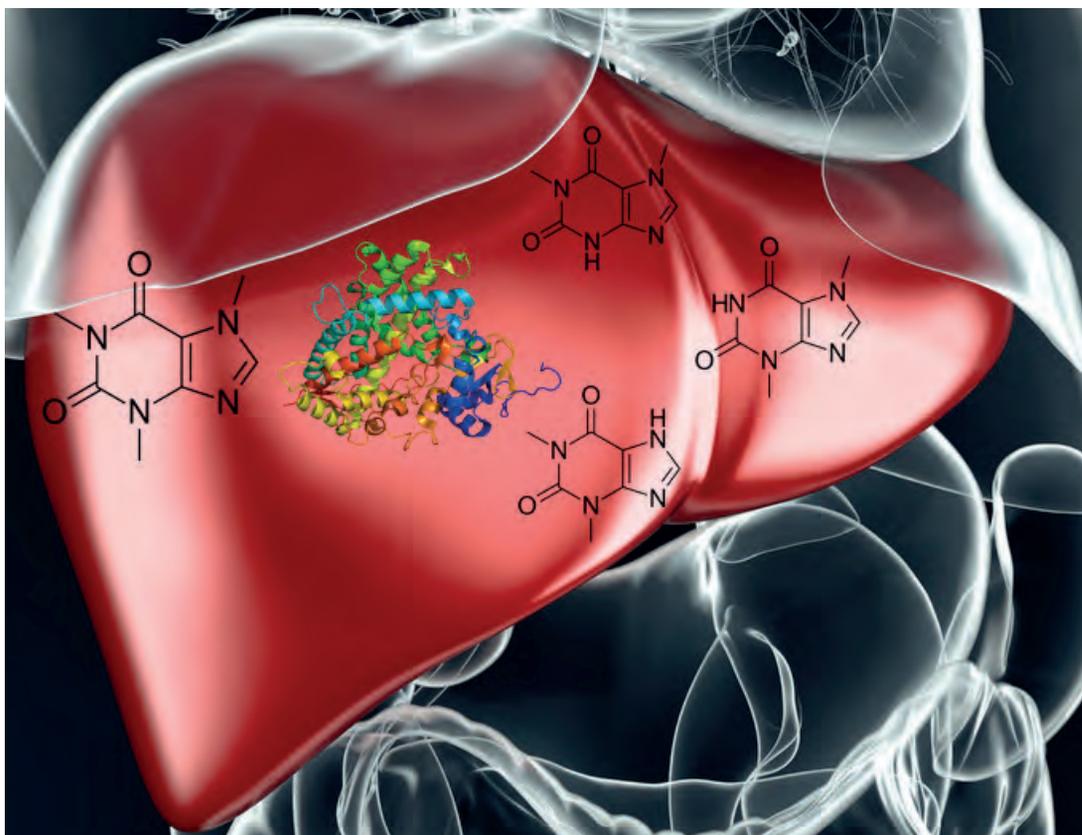
are responsible for its structure. About every 1000 fixed bases of individual DNA, there is a possible variation, and the element that changes refers to “SNP” (single nucleotide polymorphism). These polymorphisms play a role in inducing the specific susceptibility of the body’s responses to internal (endogenous) and external (exogenous) stimuli. Therefore, knowing the individual-specific polymorphisms makes it possible, in terms of estimation, to assess the increase in specific risk compared to the general population. Image by David Eccles (gringer). Source: Single nucleotide polymorphism Facts

for Kids. Kiddle Encyclopaedia. Content can be freely used under CC BY-SA 3.0

Not only caffeine habits but also the genetic profile of individuals has become a leading factor in the variability of people's response to caffeine (Figure 2). The focus has been on the CYP1A2 and ADORA2A genes, as certain polymorphisms explain the variability in both caffeine metabolism in the liver and signal transduction mechanisms in the nervous system (Figure 3) (6).

Caffeine metabolism. Some individuals assimilate caffeine faster than others (7). Caffeine metabolism is approximately 95% regulated by the enzyme cytochrome P450 1A2 (Figure 3). Cytochrome P450 belongs to a class of enzymes that catalyzes the oxidation-reduction reactions responsible for the metabolism of 75% of the drugs in the human body. When ingested, caffeine is rapidly absorbed through the gastrointestinal tract and is metabolized in the liver (8).

Figure 3. The cytochrome P450 oxidase enzyme system metabolizes caffeine (to the left) in the liver by the CYP1A2 isozyme (in the centre), into paraxanthine (84%), theobromine (12%), theophylline (4%) (clockwise on the right), and 1,3,7-trimethyl uric acid (1%, not shown in the figure).



Modified image; source: <https://www.slou.pics/product/human-liver-3d-illustration/> "Human liver. 3D illustration" by 2022 slou. pics - free stock photos and illustrations, marked as public domain, licensing: 'Slou.pics free'.

The CYP1A2 gene has been shown to encode cytochrome P450-1A2, but a single nucleotide polymorphism, rs762551, within this gene affects the rate of caffeine metabolism (Table 3). Because individuals with the AA genotype at rs762551 produce more of the enzyme, they are “fast metabolizers” of caffeine. Conversely, individuals carrying the C allele, identified as “slow metabolizers,” produce a lower amount of enzyme. Clinically, the lower caffeine clearance in “slow metabolizers” associated with recommended caffeine consumption may expose them to possible cardiovascular problems. This would not seem to be the case in “fast metabolizers” (6). In 2018, a study conducted on cyclists engaged in a 10 km time trial suggested that the CYP1A2 genotype of the athlete engaged in an endurance competition should be considered in deciding to use caffeine to improve performance (7). The investigation showed that a moderate dose of caffeine (4 mg·kg⁻¹ BW, bodyweight) has an ergogenic effect only in AA genotypes. Another study conducted on cyclists engaged in a 40 km test produced similar results. The individuals involved in that study, homozygous for the A allele of the

cytochrome P450 gene (CYP1A2), benefiting from optimal caffeine metabolism, had ergogenic clinical results from caffeine ingestion (9, 10). However, recent research did not fully support these conclusions (11). The study compared two groups of men trained for endurance activities. Thirteen of them carried the A allele of the single nucleotide polymorphism of the CYP1A2 gene (AA genotype), while nine carried the C allele (AC/CC genotype). The results of the tests performed produced no significant differences between the athletic performance of individuals with the AA genotype and those with the AC/CC genotypes. Thus, according to the results, the improvements in performance in endurance, jumping, and sprinting exercises induced by caffeine in these groups would not be significantly different. Ultimately, to date, it appears that the results are controversial. According to some studies, AA genotypes report a greater response to caffeine. In contrast, other studies show a better response to caffeine in C carriers. It would thus appear that the CYP1A2 polymorphism does affect caffeine metabolism but does not have an effect on the ergogenic response to caffeine (12).

Table 3. Influence of genetic variations in CYP1A2 on the ergogenic response to acute caffeine intake according to the studies reviewed.

GENOTYPES	RECOMMENDED ADMINISTRATION	MAIN BENEFITS	MAIN SIDE EFFECTS
Genotype AA “fast” metabolizers of caffeine.	From 3 to 9 mg·kg ⁻¹ BW, 60 minutes before activity.	Enhanced ergogenic effect.	Possible increased anxiety.
Genotype C “slow” metabolizers of caffeine.	Possibly increase caffeine intake and frequency of consumption.	Reduced ergogenic effect compared to the other genotype.	Insomnia.

Caffeine effects on the central nervous system (CNS). Typically, sportspeople ingest caffeine to improve athletic performance but also to increase alertness. The caffeine molecule is structurally similar to adenosine and therefore, at the CNS level, can bind to its receptors, acting as a competitive inhibitor of adenosine. Hence, adenosine plays a role in the CNS as a neuromodulator and in non-nervous tissue, accumulating and releasing under conditions of

activity or stress (13). As a result, the ingestion of caffeine causes a delay in the onset of sleep and fatigue (14). Research has characterized four adenosine receptors, named A1, A2A, A2B, and A3. Respectively A1 and A2A adenosine receptors are both affected by polymorphisms which results in a different response to the caffeine stimulus (15).

Recent studies have demonstrated that the genetic profile of athletes has a great influence on

responses to the intake of this ergogenic aid (16). The ADORA2A gene encodes for the adenosine A2A receptor. The rs5751876 polymorphism in the ADORA2A gene influences the excitability of the nervous system and appears to have a directly modifying impact on the ergogenic effects of caffeine (Table 4). In summary, carriers of the C allele, namely those who do not improve performance after caffeine intake, belong to the category of “non-responders”, otherwise known as “low caffeine sensitivity”. On the contrary, subjects referred to as “responders”, otherwise called “high caffeine sensitivity”, benefit from caffeine intake as carriers of the T allele. Howe-

ver, once again the main findings of the conducted investigations are contradictory.

According to a 2015 study (17) in active women caffeine was found to be ergogenic for homozygotes of the T allele of the adenosine A2A receptor (ADORA2A). In contrast, a recent 2020 study on ergogenic responses to dietary caffeine supplementation showed that carriers of the C allele of ADORA2A (rs5751876) respond positively to caffeine supplementation (18). Thus, according to that study, individuals with the CT/CC genotype may benefit from acute caffeine supplementation to improve performance.

Table 4. Influence of genetic variations in ADORA2A on the ergogenic response to acute caffeine intake according to the studies reviewed.

GENOTYPES	RECOMMENDED ADMINISTRATION	MAIN BENEFITS	MAIN SIDE EFFECTS
Genotype TT "high" sensitivity to caffeine.	If anxiety sets in, reduce caffeine intake before the competition.	Enhanced ergogenic effect.	Increased diuresis, and excessive dynamism.
Genotype C "low" sensitivity to caffeine.	If the athlete needs to sleep well after training, reduce the dose of caffeine before the competition.	Reduced ergogenic effect.	Reduced sleep quality.

Caffeine effects on men and women. Research shows that women experience the same ergogenic response to caffeine as men. A study conducted in 2019 on the ergogenic effects of caffeine comparing both women and men engaged in endurance cycling trials, has corroborated the assertion above (19). The investigation involved triathletes, a group of volunteers consisting of eleven women and sixteen men, who were subjected to a balanced diet protocol that excluded foods and drugs that could affect caffeine metabolism, such as the bioactive furanocoumarins found in grapefruits. Participating women were voluntarily taking oral contraceptives independently of the study. Ultimately, the study found that taking 3 mg·kg⁻¹ BW of caffeine improved endurance exercise performance in both women and men.

The same conclusions for anaerobic performance were reached by a recent study conducted in 2021. After ingesting an acute dose of 3 mg·kg⁻¹ BW of caffeine, men and women were engaged in the Wingate Anaerobic Test (20). As is well known, it is a performance test in which

the athlete pedals on an ergometer against a resistance set at a certain percentage of his or her body weight and at maximum effort for 30 seconds. It is a plain and effective test and, in short, makes it possible to assess an athlete’s anaerobic capacity.

Returning to the study mentioned above, the researchers determined the extent of the ergogenic effect of caffeine on peak power gains and average cycling speed during the test. Overall, the similar ergogenic effect of caffeine in both genders would justify its use during anaerobic exercise (20).

Effects on cognitive skills. Research has investigated with great interest the effects of caffeine on both physical performance and alertness. Recent studies on alertness define it as having two different components: the arousal component of vigilance, defined as the ability to react rapidly to the appearance of stimuli in the environment for long periods (21), and the executive component of vigilance i.e., the ability to maintain attention to detect rare but critical events (22). For

example, consider the activity of both cycling or driving a car in the city during rush hour. Such activities require a lot of attention while driving, but also constant vigilance to avoid any unforeseeable situations due to urban traffic.

Similarly, several studies have investigated the ability of caffeine to stimulate the central nervous system mainly through interactions with adenosine receptors (23). In this connection, a study team from Auburn University in Alabama, U.S., carried out a study in 2016 to evaluate the effect of a supplement containing caffeine (100 to 300 mg/dose) on performance and fatigue in golf. Competitive golf requires a high level of cognitive and motor performance to be successful, and that investigation showed that caffeine reduces golf-specific fatigue translating into maintaining accuracy and improving overall golf performance (23). At about the same time, a group of researchers from the School of Applied Physiology at the Georgia Institute of Technology in Atlanta, U.S., had studied the level of attention and cognitive performance after exercise with and without caffeine in endurance-trained adults compared with sedentary adults. Following the experiments, the researchers argued that exercise can improve attention after a mentally demanding attention task, regardless of the participants' fitness status. Furthermore, when exercise is combined with caffeine ingestion (3 mg·kg⁻¹ BW) compared with placebo, there would be greater benefits in the attention task with regard to accuracy, precision, and mental energy, further confirming the effects on cognitive skills (24).

Effects on military skills. Important insights into this issue come from the typical observation and reconnaissance activities that soldiers perform in the field. In short, military personnel usually work intensively during sentry services, states of emergency, radar or sonar monitoring in air or undersea reconnaissance services, etc. In these situations, individuals must perform quite complex cognitive tasks that may also require prolonged wakefulness (5). Recently, a systematic review by the Australian Department of Defense (25) evaluated the cognitive sphere-level benefits of a wide range of dietary supplements. These supplements were found to

be potentially useful in optimizing the performance of higher-level mental functions that enable an individual to collect, store, and process information from the surrounding environment in a military context to adapt to it. Among the dietary supplements examined, caffeine, at a dose deemed appropriate of about 4 mg·kg⁻¹ BW, appears to improve attention, memory, problem-solving ability, and logical reasoning in sleep-deprived adult subjects. This is a common condition during prolonged military operations when sleep opportunities are inadequate. In this context, ingestion of caffeine in different modes of administration, i.e., capsules, chewing gum, beverages, and coffee, may improve cognitive performance requiring attention, executive function, and speed of information processing.

Caffeine side effects. Ingesting a widespread and commonly used substance such as caffeine should require some care from both male and female athletes. Athletes should ingest the minimum recommended ergogenic dose to avoid unwelcome side effects. An important topic of study concerned the effects of taking incremental doses of caffeine on increasing muscle strength and the possible occurrence of side effects. A research group (26) implemented tests to evaluate the efficacy of ingesting placebo or caffeine at doses of 3 mg·kg⁻¹ BW, 6 mg·kg⁻¹ BW, and 9 mg·kg⁻¹ BW. Muscle strength and power tests consisted of measuring barbell movement speed and muscle power during free-weight squat and bench press exercises with incremental loads. Study results showed a direct relationship between caffeine dose and ergogenic effect for all caffeine doses compared with placebo, while gastrointestinal problems, headaches, and insomnia appeared with doses of 6 mg·kg⁻¹ BW or higher. At the highest caffeine doses of 9 mg·kg⁻¹ BW, side effects remained up to 24 hours after the test. In contrast, a lower dose of caffeine (3 mg·kg⁻¹ BW) prevented the appearance of unwanted side effects.

Caffeine tolerance. A research group investigated the progressively reduced effect of caffeine on athletic performance over days (27). In other words, they assessed caffeine tolerance. The researchers compared the effects of ingesting 3 mg·kg⁻¹ BW per day of caffeine for 20 consec-

utive days versus placebo in participants performing the same exercise protocol consisting of the 15-second version of the Wingate Anaerobic Test. They initially found a significant increase in measured test performance during the first 2 weeks of caffeine ingestion. Then the change in performance measured when participants took caffeine did not differ significantly from placebo performance as the days passed. Overall, the response to acute doses of caffeine in subjects habituated to caffeine suggests the existence of a progressive tolerance to the benefits of caffeine on performance.

CONCLUSION

Although theory points to caffeine as a CNS stimulant and research ascribes ergogenic properties to caffeine, both contexts rightly

claim to improve performance and promote a state of alertness, undoubtedly benefiting from targeted caffeine intake. In the literature, caffeine intake has been associated with improved performance parameters in the sports context. In many cases, the dose and time of intake may be associated with the effectiveness of the desired effect. Furthermore, there is some evidence that caffeine can positively influence cognitive components and alertness. These results suggest that caffeine may improve the outcome of psychophysical engagement, especially in specialised fields such as the military, disaster relief or emergency situations, generally speaking. In conclusion, all the aspects discussed in this paper would be a fruitful area for further work. If the debate is to be moved forward, a better understanding of the dosage and timing of caffeine needs to be developed.

REFERÊNCIAS

1. Maughan RJ. IOC Medical and Scientific Commission reviews its position on the use of dietary supplements by elite athletes. *Brit J Sports Med.* 2018;52(7): 418–419. DOI: 10.1136/bjsports-2018-099199
2. McLellan TM, Kamimori GH, Voss DM, Bell DG, Cole KG, Johnson D. Caffeine maintains vigilance and improves run times during night operations for Special Forces. *Aviat Space Environ Med.* 2005;76(7):647–54.
3. WMA. World Medical Association. World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects. *JAMA.* 2013;310(20):2191–2194. DOI: 10.1001/jama.2013.281053
4. EFSA Panel on Dietetic Products, N. and A. (NDA). Scientific Opinion on the safety of caffeine. *EFSA J.* 2015;13(5):4102. DOI: 10.2903/j.efsa.2015.4102
5. Institute of Medicine (US) Committee on Military Nutrition Research. Caffeine for the Sustainment of Mental Task Performance: Formulations for Military Operations. Washington (DC): National Academies Press (US); 2001.
6. Pickering C, Kiely J. Are the Current Guidelines on Caffeine Use in Sport Optimal for Everyone? Inter-individual Variation in Caffeine Ergogenicity, and a Move Towards Personalised Sports Nutrition. *Sports Med.* 2018;48(1):7–16. DOI: 10.1007/s40279-017-0776-1
7. Guest N, Corey P, Vescovi J, El-Sohehy A. Caffeine, CYP1A2 Genotype, and Endurance Performance in Athletes. *Med Sci Sports Exerc.* 2018;50(8):1570–1578. DOI: 10.1249/MSS.0000000000001596
8. Keane J, Shovlin A, Devenney S, Malone S, Young D, Coratella G, Collins K, Shortall M. The Performance Effect of Scheduled Carbohydrate and Caffeine Intake during Simulated Team Sport Match-Play. *Nutrients.* 2020;12(7):1926. DOI: 10.3390/nu12071926
9. Womack CJ, Saunders MJ, Bechtel MK, Bolton DJ, Martin M, Luden ND, Dunham W, Hancock M. The influence of a CYP1A2 polymorphism on the ergogenic effects of caffeine. *J Int Soc Sports Nutr.* 2020;9(1):7. DOI: 10.1186/1550-2783-9-7
10. Womack CJ, Saunders MJ, Bechtel MK, Bolton DJ, Martin M, Luden ND, Dunham W, Hancock M. 2015. Erratum to: The influence of a CYP1A2 polymorphism on the ergogenic effects of caffeine. *J Int Soc of Sports Nutr.* 2021;12:24. DOI: 10.1186/s12970-015-0079-6
11. Grgic J, Grgic I, Pickering C, Schoenfeld BJ, Bishop DJ, Pedisic Z. Wake up and smell the coffee: caffeine supplementation and exercise performance—an umbrella review of 21 published meta-analyses. *Brit J Sports Med.* 2020;54(11):681–688. DOI: 10.1136/bjsports-2018-100278

12. Grgic J, Pickering C, Bishop DJ, Schoenfeld BJ, Mikulic P, Pedisic Z. CYP1A2 genotype and acute effects of caffeine on resistance exercise, jumping, and sprinting performance. *J Int Soc Sports Nutr.* 2020;17(1):21. DOI: 10.1186/s12970-020-00349-6
13. Carswell AT, Howland K, Martinez-Gonzalez B, Baron P, Davison G. The effect of caffeine on cognitive performance is influenced by CYP1A2 but not ADORA2A genotype, yet neither genotype affects exercise performance in healthy adults. *Eur J Applied Physiol.* 2020;120(7):1495–1508. DOI: 10.1007/s00421-020-04384-8
14. Ramos-Campo DJ, Pérez A, Ávila-Gandía V, Pérez-Piñero S, Rubio-Arias JÁ. Impact of Caffeine Intake on 800-m Running Performance and Sleep Quality in Trained Runners. *Nutrients.* 2019;11(9):2040. DOI: 10.3390/nu11092040
15. Fredholm BB, IJzerman AP, Jacobson KA, Klotz KN, Linden J. International Union of Pharmacology. XXV. Nomenclature and classification of adenosine receptors. *Pharmacol Rev.* 2001;53(4):527-552.
16. Landolt HP. ("No thanks, coffee keeps me awake": individual caffeine sensitivity depends on ADORA2A genotype. *Sleep.* 2012;35(7):899–900. DOI: 10.5665/sleep.1942
17. Loy BD, O'Connor PJ, Lindheimer JB, Covert SF. Caffeine Is Ergogenic for Adenosine A2A Receptor Gene (ADORA2A) T Allele Homozygotes: A Pilot Study. *J Caffeine Res.* 2015;5(2):73–81. DOI: 10.1089/jcr.2014.0035
18. Grgic J, Pickering C, Bishop DJ, Del Coso J, Schoenfeld BJ, Tinsley GM, Pedisic Z. ADORA2A C Allele Carriers Exhibit Ergogenic Responses to Caffeine Supplementation. *Nutrients.* 2020;12(3):741. DOI: 10.3390/nu12030741
19. Skinner TL, Desbrow B, Arapova J, Schaumberg MA, Osborne J, Grant GD, Anoopkumar-Dukie S, Leveritt MD. Women Experience the Same Ergogenic Response to Caffeine as Men. *Med Sci Sports Exerc.* 2019;51(6):1195–1202. DOI: 10.1249/MSS.0000000000001885
20. Lara B, Salinero JJ, Giráldez-Costas V, Del Coso J. Similar ergogenic effect of caffeine on anaerobic performance in men and women athletes. *Eur J Nutr.* 2021;60(7):4107–4114. DOI: 10.1007/s00394-021-02510-6
21. Sanchis C, Blasco E, Luna FG, Lupiáñez J. Effects of caffeine intake and exercise intensity on executive and arousal vigilance. *Scient Rep.* 2020;10(1):8393. DOI: 10.1038/s41598-020-65197-5
22. Luna FG, Marino J, Roca J, Lupiáñez J. Executive and arousal vigilance decrement in the context of the attentional networks: The ANTI-Vea task. *J Neurosci Method.* 2008;306:77–87. DOI: 10.1016/j.jneumeth.2018.05.011
23. Mumford PW, Tribby AC, Poole CN, Dalbo, VJ, Scanlan AT, Moon JR, Roberts MD, Young KC. Effect of Caffeine on Golf Performance and Fatigue during a Competitive Tournament. *Med Sci Sports Exerc.* 2026;8(1):132–138. DOI: 10.1249/MSS.0000000000000753
24. Kumar N, Wheaton LA, Snow TK, Millard-Stafford M. Exercise and caffeine improve sustained attention following fatigue independent of fitness status. *Fatigue: Biome Health Behav.* 2015;3(2):104–121. DOI: 10.1080/21641846.2015.1027553
25. Pomeroy DE, Tooley KL, Probert B, Wilson A, Kemps E. A Systematic Review of the Effect of Dietary Supplements on Cognitive Performance in Healthy Young Adults and Military Personnel. *Nutrients.* 2021;12(2):545. DOI: 10.3390/nu12020545
26. Pallarés JG, Fernández-Elías VE, Ortega JF, Muñoz G, Muñoz-Guerra J, Mora-Rodríguez R. Neuromuscular responses to incremental caffeine doses: performance and side effects. *Med Sci Sports Exerc.* 2013;45(11):2184–2192. DOI: 10.1249/MSS.ob013e31829a6672
27. Lara B, Ruiz-Moreno C, Salinero JJ, Del Coso J. Time course of tolerance to the performance benefits of caffeine. *PLoS one.* 2019;14(1):e0210275. DOI: 10.1371/journal.pone.0210275

Medicamentos psicotrópicos e COVID-19: manejo terapêutico

Psychotropic drugs and COVID-19: therapeutic management

Recebido em: 13/11/2022

Aceito em: 27/12/2022

Victor Hugo Schaly CORDOVA¹; Paulo Silva BELMONTE-DE-ABREU²

¹Faculdade de Farmácia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS). Av. Ipiranga, 2752, Azenha, CEP 90610-000. Porto Alegre, RS, Brasil. ²Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), R. Ramiro Barcelos, 2400, Santa Cecília, CEP 90035-002. Porto Alegre, RS, Brasil.

E-mail: victorhugocordova@hotmail.com

ABSTRACT

In March 2020, the World Health Organization (WHO) declared a pandemic due to the SARS-CoV-2/COVID-19 virus. At the beginning of 2021, it was recorded 83,715,617 confirmed cases and 1,835,901 deaths by COVID-19. Thus, a worldwide effort was made to develop effective protocols to treat this disease. One of the difficulties was the heterogeneity with which COVID-19 affects different patients due to comorbidities. The lack of specific drugs to treat COVID-19 is worrying. This situation is even worst when we consider possible interactions between these drugs and those previously used, mainly those of chronic use. In this context are patients with psychiatric disorders, such as Major Depressive Disorder (MDD), Bipolar Affective Disorder (BAD), and Schizophrenia. This work aimed to identify the most cited drugs in COVID-19 treatment and evaluate their interactions with drugs described in treatment protocols for mood and psychotic disorders. A narrative review of the most cited drugs for COVID-19 in different stages of the disease on safety and efficacy in patients on treatment for depression, bipolar disorder, and schizophrenia was made. Non-clinical trials, trials without results, articles that present later retraction, articles written in unfamiliar foreign languages to the authors, and vaccine-related articles and immune therapy were excluded because they are out of the scope of this study. After exclusions, 117 studies were considered. The most cited drugs were Hydroxychloroquine/Chloroquine (26 articles), followed by tocilizumab (10 articles), ivermectin and remdesivir (8 articles each), and favipiravir (7 articles). Hydroxychloroquine/chloroquine showed several conflicting results and was the drug most associated with drug interactions in all studied drugs.

Keywords: Schizophrenia; bipolar disorder; depression; psychopharmaceutical; COVID-19; SARS-CoV-2.

RESUMO

No mês de março de 2020, a Organização Mundial da Saúde (OMS) declarou estado de pandemia, em decorrência do vírus SARS-CoV-2/COVID-19. No início de 2021 foram registrados 83.715.617

casos confirmados e 1.835.901 mortes por COVID-19. Desse modo, mundialmente há um esforço no sentido de desenvolver protocolos eficazes para o tratamento dessa doença. Uma das dificuldades encontradas é devida à heterogeneidade com o qual a COVID-19 afeta diferentes pacientes, devido a comorbidades. A não existência de medicamentos específicos no tratamento da COVID-19 é preocupante. Esse quadro se torna ainda mais grave quando consideramos possíveis interações entre esses medicamentos e os já utilizados previamente pelos pacientes, principalmente os de uso crônico. Nesse contexto, se enquadram os pacientes que possuam transtornos psiquiátricos, como transtorno depressivo maior, transtorno afetivo bipolar e esquizofrenia. Essa revisão teve como objetivo comparar diferentes protocolos farmacoterapêuticos no tratamento da COVID-19 em diferentes estágios quanto à sua segurança e eficácia em pacientes em tratamento para depressão, transtorno bipolar e esquizofrenia. Foi feita uma revisão em uma base de dados acerca de medicamentos mais citados para COVID-19 e pesquisadas possíveis interações entre os cinco mais citados no tratamento da COVID-19 e protocolos no tratamento de esquizofrenia, transtorno depressivo maior e transtorno afetivo bipolar. Foram excluídos ensaios não-clínicos, artigos que não apresentassem resultados (trials), artigos que apresentaram posterior retratação, artigos com idiomas estranhos aos autores e artigos relacionados a vacinas e terapias imunológicas que estão fora do escopo desse trabalho. Após as exclusões, foram considerados 117 estudos. Os medicamentos mais citados foram Hidroxicloroquina/Cloroquina (26 artigos), seguido por tocilizumab (10 artigos), ivermectina e rendesivir (oito artigos cada) e flavipinavir (sete artigos). A hidroxicloroquina e a cloroquina apresentaram vários resultados conflitantes e foram os medicamentos mais associados com interações medicamentosas em todas as classes de medicamentos estudadas.

PALAVRAS-CHAVE: esquizofrenia; transtorno bipolar; depressão; psicofármacos; COVID-19; SARS-CoV-2.

INTRODUÇÃO

Em março de 2020, foi declarado um estado de pandemia pela Organização Mundial da Saúde (OMS), em decorrência do vírus SARS-CoV-2/COVID-19. Até o início de 2021 houve 83.715.617 casos confirmados e 1.835.901 mortes por COVID-19 (1). A inexistência de um tratamento comprovadamente eficaz tem sido um sério problema não apenas de saúde, mas econômico, devido à necessidade de isolamento social e paralisação de grande parte dos setores. Isso levou à elaboração de protocolos de tratamento empírico, sem uma evidência conclusiva de eficácia (2). Essa questão pode ser ainda mais preocupante quando considerado o uso concomitante com outros medicamentos de uso crônico. Nesse âmbito incluem-se tratamentos psiquiátricos, que incluem medicamentos de perfil farmacológico complexo e que muitas vezes são utilizados em associação.

Transtornos depressivos. Transtornos depressivos são caracterizados principalmente pelo humor deprimido e pela anedonia (falta de prazer). Outros sintomas como prejuízo cognitivo, irritabilidade, insônia ou hipersonia, perda ou ganho de peso, pensamentos recorrentes de morte e fadiga também podem estar presentes (3). O tratamento de transtornos depressivos é feito com o uso de antidepressivos, como inibidores seletivos da recaptção da serotonina (ISRS), inibidores seletivos da recaptção da serotonina e noradrenalina (ISRSN) e tricíclicos, usados principalmente nos casos moderados e severos, podendo estar associados com psicoterapia.

Os primeiros antidepressivos desenvolvidos foram os inibidores da monoaminoxidase (IMAO). O primeiro descoberto foi a iproniazida em 1951, observando a mudança de humor em pacientes tratados para tuberculose. A MAO é uma enzima envolvida no metabolismo

de catecolaminas (serotonina, noradrenalina e dopamina) que são neurotransmissores responsáveis pela regulação do humor. Existe em duas formas, a MAO-A e a MAO-B. A inibição dessas enzimas, conseqüentemente, aumenta a concentração desses neurotransmissores (4).

Os IMAO podem ser subdivididos em inibidores não-seletivos (inibidores da MAO-A e MAO-B), inibidores irreversíveis seletivos para MAO-A e reversíveis seletivos para MAO-A, sendo esse último mais recomendado pelo menor risco de reações adversas, como crises hipertensivas (4). Apesar de terem sido um grande avanço no seu tempo, esses antidepressivos não costumam ser a primeira escolha no tratamento dos transtornos depressivos, devido aos riscos associados, como maior chance de reações adversas e interações com alimentos(5).

Devido ao risco de reações adversas associadas aos IMAO, outros grupos de antidepressivos como inibidores seletivos da recaptação da serotonina (ISRS) e inibidores da recaptação da noradrenalina e serotonina (IRNR) são muito utilizados, sendo geralmente os de primeira escolha. Esses antidepressivos são considerados de segunda geração (6). O mecanismo de ação desses medicamentos consiste na inibição da recaptação desses neurotransmissores (serotonina e/ou noradrenalina), que permanecem mais tempo na fenda sináptica desempenhando sua função (5).

Como terceira linha de escolha, há os antidepressivos tricíclicos (ATC) e alguns antipsicóticos, como quetiapina e antidepressivos atípicos (com mecanismo de ação muito específico e não é compreendido), como a trazodona (5).

Por fim, os IMAO consistem na última opção de escolha para o tratamento de transtornos depressivos devido aos riscos associados ao seu uso. Alternativas aos antidepressivos

convencionais têm sido estudadas, principalmente relacionadas aos neurotransmissores ácido gama-aminobutírico (GABA) e glutamato. Dentre eles pode ser destacada a escetamina, que teve um registro de uso homologado no Brasil (7).

A escetamina, um enantiomero da cetamina é um antagonista não competitivo do receptor *N*-metil-*D*-aspartato (NMDA). Evidências sugerem que, por meio do antagonismo do receptor NMDA, a escetamina produz um aumento transitório na liberação de glutamato, levando a aumentos na estimulação do receptor ácido α -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazol propiônico (AMPA) e, subsequentemente, a aumentos na sinalização neurotrófica que restauram a função sináptica nessas regiões cerebrais (8).

Acreditava-se que o sistema nervoso central estaria relativamente protegido de processos inflamatórios periféricos devido à existência da barreira hematoencefálica. Contudo, isso não se demonstrou verdadeiro, uma vez que processos inflamatórios aumentam temporariamente a permeabilidade dessa barreira. Isso permite a passagem de citocinas que atacam ou inibem células como a micróglia, que são responsáveis pela imunidade no sistema nervoso (9,10)

Uma outra estratégia pode ser a associação de medicamentos, que deve ser baseada em tolerabilidade e eficácia. Dentre essas associações, as que apresentam maiores evidências de eficácia em pacientes depressivos refratários são aquelas com combinação de antidepressivos e antipsicóticos atípicos, como aripiprazol, quetiapina e risperidona (11–14).

A Tabela 1 mostra os principais fármacos indicados no tratamento dos transtornos depressivos, segundo as diretrizes do *Canadian Network for Mood and Anxiety Treatment* (CANMAT) de 2016 (5).

Tabela 1. Recomendação de antidepressivos segundo as diretrizes do Canadian Network for Mood and Anxiety Treatment (CANMAT) de 2016 (5)

Antidepressivo	Mecanismo	Faixa de dose
Primeira linha		
Agomelatina	Agonista MT ₁ e MT ₂ ; antagonista 5-HT ₂	25-50 mg
Bupropiona	IRND	150-300 mg
Citalopram	IRSR	20-40 mg
Desvenlafaxina	IRSN	50-100 mg
Duloxetina	IRSN	60mg
Escitalopram	IRSR	10-20 mg
Fluoxetina	IRSR	20-60 mg
Fluvoxamina	ISRS	100-300 mg
Mianserina	Agonista MT ₁ e MT ₂ ; antagonista 5-HT ₂	60-120 mg
Milnacipram	IRSN	100 mg
Mirtazapina	Agonista adrenérgico α_2 ; antagonista 5-HT ₂	15-45 mg
Paroxetina	ISRS	20-50 mg
Sertralina	ISRS	25-62 mg
Venlafaxina	IRSN	75-225 mg
Vortioxetina	Inibidor da recaptação da serotonina; agonista 5-HT _{1A} ; agonista parcial 5-HT _{1b} e antagonista 5-HT _{1D} ; 5-HT _{3A} e 5-HT ₇	10-20 mg
Segunda linha		
Amitriptilina	Tricíclico	varios
Levomilnacipram*	ISNR	40-120 mg
Moclobemida*	Inibidor reversível da MAO-A	300-600 mg
Quetiapina	Antipsicótico atípico	150-300 mg
Seleginina transdermal#	Inibidor irreversível da MAO-B	6-12 mg/dia
Trazodona	Inibidor da recaptação da serotonina; antagonista 5-HT ₂	150-300 mg
Vilazodona	Inibidor da recaptação da serotonina; agonista parcial de 5-HT _{1A}	20-40 mg (titulados de 10 mg)
Terceira linha		
Fenelzina	Inibidor irreversível da MAO	45-90 mg
Tranicipromina	Inibidor irreversível da MAO	20-60 mg
Reboxitina	Inibidor da recaptação da noradrenalina	8-10 mg

IRND-Inibidor da recaptação de noradrenalina; ISRS-Inibidor seletivo da recaptação da serotonina; IRSN-inibidor da recaptação da serotonina e noradrenalina; MAO-Monoamina oxidadase

Transtorno Afetivo Bipolar. O transtorno afetivo bipolar (TAB) ou transtorno maníaco-depressivo consiste em alternância em episódios depressivos (descritos anteriormente) e maníacos, que é definido pelo *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (DSM-5) como “um período distinto de humor anormal e persistentemente elevado, expansivo ou irritável e aumento anormal e persistente da

atividade dirigida a objetivos ou da energia, com duração mínima de uma semana e presente na maior parte do dia, quase todos os dias (ou qualquer duração, se a hospitalização se fizer necessária)”(15).

A abordagem farmacológica continua sendo a principal forma de tratamento dos transtornos bipolares. O tratamento do transtorno bipolar tipo I no Brasil, segue as diretrizes da Comissão

Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC), que norteiam tanto os critérios diagnósticos, tratamento e mecanismos de regulação no território nacional.(16)

Os medicamentos citados nesse protocolo são: lítio, ácido valproico, carbamazepina, lamotrigina, risperidona, quetiapina, olanzapina, clozapina, haloperidol, fluoxetina. O protocolo também especifica critérios de exclusão para os tratamentos, classificados como absolutos e relativos. Alguns desses critérios são de especial interesse em pacientes com SARS-CoV-2/ COVID-19. Podem representar um risco aos pacientes quando levado em conta os efeitos da doença em si e reações adversas oriundas dos medicamentos utilizados, principalmente relacionados a efeitos hematopoiéticos, cardiovasculares e renais (17).

O carbonato de lítio é referido como o fármaco de primeira escolha para o tratamento de episódios maníacos, tanto pelo CANMAT, quanto pelo CONITEC (5,16). Isso se deve ao alto grau de evidência e por ser o único fármaco que demonstra diminuição da mortalidade e suicidabilidade para todas as causas em pacientes com transtornos de humor (18,19).

Dentre os antipsicóticos, destacam-se a risperidona, como primeira escolha, seguido da olanzapina, haloperidol e quetiapina. O CANMAT inclui ainda divalproato, asenapina, aripiprazole, praliperidona e cariprazina. Esses fármacos não foram incluídos no protocolo do CONITEC devido a não apresentarem eficácia maior quando comparado com os outros e possuem custo mais elevado (5,19).

Apesar da grande eficácia do lítio, a conduta terapêutica mais indicada é a associação de estabilizadores de humor com antipsicóticos de segunda geração. Esquemas terapêuticos com risperidona e carbonato de lítio são recomendados pelo protocolo brasileiro. A clozapina também é indicada, apesar de não haver evidências tão fortes como os outros fármacos (19).

Transtornos psicóticos. Transtornos psicóticos são aqueles que apresentam sintomas de alterações na sensopercepção, como alucinações (experiências semelhantes à percepção que ocorrem sem um estímulo externo, geralmente

visuais ou auditivas) e delírios (crenças fixas, não passíveis de mudança à luz de evidências conflitantes), que são chamados de sintomas positivos. Sintomas não relacionados a alterações da sensopercepção como embotamento afetivo e anedonia também são comuns, são chamados de sintomas negativos (20).

Há outros sintomas como discurso desorganizado, prejuízos cognitivos e sintomas motores. Como exemplo desses transtornos pode-se citar a esquizofrenia, transtorno delirante, transtorno psicótico breve, transtorno esquizofreniforme e transtorno esquizoafetivo. Os sintomas citados são comuns a todos eles, diferenciando apenas no seu padrão de manifestação. O DSM-5 classifica esses transtornos como sendo do espectro da esquizofrenia (15).

Apesar do grande avanço na elaboração de novas abordagens terapêuticas no tratamento dos transtornos psicóticos como a esquizofrenia, o tratamento comumente utilizado é farmacológico, com o uso de antipsicóticos (21). Esses fármacos podem ser classificados em dois grupos, os antipsicóticos típicos e os atípicos.

Os antipsicóticos típicos ou convencionais, como haloperidol, clorpromazina, dentre outros, tem perfil farmacológico simples e são basicamente antagonistas de receptores dopaminérgicos D2. Agem nos sintomas positivos e não possuem praticamente nenhum efeito sobre os sintomas negativos. Uma grande desvantagem é a presença de efeitos extrapiramidais, podendo desenvolver uma síndrome parkinsonianas devido ao antagonismo dopaminérgico generalizado, o que inclui o córtex motor, causando sintomas semelhantes ao Parkinson. Por outro lado, os antipsicóticos atípicos como risperidona, quetiapina e clozapina possuem um perfil farmacológico bem complexo, tendo efeito em diversos receptores além dos receptores dopaminérgicos, como 5-HT1A, 5-HT2A, 5-HT2C, receptores α , M e H1. Esses fármacos possuem grande vantagem frente aos típicos, principalmente por terem uma melhor atuação nos sintomas negativos, maior tolerabilidade pelos pacientes e menores efeitos colaterais, como sintomas extrapiramidais. Apesar disso, esses medicamentos podem apresentar algu-

mas reações adversas, como aumento de risco de anormalidades cardiológicas e metabólicas, incluindo ganho de peso, dislipidemia e desregulação da glicemia (22).

No Brasil o tratamento da esquizofrenia segue as diretrizes da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC) (16).

Protocolos no tratamento da COVID-19.

Há uma dificuldade no desenvolvimento de protocolos no tratamento do COVID-19, que tem início na heterogeneidade dos sintomas clínicos apresentados, desde casos leves até os mais graves. Um estudo de revisão identificou sete diferentes *guidelines* no tratamento da COVID-19 (23).

- *WHO: Interim guidance on clinical management of severe acute respiratory infection (SARI) when COVID-19 disease is suspected?* (24)
- *Infection Diseases Society of America (IDSA): Guidelines on the treatment and management of patients with COVID-19* (25)
- *Surviving Sepsis Campaign: Guidelines on the management of critically ill adults with COVID-19* (26)
- *People's Republics of China's National Health Commission (NHC): Guidelines on the treatment of COVID-19* (27)
- *The Lombardy Section of the Italian Society of Infectious and Tropical Diseases (Società Italiana di Malattie Infettive e Tropicali) (SIMIT Lombardy Section): Vademecum for the treatment of people with COVID-19* (28)
- *The Netherlands' Working Party on Antibiotic Policy (Stitching Werkgroep Antibiotica Beleid) (SWAB): Drug treatment options in patients with COVID-19* (29)
- *Belgium's Sciensano (scientific institute of public health): Interim clinical guidance for adults with suspected or confirmed COVID-19 in Belgium* (30)

Em geral, essas diretrizes classificaram as situações clínicas em leve, pneumonia/comum ou regular/moderada, severa/moderadamente severa e crítica/muito severa. As nomenclaturas foram diferenciadas nos diferentes *guidelines*.

Com base nessas diretrizes internacionais, foram elaboradas diretrizes nacionais e protocolos de atendimento próprios de cada instituição.

Partindo dessas premissas, o objetivo desse trabalho foi identificar os fármacos mais citados no tratamento da COVID-19 em estudos clínicos e avaliar suas interações com medicamentos descritos em protocolos para o tratamento de transtornos de humor e psicóticos.

MÉTODO

Nesse estudo, foi utilizado como referencial diagnóstico os critérios do *Diagnostic and Statistic Mental Disorders 5* (DSM-5) da Associação Americana de Psiquiatria(15). Foram consideradas as diretrizes e os protocolos de tratamento da Comissão Nacional de Incorporação de tecnologias do Sistema Único de Saúde (CONITEC) quando existentes (16). Para situações nas quais não há um protocolo/diretriz da CONITEC, foram usados outros protocolos nacionais e quando necessário, protocolos de outros países, como o *Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments* (CANMAT) do Canadá. (5)

Esse estudo consistiu em uma revisão narrativa, sendo feita uma pesquisa de artigos com filtros (*Book and Documents, Clinical Trial e Randomized Controlled Trial*) de 2019 (ano do início da pandemia) até o ano de 2021, utilizando a base de dados PubMed. Foram utilizados os termos e seus correspondentes em inglês: (COVID) AND (Therapy/Broad(filter)). Os estudos relacionados aos medicamentos citados, foram então analisados quanto ao desfecho investigado e classificados quanto a desfechos favoráveis e desfavoráveis. Foram incluídos os artigos completos, que avaliaram medicamentos no tratamento para a COVID-19. Foram excluídos artigos que tratavam sobre vacinação, terapias imunológicas, tratamentos tradicionais e medicina complementar (como homeopatia, ozonioterapia, medicina tradicional chinesa etc.). Foram também excluídos estudos não-clínicos, estudos que não avaliaram desfechos clínicos específicos para COVID-19 e estudos que

tiveram uma retratação posterior pelo periódico onde ocorreu a publicação.

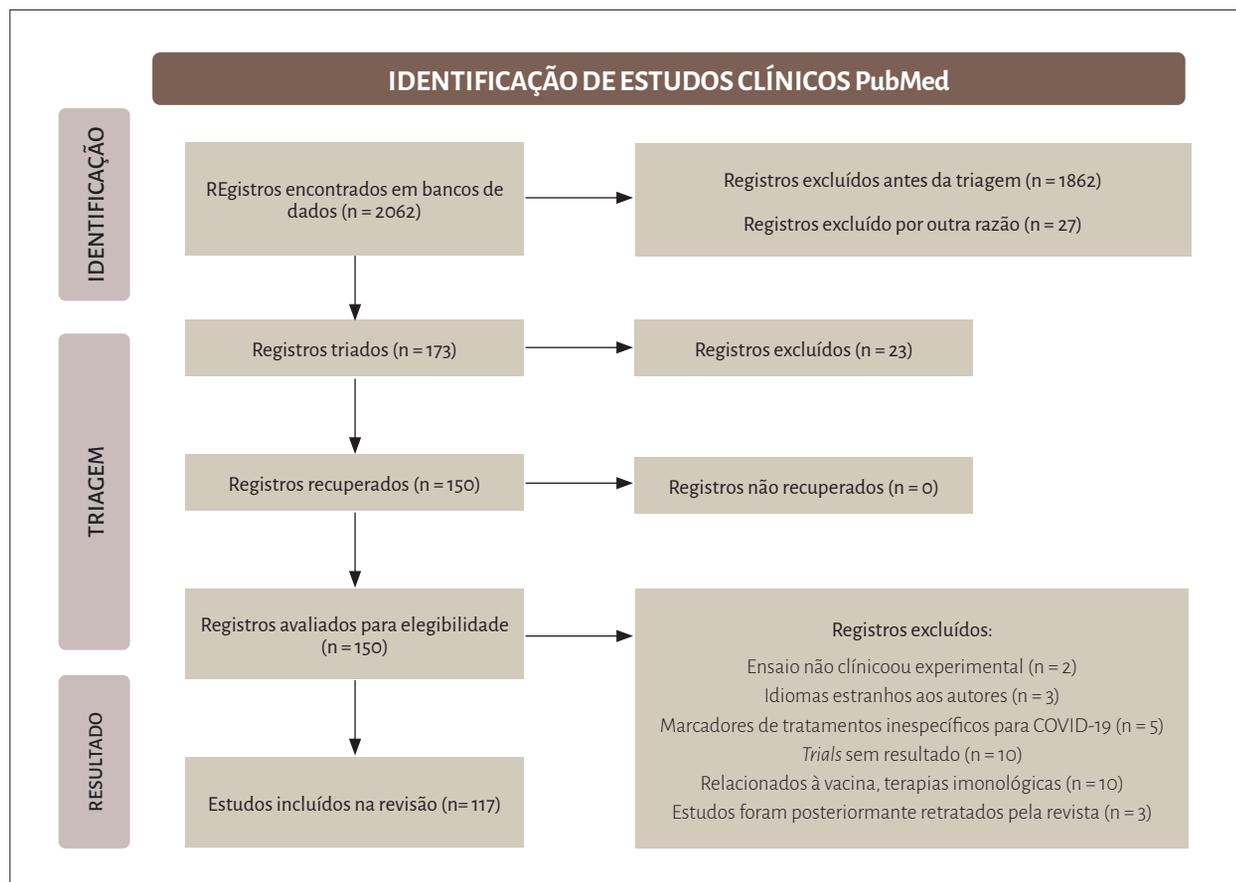
Nesse estudo foram abordados os medicamentos mais citados na pesquisa (cinco mais citados). Posteriormente, foi avaliada a segurança desses medicamentos em pacientes com transtornos psicóticos e de humor, considerando protocolos nacionais da CONITEC para transtornos psicóticos e do *Canadian Network for Mood and Anxiety Treatment* e *International Society for Bipolar Disorders (ISBD) 2018* para os transtornos de humor (5,16).

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Dos 173 artigos pré-selecionados, foram excluídos 56 artigos, conforme a Figura 1. Os 117 artigos restantes foram avaliados quanto ao desfecho primário e secundário e seus resultados avaliados em melhora, melhora parcial e não melhora quanto ao uso do medicamento em questão

no tratamento da COVID-19. Houve citação aos seguintes fármacos: arbidol, auxora antitrombóticos/anticoagulantes, ácido acetil salicílico (AAS), acetilcisteína, avifavir, azitromicina, baricitinibe, bevacizumabe, bromexina, budesonida, cloranfenicol, cloreto de amônio, clorexidina, cloroquina/hidroxicloroquina, colchicina, corticosteroides, dexametasona doxiciclina, esteroide, etesevimabe, favipiravir, flebuxostat, fluvoxamina, hidroclorida, hidrocortisona, haloperidol, heparina, inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA), imatinibe, interferon, ivermectina, itolizumabe, levamizol, lopinavir, magnésio, meplazumabe, metadona, metilprednisolona, mometasona, nitazoxanida, ozônio, oseltamivir, pentalizimabe, prostaciclina, quercitina, remdesivir, ruxoletinibe, sarilumabe, sofosbuvir, surfactantes, tocilizumabe, tofacitinibe, triodo trinidina, valsartana, vitamina D, vitamina K, zinco.

Figura 1. Fluxograma de triagem e seleção de registros avaliados e selecionados para o estudo



Os fármacos mais citados foram hidroxiclo- roquina e cloroquina (26 artigos) (28–30,31–53), seguidos por tocilizumabe (54–61) (10 artigos), remdesivir (62–69) (nove artigos), ivermectina (31,50,51,70–74) (sete artigos) e favipiravir (59,75–79) (seis artigos). Os demais fármacos, desfechos estudados bem como os achados quanto à efetividade constam no Quadro 1 e as associações medicamentosas das constam no Quadro 2. Dentre esses estudos com interferon, um merece especial atenção. Um ensaio clínico randomizado contou com a participação de 92 pacientes com a forma severa da doença, que foram aleatoriamente divididos em dois grupos

de tamanhos iguais. O primeiro grupo recebeu tratamento padrão para COVID-19, que consis- tia em hidroxiclороquina 400 mg 2 vezes por dia no primeiro dia e após isso 200 mg 2 vezes por dia mais lopinavir-ritonavir (400 e 100 mg, respectivamente, 2 vezes por dia) ou atazana- vir-ritonavir (300 e 100 mg, respectivamente, 2 vezes por dia) por 7 a 10 dias. O segundo grupo (grupo IFN) recebeu interferon, além do trata- mento padrão O interferon falhou em diminuir o tempo para melhora clínica, mas aumentou a taxa de alta hospitalar no dia 14 e diminuiu a mortalidade no dia 28, quando comparados com o grupo controle (80).

Quadro 1. Medicamentos citados como monoterapia no tratamento da COVID-19, desfechos primários avaliados e resultados

Fármaco	Desfecho 1	Desfecho 2	Resultado
AAS (81)	mortalidade hospitalar		>
Acetilcisteína (82)	duração da hospitalização e melhora clínica em 7 dias		0
Arbidol (83)	duração da hospitalização e melhora clínica em 7 dias		0
Antitibióticos-anticoagulante (84,85)	duração da hospitalização e melhora clínica em 7 dias		0
Auxora (86)	taxa de recuperação, incidência de intubação		>
Avifavir (87)	redução da carga viral		>
Azitromicina (88)	autorrelato de recuperação, morte por COVID		0
Baricitinibe (89)	dias tratamento CTI, necessidade de intubação, dias de internação hospitalar		>*
Bevacizumabe (90)	razão pressão arterial de O ² /fração de inspiração de O ²		>
Budesonida (91)	nº de consultas autorrelatadas		>
Cloreto de amônio (92)	mortalidade por qualquer causa em 30 dias	tempo de recuperação, carga viral	>*
Clorexidina (uso tópico) (93)	presença/ausência de vírus na cavidade oral		>
Colchicina (94–96)	morte ou hospitalização por COVID-19		0
	quantificação de proteínas imunológicas		>
	sensibilidade para nível de troponina, tempo de PCR maior que 3x, tempo de deterioração, necessidade de O ² , tempo de hospitalização, tempo de CTI	mortalidade por qualquer causa, frequência e gravidade de sintomas	>*
Corticosteroides (97–99)	estado clínico no dia 15		>
	melhora no olfato, pós-covid		0
	deterioração após 14 dias	internação CTI, cura, mortalidade hospitalar	<
Dexametasona (100)	mortalidade em 28 dias		>
Esteroides (pulso) (101)	presença de sintomas, necessidade de UTI, intubação, parâmetros laboratoriais		>*
Flebuxostat (102)	taxa de hospitalização	melhora clínica	>
Fluoxamina (103)	piora clínica no 15º dia		>
Haloperidol (104)	morte e/ou intubação		0
Heparina (105)	mortalidade hospitalar		>
Hidroclorida (106)	febre, remissão de sintomas em 48h		0
Hidrocortisona (107,108)	dias vivo sem suporte de vida		0
	dias vivo sem suporte de vida		>

Fármaco	Desfecho 1	Desfecho 2	Resultado
Imatinibe (109)	dias para descontinuação de suporte vital	segurança, mortalidade em 28 dias	>*
Interferon (80,110)	tempo para melhora clínica	dias de internação, dias em cuidado intensivo	>
	temperatura, tempo de detecção do vírus, citocinas inflamatórias		>
Itolizumabe (111)	mortalidade até 30 dias após		>
Levamisol (112)	frequência de sintomas nos grupos		>*
Lopinavir (113,114)	mortalidade dia 28 por qualquer causa		0
	tempo para melhora clínica		0
	estado clínico no dia 15		0
Meplazumabe (115)	Tempo para negatificação da carga viral		>
Metilprednisolona (116–119)	morte, entrada no CTI, necessidade de ventilação		>*
	sinais clínicos	tempo de internação, melhora clínica, marcadores inflamatórios	>
	mortalidade no dia 45 por qualquer causa, dias no CTI		>
	mortalidade em 28 dias		0
Mometasona (120)	melhora da anosmia		>
Pentoxifilina (121)	LDH, contagem de leucócitos, dias de hospitalização, mortalidade		>
Quercetina (122)	frequência e duração de cuidados intensivos		>
Ruxolitinibe (123)	melhora em paciente refratário a tocilizumab		>
Sarilumabe (124)	tempo de melhora clínica em 2 ou mais pontos em uma escala		0
Valsartana (125)	alteração no sistema renina angiotensina		0
Vitamina C (126)	febre, mortalidade, tempo de tratamento CTI		0

0: nenhum efeito significativo encontrado para nenhum desfecho avaliado; >*: efeito de melhora clínica significativo encontrado para desfechos secundários ou apenas parte dos desfechos primários avaliado; >: efeito significativo para todos os desfechos estudados

Quadro 2. Associações medicamentosas citadas para o tratamento da COVID-19: desfechos primários avaliados e resultados

Medicamento	Desfecho 1	Desfecho 2	Resultado
Baricitinibe e remdesivir (69)	Tempo para recuperação	Estado clínico no dia 15	>
Bromexina e espironolactona (127)	SHOCK-COVID	dias de internação, febre, sintomas	>*
Cloroquina e azitromicina (40,41)	clearance viral, alta, necessidade de cuidados intensivos		>
	Repetiu o protocolo de Gautret e cols (40)		x
Cloroquina e ivermectina (50)	Necessidade de intubação, O ₂ suplementar, mortalidade, CTI		0
Cloroquina e ritonavir/lopinavir (51)	Hospitalização e mortalidade	Hospitalização por qualquer causa, clearance viral, resolução de sintomas e efeitos adversos	0
Ledispavir e sofosbuvir (128)	Tempo para recuperação, taxa de resposta, tempo de internação e mortalidade no dia 14		>*
Nitazoxanida, ribavirina e Zn (129)	Taxa e tempo de clearance viral		>
Sofosbuvir, dectastavir e ribavirina (130–132)	Tempo de internação	internação CTI, necessidade de ventilação mecânica, tempo e frequência de recuperação	>*
	recuperação clínica em 14 dias	Mortalidade por todas as causas, necessidade de ventilação mecânica, tempo de hospitalização	>*
	melhora em 7 dias de tratamento	Internação, dispnéia, fadiga e perda de apetite	>*
	Tocilizumabe e favipiravir (56)	Lesão pulmonar acumulada	>

0: nenhum efeito significativo encontrado para nenhum desfecho avaliado; >*: efeito de melhora clínica significativo encontrado para desfechos secundários ou apenas parte dos desfechos primários avaliado; >: efeito significativo para todos os desfechos estudados

Quatro pacientes do grupo IFN desenvolveram sintomas neuropsiquiátricos. Dois pacientes apresentaram agitação severa e outros dois apresentaram oscilação de humor, com predominância de humor deprimido. Dos pacientes que apresentaram oscilação de humor, um teve histórico de transtorno depressivo moderado anteriormente. Uma meta-análise encontrou alterações em quimiocinas como o interferon- γ em pacientes com transtorno bipolar na fase depressiva, mas não na fase maníaca. Há também evidências de que pelo menos um subgrupo de pacientes com transtornos depressivos maiores apresentou um baixo grau inflamatório crônico destacado pelo aumento da ativação de células T, monócitos, micróglia e astrócitos. O que é destacado pelo aumento de citocinas, dentre elas o IFN. A alteração do balanço inflamatório poderia desencadear disfunções em vários níveis, no metabolismo e neurotransmissão entre outros (133).

Esses achados convergem para a hipótese neuroinflamatória da depressão, que sugere que pacientes com transtornos depressivos apresentam uma neurogênese diminuída pelo processo inflamatório, o que leva a uma atrofia de áreas cerebrais como o hipocampo e córtex pré-frontal (134). Apesar de a associação entre transtornos psiquiátricos e o desenvolvimento de processo inflamatórios crônicos ser bem conhecido, é surpreendente o fato de que imunomoduladores como o interferon possam de algum modo levar à episódios depressivos, mesmo em pacientes sem nenhum episódio anterior mesmo em um curto período. Considerando esses fatores, o seu uso deve ser cauteloso quanto ao aparecimento de sintomas psiquiátricos, principalmente em pacientes com histórico de depressão. Quanto aos sintomas de agitação severa, nenhum outro estudo sobre essa associação foi encontrado até o momento.

Hidroxicloroquina e cloroquina. Esses fármacos foram os mais citados (31–40); cloroquina e azitromicina; cloroquina e lopinavir/ritonavir (40,41). Foram citados ainda em protocolos (28,28–30,43) e em três *trials* (44,49,52). Desses, três estudos avaliaram o uso profilático tendo considerado como desfecho, a positividade para COVID-19 por meio do teste de PCR por SWAB nasal.

Três estudos foram ensaios clínicos randomizados duplo-cegos, controlados por placebo que avaliaram o potencial profilático da hidroxicloroquina (32,34,37). O primeiro avaliou 132 profissionais da saúde com exposição ao COVID-19, sendo 66 recebendo 600 mg de hidroxicloroquina diariamente e outros 66 recebendo placebo. Esta intervenção foi feita durante oito semanas. Os testes de PCR foram feitos no início da intervenção, em quatro e em oito semanas. Durante esse tempo, todos os participantes que manifestaram algum sintoma de COVID-19, foram testados imediatamente, independente da testagem periódica. Ao fim do estudo, quatro participantes de cada grupo positivaram para COVID-19, o que significou que os autores não encontraram diferença no uso profilático de hidroxicloroquina e o não uso. O outro estudo avaliou 821 adultos assintomáticos para COVID-19, sendo que 407 receberam placebo e 417 receberam hidroxicloroquina. Diferente do outro estudo, o esquema de administração foi uma primeira dose de 800 mg de hidroxicloroquina seguida de uma dose de 600 mg de 6 a 8 h após a primeira dose. Após isso foi dado uma dose diária de 600 mg, por 4 dias, totalizando 5 dias. O teste utilizado para o diagnóstico da COVID-19 também foi o PCR com SWAB intranasal, porém, foi feito apenas nos pacientes que manifestaram sintomas. O último estudo também avaliou o uso de cloroquina como profilático em 1483 profissionais expostos ao COVID, consistindo em uma ou duas doses de cloroquina 400 mg por semana, durante 12 semanas. Não houve diferença entre a incidência de COVID-19 nos dois grupos.

Não foi encontrada diferença entre os efeitos cardíacos nos dois grupos, mas houve maior frequência de reações adversas, quando considerada todas as reações, no grupo que recebeu o medicamento. A reação mais relatada foi náusea e desconforto gástrico, em ambos os grupos. Apesar de ser maior no grupo teste, nenhum dos efeitos isoladamente teve uma diferença significativa entre os dois grupos. O medicamento se mostrou bem tolerado, mas não houve diferença entre o grupo placebo e o grupo teste, exceto para diarreia, que foi mais frequente no grupo

medicado com a hidroxicloroquina (32). Contudo, inflamação do miocárdio associada com a COVID-19, pode aumentar a susceptibilidade aos efeitos cardíacos, podendo ser um risco para pacientes nessas condições (135).

Um estudo relatou o uso de cloroquina intranasal em pacientes assintomáticos da COVID-19. Os desfechos avaliados foram a evolução da doença, sintomas e a diminuição da carga viral. O exame usado foi PCR-RT por meio de secreção de SWAB nasal. A carga viral foi medida por meio do número de ciclos limiares na PCR. O medicamento se mostrou bem tolerado e seguro, apresentou uma diminuição na carga viral em pacientes assintomáticos, porém não foi eficiente quando utilizado em pacientes com a infecção bem estabelecida. Esse estudo também apresentou um pequeno número amostral (n=60), o que torna baixa a representatividade desse resultado quando aplicado à população em geral (39).

O restante dos estudos considerou o uso da cloroquina no tratamento e remissão de sintomas em pacientes com a COVID-19 nas formas moderadas e graves (31,35,36,38,45,47,136).

O estudo de Self e cols. (2020) avaliaram 479 pacientes, distribuídos num grupo controle e num grupo teste (38). Os grupos receberam placebo e hidroxicloroquina (400 mg) duas vezes por dia, respectivamente. O principal desfecho avaliado foi o estado clínico em 14 dias, utilizando a escala de sete categorias ordinais de sintomas clínicos, que vai de 1 (morte) até 7 (alta hospitalar). O estudo avaliou ainda mais 12 desfechos secundários, como dias sem ventilação mecânica, dias fora da UTI, além de outros parâmetros relacionados a funções cardíacas. Um estudo multicêntrico avaliou 250 pacientes idosos (média de 77 anos) (31). Outro estudo avaliou o mesmo desfecho em duas concentrações diferentes (600 mg duas vezes por dia ou 450 mg duas vezes por dia no primeiro dia uma vez por dia por mais 4 dias) (33) Nenhuma melhora clínica foi observada nesses estudos.

A fase de um ensaio clínico randomizado que comparou a eficácia de cloroquina, hidroxicloroquina e ivermectina também não encontrou nenhuma diferença entre os grupos para os des-

fechos de “necessidade de oxigênio suplementar”, “entrada no CTI”, “ventilação mecânica invasiva” ou morte. O estudo não teve um grupo controle, apenas comparou a eficácia entre os diferentes medicamentos (50).

Alguns estudos que avaliaram o uso de hidroxicloroquina associado à azitromicina também não mostraram nenhum efeito quando comparou o uso da cloroquina sozinho ou associado com azitromicina (35,41). Não houve aumento da taxa de sobrevivência ou diminuição do tempo de internação hospitalar (53).

O resultado de um estudo, após a reintegração de seis pacientes inicialmente removidos da pesquisa, encontrou resultados positivos no uso da associação de cloroquina e azitromicina. Os resultados demonstraram uma diminuição tanto no tempo para negativação da carga viral quanto no tempo para alta hospitalar quando tratados precocemente. O estudo também encontrou uma diminuição do risco de transmissão da doença entre os pacientes e de transferência para a CTI (40). Esses resultados não se mostraram reproduzíveis quando aplicado o mesmo protocolo em outro estudo (41). É preciso, porém, considerar o pequeno número amostral dos dois estudos, o que torna ambos os resultados pouco conclusivos.

Outro estudo, realizado no Brasil, comparou a hidroxicloroquina com os antirretrovirais lopinavir e ritonavir quanto à diminuição do risco de internação em pacientes de alto risco sintomáticos para COVID-19. Esse estudo foi realizado com 500 pacientes, que foram aleatoriamente distribuídos em três grupos. Um grupo recebeu hidroxicloroquina (dose de ataque de 800 mg, seguido de doses de 400 mg por 9 dias); o outro lopinavir-ritonavir (dose de ataque de 800 mg e 200 mg, respectivamente, e dose de manutenção de 400 e 100 mg, respectivamente, a cada 12 horas por 9 dias) e um grupo placebo. Ao final do estudo, nenhum dos fármacos se mostrou eficiente na redução do risco de internação e na melhora dos demais desfechos avaliados (51).

Apesar de presente em vários protocolos, a cloroquina e a hidroxicloroquina não parecem ser eficientes no tratamento da COVID-19 (28,29,137).

Tocilizumabe. O tocilizumabe, um antiviral, foi o segundo fármaco mais citado no tratamento da COVID-19. Esse fármaco constou em 10 estudos (50–57,109,133), sendo que em um também foi estudado seu efeito quando associado ao favipiravir. Foram estudados diversos desfechos, como mudanças no suporte de oxigenação (58,61,138), mortalidade (61), estado clínico escala 7 em 15 dias (60), intubação e lesão pulmonar acumulada (59). Os resultados foram bem diversificados.

Outro estudo avaliou 389 pacientes hospitalizados com COVID-19 sem necessidade de ventilação. Os pacientes foram divididos aleatoriamente em dois grupos, o primeiro, com 249 pacientes recebeu tocilizumabe intravenoso (8 mg por quilograma de massa corporal) ou placebo; o desfecho avaliado foi ventilação mecânica ou morte no 28º dia (138). Os resultados mostraram uma melhora nos desfechos avaliados, porém sem melhora da taxa de sobrevivência. Outros estudos mostraram resultados desfavoráveis ao uso do tocilizumabe quando avaliado o desfecho de melhora clínica em 15 ou 28 dias, entrada no CTI, morte por todas as causas, diminuição da saturação de O₂ (55–58,60).

Os resultados de Veiga e cols (2021) inclusive, mostraram que o uso do tocilizumabe pode estar associado com o aumento da mortalidade (61). Porém, um grande estudo, envolvendo 4116 adultos, que avaliou a mortalidade por qualquer causa e o tempo para alta hospitalar, mostrou uma melhora em ambos os desfechos (100). Mudança em imagens radiológicas dos pulmões, diminuição de marcadores inflamatórios e ausência de efeitos adversos também foram relatadas (61). O tocilizumabe também demonstrou bons resultados na melhora de lesões pulmonares, quando associado com favipiravir (59).

Essa divergência de resultados, talvez possa ser explicada pelo diferente perfil de pacientes selecionados. O tocilizumabe parece ser eficiente em pacientes com COVID-19 moderada, mas ineficiente naqueles pacientes em estágio avançado da doença. Porém, considerando-se a relativa segurança desse medicamento, pode ser uma alternativa no tratamento da COVID-19.

Ivermectina. A ivermectina, um antiparasitário que demonstrou eficácia em agir na replicação viral *in vitro*, foi muito estudada em protocolos clínicos. Diversos estudos avaliaram a eficácia do uso de ivermectina adicionado ao tratamento padrão. A ivermectina na forma mucoadesivo, se mostrou capaz de melhorar os sintomas e diminuir o tempo para negatificação do PCR (70).

Babaloa e cols (2022) avaliaram o efeito de duas doses diferentes de ivermectina (6 e 12 mg) contra apenas um tratamento padrão de lopinavir/ritonavir (a dose não foi informada). O grupo que recebeu 12 mg de ivermectina a cada 84 h por duas semanas apresentou resultados superiores em comparação aos demais grupos. Os grupos tratados com ivermectina, em ambas as doses, também apresentaram uma melhora na saturação de oxigênio quando comparado com o grupo controle) (71).

Os demais estudos também encontraram resultados positivos para os desfechos de melhora dos sintomas (70,72), dias de internação, extubação entre outros desfechos (72,73). Apenas um estudo não encontrou uma associação significativa para o uso da ivermectina (31).

Porém, é preciso levar em consideração o pequeno número amostral da maioria dos estudos, com exceção de dois estudos (31,70) e o fato de apenas um estudo ter utilizado placebo no grupo controle (71). Com base nesses estudos, a ivermectina pode ser um medicamento útil no tratamento da COVID-19. Porém, deve ser utilizada com cautela, dentro de protocolos clínicos bem definidos, levando em conta a potencial toxicidade desse fármaco, ponderando os riscos e benefícios.

Rendesivir. Esse medicamento possui uma atividade antiviral de amplo espectro contra vírus de RNA. Foi desenvolvido em 2017, inicialmente como tratamento compassivo para infecção viral por Ebola. Posteriormente foi testado para outras infecções virais, como a COVID-19. O mecanismo de ação parece estar relacionado com a síntese da RNA polimerase viral, causando um atraso na terminação da cadeia, diminuição da produção de RNA viral e consequentemente diminuição da replicação viral (62). Foram

encontrados oito estudos sobre o remdesivir (62–68,139). Foram observados resultados positivos para o uso do remdesivir para os desfechos de mudança do estado de hospitalização no 10º dia (139), alta hospitalar ou hospitalização (64), melhora clínica no 7º, 11º e 28º dia da doença (63,65,67) e proporção de pacientes recuperados no 14º dia (68).

O remdesivir se mostrou eficiente na mudança do estado de internação no 7º e 11º dia, no aumento da taxa de alta hospitalar, na proporção de pacientes recuperados e na diminuição da mortalidade. Apenas dois estudos não mostraram melhora nos desfechos avaliados (melhora clínica no 14º dia e tempo para melhora clínica, respectivamente (120,123).

O remdesivir é citado em protocolos assistenciais internacionais do tratamento da COVID-19 em pacientes críticos (200 mg de remdesivir intravenoso no primeiro dia, seguido de uma dose diária de 100 mg por 10 dias) (27,29). Porém, um estudo que avaliou a melhora clínica no 7º dia comparando dois esquemas de tratamento, um de cinco dias e outro de 10 dias não encontrou nenhuma melhora nesse desfecho ao se manter o tratamento por 10 dias (65). O remdesivir também não pareceu ter diferença quanto à sua farmacocinética quando administrado em dose única ou dose múltipla (66).

O remdesivir foi aprovado na Europa pela *European Medicines Agency* (EMA) para pacientes com necessidade de suplementação de oxigênio levando em consideração o estudo clínico NIAID-ACTT (64). Porém, uma nota técnica emitida pelo Ministério da Saúde no Brasil em 2020 orientou cautela no uso do remdesivir e espera por mais resultados para estimar o real benefício do remdesivir (140).

Considerando esses estudos, até o momento, o remdesivir tem se mostrado um fármaco eficaz e seguro no tratamento da COVID-19, apesar de que estudos maiores serem necessários para avaliar o efeito real em diferentes perfis de pacientes. Seu uso, porém, não se justifica por um período superior a cinco dias, uma vez que não foram observados maiores benefícios (66).

Favipiravir. O favipiravir teve seu uso aprovado no Japão, desde 2014 no tratamento de

Influenza resistente, tendo uma ação de amplo espectro em vírus de RNA, da mesma forma que o remdesivir. É um análogo da pirazina modificado, age inibindo a RNA polimerase e consequentemente a replicação viral (141). Foram encontrados seis estudos citando o uso do favipiravir no tratamento da COVID-19 (59,75–79). Foram avaliados desfechos de função hepática e renal, contagem de leucócitos, melhora de lesão pulmonar vista por radiografia (75); diminuição da carga viral, mudança em marcadores inflamatórios, diminuição da mortalidade, números de internação, necessidade de cuidados intensivos e intubação (77,78).

Um estudo foi de caráter observacional, em pacientes pediátricos. Esse estudo acompanhou 11 pacientes com menos de 18 anos. Desses, sete foram diagnosticados com síndrome inflamatória multissistêmica e quatro com quadros graves de COVID-19. Nove pacientes foram tratados com favipiravir por cinco dias e 2 pacientes além desse tratamento, receberam remdesivir do 5º ao 10º dia, sete pacientes foram submetidos à plasmaforese devido à síndrome inflamatória multissistêmica. Desses, um com COVID-19 grave. Os valores séricos de creatinina retornaram ao normal em cerca de 3 dias. Esses resultados mostraram que o favipiravir é uma opção terapêutica a ser considerada em pacientes com dano renal, sem a necessidade de ajuste de dose (75).

O tratamento com favipiravir se mostrou eficiente na diminuição do tempo de negativação viral (60,76,77,80) e na diminuição de lesões pulmonares observadas por radiografia (76). Porém, não parece ter diminuído a mortalidade, necessidade de intubação e cuidados intensivos (77,78).

No Brasil, foi feito um pedido de registro de patente em 2020 (142). Contudo, devido ao fato de o flavipiravir não ter apresentado diminuição da mortalidade, diminuição do risco de necessidades de cuidados intensivos e falta de evidências quanto a capacidade de impedir a evolução da doença para formas mais graves, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) recusou o seu pedido de uso emergencial para o tratamento da COVID-19 (143).

Manejo da COVID em pacientes esquizofrênicos. Como citado nos protocolos no tratamento da esquizofrenia, os antipsicóticos atípicos, ou de segunda geração são os fármacos de primeira escolha por sua maior segurança e menor incidência de efeitos adversos (144). Apesar desses fármacos apresentarem menos efeitos adversos relacionados a efeitos motores, podem causar complicações cardíacas e hematológicas (145–148). Esses efeitos adversos são de especial interesse no que se trata de pacientes com COVID-19, uma vez que fármacos como a hidroxicloroquina, cloroquina, azitromicina e lopinavir/ritonavir, citados em vários protocolos clínicos, podem agravar efeitos cardíacos, como o prolongamento da onda QT (149,150).

A *Canadian Cardiovascular Society* recomendou que seja descontinuado o uso de medicamentos desnecessários, em especial esses três citados. Quando da necessidade do uso, para pacientes de alto risco, deve ser feito acompanhamento por eletrocardiograma (151).

O principal mecanismo responsável pelo prolongamento de ondas QT causados por fármacos envolve o canal hERG, um canal de potássio voltagem dependente. É um canal fundamental para atividade elétrica normal do coração. A disfunção desse canal pode causar a Síndrome de Prolongamento das Ondas QT, que é caracterizado pelo retardo na repolarização e prolongamento do intervalo QT do potencial de ação da célula cardíaca, o que aumenta o risco de arritmias ventriculares e de morte súbita. Muitos fármacos, incluindo antibióticos, antivirais, antifúngicos, antimaláricos e antidepressivos foram retirados do mercado devido ao risco de arritmia, causado pela ação desses fármacos com esses canais (152). Esse prolongamento é dado quando a extensão das ondas excede a faixa normal (440 ms em homens e 460 ms em mulheres) (153). O prolongamento das ondas QT causado pela deficiência dos canais hERG é chamado (LQT2), é o segundo subtipo mais comum de LQTS (154).

Uma revisão avaliou e classificou as interações entre antipsicóticos e medicamentos no combate a COVID-19. Antipsicóticos atípicos

como aripiprazol, lurasidona e praliperidona foram classificadas como possível risco no prolongamento de ondas QT e indução de *Torsade de Pointes*, uma anomalia que consiste em uma taquiarritmia ventricular polimórfica. É definida como apresentando ritmo ventricular superior a 100 batimentos por minuto e com frequentes variações no eixo QRS. Antipsicóticos típicos como clorpromazina e haloperidol, possuem um risco bem conhecido no prolongamento de ondas QT (155). Além do risco de sinergismo para o prolongamento da onda QT entre os dois medicamentos, para a cloroquina, apesar de raros, há relatos de efeitos extrapiramidais, como distonia aguda induzido por cloroquina (156). Esses efeitos ocorrem devido à uma alteração no balanço dopaminérgico-colinérgico no córtex nigro-estriado. A indução de discinesia aguda pelos fármacos em geral, ocorre pelo bloqueio do receptor dopaminérgico nigroestriatal D₂. Isso resulta num excesso de saída colinérgica estriatal. Contudo o mecanismo envolvido na associação entre cloroquina e discinesia aguda ainda não é muito bem esclarecido. Porém, uma associação na redução dos níveis de catecolaminas no prosencéfalo e uma inibição da recaptação do cálcio neuronal (157).

O prolongamento das ondas QT em pacientes em cuidado intensivo, dentre esses, antipsicóticos como haloperidol, clorpromazina e tioridazina foram associados com o prolongamento da onda QT (155,158).

O haloperidol injetável, que costuma ser utilizado em pacientes em crises agudas de episódios psicóticos pode causar prolongamento da onda QT mesmo em dose única (159). Esse medicamento também tem um efeito conhecido no aumento da frequência cardíaca em uso crônico. Um estudo não-clínico, como porquinhos-da-índia mostrou a relação entre o prolongamento de ondas QT e o aumento da frequência cardíaca (160). O uso cloroquina, hidroxicloroquina, lopinavir/ritonavir e azitromicina com haloperidol são desaconselhados.

Aserapina, cariprazina e brexpiprazol são fármacos indicados como uma alternativa de uso em pacientes que estejam sendo tratados

para COVID-19. A olanzapina pode ser considerada também, por ter um risco menor de interação (155).

Antipsicóticos atípicos como amisulpirida, aripirazol, clozapina, paliperidona, quetiapina e risperidona apresentaram um risco menor quando comparado aos antipsicóticos típicos, sendo recomendado, porém, um ajuste de dose. O antiviral lopinavir/ritonavir também apresentou importantes interações com antipsicóticos, destacando-se o haloperidol, a levomepromazina, a lurasidona, e a quetiapina (155). Apesar de não haver riscos de interação tão grave entre antipsicóticos atípicos e lopinavir/ritonavir, há relatos de coma induzido devido a uma possível interação entre risperidona e ritonavir/lopinavir (161). A risperidona em associação com ritonavir/lopinavir também mostrou causar efeitos extrapiramidais, os quais cessaram após a troca do medicamento (162).

O remdesivir, um antiviral de amplo espectro contra vírus de RNA, não mostrou interações com antipsicóticos até o momento (155). Os sete estudos relacionados a esses fármacos, encontrados nessa revisão se mostraram bem favoráveis, sendo que apenas dois não mostraram diferença no tratamento com o remdesivir, considerando os desfechos de melhora clínica no 14º dia e tempo para melhora clínica (63,65).

Esse fármaco mostrou bons resultados para os desfechos de mudança de estado de hospitalização no 10º dia (139), alta hospitalar ou hospitalização (64,64), melhora clínica no 7º, 11º e 28º da doença (63,65,67) e proporção de pacientes recuperados no 14º dia (68). Considerando seus resultados favoráveis, sua inclusão em protocolos clínicos internacionais (28,30) e sua segurança quanto ao seu uso concomitante com antipsicóticos, o remdesivir pode ser considerado um potencial fármaco no uso contra a COVID-19, apesar de mais estudos serem necessários para avaliar sua eficiência e segurança em diferentes perfis de pacientes (66,140).

Outro efeito relacionado à interação entre antipsicótico e medicamentos relacionados ao tratamento da COVID-19 é a diminuição da concentração sérica do substrato da CIP3A4. Desse modo, o tocilizumabe pode reduzir níveis

séricos de aripirazol, brexpirazol, cariprazina, haloperidol, lurasidona e quetiapina, que são substratos para essa enzima (155).

O tocilizumabe também apresentou resultados conflitantes quanto ao seu uso, apesar de ter se mostrado relativamente seguro na população em geral, representa alguns riscos quando utilizados em pacientes com transtornos psicóticos, principalmente para usuários de clozapina (46,54,56–58,60,61,138,163). A clozapina, sozinha, está associada com o desenvolvimento de agranulocitose, sendo que também há evidências de agranulocitose causada por tocilizumabe (164,165). Desse modo, o uso dos dois medicamentos concomitantemente pode aumentar o risco de agranulocitose (166).

A clozapina também apresenta uma interação moderada com o remdesivir, podendo elevar os níveis séricos de clozapina. Isso ocorre devido à inibição do metabolismo da clozapina via CYP450 3A4 e 2D6. Desse modo, uma diminuição da dose de clozapina deve ser considerada quando administrada junto ao tocilizumabe (166). A recomendação é que seja feito o monitoramento farmacocinético da clozapina durante o tratamento com tocilizumabe.

Manejo da COVID em pacientes com Transtorno Depressivo Maior e Transtorno Afetivo Bipolar. No TDM, bem como em outros transtornos depressivos unipolares, o tratamento farmacológico é feito principalmente com antidepressivos, apesar de antipsicóticos atípicos e outros medicamentos como a cetamina e esquetamina (167,168). Os inibidores seletivos da recaptção da serotonina (ISRS) são uma das classes de antidepressivos mais empregadas no tratamento do TDM, sendo a fluoxetina um dos mais utilizados. Em geral, citalopram, escitalopram, fluoxetina, fluvoxamina, e paroxetina são tidos como medicamentos de primeira escolha (5). Todos os ISRS são metabolizados por enzimas do citocromo P450; desse modo, interação com outros fármacos que sejam substrato para essa enzima deve ser considerada (169).

Dois estudos envolvendo ISRS (citalopram e fluoxetina) mostraram que ambos aumentaram a ação da cloroquina contra cepas multirresistentes de *Plasmodium falciparum* (170,171).

Antidepressivos como fluoxetina, sertralina, citalopram, escitalopram e paroxetina, assim como a cloroquina, hidroxicloroquina e os anti-psicóticos citados anteriormente, também estão relacionados com prolongamento da onda QT e com *Torsade de Pointes* (172,173).

A coadministração de cloroquina ou hidroxicloroquina com um desses medicamentos apresenta risco, pelo sinergismo entre os dois efeitos, aumentando o intervalo QT e aumentando o risco de arritmias ventriculares incluindo *Torsade de Pointes* e morte súbita. Vários outros fatores contribuem para a maior ou menor gravidade das reações adversas como idade avançada, doenças cardíacas e distúrbios eletrolíticos. Esse fato é particularmente importante em pacientes com COVID-19, uma vez que a doença afeta de maneira muito heterogênea diferentes tipos de pacientes, isso contribui para maior ou menor risco de complicações cardíacas, dependendo do modo como a doença se manifesta (173). Os IRSN apresentam o mesmo efeito que os ISRS no prolongamento das ondas QT, oferecendo um risco semelhante quando administrados com cloroquina ou hidroxicloroquina, sendo a venlafaxina e a desvenlafaxina os que apresentam maior potencial para causar prolongamento de ondas QT (174).

Os antidepressivos tricíclicos são a segunda linha de tratamento em TDM. Dentre os antidepressivos, oferecem maiores riscos que os ISRS e IRSN, estando relacionados com hepatotoxicidade além de possuírem as mesmas interações relatadas anteriormente (175,176).

Os iMAOs costumam ser uma das últimas escolhas no tratamento da depressão devido à forte interação com alimentos. Apesar de raro, esses medicamentos podem causar reações como hipotensão ortostática grave, hepatite, leucopenia entre outros (177). Apesar disso, não foram encontradas interações entre os iMAO, tanto seletivos quanto não seletivos, com quaisquer medicamentos utilizados contra a COVID-19.

No TAB uma diversidade de fármacos pode ser utilizada, sendo os principais, os estabilizadores de humor como o lítio, usados principalmente no controle da fase maníaca. A maioria dos outros medicamentos também são os utili-

zados no tratamento da esquizofrenia, como o haloperidol, quetiapina, aripiprazol e outros, os quais já foram abordados anteriormente. Dentre todos os medicamentos utilizados, o carbonato de lítio se apresentou com o maior potencial de interação, seguidos do ácido valproico e a carbamazepina.

O carbonato de lítio, por si só, apresenta um baixo índice terapêutico, necessitando muitas vezes de um monitoramento farmacoterapêutico. Apesar de não possuir o mecanismo de ação compreendido, sabe-se que tem grande potencial para causar alterações cardíacas e nefrotoxicidade devido a alterações eletrolíticas, podendo causar hipercalcemia (178). Apesar de pequeno risco, o lítio também pode causar prolongamento das ondas QT que agiria em sinergismo com o efeito da cloroquina, além de ter um efeito em outros parâmetros cardiovasculares, como achatamento reversível, inversão do EEC da onda T e raramente pode causar disfunção do nodo sinusal ou arritmias ventriculares (179,180). O ácido valproico e a carbamazepina apresentaram riscos menores de interação quando comparados com o lítio.

Esse estudo teve algumas limitações. Se tratou de uma revisão narrativa feita por apenas um revisor e a consulta a apenas uma base de dados para medicamentos no tratamento da COVID-19 (PubMed). Há também uma limitação na análise de reações adversas e de sua causalidade com os medicamentos citados, uma vez que foram utilizados critérios de avaliação diferentes entre os artigos consultados.

CONCLUSÃO

Dos 117 estudos que foram considerados nesta revisão, os medicamentos mais citados foram hidroxicloroquina e cloroquina seguido por tocilizumabe, ivermectina e remdesivir e flavipinavir. Apesar de citados como alternativas em protocolos nacionais de pelo menos 4 países (China, Itália, Países Baixos e Bélgica), apresentaram vários resultados conflitantes e foram os medicamentos mais associados com interações medicamentosas em todas as classes de medicamentos estudadas.

As principais reações relatadas para os

medicamentos utilizados na COVID-19 foram as relacionadas com alterações cardíacas, como prolongamento da onda QT, inversão do EEC e *Torsade de Pointes*. Vários psicotrópicos também podem apresentar essas reações, como é o caso de alguns antipsicóticos; antidepressivos ISRS, IRSN e tricíclicos. Dentre os antidepressivos, os iMAO, apesar do seu baixo índice terapêutico, foram os únicos para os quais que não se encontrou qualquer interação com quaisquer medicamentos utilizados para COVID-19 citados nesse

trabalho. Dentre os estabilizadores de humor, o lítio foi o medicamento mais associado a reações adversas, quando combinado com medicamentos para COVID-19, seguido da carbamazepina e do ácido valproico

A ivermectina apresentou resultados favoráveis ao seu uso, podendo ser uma alternativa, desde que utilizada de modo racional, observando-se a dose e a posologia adequada. Contudo, ainda há poucos estudos avaliando o seu uso concomitante com medicamentos psicotrópicos.

REFERÊNCIAS

1. WHO. director-general's opening remarks at the media briefing on COVID-19 World Health Organization. (Internet). 2021. Disponível em: <https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-mediabriefing-on-covid-19>
2. Parasher A. COVID-19: Current understanding of its Pathophysiology, Clinical presentation and Treatment. *Postgrad Med J*. 2021;97(1147):312–320. DOI: 10.1136/postgradmedj-2020-138577
3. Kessler RC, Bromet EJ. The Epidemiology of Depression Across Cultures. *Annu Rev Public Health*. 2013;34(1):119–138. DOI:10.1146/annurev-publhealth-031912-114409
4. Feighner JP. Mechanism of action of antidepressant medications. *J Clin Psychiatry*. 1999;60(Suppl 4):4–11; discussion 12–13.
5. Kennedy SH, Lam RW, McIntyre RS, Tourjman SV, Bhat V, Blier P, Hasnain M, Jollant F, Levitt AJ, MacQueen GM, McInerney SJ, McIntosh D, Milev RV, Müller DJ, Parikh SV, Pearson NL, Ravindran AV, Uher R, the CANMAT Depression Work Group. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) 2016 Clinical Guidelines for the Management of Adults with Major Depressive Disorder: Section 3. Pharmacological Treatments. *Can J Psychiatry*. 2016;61(9):540–560. DOI: 10.1177/0706743716659417
6. Braslow JT, Marder SR. History of Psychopharmacology. *Annu Rev Clin Psychol*. 2019;15(1): 25–50. DOI: 10.1146/annurev-clinpsy-050718-095514
7. BRASIL. 2020 (citado 5 de maio de 2022). SPRAVATO® (cloridrato de escetamina) Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/documentos/tecnicos/25351068398201941/>
8. Cavenaghi VB, Costa LP, Lacerda ALT, Hirata ES, Miguel EC, Fraguas R. Subcutaneous Ketamine in Depression: A Systematic Review. *Front Psychiatry*. 2021;12:513068. DOI: 10.3389/fpsy.2021.513068
9. Stolp HB, Dziegielewska KM, Ek CJ, Habgood MD, Lane MA, Potter AM, Saunders NR. Breakdown of the blood–brain barrier to proteins in white matter of the developing brain following systemic inflammation. *Cell Tissue Res*. 2005;320(3):369–378. DOI:10.1007/s00441-005-1088-6
10. Stolp HB, Dziegielewska KM, Ek CJ, Potter AM, Saunders NR. Long-term changes in blood-brain barrier permeability and white matter following prolonged systemic inflammation in early development in the rat. *Eur J Neurosci* 2005;22(11):2805–2816. DOI: 10.1111/j.1460-9568.2005.04483.x
11. Komossa K, Depping AM, Gaudchau A, Kissling W, Leucht S. Second-generation antipsychotics for major depressive disorder and dysthymia. Cochrane Common Mental Disorders Group, org. Cochrane Database Syst Rev (Internet). 8 de dezembro de 2010 (citado 2 de abril de 2022). DOI:10.1002/14651858.CD008121.pub2
12. Nelson JC, Papakostas GI. Atypical Antipsychotic Augmentation in Major Depressive Disorder: A Meta-Analysis of Placebo-Controlled Randomized Trials. *Am J Psychiatry*. 2009;166(9):980–991. DOI: 10.1176/appi.ajp.2009.09030312
13. Spielmans GI, Berman MI, Linardatos E, Rosenlicht NZ, Perry A, Tsai AC. Adjunctive Atypical Antipsychotic Treatment for Major Depressive Disorder: A Meta-Analysis of Depression, Quality of Life, and Safety Outcomes. *PLoS Med*. 2013;10(3):e1001403. DOI: 10.1371/journal.pmed.1001403

14. Wen XJ, Wang LM, Liu ZL, Huang A, Liu YY, Hu JY. Meta-analysis on the efficacy and tolerability of the augmentation of antidepressants with atypical antipsychotics in patients with major depressive disorder. *Braz J Med Biol Res.* 2014;47(7):605–616. DOI: 10.1590/1414-431X20143672
15. APA. Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5. 5th ed. Washington, D.C: American Psychiatric Association; 2013. 947 p.
16. BRASIL. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas-Esquizofrenia. Portaria no 364 abr 9, 2013. Brasília: Ministério da Saúde. Disponível em: <http://conitec.gov.br/images/Protocolos/pcdt-esquizofrenia-livro-2013.pdf>
17. Abosi O, Lopes S, Schmitz S, Fiedorowicz JG. Cardiometabolic effects of psychotropic medications. *Horm Mol Biol Clin Investig.* 2018;36(1):20170065. DOI: 10.1515/hmbci-2017-0065
18. Yatham LN, Chakrabarty T, Bond DJ, Schaffer A, Beaulieu S, Parikh SV, McIntyre RS, Milev RV, Alda M, Vazquez G, Ravindran AV, Frey BN, Sharma V, Goldstein BI, Rej S, O'Donovan C, Tourjman V, Kozicky J, Kauer-Sant'Anna M, Malhi G, Suppes T, Vieta E, Kapczinski F, Kanba S, Lam RW, Kennedy SH, Calabrese J, Berk M, Post R. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) recommendations for the management of patients with bipolar disorder with mixed presentations. *Bipolar Disord.* 2021;23(8):767–788. DOI: 10.1111/bdi.13135
19. BRASIL. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Transtorno Afetivo Bipolar do tipo I. Portaria no 315 mar 30, 2016. Brasília: Ministério da Saúde. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Protocolos/PCDT_TranstornoAfetivoBipolar_Tipol.pdf
20. McCutcheon RA, Marques TR, Howes OD. Schizophrenia—An Overview. *JAMA Psychiatry.* 2020;77(2):201. DOI: 10.1001/jamapsychiatry.2019.3360
21. Correll CU. Current Treatment Options and Emerging Agents for Schizophrenia. *J Clin Psychiatry.* 2020;81(3). DOI: 10.4088/JCPMS19053BR3C
22. Lally J, MacCabe JH. Antipsychotic medication in schizophrenia: a review. *Br Med Bull.* 2015;114(1):169–179. DOI: 10.1093/bmb/ldv017
23. Xu X, Ong YK, Wang DY. Role of adjunctive treatment strategies in COVID-19 and a review of international and national clinical guidelines. *Mil Med Res.* 2020;7(1):22.
24. WHO. Clinical management of severe acute respiratory infection (SARI) when COVID-19 disease is suspected. Interim guidance. Geneva: World Health Organization. 19 p.
25. Bhimraj A, Morgan R, Shumaker A, Lavergne V, Baden L, Cheng VC, Edwards K, Gallagher J, Gandhi R, Muller W, Nakamura M, O'Horo J, Shafer R, Shoham S, Murad M, Mustafa R, Sultan S, Falck-Ytter Y. Infectious Diseases Society of America guidelines on the treatment and Management of Patients with COVID-1. *Clin Infect Dis.* 2020;ciaa478. DOI: 10.1093/cid/ciaa478
26. Alhazzani W, Møller MH, Arabi YM, Loeb M, Gong MN, Fan E, Oczkowski S, Levy MM, Derde L, Dzierba A, Du B, Aboodi M, Wunsch H, Cecconi M, Koh Y, Chertow DS, Maitland K, Alshamsi F, Belley-Cote E, Greco M, Laundry M, Morgan JS, Kesecioglu J, McGeer A, Mermel L, Mammen MJ, Alexander PE, Arrington A, Centofanti JE, Citerio G, Baw B, Memish ZA, Hammond N, Hayden FG, Evans L, Rhodes A. Surviving Sepsis Campaign: guidelines on the management of critically ill adults with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Intensive Care Med.* 2020;46(5):854–887. DOI: 10.1007/s00134-020-06022-5
27. Qiu T, Liang S, Dabbous M, Wang Y, Han R, Toumi M. Chinese Guidelines Related to Novel Coronavirus Pneumonia 2020;8(1):1818446. 10.1080/20016689.2020.1818446
28. ISITD. Lombardy Section Italian Society Infectious and Tropical Diseases -Vademecum for the treatment of people with COVID-19. Edition 2.0. *Infez Med.* 2020;28(2):143–152.
29. Vollaard A, Gieling E, van der Linden P, Sinha B, de Boer M. Medicamenteuze behandelopties bij patiënten met COVID-19 (infecties met SARS-CoV-2): Ad hoc document opgesteld door de SWAB in samenwerking met het CIB, NVZA, NVMM, NVII, NVIC, NVK en NVALT. 2020. Disponível em: <https://research.rug.nl/en/publications/medicamenteuze-behandelopties-bij-pati%C3%ABnten-met-covid-19-infectie>
30. Van Ierssel S, Dauby N, Bottieau E, Huits R. Interim clinical guidance for adults with suspected or confirmed COVID-19 in Belgium. Version 2020.
31. Abd-Elsalam S, Esmail ES, Khalaf M, Abdo EF, Medhat MA, Abd El Ghafar MS, Ahmed OA, Soliman S, Serangawy GN, Alborai M. Hydroxychloroquine in the Treatment of COVID-19: A Multicenter Randomized Controlled Study. *Am J Trop Med Hyg.* DOI: 10.4269/ajtmh.20-0873
32. Abella BS, Jolkovsky EL, Biney BT, Uspal JE, Hyman MC, Frank I, Hensley SE, Gill S, Vogl DT, Maillard I, Babushok DV, Huang AC, Nasta SD, Walsh JC, Wiletyo EP, Gimotty PA, Milone MC, Amaravadi RK, Prevention and Treatment

- of COVID-19 With Hydroxychloroquine (PATCH) Investigators. Efficacy and Safety of Hydroxychloroquine vs Placebo for Pre-exposure SARS-CoV-2 Prophylaxis Among Health Care Workers: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med.* 2021;181(2):195. DOI: 10.1001/jamainternmed.2020.6319
33. Borba MGS, Val FFA, Sampaio VS, Alexandre MAA, Melo GC, Brito M, Mourão MPG, Brito-Sousa JD, Baía-da-Silva D, Guerra MVF, Hajjar LA, Pinto RC, Balieiro AAS, Pacheco AGF, Santos JDO, Naveca FG, Xavier MS, Siqueira AM, Schwarzbald A, Croda J, Nogueira ML, Romero GAS, Bassat Q, Fontes CJ, Albuquerque BC, Daniel-Ribeiro CT, Monteiro WM, Lacerda MVG, for the CloroCovid-19 Team. Effect of high vs low doses of chloroquine diphosphate as adjunctive therapy for patients hospitalized with Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Infection: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Netw Open.* 2020;3(4):e208857. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2020.8857
 34. Boulware DR, Pullen MF, Bangdiwala AS, Pastick KA, Lofgren SM, Okafor EC, Skipper CP, Nascene AA, Nicol MR, Abassi M, Engen NW, Cheng MP, LaBar D, Lother SA, MacKenzie LJ, Drobot G, Marten N, Zarychanski R, Kelly LE, Schwartz IS, McDonald EG, Rajasingham R, Lee TC, Hullsiek KH. A Randomized Trial of Hydroxychloroquine as Postexposure Prophylaxis for Covid-19. *N Engl J Med.* 2020;383(6):517–525. DOI: 10.1056/NEJMoa2016638
 35. Cavalcanti AB, Zampieri FG, Rosa RG, Azevedo LCP, Veiga VC, Avezum A, Damiani LP, Marcadenti A, Kawano-Dourado L, Lisboa T, Junqueira DLM, de Barros e Silva PGM, Tramuja L, Abreu-Silva EO, Laranjeira LN, Soares AT, Echenique LS, Pereira AJ, Freitas FGR, Gebara OCE, Dantas VCS, Furtado RHM, Milan EP, Golin NA, Cardoso FF, Maia IS, Hoffmann Filho CR, Kormann APM, Amazonas RB, Oliveira MFB, Serpa-Neto A, Falavigna M, Lopes RD, Machado FR, Berwanger O. Hydroxychloroquine with or without azithromycin in mild-to-moderate Covid-19. *N Engl J Med.* 2020;383(21):2041–2052. DOI: 10.1056/NEJMoa2019014
 36. Mitjà O, Corbacho-Monné M, Ubals M, Tebé C, Peñafiel J, Tobias A, Ballana E, Alemany A, Riera-Martí N, Pérez CA, Suñer C, Laporte P, Admella P, Mitjà J, Clua M, Bertran L, Sarquella M, Gavilán S, Ara J, Argimon JM, Casabona J, Cuatrecasas G, Cañadas P, Elizalde-Torrent A, Fabregat R, Farré M, Forcada A, Flores-Mateo G, Muntada E, Nadal N, Narejos S, Nieto A, Prat N, Puig J, Quiñones C, Reyes-Ureña J, Ramírez-Viaplana F, Ruiz L, Riveira-Muñoz E, Sierra A, Velasco C, Vivanco-Hidalgo RM, Sentís A, G-Beiras C, Clotet B, Vall-Mayans M. Hydroxychloroquine for early treatment of adults with mild Coronavirus Disease 2019: A Randomized, Controlled Trial. *Clin Infect Dis.* 2021;73(11):e4073–e4081. DOI: 10.1093/cid/ciaa1009
 37. Rajasingham R, Bangdiwala AS, Nicol MR, Skipper CP, Pastick KA, Axelrod ML, Pullen MF, Nascene AA, Williams DA, Engen NW, Okafor EC, Rini BI, Mayer IA, McDonald EG, Lee TC, Li P, MacKenzie LJ, Balko JM, Dunlop SJ, Hullsiek KH, Boulware DR, Lofgren SM, COVID PREP team, Abassi M, Balster A, Collins LB, Drobot G, Krakower DS, Lother SA, MacKay DS, Meyer-Mueller C, Selinsky S, Solvason D, Zarychanski R, Zash R. Hydroxychloroquine as Pre-exposure Prophylaxis for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Healthcare Workers: A Randomized Trial. *Clin Infect Dis.* 2021;72(11):e835–e843. DOI: 10.1093/cid/ciaa1571
 38. Self WH, Semler MW, Leither LM, Casey JD, Angus DC, Brower RG, Chang SY, Collins SP, Eppensteiner JC, Filbin MR, Files DC, Gibbs KW, Ginde AA, Gong MN, Harrell FE, Hayden DL, Hough CL, Johnson NJ, Khan A, Lindsell CJ, Matthay MA, Moss M, Park PK, Rice TW, Robinson BRH, Schoenfeld DA, Shapiro NI, Steingrub JS, Ulysses CA, Weissman A, Yealy DM, Thompson BT, Brown SM, National Heart, Lung, and Blood Institute PETAL Clinical Trials Network. Effect of Hydroxychloroquine on Clinical Status at 14 Days in Hospitalized Patients With COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2020;324(21):2165. DOI: 10.1001/jama.2020.22240
 39. Thakar A, Panda S, Sakthivel P, Brijwal M, Dhakad S, Choudekar A, Kanodia A, Bhatnagar S, Mohan A, Maulik S, Dar L. Chloroquine nasal drops in asymptomatic & mild COVID-19: An exploratory randomized clinical trial. *Indian J Med Res.* 2021;153(1):151. DOI: 10.4103/ijmr.IJMR_3665_20
 40. Gautret P, Lagier JC, Honoré S, Hoang VT, Colson P, Raoult D. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open label non-randomized clinical trial revisited. *Int J Antimicrob Agents.* 2021;57(1):106243. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2020.106243
 41. Molina JM, Delaugerre C, Le Goff J, Mela-Lima B, Ponscarme D, Goldwirt L, Castro N. No evidence of rapid antiviral clearance or clinical benefit with the combination of hydroxychloroquine and azithromycin in patients with severe COVID-19 infection. *Médecine Mal Infect.* 2020;50(4):384. DOI: 10.1016/j.medmal.2020.03.006
 42. Hung IFN, Lung KC, Tso EYK, Liu R, Chung TWH, Chu MY, Ng YY, Lo J, Chan J, Tam AR, Shum HP, Chan V, Wu AKL, Sin KM, Leung WS, Law WL, Lung DC, Sin S, Yeung P, Yip CCY, Zhang RR, Fung AYF, Yan EYW, Leung KH, Ip JD, Chu AWH, Chan WM, Ng ACK, Lee R, Fung K, Yeung A, Wu TC, Chan JWM, Yan WW, Chan WM, Chan JFW, Lie AKW, Tsang OTY, Cheng VCC, Que TL, Lau CS, Chan KH, To KKW, Yuen KY. Triple combination of interferon beta-1b, lopinavir-ritonavir, and ribavirin in the treatment of patients admitted to hospital with COVID-19: an open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet.* DOI: 10.1016/S0140-6736(20)31042-4

43. Weehuizen JM, Hoepelman AIM. An open-label cluster-randomized controlled trial of chloroquine, hydroxychloroquine or only supportive care in patients admitted with moderate to severe COVID-19 (ARCHAIC)—Protocol publication. *Eur J Clin Invest.* 2020;50(7):e13297 DOI: 10.1111/eci.13297
44. Liu X, Chen H, Shang Y, Zhu H, Chen G, Chen Y, Liu S, Zhou Y, Huang M, Hong Z, Xia J. Efficacy of chloroquine versus lopinavir/ritonavir in mild/general COVID-19 infection: a prospective, open-label, multicenter, randomized controlled clinical study. *Trials.* 2020;21(1):622. DOI: 10.1186/s13063-020-04478-w
45. Réa-Neto Á, Bernardelli RS, Câmara BMD, Reese FB, Queiroga MVO, Oliveira MC. An open-label randomized controlled trial evaluating the efficacy of chloroquine/hydroxychloroquine in severe COVID-19 patients. *Sci Rep.* 2021;11(1):9023. DOI: 10.1038/s41598-021-88509-9
46. The RECOVERY Collaborative Group. Effect of Hydroxychloroquine in Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med.* 2020;383(21):2030–2040. DOI: 10.1056/NEJMoa2022926
47. Skipper CP, Pastick KA, Engen NW, Bangdiwala AS, Abassi M, Lofgren SM, Williams DA, Okafor EC, Pullen MF, Nicol MR, Nascene AA, Hullsiek KH, Cheng MP, Luke D, Lothar SA, MacKenzie LJ, Drobot G, Kelly LE, Schwartz IS, Zarychanski R, McDonald EG, Lee TC, Rajasingham R, Boulware DR. Hydroxychloroquine in Nonhospitalized Adults With Early COVID-19: A Randomized Trial. *Ann Intern Med.* 2020;173(8):623–631. DOI: 10.7326/M20-4207
48. Tang W, Cao Z, Han M, Wang Z, Chen J, Sun W, Wu Y, Xiao W, Liu S, Chen E, Chen W, Wang X, Yang J, Lin J, Zhao Q, Yan Y, Xie Z, Li D, Yang Y, Liu L, Qu J, Ning G, Shi G, Xie Q. Hydroxychloroquine in patients with mainly mild to moderate coronavirus disease 2019: open label, randomised controlled trial. *BMJ.* 2020 369:m1849. DOI: 10.1136/bmj.m1849
49. Tirupakuzhi Vijayaraghavan BK, Jha V, Rajbhandari D, Myatra SN, John O, Ghosh A, Bassi A, Arfin S, Kunigari M, Joshi R, Donaldson L, Hammond N, Venkatesh B, the HOPE investigators, Vijayaraghavan BKT, Jha V, Venkatesh B, Jha V, Myatra SN, Rajbhandari D, John O, Ghosh A, Bassi A, Arfin S, Kunigari M, Joshi R, Donaldson L, Hammond N, Nag SK, Husaini SHM, Kantro V, Singh A, Mathew A. Hydroxychloroquine plus personal protective equipment versus standard personal protective equipment alone for the prevention of COVID-19 infections among frontline healthcare workers: the Hydroxychloroquine Prophylaxis Evaluation (HOPE) trial: A structured summary of a study protocol for a randomized controlled trial. *Trials.* 2020;21(1):754. DOI: 10.1186/s13063-020-04679-3
50. Galan LEB, Santos NM, Asato MS, Araújo JV, Moreira AL, Araújo AMM, Paiva ADP, Portella DGS, Marques FSS, Silva GMA, Resende JS, Tizolim MR, Santos PL, Buttenbender SF, Andrade SB, Carbonell RCC, Rocha JG, Souza RGS, Fonseca AJ. Phase 2 randomized study on chloroquine, hydroxychloroquine or ivermectin in hospitalized patients with severe manifestations of SARS-CoV-2 infection. *Pathog Glob Health.* 2021;115(4):235–242. DOI: 10.1080/20477724.2021.1890887
51. Reis G, Silva EASM, Silva DCM, Thabane L, Singh G, Park JJH, Forrest JI, Harari O, Santos CVQ, Almeida APFG, Figueiredo Neto AD, Savassi LCM, Milagres AC, Teixeira MM, Simplicio MIC, Ribeiro LB, Oliveira R, Mills E, TOGETHER Investigators. Effect of Early Treatment With Hydroxychloroquine or Lopinavir and Ritonavir on Risk of Hospitalization Among Patients With COVID-19: The TOGETHER Randomized Clinical Trial. *JAMA Netw Open.* 2021;4(4):e216468. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2021.6468
52. Niriella MA, Ediriweera DS, De Silva AP, Premarathne R, Balasooriya P, Duminda KD, Malavige NG, Wanigasuriya K, Lekamwasam S, Kularathne SA, Siribaddana S, Silva HJ, Jayasinghe S. Hydroxychloroquine for post-exposure prophylaxis of COVID-19 among naval personnel in Sri Lanka: study protocol for a randomized, controlled trial. *Trials.* 2020;21(1):748. DOI: 10.1186/s13063-020-04659-7
53. Sivapalan P, Ulrik CS, Lapperre TS, Bojesen RD, Eklöf J, Browatzki A, Wilcke JT, Gottlieb V, Håkansson KEJ, Tidemandsen C, Tupper O, Meteran H, Bergsøe C, Brøndum E, Bødtger U, Bech Rasmussen D, Graff Jensen S, Pedersen L, Jordan A, Priemé H, Søborg C, Steffensen IE, Høgsberg D, Klausen TW, Frydland MS, Lange P, Sverrild A, Ghanizada M, Knop FK, Biering-Sørensen T, Lundgren JD, Jensen JUS. Azithromycin and hydroxychloroquine in hospitalised patients with confirmed COVID-19: a randomised double-blinded placebo-controlled trial. *Eur Respir J.* 2022;59(1):2100752. DOI: 10.1183/13993003.00752-2021
54. Hermine O, Mariette X, Tharaux PL, Resche-Rigon M, Porcher R, Ravaud P, CORIMUNO-19 Collaborative Group, Bureau S, Dougados M, Tibi A, Azoulay E, Cadranet J, Emmerich J, Fartoukh M, Guidet B, Humbert M, Lacombe K, Mahevas M, Pene F, Pourchet-Martinez V, Schlemmer F, Yazdanpanah Y, Baron G, Perrodeau E, Vanhoye D, Kedzia C, Demerville L, Gysembergh-Houal A, Bourgoin A, Dalibey S, Resche-Rigon M, Raked N, Mameri L, Alary S, Hamiria S, Bariz T, Semri H, Hai DM, Benafla M, Belloul M, Vauboin P, Flamand S, Pacheco C, Walter-Petrich A, Stan E, Benarab S, Nyanou C, Montlahuc C, Biard L, Charreteur R, Dupré C, Cardet K, Lehmann B, Baghli K, Madeleine C,

D'Ortenzio E, Puéchal O, Semaille C, Savale L, Harrois A, Figueiredo S, Duranteau J, Anguel N, Monnet X, Richard C, Teboul JL, Durand P, Tissieres P, Jevnikar M, Montani D, Pavy S, Noel N, Lambotte O, Escaut L, Jauréguiberry S, Baudry E, Verny C, Lefèvre E, Zaidan M, Le Tiec CLT, Verstuyft CV, Roques AM, Grimaldi L, Molinari D, Leprun G, Fourreau A, Cylly L, Virilouvet M, Meftali R, Fabre S, Licois M, Mamoune A, Boudali Y, Georgin-Lavialle S, Senet P, Soria A, Parrot A, François H, Rozensztajn N, Blin E, Choinier P, Camuset J, Rech JS, Canellas A, Rolland-Debord C, Lemarié N, Belaube N, Nadal M, Siguier M, Petit-Hoang C, Chas J, Drouet E, Lemoine M, Phibel A, Aunay L, Bertrand E, Ravato S, Vayssettes M, Adda A, Wilpote C, Thibaut P, Fillon J, Debrix I, Fellahi S, Bastard JP, Lefèvre G, Fallet V, Gottenberg JE, Hansmann Y, Andres E, Bayer S, Becker G, Blanc F, Brin S, Castelain V, Chatelus E, Chatron E, Collange O, Danion F, De Blay F, Demonsant E, Diemunsch P, Diemunsch S, Felten R, Goichot B, Greigert V, Guffroy A, Heger B, Hutt A, Kaeuffer C, Kassegne L, Korganow AS, Le Borgne P, Lefebvre N, Martin T, Mertes PM, Metzger C, Meyer N, Nisand G, Noll E, Oberlin M, Ohlmann-Caillard S, Poindron V, Pottecher J, Ruch Y, Sublon C, Tayebi H, Weill F, Mekinian A, Chopin D, Fain O, Garnier M, Krause Le Garrec J, Morgand M, Pacanowski J, Urbina T, Mcavoy C, Pereira M, Aratus G, Berard L, Simon T, Dagueneil Nguyen A, Antignac M, Leplay C, Arlet JB, Diehl JL, Bellenfant F, Blanchard A, Buffet A, Cholley B, Fayol A, Flamarion E, Godier A, Gorget T, Hamada SR, Hauw-Berlemont C, Hulot JS, Lebeaux D, Livrozet M, Michon A, Neuschwander A, Penet MA, Planquette B, Ranque B, Sanchez O, Volle G, Briois S, Cornic M, Elisee V, Jesuthasan D, Djadi-Prat J, Jouany P, Junquera R, Henriques M, Kebir A, Lehir I, Meunier J, Patin F, Paquet V, Tréhan A, Vigna V, Sabatier B, Bergerot D, Jouve C, Knosp C, Lenoir O, Mahtal N, Resmini L, Lescure X, Ghosn J, Bachelard A, Bironne T, Borie R, Bounhiol A, Boussard C, Chauffier J, Chalal S, Chalal L, Chansombat M, Crespin P, Crestani B, Daconceicao O, Deconinck L, Dieude hilippe, Dossier A, Dubert M, Ducrocq G, Fuentes A, Gervais A, Gilbert M, Isernia V, Ismael S, Joly V, Julia Z, Lariven S, Le Gac S, Le Pluart D, Louni F, Ndiaye A, Papo T, Parisey M, Phung B, Pourbaix A, Rachline A, Rioux C, Sautereau A, Steg G, Tharini H, Valayer S, Vallois D, Vermes P, Volpe T, Nguyen Y, Honsel V, Weiss E, Codorniu A, Zarrouk V, De Lastours V, Uzzan M, Gamany N, Rahli R, Louis Z, Boutboul D, Galicier L, Amara Y, Archer G, Benattia A, Bergeron A, Bondeelle L, De Castro N, Clément M, Darmont M, Denis B, Dupin C, Feredj E, Feyeux D, Joseph A, Lengliné E, Le Guen P, Liégeois G, Lorillon G, Mabrouki A, Mariotte E, Martin De Frémont G, Mirouse A, Molina JM, Peffault De Latour R, Oksenhendler E, Sausseureau J, Tazi A, Tudesq JJ, Zafrani L, Brindele I, Bugnet E, Celli Lebras K, Chabert J, Djaghout L, Fauvaux C, Jegu AL, Kozaliewicz E, Meunier M, Tremorin MT, Davoine C, Madeleine I, Caillat-Zucman S, Delaugerre C, Morin F, Sene D, Burlacu R, Chousterman B, Megarbane B, Richette P, Riveline JP, Frazier A, Vicaut

E, Berton L, Hadjam T, Vasquez-Ibarra MA, Jourdain C, Jacob A, Smati J, Renaud S, Manivet P, Pernin C, Suarez L, Semerano L, Abad S, Benainous R, Bloch Queyrat C, Bonnet N, Brahmi S, Cailhol johann, Cohen Y, Comparon C, Cordel H, Dhote R, Dournon N, Duchemann B, Ebstein N, Giroux-Leprieur B, Goupil De Bouille J, Jacolot A, Nunes H, Oziel J, Rathouin V, Rigal M, Roulot D, Tantet C, Uzunhan Y, Costedoat-Chalumeau N, Ait Hamou Z, Benghanem S, Blanche P, Canoui E, Carlier N, Chaigne B, Contejean A, Dunogue B, Dupland P, Durel - Maurisse A, Gauzit R, Jaubert P, Joumaa H, Jozwiak M, Kerneis S, Lachatre M, Lafoeste H, Legendre P, Luong Nguyen LB, Marey J, Morbieu C, Mouthon L, Nguyen L, Palmieri LJ, Regent A, Szwebel TA, Terrier B, Guerin C, Zerbit J, Cheref K, Chitour K, Cisse MS, Clarke A, Clavere G, Dusanter I, Gaudefroy C, Jallouli M, Kolta S, Le Boulout C, Marin N, Menage N, Moores A, Peigney I, Pierron C, Saleh-Mghir S, Vallet M, Michel M, Melica G, Lelievre JD, Fois E, Lim P, Matignon M, Guillaud C, Thiemele A, Schmitz D, Bouhris M, Belazouz S, Languille L, Mekontso-Dessaps A, Sadaoui T, Mayaux J, Cacoub P, Corvol JC, Louapre C, Sambin S, Mariani LL, Karachi C, Tubach F, Estellat C, Gimeno L, Martin K, Bah A, Keo V, Ouamri S, Messaoudi Y, Yelles N, Faye P, Cavelot S, Larcheveque C, Annonay L, Benhida J, Zahrate-Ghoul A, Hammal S, Belilita R, Lecronier M, Beurton A, Haudebourg L, Deleris R, Le Marec J, Virolle S, Nemlaghi S, Bureau C, Mora P, De Sarcus M, Clovet O, Duceau B, Grisot PH, Pari M hélène, Arzoine J, Clarac U, Faure M, Delemazure J, Decavele M, Morawiec E, Demoule A, Dres M, Vautier M, Allenbach Y, Benveniste O, Leroux G, Rigolet A, Guillaume-Jugnot P, Domont F, Desbois AC, Comarmond C, Champtiaux N, Toquet S, Chembaza A, Vieira M, Maalouf G, Boleto G, Ferfar Y, Charbonnier F, Aguilar C, Alby-Laurent F, Alyanakian MA, Bakouboula P, Broissand C, Burger C, Campos-Vega C, Chavarot N, Choupeaux L, Elie C, Fournier B, Granville S, Issorat E, Rouzaud C, Vimperre D, Geri G, Derridj N, Sguiouar N, Meddah H, Djadel M, Chambrin-Lauvray H, Duclos-Vallée JC, Saliba F, Sacleux SC, Koumis I, Michot JM, Stoclin A, Colomba E, Pommeret F, Willekens C, Da Silva R, Dejean V, Mekid Y, Ben-Mabrouk I, Pradon C, Drouard L, Camara-Clayette V, Morel A, Garcia G, Mohebbi A, Berbour F, Dehais M, Pouliquen AL, Klasen A, Soyez-Herkert L, London J, Keroumi Y, Guillot E, Graillès G, El Amine Y, Defrancq F, Fodil H, Bouras C, Dautel D, Gambier N, Dieye T, Bienvenu B, Lancon V, Lecomte L, Beziriganyan K, Asselate B, Allanic L, Kiouris E, Legros MH, Lemagner C, Martel P, Provitolo V, Ackermann F, Le Marchand M, Clan Hew Wai A, Fremont D, Coupez E, Adda M, Duée F, Bernard L, Gros A, Henry E, Courtin C, Pattyn A, Guinot PG, Bardou M, Maurer A, Jambon J, Cransac A, Pernot C, Mourvillier B, Servettaz A, Deslée G, Wynckel A, Benoit P, Marquis E, Roux D, Gernez C, Yelnik C, Poissy J, Nizard M, Denies F, Gros H, Mourad JJ, Sacco E, Renet S. Effect of Tocilizumab vs Usual Care in Adults Hospitalized With COVID-19 and Moderate or Severe Pneumonia: A Randomized Clinical

- Trial. *JAMA Intern Med.* 2021;181(1):32-40. DOI: 10.1001/jamainternmed.2020.6820
55. Mehta M, Purpura LJ, McConville TH, Neidell M, Anderson MR, Bernstein EJ, Dietz DE, Laracy J, Gunaratne SH, Miller EH, Cheng J, Zucker J, Shah SS, Chaudhuri S, Gordillo CA, Patel SR, Guo TW, Karaaslan LE, Reshef R, Miko BA, Bathon JM, Pereira MR, Uhlemann AC, Yin MT, Sobieszczyk ME. What about tocilizumab? A retrospective study from a NYC Hospital during the COVID-19 outbreak. *PLOS ONE.* 2021;16(4):e0249349. DOI: 10.1371/journal.pone.0249349
 56. Rosas IO, Bräu N, Waters M, Go RC, Hunter BD, Bhagani S, Skiest D, Aziz MS, Cooper N, Douglas IS, Savic S, Youngstein T, Del Sorbo L, Cubillo Gracian A, De La Zerda DJ, Ustianowski A, Bao M, Dimonaco S, Graham E, Matharu B, Spotswood H, Tsai L, Malhotra A. Tocilizumab in Hospitalized Patients with Severe Covid-19 Pneumonia. *N Engl J Med.* 2021;384(16):1503-1516. DOI: 10.1016/j.eclinm.2022.101409
 57. Salvarani C, Dolci G, Massari M, Merlo DF, Cavuto S, Savoldi L, Bruzzi P, Boni F, Braglia L, Turrà C, Ballerini PF, Sciascia R, Zammarchi L, Para O, Scotton PG, Inojosa WO, Ravagnani V, Salerno ND, Sainaghi PP, Brignone A, Codeluppi M, Teopompi E, Milesi M, Bertomoro P, Claudio N, Salio M, Falcone M, Cenderello G, Donghi L, Del Bono V, Colombelli PL, Angheben A, Passaro A, Secondo G, Pascale R, Piazza I, Facciolongo N, Costantini M, RCT-TCZ-COVID-19 Study Group. Effect of Tocilizumab vs Standard Care on Clinical Worsening in Patients Hospitalized With COVID-19 Pneumonia: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med.* 2021;181(1):24-31. DOI: 10.1001/jamainternmed.2020.6615.
 58. Stone JH, Frigault MJ, Serling-Boyd NJ, Fernandes AD, Harvey L, Foulkes AS, Horick NK, Healy BC, Shah R, Bensaci AM, Woolley AE, Nikiforov S, Lin N, Sagar M, Schrage H, Huckins DS, Axelrod M, Pincus MD, Fleisher J, Sacks CA, Dougan M, North CM, Halvorsen YD, Thurber TK, Dagher Z, Scherer A, Wallwork RS, Kim AY, Schoenfeld S, Sen P, Neilan TG, Perugino CA, Unizony SH, Collier DS, Matza MA, Yin H, Bowman KA, Meyerowitz E, Zafar A, Drobni ZD, Bolster MB, Kohler M, D'Silva KM, Dau J, Lockwood MM, Cubbison C, Weber BN, Mansour MK. Efficacy of Tocilizumab in Patients Hospitalized with Covid-19. *N Engl J Med.* 2020;383(24):2333-2344. DOI: 10.1056/NEJMoa2028836.
 59. Zhao H, Zhu Q, Zhang C, Li J, Wei M, Qin Y, Chen G, Wang K, Yu J, Wu Z, Chen X, Wang G. Tocilizumab combined with favipiravir in the treatment of COVID-19: A multicenter trial in a small sample size. *Biomed Pharmacother.* 2021;133:110825. DOI: 10.1016/j.biopha.2020.110825
 60. Veiga VC, Prats JAGG, Farias DLC, Rosa RG, Dourado LK, Zampieri FG, Machado FR, Lopes RD, Berwanger O, Azevedo LCP, Avezum Á, Lisboa TC, Rojas SSO, Coelho JC, Leite RT, Carvalho JC, Andrade LEC, Sandes AF, Pintão MCT, Castro CG, Santos SV, Almeida TML, Costa AN, Gebara OCE, Freitas FGR, Pacheco ES, Machado DJB, Martin J, Conceição FG, Siqueira SRR, Damiani LP, Ishihara LM, Schneider D, Souza D, Cavalcanti AB, Scheinberg P. Effect of tocilizumab on clinical outcomes at 15 days in patients with severe or critical coronavirus disease 2019: randomised controlled trial. *BMJ.* 2021;n84. DOI: 10.1136/bmj.n84
 61. Dastan F, Saffaei A, Haseli S, Marjani M, Moniri A, Abtahian Z, Abedini A, Kiani A, Seifi S, Jammati H, Hashemian SMR, Pourabdollah Toutkaboni M, Eslaminejad A, Heshmatnia J, Sadeghi M, Nadji SA, Dastan A, Baghaei P, Varahram M, Yousefian S, Salamzadeh J, Tabarsi P. Promising effects of tocilizumab in COVID-19: A non-controlled, prospective clinical trial. *Int Immunopharmacol.* 2020;88:106869. DOI: 10.1016/j.intimp.2020.106869.
 62. Gordon CJ, Tchesnokov EP, Feng JY, Porter DP, Götte M. The antiviral compound remdesivir potently inhibits RNA-dependent RNA polymerase from Middle East respiratory syndrome coronavirus. *J Biol Chem.* 2020;295(15):4773-4779. DOI: 10.1074/jbc.AC120.013056
 63. Wang Y, Zhang D, Du G, Du R, Zhao J, Jin Y, Fu S, Gao L, Cheng Z, Lu Q, Hu Y, Luo G, Wang K, Lu Y, Li H, Wang S, Ruan S, Yang C, Mei C, Wang Y, Ding D, Wu F, Tang X, Ye X, Ye Y, Liu B, Yang J, Yin W, Wang A, Fan G, Zhou F, Liu Z, Gu X, Xu J, Shang L, Zhang Y, Cao L, Guo T, Wan Y, Qin H, Jiang Y, Jia T, Hayden FG, Horby PW, Cao B, Wang C. Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet.* 2020;395(10236):1569-1578. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)31022-9
 64. Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, Mehta AK, Zingman BS, Kalil AC, Hohmann E, Chu HY, Luetkemeyer A, Kline S, Lopez de Castilla D, Finberg RW, Dierberg K, Tapson V, Hsieh L, Patterson TF, Paredes R, Sweeney DA, Short WR, Touloumi G, Lye DC, Ohmagari N, Oh M, Don, Ruiz-Palacios GM, Benfield T, Fätkenheuer G, Kortepeter MG, Atmar RL, Creech CB, Lundgren J, Babiker AG, Pett S, Neaton JD, Burgess TH, Bonnett T, Green M, Makowski M, Osinusi A, Nayak S, Lane HC. Remdesivir for the Treatment of Covid-19 — Final Report. *N Engl J Med.* 2020;383(19):1813-1826. DOI: 10.1056/NEJMoa2007764
 65. Goldman JD, Lye DCB, Hui DS, Marks KM, Bruno R, Montejano R, Spinner CD, Galli M, Ahn MY, Nahass RC, Chen YS, SenGupta D, Hyland RH, Osinusi AO, Cao H, Blair C, Wei X, Gaggar A, Brainard DM, Towner WJ, Muñoz J, Mullane KM, Marty FM, Tashima KT, Diaz G, Subramanian A. Remdesivir for 5 or 10 Days in Patients with Severe Covid-19. *N Engl J Med.* 2020;383(19):1827-1837. DOI: 10.1056/NEJMoa2015301

66. Humeniuk R, Mathias A, Cao H, Osinusi A, Shen G, Chng E, Ling J, Vu A, German P. Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Remdesivir, An Antiviral for Treatment of COVID-19, in Healthy Subjects. *Clin Transl Sci.* 2020;cts.12840.
67. Spinner CD, Gottlieb RL, Criner GJ, Arribas López JR, Cattelan AM, Soriano Viladomiu A, Ogbuagu O, Malhotra P, Mullane KM, Castagna A, Chai LYA, Roestenberg M, Tsang OTY, Bernasconi E, Le Turnier P, Chang SC, SenGupta D, Hyland RH, Osinusi AO, Cao H, Blair C, Wang H, Gaggar A, Brainard DM, McPhail MJ, Bhagani S, Ahn MY, Sanyal AJ, Huhn G, Marty FM, for the GS-US-540-5774 Investigators. Effect of Remdesivir vs Standard Care on Clinical Status at 11 Days in Patients With Moderate COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2020;324(11):1048. DOI: 10.1001/jama.2020.16349
68. Olender SA, Perez KK, Go AS, Balani B, Price-Haywood EG, Shah NS, Wang S, Walunas TL, Swaminathan S, Slim J, Chin B, De Wit S, Ali SM, Soriano Viladomiu A, Robinson P, Gottlieb RL, Tsang TYO, Lee IH, Hu H, Haubrich RH, Chokkalingam AP, Lin L, Zhong L, Bekele BN, Mera-Giler R, Phulpin C, Edgar H, Gallant J, Diaz-Cuervo H, Smith LE, Osinusi AO, Brainard DM, Bernardino JI, GS-US-540-5773 and GS-US-540-5807 Investigators. Remdesivir for Severe Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Versus a Cohort Receiving Standard of Care. *Clin Infect Dis.* 2021;73(11):e4166–e41674. DOI: 10.1093/cid/ciaa1041
69. Kalil AC, Patterson TF, Mehta AK, Tomashek KM, Wolfe CR, Chazaryan V, Marconi VC, Ruiz-Palacios GM, Hsieh L, Kline S, Tapson V, Iovine NM, Jain MK, Sweeney DA, El Sahly HM, Branche AR, Regalado Pineda J, Lye DC, Sandkovsky U, Luetkemeyer AF, Cohen SH, Finberg RW, Jackson PEH, Taiwo B, Paules CI, Arguinchona H, Erdmann N, Ahuja N, Frank M, Oh M don, Kim ES, Tan SY, Mularski RA, Nielsen H, Ponce PO, Taylor BS, Larson L, Roupheal NG, Saklawi Y, Cantos VD, Ko ER, Engemann JJ, Amin AN, Watanabe M, Billings J, Elie MC, Davey RT, Burgess TH, Ferreira J, Green M, Makowski M, Cardoso A, de Bono S, Bonnett T, Proschan M, Deye GA, Dempsey W, Nayak SU, Dodd LE, Beigel JH. Baricitinib plus Remdesivir for Hospitalized Adults with Covid-19. *N Engl J Med* 2021;384(9):795–807. DOI: 10.1056/NEJMoa2031994
70. Aref ZF, Bazeed SEES, Hassan MH, Hassan AS, Rashad A, Hassan RG, Abdelmaksoud AA. Clinical, Biochemical and Molecular Evaluations of Ivermectin Mucoadhesive Nanosuspension Nasal Spray in Reducing Upper Respiratory Symptoms of Mild COVID-19. *Int J Nanomedicine.* 2021;16:4063–4072. DOI: 10.2147/IJN.S313093
71. Babalola O, Bode C, Ajayi A, Alakaloko F, Akase I, Otofrowei E, Salu O, Adeyemo W, Ademuyiwa A, Omilabu S. Ivermectin shows clinical benefits in mild to moderate COVID-19: A randomised controlled double blind dose response study in Lagos. *QJM.* 2022;114(11):780–788. DOI: 10.1093/qjmed/hcab035
72. Okumuş N, Demirtürk N, Çetinkaya RA, Güner R, Avcı İY, Orhan S, Konya P, Şaylan B, Karalezli A, Yamanel L, Kayaaslan B, Yılmaz G, Savaşçı Ü, Eser F, Taşkın G. Evaluation of the effectiveness and safety of adding ivermectin to treatment in severe COVID-19 patients. *BMC Infect Dis.* 2021;21(1):411. DOI: 10.1186/s12879-021-06104-9
73. Shahbaznejad L, Davoudi A, Eslami G, Markowitz JS, Navaeifar MR, Hosseinzadeh F, Movahedi FS, Rezai MS. Effects of Ivermectin in Patients With COVID-19: A Multicenter, Double-blind, Randomized, Controlled Clinical Trial. *Clin Ther.* 2021;43(6):1007–1019. DOI: 10.1016/j.clinthera.201.04.007
74. Vallejos J, Zoni R, Bangher M, Villamandos S, Bobadilla A, Plano F, Campias C, Chaparro Campias E, Achinelli F, Guglielmone HA, Ojeda J, Medina F, Farizano Salazar D, Andino G, Ruiz Diaz NE, Kawerin P, Meza E, Dellamea S, Aquino A, Flores V, Martemucci CN, Vernengo MM, Martinez SM, Segovia JE, Aguirre MG. Ivermectin to prevent hospitalizations in patients with COVID-19 (IVERCOR-COVID19): a structured summary of a study protocol for a randomized controlled trial. *Trials.* 2020;21(1):965. DOI: 10.1186/s12879-021-06348-5
75. Ozsurekci Y, Oygur PD, Gürlevik SL, Kesici S, Ozen S, Kurt Sukur ED, Gülhan B, Topaloglu R, Bayrakci B, Cengiz AB. Favipiravir use in children with COVID-19 and acute kidney injury: is it safe? *Pediatr Nephrol.* 2021;36(11):3771–3776. DOI: 10.1007/s00467-021-05111-x
76. Doi Y, Hibino M, Hase R, Yamamoto M, Kasamatsu Y, Hirose M, Mutoh Y, Homma Y, Terada M, Ogawa T, Kashizaki F, Yokoyama T, Koba H, Kasahara H, Yokota K, Kato H, Yoshida J, Kita T, Kato Y, Kamio T, Kodama N, Uchida Y, Ikeda N, Shinoda M, Nakagawa A, Nakatsumi H, Horiguchi T, Iwata M, Matsuyama A, Banno S, Koseki T, Teramachi M, Miyata M, Tajima S, Maeki T, Nakayama E, Taniguchi S, Lim CK, Saijo M, Imai T, Yoshida H, Kabata D, Shintani A, Yuzawa Y, Kondo M. A Prospective, Randomized, Open-Label Trial of Early versus Late Favipiravir Therapy in Hospitalized Patients with COVID-19. *Antimicrob Agents Chemother.* 2020;64(12):e01897-20. DOI: 10.1128/AAC.01897-20.
77. Khamis F, Al Naabi H, Al Lawati A, Ambusaidi Z, Al Sharji M, Al Barwani U, Pandak N, Al Balushi Z, Al Bahrani M, Al Salmi I, Al-Zakwani I. Randomized controlled open label trial on the use of favipiravir combined with inhaled interferon beta-1b in hospitalized patients with moderate to severe COVID-19 pneumonia. *Int J Infect Dis.* 2021;102:538–543. DOI: 10.1016/j.ijid.2020.11.008

78. Solaymani-Dodaran M, Ghanei M, Bagheri M, Qazvini A, Vahedi E, Hassan Saadat S, Amin Setarehdan S, Ansarifard A, Biganeh H, Mohazzab A, Khalili D, Hosein Ghazale A, Reza Heidari M, Taheri A, Khoramdad M, Mahdi Asadi M, Nazemieh M, Varshochi M, Abbasian S, Bakhtiari A, Mosaed R, Hosseini-shokouh SJ, Shahrokhi M, Yassin Z, Ali Zohal M, Qaraati M, Rastgoo N, Sami R, Javad Eslami M, Asghari A, Namazi M, Ziaie S, Jafari-Moghaddam R, Kalantari S, Memarian M, Khodadadi J, Hossein Afshari M, Momen-Heravi M, Behzadseresht N, Reza Mobayen A, Mozafari A, Movasaghi F, Haddadzadeh Shoushtari M, Moazen J. Safety and efficacy of Favipiravir in moderate to severe SARS-CoV-2 pneumonia. *Int Immunopharmacol*. 2021;95:107522. DOI: 10.1016/j.intimp.2021.107522
79. Udwadia ZF, Singh P, Barkate H, Patil S, Rangwala S, Pendse A, Kadam J, Wu W, Caracta CF, Tandon M. Efficacy and safety of favipiravir, an oral RNA-dependent RNA polymerase inhibitor, in mild-to-moderate COVID-19: A randomized, comparative, open-label, multicenter, phase 3 clinical trial. *Int J Infect Dis*. 2021;103:62–71. DOI:10.1016/j.ijid.2020.11.142
80. Davoudi-Monfared E, Rahmani H, Khalili H, Hajiabdolbaghi M, Salehi M, Abbasian L, Kazemzadeh H, Yekaninejad MS. A Randomized Clinical Trial of the Efficacy and Safety of Interferon β -1a in Treatment of Severe COVID-19. *Antimicrob Agents Chemother*. 2020;64(9):e01061-20. DOI: 10.1128/AAC.01061-20
81. Meizlish ML, Goshua G, Liu Y, Fine R, Amin K, Chang E, DeFilippo N, Keating C, Liu Y, Mankbadi M, McManus D, Wang SY, Price C, Bona RD, Ochoa Chara CI, Chun HJ, Pine AB, Rinder HM, Siner JM, Neuberger DS, Owusu KA, Lee AI. Intermediate-dose anticoagulation, aspirin, and in-hospital mortality in COVID-19: A propensity score-matched analysis. *Am J Hematol*. 2021;96(4):471–479. DOI: 10.1002/ajh.26102
82. Taher A, Lashgari M, Sedighi L, Rahimi-Bashar F, Poorolajal J, Mehrpooya M. A pilot study on intravenous N-Acetylcysteine treatment in patients with mild-to-moderate COVID-19-associated acute respiratory distress syndrome. *Pharmacol Rep*. 2021;73(6):1650–1659. DOI: 10.1007/s43440-021-00296-2
83. Nojomi M, Yassin Z, Keyvani H, Makiani MJ, Roham M, Laali A, Dehghan N, Navaei M, Ranjbar M. Effect of Arbidol (Umifenovir) on COVID-19: a randomized controlled trial. *BMC Infect Dis*. 2020;20(1):954. DOI: 10.1186/s12879-020-05698-w
84. INSPIRATION Investigators, Mazloomzadeh S, Khaleghparast S, Ghadrdoost B, Mousavizadeh M, Baay MR, Noohi F, Sharifnia H, Ahmadi A, Tavan S, Malekpour Alamdari N, Fathi M, Soleimanzadeh M, Mostafa M, Davoody N, Zarinsadaf M, Tayyebi S, Farrokhzadeh F, Nezamabadi F, Soomari E, Sadeghipour P, Talasaz AH, Rashidi F, Sharif-Kashani B, Beigmohammadi MT, Farrokhpour M, Sezavar SH, Payandemehr P, Dabbagh A, Moghadam KG, Jamalkhani S, Khalili H, Yadollahzadeh M, Riahi T, Rezaeifar P, Tahamtan O, Matin S, Abedini A, Lookzadeh S, Rahmani H, Zoghi E, Mohammadi K, Sadeghipour P, Abri H, Tabrizi S, Mousavian SM, Shahmirzaei S, Bakhshandeh H, Amin A, Rafiee F, Baghizadeh E, Mohebbi B, Parhizgar SE, Aliannejad R, Eslami V, Kashefzadeh A, Kakavand H, Hosseini SH, Shafaghi S, Ghazi SF, Najafi A, Jimenez D, Gupta A, Madhavan MV, Sethi SS, Parikh SA, Monreal M, Hadavand N, Hajighasemi A, Maleki M, Sadeghian S, Piazza G, Kirtane AJ, Van Tassel BW, Dobesh PP, Stone CW, Lip CYH, Krumholz HM, Goldhaber SZ, Bickdeli B. Effect of Intermediate-Dose vs Standard-Dose Prophylactic Anticoagulation on Thrombotic Events, Extracorporeal Membrane Oxygenation Treatment, or Mortality Among Patients With COVID-19 Admitted to the Intensive Care Unit: The INSPIRATION Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2021;325(16):1620. DOI: 10.1001/jama.2021.4152
85. Lopes RD, Barros e Silva PGM, Furtado RHM, Macedo AVS, Bronhara B, Damiani LP, Barbosa LM, Morata JA, Ramacciotti E, Martins PA, Oliveira AL, Nunes VS, Ritt LEF, Rocha AT, Tramuja L, Santos SV, Diaz DRA, Viana LS, Melro LMG, Chaud MSA, Figueiredo EL, Neuenschwander FC, Dracoulakis MDA, Lima RGS, Dantas VCS, Fernandes ACS, Gebara OCE, Fernandes ME, Queiroz DAR, Veiga VC, Canesin MF, Faria LM, Feitosa-Filho GS, Gazzana MB, Liporace IL, Twardowsky AO, Maia LN, Machado FR, Soeiro AM, Conceição-Souza GE, Armaganijan L, Guimarães PO, Rosa RG, Azevedo LCP, Alexander JH, Avezum A, Cavalcanti AB, Berwanger O. Therapeutic versus prophylactic anticoagulation for patients admitted to hospital with COVID-19 and elevated D-dimer concentration (ACTION): an open-label, multicentre, randomised, controlled trial. *Lancet*. 2021;397(10291):2253–2263. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)01203-4
86. Miller J, Bruen C, Schnaus M, Zhang J, Ali S, Lind A, Stoecker Z, Stauderman K, Hebbar S. Auxora versus standard of care for the treatment of severe or critical COVID-19 pneumonia: results from a randomized controlled trial. *Crit Care*. 2020;24(1):502. DOI: 10.1186/s13054-020-03220-x
87. Ivashchenko AA, Dmitriev KA, Vostokova NV, Azarova VN, Blinow AA, Egorova AN, Gordeev IG, Ilin AP, Karapetian RN, Kravchenko DV, Lomakin NV, Merkulova EA, Papazova NA, Pavlikova EP, Savchuk NP, Simakina EN, Sitdekov TA, Smolyarchuk EA, Tikhomolova EG, Yakubova EV, Ivachtchenko AV. AVIFAVIR for Treatment of Patients With Moderate Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): Interim Results of a Phase II/III Multicenter Randomized Clinical Trial. *Clin Infect Dis*. 2021;73(3):531–534. DOI: 10.1016/S2213-2600(21)00222-8

88. PRINCIPLE Trial Collaborative Group. Azithromycin for community treatment of suspected COVID-19 in people at increased risk of an adverse clinical course in the UK (PRINCIPLE): a randomised, controlled, open-label, adaptive platform trial. *Lancet Lond Engl.* 2021;397(10279):1063–1074. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)00461-X
89. Hasan MdJ, Rabbani R, Anam AM, Huq SMR, Polash MMI, Nessa SST, Bachar SC. Impact of high dose of baricitinib in severe COVID-19 pneumonia: a prospective cohort study in Bangladesh. *BMC Infect Dis.* 2021;21(1):427. DOI: 10.1186/s12879-021-06119-2
90. Pang J, Xu F, Aondio G, Li Y, Fumagalli A, Lu M, Valmadre G, Wei J, Bian Y, Canesi M, Damiani G, Zhang Y, Yu D, Chen J, Ji X, Sui W, Wang B, Wu S, Kovacs A, Revera M, Wang H, Jing X, Zhang Y, Chen Y, Cao Y. Efficacy and tolerability of bevacizumab in patients with severe Covid-19. *Nat Commun.* 2021;12(1):814. DOI: 10.1038/s41467-021-21085-8
91. Ramakrishnan S, Nicolau DV, Langford B, Mahdi M, Jeffers H, Mwasuku C, Krassowska K, Fox R, Binnian I, Glover V, Bright S, Butler C, Cane JL, Halner A, Matthews PC, Donnelly LE, Simpson JL, Baker JR, Fadaï NT, Peterson S, Bengtsson T, Barnes PJ, Russell REK, Bafadhel M. Inhaled budesonide in the treatment of early COVID-19 (STOIC): a phase 2, open-label, randomised controlled trial. *Lancet Respir Med.* 2021;9(7):763–772. DOI: 10.1016/S2213-2600(21)00160-0
92. Siami Z, Aghajanian S, Mansouri S, Mokhames Z, Pakzad R, Kabir K, Norouzi M, Soleimani A, Hedayat Yaghoobi M, Shadabi S, Tajbakhsh R, Kargar Kheirabad A, Mozhgani SH. Effect of Ammonium Chloride in addition to standard of care in outpatients and hospitalized COVID-19 patients: A randomized clinical trial. *Int J Infect Dis.* 2021;108:306–308. DOI: 10.1016/j.ijid.2021.04.043
93. Huang YH, Huang JT. Use of chlorhexidine to eradicate oropharyngeal SARS-CoV-2 in COVID-19 patients. *J Med Virol.* 2021;93(7):4370–4373. DOI: 10.1002/jmv.26954
94. Tardif JC, Bouabdallaoui N, L'Allier PL, Gaudet D, Shah B, Pillinger MH, Lopez-Sendon J, da Luz P, Verret L, Audet S, Dupuis J, Denault A, Pelletier M, Tessier PA, Samson S, Fortin D, Tardif JD, Busseuil D, Goulet E, Lacoste C, Dubois A, Joshi AY, Waters DD, Hsue P, Lepor NE, Lesage F, Sainturel N, Roy-Clavel E, Bassevitch Z, Orfanos A, Stamatescu G, Grégoire JC, Busque L, Lavallée C, Héту PO, Paquette JS, Deftereos SG, Levesque S, Cossette M, Nozza A, Chabot-Blanchet M, Dubé MP, Guertin MC, Boivin G. *Lancet Respir Med.* 2021;9(8):924–9232. Colchicine for community-treated patients with COVID-19 (COLCORONA): a phase 3, randomised, double-blinded, adaptive, placebo-controlled, multicentre trial. DOI: 10.1016/S2213-2600(21)00222-8
95. Abani O, Abbas A, Abbas F, Abbas M, Abbasi S, Abbass H, Abbott A, Abdallah N, Abdelaziz A, Abdelfattah M, Abdelqader B, Abdul B, Abdul Rasheed A, Abdulaqeer A, Abdul-Kadir R, Abdulmumeen A, Abdul-Raheem R, Abdulshukoor N, Abdusamad K, Abed El Khaleq Y, Abedalla M, Abeer Ul Amna A, Abernethy K, Aboaba A, Abo-Leyah H, Abou-Hagggar A, Abouibrahim M, Abraham M, Abraham T, Abraheem A, Abrams J, Abu HJ, Abu-Arafah A, Abubacker SM, Abung A, Aceampong Y, Acharya A, Acharya D, Acheampong S, Acheson J, Acosta A, Acton C, Adabie-Ankrah J, Adam F, Adam M, Adamali H, Adams C, Adams C, Adams K, Adams R, Adams T, Adcock K, Addai J, Adebiji A, Adegoke K, Adell V, Adenwalla S, Adesemoye OA, Adewunmi EO, Adeyemi J, Adhikary R, Adkins G, Adnan A, Aeron-Thomas J, Affleck D, Afnan C, Afridi M, Aftab ZA, Agarwal M, Agbeko R, Agbo C, Agent P, Aggarwal S, Aghababaie A, Ahamed Sadiq S, Ahammed Nazeer MH, Ahmad M, Ahmad S, Ahmed A, Ahmed B, Ahmed F, Ahmed H, Ahmed I, Ahmed I, Ahmed K, Ahmed L, Ahmed M, Ahmed MC, Ahmed MS, Ahmed N, Ahmed N, Ahmed O, Ahmed RA, Ahmed R, Ahmed S, Ahmed S, Ahmed S, Ahmed S, Ahmed SH, Ahmed Ali R, Ahmed S, Ahmer S, Ail D, Ainsworth M, Aissa M, Aitken L, Ajay B, Ajibode A, Ajmi A, Akhtar N, Akhtar N, Akili S, Akindolie O, Akinfenwa Y, Akinkugbe O, Aktinade O, Al Aaraj A, Al Balushi A, Al Dakhola M, Al Swaifi A, Al-Abadi E, Aladangady N, Alam A, Alam S, Al-Asadi A, Alatzoglou K, Albert P, Albon L, Alcorn G, Alcorn S, Aldana A, Alderdice D, Aldouri R, Aldridge J, Aldridge N, Alegria A, Alexander A, Alexander J, Alexander PDG, Alford C, Al-Fori J, Alghazawi L, Al-Hakim B, Al-Hity S, Ali A, Ali A, Ali FR, Ali J, Ali M, Ali M, Ali N, Ali O, Ali S, Ali S, Alina A, Aliyuda F, Alizaedeh K, Al-Jibury M, Al-Juboori S, Al-Khalil M, Alkhusheh M, Allan F, Allanson A, Allcock R, Allen E, Allen K, Allen L, Allen P, Allen R, Allen S, Allen S, Allison K, Allman B, Allsop L, Al-Moasseh H, Al-Obaidi M, Alomari L, Al-Rabahi A, Al-Ramadhani B, Al-Saadi Z, Alshaer I, Al-Shahi Salman R, Al-Shamkhani W, Al-Shekilly B, Altaf S, Alvarez M, Alzetani M, Amamou S, Amar N, Ambalavanan S, Ambler SJ, Ambrogetti R, Ambrose C, Ameen A, Amenyah K, Amezaga MR, Amin A, Amin A, Amin K, Amin S, Amin T, Amjad A, Amjad N, Amosun V, Amsha K, Amy P, Anand A, Anandappa S, Anderson J, Anderson L, Anderson M, Anderson N, Anderson R, Anderson R, Anderson W, Andreou P, Andrews A, Andrews A, Andrews J, Aneke K, Ang A, Ang WW, Angel T, Angela A, Angelini P, Anguava L, Anichtchik O, Anim-Somuah M, Aniruddhan K, Anne Ledingham M, Annett J, Anstey PJ, Anstey R, Anthony A, Anthony-Pillai A, Antill P, Antonina Z, Anu V, Anwar M, Apostolopoulos A, Appleyard D, Aquino MF, Araba B, Aransiola S, Araujo M, Archer A, Archer D, Archer S, Ardley C, Arias AM, Arimoto R, Arkley C, Armah C, Armata I, Armitage A, Armstrong C, Armstrong M, Armstrong S,

Armstrong P, Arndt H, Arnison-Newgass C, Arnold D, Arnold R, Arora D, Arora K, Arora P, Arora R, Arter A, Arya A, Arya R, Asandei D, Asghar A, Ashbrook-Raby C, Ashby H, Ashcroft J, Ashcroft J, Ashcroft S, Asher D, Ashfaq A, Ashish A, Ashman-Flavell S, Ashok S, Ashour AEA, Ashraf MZ, Ashraf S, Ashraq MB, Ashton D, Ashton S, Ashworth A, Ashworth R, Aslam A, Asogan H, Asrar A, Assaf O, Astin-Chamberlain R, Athorne D, Atkins B, Atkins C, Atkins S, Atkinson J, Atkinson V, Atraskiewicz B, Attia AA, Atugonza R, Atugonza R, Aubrey P, Aujayeb A, Aung ACT, Aung H, Aung KT, Aung Y, Aung ZM, Austin E, Austin K, Auwal A, Avery M, Avis J, Aviss G, Avram C, Avram P, Awadzi G, Awan A, Aya A, Ayaz E, Ayers A, Azam J, Azharuddin M, Aziz G, Aziz N, Azkoul A, Azman Shah A, Azzopardi G, Azzoug H, Babatunde F, Babi M, Babiker B, Babington G, Babirecki M, Babores M, Babs-Osibodu AO, Bacciarelli S, Bachar R, Bacon G, Bacon J, Badal B, Badhan GR, Badhrinarayanan S, Bae JP, Bafekr S, Baggaley A, Baggott A, Bagley G, Bagmane D, Bagshaw L, Bahadori K, Bailey J, Bailey K, Bailey L, Bailey L, Bailey M, Bailey P, Bailey S, Baillie H, Baillie JK, Bain J, Bains V, Baird D, Baird S, Baird T, Baird Y, Bajandouh A, Baker E, Baker J, Baker J, Baker K, Baker R, Baker TA, Baker V, Bakere H, Bakerly N, Baker-Moffatt M, Bakhtiar N, Bakoulas P, Balachandran N, Balan A, Balaskas T, Balasubramaniam M, Balcombe A, Baldwin A, Baldwin A, Baldwin C, Baldwin D, Baldwin-Jones R, Balfour J, Ball C, Ballard K, Balluz I, Balmforth C, Balogh E, Baluwala A, Bambridge C, Bamford A, Bamford A, Bamford P, Bamgboye A, Bancroft E, Bancroft H, Bancroft T, Banda J, Bandaru K, Bandi S, Bandla N, Bandyopadhyam S, Banerjee A, Banerjee R, Banks H, Banks L, Banks P, Bannister O, Banton L, Baptist M, Baqai T, Baral AM, Baramova D, Barber R, Barbon E, Barbosa M, Barbour J, Barclay A, Barclay C, Bardsley G, Bareford S, Bari S, Barker A, Barker D, Barker H, Barker JB, Barker L, Barker O, Barker-Williams K, Barkha S, Barla J, Barlow G, Barlow R, Barlow V, Barnacle J, Barnacle J, Barnard A, Barnes D, Barnes N, Barnes T, Barnettson C, Barnett A, Barnett M, Barnett-Vanes A, Barnsley W, Barr A, Barr D, Barratt S, Barrera M, Barrett A, Barrett F, Barrett J, Bartholomew J, Bartlett C, Bartlett G, Barton G, Barton J, Barton L, Barton R, Baruah R, Baryschpolec S, Bashyal A, Basker B, Basoglu A, Bassett J, Bassett G, Bassford C, Bassoy B, Bastion V, Basumatary A, Bate T, Bateman HJ, Bateman K, Bateman V, Bates E, Bates H, Bates M, Bates S, Batham S, Batista A, Batla A, Batra D, Batty H, Batty T, Baum M, Bautista C, Bawa F, Bawani FS, Bax S, Baxter M, Baxter N, Baxter Z, Bayes H, Bazari F, Bazaz R, Bazli A, Beacham L, Beadles W, Beak P, Beale A, Bearpark J, Beaumont K, Beaumont-Jewell D, Beaver T, Beavis S, Beazley C, Beck S, Beckett V, Beckitt R, Beddall H, Beddows S, Beeby D, Beech G, Beecroft M, Beer S, Beety J, Bega G, Begg A, Begg S, Beghini S, Begum A, Begum S, Begum S, Behan T, Beharry J, Behrouzi R, Beishon J, Beith C, Belcher J, Belfield H, Belfield K, Belgaumkar A, Bell D, Bell G, Bell G, Bell L, Bell L, Bell N, Bell P, Bell S, Bell JL, Bellamuri J, Bellamy M, Bellini A, Bellis A, Bellis F, Bendall L, Benesh N, Benetti N, Benham L, Benison-

Horner G, Bennett A, Bennett C, Bennett G, Bennett K, Bennett L, Bennett S, Bennion K, Benson V, Bentley A, Bentley J, Benton I, Beranova E, Beresford M, Bergin C, Bergstrom M, Bernatoniene J, Berriman T, Berry Z, Best K, Bester AM, Beuvinck Y, Bevan E, Bevins S, Bewick T, Bexley A, Beyatli S, Beynon F, Bhadi A, Bhagani S, Bhakta S, Bhalla R, Bhandal K, Bhandal K, Bhandari A, Bhandari S, Bhanot A, Bhanot R, Bhat P, Bhatia N, Bhatnagar R, Bhatt K, Bhayani J, Bhojwani D, Bhuiyan S, Bibby A, Bibi F, Bibi N, Bibi S, Bicanic T, Bidgood S, Bigg J, Biggs S, Bijju A, Bikov A, Billingham S, Billings J, Binney M, Binns A, Binrofaie M, Bintlcliffe O, Birch C, Birch J, Birchall K, Bird S, Bird S, Birt M, Bishop K, Bishop L, Bishop L, Bisnauthsing K, Biswas N, Biuk S, Blachford K, Black E, Black H, Black K, Black M, Black P, Blackgrove H, Blackledge B, Blackler J, Blackley S, Blackman H, Blackstock C, Blackwood L, Blakemore F, Blamey H, Bland A, Blane S, Blankley S, Blaxill P, Blaylock K, Blazeby J, Blencowe N, Bloom B, Bloomfield J, Bloss A, Bloxham H, Blundell L, Blunsum A, Blunt M, Blyth I, Blyth K, Blythe A, Blythe K, Boampoaa M, Bobie B, Bobruk K, Bodalia P, Bodasing N, Bodenham T, Boehmer G, Boffito M, Bohmova K, Bokhandi S, Bokhar M, Bokhari S, Bokhari S, Bokhari SO, Boles A, Bond C, Bond H, Bond S, Bond T, Bone A, Boniface G, Bonney L, Borbone J, Borman N, Bottrill F, Bough L, Boughton H, Boulton Z, Bourke M, Bourke S, Bourne M, Bousfield R, Boustred L, Bowes A, Bowes A, Bowker P, Bowman L, Bowman S, Bowmer R, Bowring A, Bowyer H, Boyd J, Boyd L, Boyle N, Boyle P, Boyle R, Boyles L, Brace L, Bradder J, Bradley CJ, Bradley P, Bradley P, Bradley P, Bradley-Potts J, Bradshaw L, Bradshaw Z, Brady R, Brady S, Braganza D, Branch M, Brankin-Frisby T, Brannigan J, Brassington L, Brattan S, Bray F, Bray N, Brazil M, Brear L, Brear T, Brearey S, Bremner L, Brend M, Bretland G, Brewer C, Bridge H, Bridgwood G, Brigham S, Bright J, Brightling CE, Brimfield L, Brinkworth E, Brittain-Long R, Britten V, Broad L, Broad S, Broadhurst R, Broadley A, Broadway M, Brockelsby C, Brocken M, Brockley T, Brodsky M, Brogan F, Brohan L, Brokke F, Brolly J, Bromley D, Brooke-Ball H, Brooker V, Brookes M, Brooks A, Brooks K, Brooks N, Brooks P, Brooks R, Brooks S, Broomhead N, Broughton C, Broughton N, Brouns M, Brown A, Brown A, Brown C, Brown C, Brown E, Brown H, Brown J, Brown L, Brown N, Brown P, Brown R, Brown R, Brown S, Brown T, Browne B, Browne C, Browne D, Browne M, Brownlee S, Brrika A, Bruce D, Bruce J, Bruce M, Brudlow, Brunskill N, Brunton A, Brunton M, Bryan M, Bryant M, Buazon A, Buch MH, Buchanan R, Buche D, Buck A, Buckland M, Buckley L, Buckley P, Buckley S, Buckman C, Buckmire K, Bugg G, Bujazia R, Bukhari M, Bukhari S, Bulbulia R, Bull A, Bull D, Bull R, Bull T, Bulteel N, Bumunarachchi K, Bungue-Tuble R, Burchett C, Burda D, Burden C, Burden TG, Burgess M, Burgess R, Burgess S, Burgett P, Burman A, Burnard S, Burnett C, Burns A, Burns A, Burns C, Burns J, Burns K, Burrage D, Burrows K, Burston C, Burton B, Burton F, Burton M, Butcher D, Butler A, Butler J, Butler J, Butler J, Butler P, Butler S, Butt AT, Butt MM, Butterworth C, Butterworth-

Cowin N, BATTERY R, Buttle T, Button H, Buttress D, Byrne J, Byrne W, Byrne-Watts V, Byworth E, Cabandugama A, Cade R, Cadwgan A, Cairney D, Calderwood J, Caldwell D, Calisti G, Callaghan D, Callaghan J, Callens C, Callum D, Calver C, Cambell-Kelly M, Camburn T, Cameron DR, Cameron E, Cameron F, Cameron S, Camm C, Cammack RFD, Campbell A, Campbell B, Campbell D, Campbell H, Campbell H, Campbell J, Campbell M, Campbell R, Campbell W, Campbell Hewson Q, Camsooksai J, Canclini L, Candido SM, Candlish J, Caneja C, Cann J, Cannan R, Cannon E, Cannon M, Cannon P, Cannons V, Cantliff J, Caplin B, Capocci S, Caponi N, Capp A, Capps-Jenner A, Capstick T, Carboo I, Cardwell M, Carey R, Carley S, Carlin T, Carmichael S, Carnahan M, Caroline C, Carpenter J, Carr S, Carrasco A, Carrington Z, Carroll P, Carstairs A, Carter J, Carter M, Carter P, Carter P, Carter S, Cartwright D, Cartwright JA, Carty C, Carty S, Carungcong J, Casey S, Cassells A, Cassimon B, Castiello T, Castle G, Castles B, Caswell M, Catana AM, Cate H, Cathcart S, Cathie K, Catley C, Catlow L, Caudwell M, Caulfield J, Cavazza A, Cave L, Cavinato S, Cawa F, Cawley K, Caws C, Cendl H, Century H, Cernova J, Cesay M, Cetti E, Chabane S, Chablani M, Chabo C, Chadwick D, Chadwick J, Chadwick R, Chakkarapani E, Chakraborty A, Chakraborty M, Chakravorty M, Chalmers J, Chalmers R, Chamberlain G, Chamberlain S, Chambers E, Chambers J, Chambers L, Chambers N, Chan A, Chan C, Chan C, Chan E, Chan K, Chan K, Chan P, Chan R (Pui C, Chan XH, Chandler C, Chandler H, Chandler KJ, Chandler S, Chandler Z, Chandra S, Chandran N, Chandrasekaran B, Chang Y, Chaplin J, Chapman G, Chapman J, Chapman K, Chapman L, Chapman L, Chapman P, Chapman T, Chappell L, Chapple L, Charalambou A, Charles B, Charlton D, Chatar K, Chatha C, Chaube R, Chaudhary MYN, Chaudhry I, Chaudhuri N, Chaudhury M, Chauhan A, Chauhan RS, Chauhan V, Chavasse N, Chawla V, Cheater L, Cheaveau J, Cheeld C, Cheeseman M, Chen F, Chen HM, Chen T, Cheng LY, Cheng Z, Chenoweth H, Cheong CH, Cherian S, Cherrie M, Cheshire H, Chesterson B, Cheung CK, Cheung E, Cheung M, Cheyne C, Chhabra S, Chia WL, Chiang E, Chiapparino A, Chicano R, Chikwanha ZA, Chilcott S, Chimbo P, Chin K, Chin WJ, Chineka R, Chingale A, Chiroma V, Chisem H, Chisenga C, Chisnall B, Chiswick C, Chita S, Chitalia N, Chiu M, Chivima B, Chmiel C, Choi S, Choon Kon Yune W, Choudhary V, Choudhury S, Chow BL, Chowdhury M, Chowdhury S, Christensen V, Christian P, Christides A, Christie F, Christmas D, Christopherson T, Christy M, Chrysostomou P, Chua Y, Chudgar D, Chudleigh R, Chukkambotla S, Chukwu ME, Chukwulobelu I, Chung CY, Church E, Church SR, Churchill D, Cianci N, Cicconi P, Cinaro P, Cipinova Z, Cipriano B, Clamp S, Clapham M, Clare E, Clare S, Clark A, Clark C, Clark D, Clark F, Clark G, Clark J, Clark K, Clark K, Clark L, Clark L, Clark M, Clark P, Clark R, Clark T, Clark Z, Clarke A, Clarke H, Clarke P, Clarke R, Clarke R, Clarke S, Clarke S, Clarke T, Claxton A, Clay K, Clayton E, Clayton O, Clayton-Smith J, Cleaver C, Clemente de la Torre C, Clements J, Clements S,

Clifford R, Clifford S, Clive A, Clueit S, Clyne A, Coakley M, Coakley PGL, Coates T, Cobain K, Cochrane A, Cochrane P, Cockerell M, Cockerill H, Cocks S, Codling R, Coe A, Coetzee S, Coey D, Cohen D, Cohen J, Cohen O, Cohn M, Coke L, Coker O, Colbeck N, Colbert R, Cole E, Cole J, Cole J, Cole J, Cole R, Coleman G, Coleman M, Coles H, Colin M, Colino-Acevedo A, Colley J, Collier D, Collier H, Collini P, Collins E, Collins J, Collins J, Collins N, Collins S, Collins V, Collinson A, Collinson B, Collinson J, Collis M, Colmar M, Colton HE, Colton J, Colville K, Colvin C, Colwell R, Combes E, Comer D, Comerford A, Concannon D, Condliffe R, Connell L, Connell N, Connelly K, Connolly G, Connor E, Conroy A, Conteh V, Convery R, Conway F, Conway G, Conway R, Conyngham JA, Cook C, Cook E, Cook G, Cook H, Cook J, Cooke D, Cooke G, Cooke K, Cooke T, Cooper A, Cooper C, Cooper D, Cooper H, Cooper J, Cooper J, Cooper J, Cooper L, Cooper N, Cooper R, Cope T, Corbet S, Corbett C, Corcoran J, Cordell C, Cordle J, Corfield A, Corless J, Corlett A, Cornwell J, Cornwell M, Corogeanu D, Corredera M, Corrigan R, Corser R, Cosgrove D, Cosier T, Costa P, Coston C, Cotgrove S, Coton Z, Cottam LJ, Cotter R, Cotterill D, Cotton C, Cotton K, Coull A, Coulson J, Counsell D, Counter D, Coupland C, Courtney E, Courtney J, Cousins R, Cowan A, Cowan E, Cowell R, Cowen L, Cowman S, Cowton A, Cox E, Cox G, Cox K, Cox M, Coy K, Craig B, Craig V, Craighead F, Cramp M, Crause J, Crawford A, Crawford A, Crawford E, Crawford I, Crawford R, Crawshaw S, Creagh-Brown B, Creamer A, Cremona J, Cremona S, Cresswell J, Cribb M, Crichton C, Crilly D, Crisp L, Crisp N, Crocombe D, Croft M, Crooks J, Crosby H, Cross T, Crothers A, Crotty S, Crouch S, Crow M, Crowder A, Crowley K, Crowley T, Croysdill R, Cruickshank C, Cruickshank C, Cruickshank I, Cruise J, Cruz C, Cruz Cervera T, Cryans D, Cui G, Cui H, Cullen L, Cummings-Fosong G, Cundall M, Cunliffe V, Cunningham L, Cunningham N, Cunningham N, Cupitt J, Curgenven H, Curran D, Curran S, Currie C, Currie J, Currie S, Curtis J, Curtis K, Curtis O, Curtis T, Cuthbertson R, Cutler S, Czekaj M, Czylok P, D Ramdin D, da Rocha J, Dagens A, Daggett H, Daglish J, Dahiya S, Dale A, Dale K, Dale M, Dale S, Dales J, Dalgleish H, Dallow H, Dalton D, Daly Z, Damian E, Danga A, Daniel A, Daniel P, Daniels A, Dann A, Danso-Bamfo S, Daoud N, Darbyshire A, Darbyshire J, Dargan P, Dark P, Darlington K, Darton T, Darylile G, Das M, Das S, Daschel M, Dasgin J, Datta D, Daunt A, Davenport E, Davey M, Davey M, Davey M, David M, Davidson A, Davidson L, Davidson ND, Davidson R, Davies A, Davies A, Davies A, Davies A, Davies A, Davies C, Davies C, Davies C, Davies C, Davies D, Davies E, Davies F, Davies H, Davies J, Davies J, Davies K, Davies K, Davies K, Davies L, Davies M, Davies M, Davies N, Davies O, Davies P, Davies R, Davies R, Davies R, Davies S, Davies S, Davis A, Davis A, Davis G, Davis I, Davis JA, Davis K, Davis P, Davison A, Davy M, Dawe C, Dawe H, Dawkins M, Dawson D, Dawson E, Dawson J, Dawson S, Dawson T, Daxter A, Day A, Day J, Day J, D'Costa J, De P, de Fonseca D, de Freitas T, De Santana Miranda F, de Sausmarez E, de Silva S, de Silva T, De Sousa J, De Sousa P, de Souza J, de Soya A, de Vere N, de Vos J,

Deacon B, Dealing S, Dean A, Dean J, Dean K, Dean S, Dean T, Deane J, Dear J, Dearden E, Deas C, Debbie S, Debrececi G, Deelchand V, Deeley M, Deery J, Defever E, Del Forno M, Dela Rosa A, Della A, Demetriou C, DeMets D, Democratis J, Denham J, Denis E, Denley L, Denmade C, Dent K, Dent M, Denton E, Denwood T, Deole N, Depala D, Depante M, Dermody S, Desai A, Desai A, Desai P, Deshpande S, Deshpande V, Devkota S, Dey P, Dey V, Deylami R, Dhaliwal K, Dhani S, Dhanoa A, Dhar M, Dhasmana D, Dhillon E, Dhillon R, Dias P, Diaz S, Diaz-Pratt K, Dickerson D, Dicks P, Dickson S, Dillane S, Diment S, Dinh T, Dipper A, Dirmantaite L, Ditchfield L, Diver S, Diwakar L, Dixon C, Dixon G, Djeugam B, Dlouhy P, Dmitri P, Dobbie L, Dobransky Oroian M, Dobson C, Dobson L, Docherty M, Dockrell D, Dodd J, Dodds J, Dodds R, Dodds S, Dogra R, Doherty E, Doherty W, Doi Y, Doig I, Doke E, Dolan D, Dolman M, Dolman R, Donald L, Donaldson C, Donaldson C, Donaldson D, Donaldson G, Donaldson K, Donnachie J, Donnelly C, Donnelly E, Donnelly R, Donohoe A, Donohoe G, Donohue B, Donton S, Dooks E, Doran G, Dorey K, Dorgan S, Dosani M, Dosanjh D, Dospinescu P, Douglas K, Douse J, Dowden L, Dower M, Dowling K, Dowling S, Downer N, Downes C, Downes R, Downes T, Downey D, Downey R, Downs L, Dowson S, Dragan C, Dragos C, Drain M, Drake C, Drew V, Drewett O, Driscoll C, Drogan H, Drummond G, Druyeh R, Drysdale S, Du Thinh A, Dube H, Dube J, Duberley S, Duckles-Leech H, Duff N, Duffield E, Duffy H, Dufour L, Duggan A, Dugh P, Duignan J, Dummer S, Duncan A, Duncan C, Duncan F, Duncan G, Dundas S, Dunn A, Dunn C, Dunn D, Dunn L, Dunn P, Dunne C, Dunne K, Dunning F, Dunphy A, Duraiswamy V, Duran B, DuRand I, Duric N, Durie A, Durie E, Durrington H, Duvnjak H, Dwarakanath A, Dwarakanath L, Dwyer E, Dyball C, Dyer K, Dymond H, Dymond T, Eades C, Eagles L, Early J, Earwaker M, Easom N, East C, Easthope A, Easton F, Eatough R, Ebibbola O, Ebon M, Eccles S, Eddings C, Eddleston M, Edgar M, Edgerley K, Edmond N, Edmonds J, Edmondson M, Edmunds T, Edwards A, Edwards C, Edwards J, Edwards K, Edwards M, Edwards T, Eedle J, Egginton D, Ehiorobo L, Eisen S, Ekeowa U, Ekoi M, Ekunola A, El Behery S, Elbeshy M, El-Bouzidi K, Elder J, El-Din M, Eleanor D, Eletu I, Elfar E, Elgamal MM, Elgohary A, Elia S, Elias J, Elias T, Elkaram N, El-Karim M, Elkins AV, Ellam J, Ellard N, Ellerton LN, Elliot L, Elliott A, Elliott C, Elliott F, Elliott K, Elliott S, Ellis A, Ellis C, Ellis K, Ellis TY, Ellis Y, Ellison M, Elmahdi R, Elmahdi E, Elmasry HM, Elmi M, Elndari N, Elneima O, Elokl M, Elradi A, Elsaadany M, El-Sayeh S, El-Sbahi H, Elsefi T, El-Shakankery K, Elshaw R, El-Taweel H, Elyoussfi S, Emberey J, Emberson JR, Emberton J, Emmanuel J, Emmerson I, Emms M, Emond F, Emonts M, Enachi N, Engden A, English K, Entwistle E, Enyi H, Erotocritou M, Eskander P, Esmail H, Evans B, Evans C, Evans D, Evans G, Evans G, Evans J, Evans L, Evans L, Evans M, Evans M, Evans M, Evans R, Evans T, Evans TJ, Everden C, Everden S, Evison H, Evison L, Eyton-Jones P, Faccenda J, Fahel L, Fahmay Y, Fairbairn S, Fairbairn T, Fairclough A, Fairlie L,

Fairweather M, Fajardo A, Falcone N, Falconer E, Falconer J, Fallon J, Fallow A, Faluyi D, Fancois V, Farah Q, Fard N, Farg A, Farinto M, Farmer A, Farmer K, Farmery T, Farnworth S, Farook F, Farooq H, Farooq S, Farquhar F, Farrar K, Farrell A, Farrell B, Farthing J, Farzana S, Fasina R, Fatemi A, Fatemi M, Fatimah N, Faulkner M, Faust SN, Fawke J, Fawohunre S, Fazal A, Fearby S, Feben A, Fedel F, Fedorova D, Fegan C, Felongco M, Felton L, Felton T, Fenlon K, Fenn A, Fenner I, Fenton C, Fenton M, Ferguson C, Ferguson J, Ferguson K, Ferguson K, Ferguson S, Ferguson S, Ferguson V, Fernandez D, Fernandez C, Fernandez E, Fernandez M, Fernandez Lopez S, Fernando C, Feroz A, Ferranti P, Ferrari T, Ferrelly E, Ferrera A, Ferriman E, Fethers N, Field B, Field J, Field R, Fielder K, Fieldhouse L, Fielding A, Fielding J, Fielding L, Fielding S, Fikree A, Filson SA, Finbow S, Finch D, Finch J, Finch L, Fineman N, Finlayson L, Finn A, Finn J, Finney C, Fiouni S, Fiquet J, Fisher J, Fisher N, Fishman D, Fishwick K, Fitzgerald L, Flaherty J, Flanagan M, Flanders C, Fleming J, Fleming L, Fleming P, Flesher W, Fletcher A, Fletcher J, Fletcher L, Fletcher S, Fletcher S, Flewitt K, Flood C, Floodgate I, Florence V, Floyd S, Flynn R, Foden C, Fofana A, Fogarty G, Foley P, Folkes L, Font DM, Foo A, Foo J, Foot A, Foot J, Forbes J, Ford J, Foreman J, Fornolles C, Forrest A, Forsey E, Forsey M, Forshall T, Forster E, Forton J, Foster E, Foster J, Foster RA, Foster T, Foukanelli T, Foulds A, Foulds I, Fowe F, Fowler E, Fowler R, Fowler S, Fox C, Fox C, Fox H, Fox J, Fox L, Fox N, Fox O, Fox S, Foxton SJ, Frake R, Francioni A, Francis O, Francis R, Francis S, Francis-Bacon T, Frankcam J, Frankland H, Franklin J, Fraser C, Frayling S, Fredlund M, Free M, Freeman C, Freeman E, Freeman H, Freeman N, Freer C, French E, Frise M, Fromson R, Froneman C, Frosh A, Frost J, Frost V, Froud O, Frowd R, Fryatt A, Fu J, Fuller B, Fuller L, Fuller N, Fuller T, Fullerton D, Fullthorpe J, Fung C, Fung G, Funnell S, Furness J, Fyfe A, GN, Gabbitas E, Gabriel C, Gabriel D, Gachi H, Gahir J, Gajebasia S, Gajewska-Knapik K, Gale C, Gale H, Gale R, Gali S, Gallagher B, Gallagher J, Gallagher R, Gallagher W, Galliford J, Galloway C, Galloway C, Galloway E, Galloway J, Galloway J, Gamble L, Gamble L, Gammon B, Ganapathi J, Ganapathy R, Gandhi K, Gandhi S, Ganesh U, Gani A, Garden EJ, Gardener AD, Gardiner E, Gardiner M, Gardiner P, Gardiner S, Gardiner-Hill C, Gardner J, Garfield M, Garg A, Garlick N, Garner J, Garner L, Garner Z, Garnett K, Garr R, Garty F, Gascoyne R, Cashau H, Gatenby A, Gaughan E, Gaurav A, Gavrila M, Gaylard J, Gaywood E, Geddie C, Gedge I, Gee S, Gellamucho M, Gelly K, Gelmon L, Gelves-Zapata S, Genato G, Gent S, Geoghegan N, George S, George T, Georges S, Georgiou D, Gerard P, Gerdes L, Germain L, Gerrish H, Getachew A, Gethin L, Ghanayem H, Ghattaoraya A, Gherman A, Ghosh A, Ghosh J, Ghosh S, Giannopoulou S, Gibani M, Gibbison B, Gibbons K, Gibson A, Gibson B, Gibson K, Gibson K, Gibson S, Gilbert C, Gilbert J, Gilbert J, Gilbert K, Giles B, Gill M, Gill L, Gillen P, Gillesen A, Gillespie K, Gillham E, Gillian A, Gilliland D, Gillott R, Gilmour D, Gilmour K, Giokanini-Royal T, Gipson A, Girling J, Gisby R, Gkioni A, Gkoritsa A, Gkrania-Klotsas E, Gladwell A, Glanville

J, Glasgow J, Glasgow S, Glass J, Glass L, Glaysher S, Gledhill L, Glennon A, Glover J, Glover K, Glover Bengtsson J, Gnanalingam C, Goddard J, Goddard W, Godden E, Godden J, Godson E, Gogoi S, Goh A, Goiriz R, Gokaraju S, Goldacre R, Goldsmith A, Goldsmith P, Gomersall D, Gomez L, Gomez-Marcos R, Gondal A, Gonzalez C, Goodall J, Goodenough B, Goodfellow L, Goodlife J, Goodwin C, Goodwin E, Goodwin J, Goodyear P, Goentilleke R, Goonasekara M, Gooseman S, Gopal S, Gordon S, Gorick H, Gorman C, Gorman C, Gormely S, Gorog D, Gorst M, Gorsuch T, Gosai J, Gosling R, Gosling S, Gosney G, Goss V, Gotham D, Gott N, Goudie E, Gould A, Gould S, Goubault L, Govind A, Gowans S, Gowda G, Gowda R, Gower H, Gower T, Goyal P, Goyal S, Goyal S, Graham C, Graham J, Graham J, Graham L, Graham S, Graham-Brown M, Grahamslaw J, Grana G, Grandison T, Grandjean L, Grant A, Grant A, Grant D, Grant M, Grant P, Gravell R, Graves J, Gray A, Gray C, Gray G, Gray J, Gray K, Gray N, Gray S, Grayson A, Greaves F, Greaves P, Green C, Green C, Green D, Green F, Green J, Green M, Green N, Green S, Green T, Greene D, Greenfield P, Greenhalgh A, Greenwood D, Greer S, Gregory J, Gregory J, Gregory K, Gregory T, Greig J, Greig J, Grenfell R, Grenier T, Grevatt S, Grey G, Gribbin A, Gribble A, Grieg N, Grieve D, Griffin B, Griffin D, Griffin M, Griffith S, Griffiths A, Griffiths D, Griffiths D, Griffiths D, Griffiths I, Griffiths M, Griffiths N, Griffiths O, Griffiths S, Griffiths Y, Grigoriadou S, Grigsby S, Grobovaite E, Groome R, Grosu L, Grounds J, Grout M, Grover H, Groves J, Grubb N, Grundy J, Guarino F, Gudur S, Guettari S, Gulati S, Gulia V, Gunasekera P, Gunawardena M, Gunganah K, Gunn J, Gunter E, Gupta A, Gupta A, Gupta R, Gupta R, Gupta R, Gupta T, Gupta V, Gupta-Wright A, Guratsky V, Gureviciute A, Gurram S, Gurung B, Gurung S, Guth H, Habibi R, Hack B, Hackney P, Hacon C, Haddad A, Hadfield D, Hadjiandreou M, Hadjisavvas N, Haestier A, Hafiz N, Hafiz-Ur-Rehman R, Hafsa J, Hagan S, Hague JW, Hague R, Haigh K, Haines C, Hainey S, Hair M, Hairsine B, Hajnik J, Haldeos A, Halder W, Hale J, Halevy C, Halford P, Halford W, Hall A, Hall A, Hall C, Hall E, Hall F, Hall H, Hall J, Hall K, Hallas J, Hallas K, Hallett C, Halls BL, Halls H, Hamdollah-Zadeh M, Hameed B, Hamid I, Hamie M, Hamilton B, Hamilton F, Hamilton L, Hamilton N, Hamlin R, Hamlyn E, Hammans B, Hammersley S, Hammerton K, Hammond B, Hammond L, Hammonds F, Hamoodi I, Hampshire K, Hampson J, Hampson L, Hanci O, Hancock I, Hand S, Handford J, Handrean S, Haney S, Hanif S, Hanison E, Hannah J, Hannington A, Hannun M, Hanrath A, Hanson A, Hanson J, Hanson K, Hanson S, Haq MU, Haqiqi A, Haque M, Harden L, Harding Z, Hardman S, Hardy J, Haresk K, Harford R, Hargadon B, Hargreaves C, Hargreaves J, Harin A, Haris M, Harlock E, Harman P, Harman T, Harmer M, Haroon MA, Harper C, Harper H, Harper P, Harper R, Harray S, Harrington S, Harrington-Davies Y, Harris J, Harris J, Harris J, Harris L, Harris MC, Harris N, Harris (CTP) S, Harrison D, Harrison J, Harrison L, Harrison M, Harrison R, Harrison S, Harrison T, Harrison W, Harrod E, Hart C, Hart D, Hartley L, Hartley R,

Hartley R, Hartley T, Hartrey W, Hartridge P, Hartshorn S, Harvey A, Harvey A, Harvey M, Harwood C, Harwood H, Haselden B, Hashem K, Hashimm M, Hashimoto T, Hashmi I, Haslam Z, Hassan A, Hassan A, Hassan WU, Hassasing S, Hassell J, Hassell P, Hastings A, Hastings B, Hastings J, Hatton J, Havinden-Williams M, Havlik S, Hawcutt DB, Hawes K, Hawes L, Hawes N, Hawkins A, Hawkins N, Hawkins T, Hawley D, Hawley-Jones E, Haworth E, Hay C, Hayat A, Hayat J, Hayathu MR, Hayes A, Hayes J, Hayes K, Hayes M, Hayes F, Hayle P, Haylett C, Hayman A, Hayman M, Haynes M, Haynes R, Hayre R, Haysom S, Hayward J, Haywood P, Hazelton T, Hazenberg P, He Z, Headon E, Heal C, Healy B, Hearn A, Heath A, Heath R, Heaton D, Hebron K, Hector G, Hedges A, Hedges K, Heeley C, Heeney E, Heire R, Hemmila U, Hemmings C, Hemphill S, Hemsley D, Henderson A, Henderson J, Henderson S, Hennesy N, Henry CA, Henry J, Henry K, Henry L, Henry M, Henry N, Henshall D, Herbert M, Herdman G, Herdman-Grant R, Herkes M, Heron E, Herrington W, Heselden E, Heslop P, Hester S, Hetherington E, Hetherington J, Hettiarachchi C, Hettiarachchi P, Hewer H, Hewertson J, Hewetson A, Hewins S, Hewitt C, Hewitt D, Hewitt R, Heyderman R, Heydtmann M, Heys J, Heywood J, Hibbert M, Hickey J, Hickey N, Hickey P, Hicks A, Hicks J, Hicks SR, Higbee D, Higgins L, Higham A, Highcock M, Highgate J, Hikmat M, Hill A, Hill H, Hill J, Hill L, Hill P, Hill U, Hilldrith A, Hillman-Cooper C, Hilton Z, Hinch S, Hindle A, Hindmarsh A, Hine P, Hinshaw K, Hird C, Hives J, Ho B, Hoare M, Hobden D, Hobden G, Hobrok M, Hobson S, Hodge S, Hodgen L, Hodgkins H, Hodgkinson L, Hodgkinson S, Hodgson D, Hodgson H, Hodgson L, Hodgson S, Hodgkinson G, Hodson K, Hogben M, Hogg L, Hogggett L, Holborow A, Holbrook C, Holden M, Holder T, Holdhof N, Holdsworth H, Holland L, Holland M, Holland N, Hollands M, Holliday E, Holling N, Hollis L, Holloway S, Hollyer M, Holman A, Holmes A, Holmes B, Holmes M, Holmes R, Holmes R, Holroyd K, Holt C, Holt L, Holt S, Holt S, Holyome A, Home M, Home T, Homewood R, Hong K, Hooper C, Hope S, Hope S, Hopkins B, Horby PW, Horler S, Hormis A, Hornan D, Hornby N, Horne Z, Horsford L, Horsford M, Horsford M, Horsham V, Horsley A, Horsley A, Horsley E, Horton S, Hosea J, Hoskins T, Hossain MS, Hossain R, Hough M, Hough S, Houghton C, Houghton K, Houlihan R, Houston H, Hove T, Hovvels R, How L, Howanec L, Howard L, Howard L, Howard L, Howard S, Howard S, Howard-Griffin R, Howe S, Howells M, Howie L, Howlett K, Hrycaiczuk J, Htoon NZ, Htwe S, Hu Y, Huah COH, Huckle A, Huda S, Hudak A, Hudig L, Hudson H, Hudson O, Hufton A, Hughes A, Hughes E, Hughes G, Hughes H, Hughes L, Hughes R, Hughes R, Hughes S, Hughes S, Hughes V, Hughes W, Huhn L, Hui C, Hulbert R, Hull D, Hull G, Hull R, Hulme A, Hulme P, Hulse W, Hulston G, Hum R, Hume M, Humphrey C, Humphreys I, Humphries A, Humphries J, Hunt F, Hunt K, Hunt L, Hunt S, Hunter A, Hunter K, Hunter N, Huntington G, Hurditch E, Hurley C, Hurley K, Husain MA, Husaini SY, Huson C, Hussain A, Hussain I, Hussain I,

Hussain M, Hussain M, Hussain R, Hussain S, Hussain S, Hussain S, Hussain Y, Hussam El-Din M, Hussey R, Hutchinson C, Hutchinson D, Hutchinson E, Hutchinson J, Hutsby C, Hutton P, Hydes D, Hyde-Wyatt J, Hynes N, Hyslop M, Ibraheim M, Ibrahim A, Ibrahim A, Ibrahim A, Ibrahim M, Ibrahim W, Idowu AI, Idrees M, Iftikhar H, Iftikhar M, Igwe C, Ijaz M, Ikomi A, Iles C, Iliodromiti S, Ilsley M, Ilves L, Imam-Gutierrez L, Imray C, Intiaz H, Ingham J, Ingham J, Ingham R, Ingle T, Inglis J, Ingram A, Ingram L, Inns P, Inweregbu K, Ionescu AA, Ionita A, Iordanov IP, Ipe A, Iqbal M, Iqbal M, Iqbal Sait F, Ireland J, Irons R, Irshad M, Irshad MS, Irvine J, Irvine V, Irving R, Ishak M, Isherwood OC User E, Islam A, Islim A, Ismail A, Ismail O, Ison C, Israa M, Isralls S, Ivan M, Ivenso C, Ivy A, Iwanikiw S, Ixer K, Iyer M, Iyer M, Jack C, Jackson A, Jackson B, Jackson B, Jackson E, Jackson H, Jackson H, Jackson J, Jackson L, Jackson M, Jackson N, Jackson S, Jacob P, Jacob R, Jacques N, Jafar A, Jafferji D, Jaffery A, Jagadish C, Jagannathan V, Jagpal M, Jaime FR, Jain N, Jain S, Jain S, Jaiswal S, Jajbhay D, Jaki T, Jallow B, Jaly Y, Jamal S, Jamal Z, Jameel Y, James A, James C, James K, James L, James L, James M, James N, James O, James R, James R, James T, Jameson J, Jamison A, Jane P, Janmohamed A, Jansz S, Japp D, Jardim V, Jardine C, Jarnell E, Jarvie E, Jarvis C, Jarvis R, Jastrzebska P, Javed H, Jawad M, Jawaheer L, Jayachandran A, Jayachandran D, Jayakumar A, Jayaram D, Jayaram R, Jayasekera G, Jayatilleke T, Jayebalan A, Jeddi S, Jeebun V, Jeelani MS, Jeffery K, Jeffrey H, Jeffrey J, Jeffreys N, Jeffs B, Jegede D, Jemima T, Jenkin I, Jenkins A, Jenkins C, Jenkins D, Jenkins E, Jenkins S, Jenkins S, Jenkins S, Jennings J, Jennings L, Jennings V, Jerome E, Jerry D, Jessup-Dunton E, Jesus Silva JA, Jetha C, Jethwa K, Jeyachandran J, Jhanji S, Jian K, Jiao Z, Jimenez L, Jimenez Gil A, Jith J, Joefield T, Johal N, Johannessen K, Johari A, John A, John A, John N, Johns E, Johns M, Johnson A, Johnson D, Johnson E, Johnson G, Johnson K, Johnson K, Johnson L, Johnson M, Johnson N, Johnson O, Johnson T, Johnston C, Johnston J, Johnston L, Johnston S, Johnston V, Johnstone D, Johnstone E, Johnstone J, Joishy M, Jones A, Jones A, Jones A, Jones B, Jones B, Jones C, Jones C, Jones C, Jones CE, Jones D, Jones E, Jones G, Jones G, Jones J, Jones J, Jones J, Jones J, Jones J, Jones KE, Jones L, Jones LM, Jones L, Jones M, Jones N, Jones P, Jones RE, Jones R, Jones S, Jones S, Jones S, Jones S, Jones T, Jones T, Jones T, Jonnalagadda R, Jordache R, Jose S, Joseph A, Joseph R, Joseph S, Joshi D, Joshi M, Joshi P, Josiah B, Joyce T, Ju Wen Kwek A, Jude E, Judge P, Juhl J, Jujjavarapu S, Juniper M, Juszcak E, Jyothish D, Kabiru Dawa K, Kacar M, Kadam N, Kahari R, Kakoullis G, Kala Bhushan A, Kalayi RJK, Kaliannan Periyasami R, Kallistrou E, Kalsoom S, Kam E, Kamara J, Kamara M, Kamath A, Kamath P, Kamath R, Kamekar SA, Kametas N, Kamfose M, Kane L, Kankam O, Kannan T, Kant A, Kapil V, Kapoor R, Kapoor S, Kar S, Kara J, Kark R, Karunaratne N, Kasianczuk N, Kasipandian V, Kassam R, Kathirgamachelvam J, Katsande V, Kaul K, Kaur D, Kaur D, Kaur J, Kaur J, Kausar Z, Kawser MA, Kay A, Kay S, Kayappurathu JN, Kaye C, Kazeem A, Kazi N, Kearns R,

Kearsley N, Keating J, Keating J, Keating L, Keddie-Gray E, Keenan N, Kefas J, Kegg S, Keith L, Keke U, Kellett J, Kelly A, Kelly D, Kelly D, Kelly D, Kelly E, Kelly L, Kelly M, Kelly M, Kelly R, Kelly S, Kelly S, Kelly S, Kelly-Baxter M, Keltos M, Kemp T, Kemsley K, Kendall-Smith A, Kennard S, Kennedy A, Kennedy J, Kennedy-Hay S, Kenny J, Kent M, Keogan L, Keough A, Kerr A, Kerrison C, Kerry A, Kershaw S, Kerslake H, Kerslake I, Kerss H, Keshet-Price J, Keyte G, Khadar A, Khalid A, Khalid MU, Khalid S, Khalil A, Khalil A, Khalil S, Khan A, Khan A, Khan AI, Khan A, Khan A, Khan A, Khan B, Khan C, Khan F, Khan K, Khan MA, Khan M, Khan M, Khan M, Khan N, Khan O, Khan R, Khan S, Khan S, Khan S, Khan T, Khan W, Khatana UF, Khatri J, Khatri J, Khatun H, Khatun T, Kheia M, Khera J, Khin HHE, Khoja N, Khokhar K, Khurana C, Kibutu F, damian A, Kidd M, Kidney J, Kidney S, Kieffer W, Kilbane J, Kilby C, Killen E, Kilroy S, Kim B, Kim JW, Kimber S, King A, King B, King J, King K, King R, King S, King V, King-Oakley E, Kingsmore L, Kinney F, Kiran S, Kirk J, Kirk J, Kirkby A, Kirkham E, Kirkman G, Kirwan U, Kislingbury K, Kitching T, Kitto L, Kittridge L, Klaczek S, Kleemann F, Kmachia S, Knapp C, Knibbs L, Knight A, Knight F, Knight M, Knight S, Knight S, Knight T, Knights E, Knights J, Knolle M, Knott C, Knowles C, Knowles K, Knowles K, Knowles L, Knox E, Knox L, Koch O, Kodituwakku R, Koduri G, Koirata A, Kolakaluri E, Kolodziej M, Kolokouri E, Kon S, Konar N, Kononen M, Konstantinidis A, Koo HF, Koopmans I, Kopyj E, Korcierz L, Korolewicz J, Koshy G, Kosmidis C, Kotecha J, Kothandaraman E, Kouranloo K, Kousar R, Kousteni M, Kovac M, Kozak Eskenazia A, Krasauskas K, Krishnamurthy R, Krishnamurthy V, Krishnan M, Krishnan H, Krizak S, Krupej S, Kubisz-Pudelko A, Kudsk-Iversen S, Kudzinskas A, Kukadiya C, Kulkarni N, Kumar A, Kumar M, Kumar R, Kumar R, Kumar R, Kumar R, Kumar R, Kumar S, Kumar S, Kumdu A, Kunst H, Kurani A, Kurdy M, Kurian R, Kurmar S, Kuronen-Stewart C, Kusangaya RS, Kushakovskiy V, Kuunal M, Kuverji A, Kyei-Mensah A, Kyere-Diabour T, Kyi M, Kyi NM, Kyle L, Kyriaki KT, Labao J, Lacey L, Lack N, Laddow E, Lafferty H, Laha S, Lahane S, Lai C, Lai J, Laing R, Laing-Faiers I, Laity E, Lakeman N, Laloo D, Laloo F, Lam A, Lamb F, Lamb L, Lamb T, Lambert P, Lameirinhas C, Lami MKG, Lamont H, Lamparski M, Lamrani D, Lanaghan C, Lancona-Malcolm I, Lancut J, Landers G, Landray MJ, Lane M, Lane N, Lang A, Lang S, Langer D, Langley M, Langoya C, Langthorne E, Large T, Last A, Latham S, Latham-Mollart J, Latheef A, Latt N, Lattimore C, Lau D, Lau E, Laurenson M, Law H, Law J, Law J, Law P, Law R, Lawrence E, Lawrence N, Lawrie R, Lawson J, Lawson L, Lay M, Laycock C, Layug R, Lazo M, Le V, Lea A, Lea W, Leadbitter I, Leahy T, Lean R, Leandro L, Leaning D, Leason S, Lee E, Lee H, Lee I, Lee J, Lee S, Lee SH, Lee S, Lee S, Lee T, Lee X, Lees D, Lees J, Legge H, Leggett J, Leigh-Ellis K, Leighton K, Leitch N, Lekoudis E, Lemessy P, Lemoine N, Leng K, Lennon K, Lennon L, Leonard K, Leong W, Leopold N, Lepiarczyk O, Leslie I, Lester E, Leung J, Levell E, Levett C, Lewin A, Lewin M, Lewis A, Lewis D, Lewis D, Lewis G, Lewis J, Lewis J, Lewis K, Lewis K, Lewis L, Lewis M, Lewis R, Lewis

R, Lewis-Clarke C, Lewiston K, Lewszuk A, Lewthwaite P, Ley S, Liao A, Licence V, Lieberman D, Liebeschuetz S, Lightfoot N, Lillie P, Lim B, Lim C, Lim ET, Lim I, Lim T, Lim WS, Lim W, Limb J, Limbu U, Linares C, Linden D, Lindergard G, Lindley K, Lindsay C, Lindsay E, Lindsay M, Lindsay-Clarke H, Ling M, Lingam C, Linkson L, Linney M, Linsell L, Lippold C, Lipscomb G, Lipscomb K, Lipskis L, Lisboa A, Lister E, Little J, Little S, Liu X, Llanera DK, Llewellyn R, Llewelyn M, Lloyd A, Lloyd A, Lloyd O, Lloyd R, Lo S, Loader D, Lock L, Lock S, Locke A, Locke J, Locke T, Lockett T, Lodge J, Lodge T, Lofthouse M, Loftus H, Logan M, Logue C, Loh SY, Lokanathan S, Lomme K, London E, Long G, Long N, Longhurst B, Longshaw M, Lonnen J, Lonsdale C, Looby L, Loosley R, Lopez P, Lopez P, Lord R, Lorenzen C, Lorimer C, Loro F, Lorusso R, Loveless R, Lovell M, Loverdou A, Low A, Low JM, Lowe A, Lowe C, Lowe C, Lowe E, Lowe F, Lowe M, Lowsby R, Lowthorpe V, Lubimbi G, Lubina Solomon A, Lucas G, Lucas J, Lucey A, Lucey O, Luck S, Luke J, Lunia A, Lunn M, Luo J, Luximon CN, Lyell B, Lyka E, Lynas A, Lynch C, Lynch D, Lynch D, Lynch S, Lyon H, Maamari RG, Mabb H, Mabelin L, Macaro J, Macconail K, Macdonald C, MacDonald S, Macfadyen C, Macfarlane JG, Macfarlane J, Macfarlane L, MacInnes L, MacIntyre I, MacIntyre J, Mack K, Mackay C, Mackay E, Mackay L, Mackenzie A, Mackenzie M, Mackenzie Ross R, Mackey A, Mackie F, Mackie R, Mackinlay C, Mackintosh C, Mackintosh K, MacLeod MJ, Macmahon M, MacNair A, Macphee C, Macpherson I, Macrae C, MacRaild A, Madden A, Madden M, Madeja N, Madgwick K, Madhivathanan P, Madhusudhana M, Madu A, Madziva L, Mafham M, Magee N, Magezi F, Maghsoodi N, Magier C, Magriplis M, Mahabir N, Mahadevan-Bava S, Maharajh A, Mahaveer A, Mahay B, Mahay K, Mahdi H, Mahendiran T, Mahendran S, Maher S, Maheswaran A, Maheswaran S, Maheswaran T, Mahjoob-Afag P, Mahmood A, Mahmood F, Mahmood W, Mahmood Z, Mahmoud H, Mahony E, Mair L, Majekdunmi T, Majid K, Major R, Majumdar J, Majumder MKH, Makin S, Malanca M, Malcolm H, Malein F, Malhan N, Malik A, Malik G, Maljk M, Mallett P, Mallinder P, Mallison G, Mallon L, Malone E, Maloney G, Malundas E, Mamma M, Man I, Man K, Mancinelli R, Mancuso-Marcello M, Manders T, Manderson L, Mandeville J, Manhas R, Maniero C, Manikonda R, Mann B, Manning J, Mansi K, Manso K, Mansour D, Mapfunde IT, Mappa P, Maraj H, Marchand C, Marcus N, Marecka M, Margabanthu G, Margalef J, Margarit L, Margaritopoulos G, Margaron M, Maria del Rocio FM, Maria Pfyl T, Mariano V, Maria-Osborn H, Marica A, Markham G, Marks M, Marks P, Marouzet E, Marriott A, Marriott C, Marriott N, Marsden K, Marsden P, Marsden S, Marsden T, Marsh R, Marshall A, Marshall A, Marshall G, Marshall H, Marshall J, Marshall J, Marshall N, Marshall R, Marshall J, Marston S, Martin E, Martin H, Martin H, Martin J, Martin K, Martin K, Martin L, Martin M, Martin N, Martin T, Martin W, Martindale T, Martineau M, Martinez L, Martinez Garrido JC, Martin-Lazaro J, Maruthamuthu VK, Maryan G, Mary-Genetu R, Maryosh S, Masani V, Maseda D, Mashate

S, Mashhoudi Y, Mashta A, Masih I, Masih S, Maskell N, Maskell N, Maskell P, Masoli M, Mason R, Mason R, Mason R, Mason C, Masood M, Masood MT, Masood S, Masood SSME, Masud A, Matapure L, Matei C, Matewe R, Matharu M, Mathen S, Mather A, Mather N, Mathers J, Matheson J, Mathew A, Mathew A, Mathew M, Mathew V, Mathews C, Mathews J, Mathias K, Matila D, Matimba-Mupaya W, Matin N, Matisa E, Matonhodze M, Matovu E, Mattappillil J, Matthews AJ, Matthews H, Matthews H, Matthias G, Maxton F, Maxwell A, Maxwell V, May J, May J, May P, Mayanagao I, Maycock M, Mayers G, Mayor S, Mazen I, Mazzella A, Mburu N, McAleese E, McAleese H, McAlinden P, McAlpine A, McAlpine G, McAndrew J, McAuley H, McAuliffe S, McBrearty C, McBride E, McBuigan M, McBurney J, McCabe L, McCairn A, McCammon J, McCammon N, McCann C, McCarrick A, McCarron B, McCarthy E, McCarthy M, McCarthy N, McCaughey S, McChlery G, McClay T, McClelland B, McClintock D, McCormack P, McCormick J, McCormick W, McCourt P, McCrae J, McCready S, McCreath G, McCreedy H, McCreery L, McCullagh IJ, McCullagh L, McCullagh M, McCullough C, McCullough K, McCullough N, McCullough S, McCurrach F, McDermott R, McDevitt K, McDill H, McDonald B, McDonald C, McDonald D, McDonald R, McDonald S, McDonald D, McDougall R, McEavey I, McEntee J, McEvoy E, McEwen R, McFadden M, McFarland D, McFarland M, McFarland R, McGarry E, McGarvey L, McGettigan C, McGettrick M, McGhee C, McGill F, McGinnity S, McGlinchey N, McGlone P, McGlynn D, McGoldrick C, McGoldrick C, McGough E, McGrath B, McGregor A, McGregor A, McGuinness C, McGuinness H, McGuire S, McHugh T, McInnes C, McInnes N, McIntyre K, McIntyre M, McKay L, McKeag CP, McKee M, McKeever J, McKenna S, McKeogh D, McKerr C, McKie AM, Mckie L, McKnight G, McLachlan H, McLaren A, McLaren B, McLarty N, McLaughlin M, McLay J, McLeish M, McLennan T, McLure S, McMahan AM, McMahan G, McMahan M, McMahan S, McManus T, McMaster M, McMaster P, McMeekin S, McMillan N, McMinn J, McMorrow L, McNally H, McNeela F, McNeil L, McNeill C, McNeill S, McNelis U, McNulty M, McNulty R, McParland C, McPhail M, McQueen A, McSkeane A, McSorland D, McTaggart G, McTaggart J, Mead J, Meadows E, Meakin O, Mearns B, Mearns C, Mears K, Mears W, Meda M, Mediana A, Medine R, Medveczky T, Meehan S, Meeks E, Megan A, Meghani N, Meghjee S, Mehra R, Meiring J, Mejri R, Melander S, Melinte AS, Mellor F, Mellor S, Mellor Z, Mellows K, Melnic V, Melville A, Melville J, Membrey H, Mencias M, Mendonca C, Mentzer A, Menzies D, Mephram S, Mercer O, Mercer P, Merchant A, Merchant F, Mercioniu M, Meredith M, Merida Morillas M, Merrick B, Merritt J, Merritt S, Merwaha E, Message S, Metcalf-Cuenca G, Metcalfe B, Metcalfe K, Metherell S, Metyrka A, Mew L, Meyrick S, Mguni N, Miah A, Miah J, Miah N, Mic G, Micallef D, Michael A, Michael A, Michael S, Michael V, Michalak N, Michalca-Mason L, Middle J, Middleton H, Middleton JT, Middleton M, Middleton S, Mieres S, Mihalca-Mason L,

Mikolasch T, Milgate S, Millar C, Millar J, Miller D, Miller J, Miller L, Miller R, Miller-Biot N, Miller-Fik A, Millett L, Milligan H, Milligan I, Milliken C, Millington K, Millington S, Mills H, Mills J, Millward H, Miln R, Milne A, Milne C, Milne L, Milner J, Min Z, Mindel S, Minnis C, Minnis P, Minton J, Miranda F, Mires L, Mirza T, Misbahuddin A, Mishra A, Mishra B, Mishra E, Mishra R, Misra S, Mistry D, Mistry H, Mital D, Mitchard S, Mitchell A, Mitchell B, Mitchell P, Mitchell S, Mitchelmore P, Mitra A, Mitra A, Mitra S, Mizzi C, Moakes E, Moatt E, Modgil G, Mohamed A, Mohamed A, Mohamed O, Mohammad W, Mohammed A, Mohammed O, Mohammed YNS, Mohamud BA, Mohan M, Moharram A, Mok J, Moller-Christensen C, Mollet M, Molloholli M, Molloy A, Molloy L, Molyneux A, Momoniati T, Monaghan H, Monaghan K, Mongolu S, Monsell K, Montasser M, Montgomery A, Montgomery H, Moodley P, Moody M, Moody N, Moon A, Moon J, Moon JH, Moon M, Moonan M, Moondi P, Moore A, Moore C, Moore D, Moore F, Moore J, Moore L, Moore S, Moore S, Moores R, Morab E, Morales J, Moramorell N, Moran L, Moray G, Moreno-Cuesta J, Morgan A, Morgan C, Morgan C, Morgan L, Morgan L, Morgan M, Morgan P, Morgan-Jones K, Morgan-Smith E, Morley A, Morley T, Morley W, Morris A, Morris D, Morris F, Morris H, Morris J, Morris K, Morris L, Morris L, Morris MA, Morris N, Morris P, Morris S, Morris S, Morrison D, Morrison M, Morrissey M, Morrow A, Morselli F, Mortem G, Morton C, Morton G, Morzaria P, Moss A, Moss C, Moss S, Moss S, Motherwell N, Moulard J, Moulds C, Moulton H, Mousley E, Moxham K, Moya B, Moyo Q, Mshengu E, Mtuwa S, Muazzam A, Muazzam IA, Muchenje N, Mudawi D, Muddegowda G, Mugal I, Mughal A, Muglu J, Muhammad J, Muir A, Muir C, Muir M, Mukherjee D, Mukhtar SAA, Mukimbiri D, Mulgrew P, Mulhearn B, Mulla A, Mullan D, Mullasseril Kutten D, Mullen N, Mullett R, Mulligan S, Mumelj L, Mumford A, Munavar M, Munby H, Munro AM, Munt S, Mupudzi M, Murad A, Muraina OH, Muralidhara K, Murdoch D, Murdoch M, Murira J, Murphy A, Murphy C, Murphy G, Murphy P, Murphy S, Murphy S, Murray C, Murray D, Murray E, Murray K, Murray K, Murray L, Murray T, Murtagh E, Murthy M, Murton C, Murton R, Muru N, Musanhu R, Mushabe M, Mushtaq O, Mustafa AMM, Mustafa E, Mustafa M, Mustapha I, Mustufvi Z, Mutch C, Mutema E, Muthukrishnan B, Mutton S, Muzengi N, Mwadeyi M, Mwale B, Mwaura E, Myagerimath R, Myers A, Myers S, Myint KS, Myint Y, Myslivecek L, Nabakka H, Nadar E, Nadeem I, Nadheem M, Naeem A, Naeem H, Naeem S, Nafees S, Nafei M, Nagarajan T, Nagra I, Nagra D, Naguib M, Naguleswaran K, Nagumantry KS, Naicker K, Naidoo S, Naik G, Naik R, Naik S, Nair DS, Nair R, Nair T, Naisbitt J, Naismith K, Nallapareddy S, Nallapeta S, Nallasivan A, Nanda U, Nandani A, Naqvi AR, Naqvi A, Naqvi S, Nasa S, Nash D, Nasheed N, Nasimudeen A, Nasir U, Nassari M, Nasser T, Natarajan A, Natarajan G, Natarajan N, Natarajan N, Natarajan R, Nathaniel N, Nathvani M, Nathwani P, Nava G, Navaneetham N, Navaratnam J, Navarra H, Naveed S,

Navin J, Nawaz K, Nawaz S, Nawaz S, Nayar B, Naylor S, Nayyar M, Naz F, Naz M, Nazari B, Nazir S, Ncomanzi D, Ndefo O, Neal A, Neary E, Negmeldin M, Neill P, Neils HE, Nejad A, Nel L, Nelson M, Nelson R, Nelson S, Nemanie R, Nepal S, Nethercott D, Netherton K, Nettleton K, Newby A, Newby A, Newby D, Newcombe T, Newman C, Newman D, Newman J, Newman O, Newman T, Newman T, Newport R, Newson C, Newton M, Ng AYKC, Ng KW, Ng M, Ng S, Ng WJ, Ngan T, Ngui GC, Ngumo A, Nic Fhogartaigh C, Nicholas N, Nicholas P, Nicholas R, Nicholls D, Nicholls L, Nicholson A, Nicholson A, Nicholson A, Nickson I, Nicol E, Nicol E, Nicol R, Nicola P, Nicoll A, Nikolaos P, Nikonovich G, Nilsson A, Nimako K, Nimako L, Nimmo C, Ninan P, Nirmalan M, Nisar M, Nisbett T, Nisha James A, Nishat S, Nishiyama T, Nix S, Nixon J, Nixon M, Nizam Ud Din K, Nizami M, Noba L, Noble H, Noe H, Nolan J, Noor Z, Noori Z, Norman L, Norman R, Norris K, Norris L, Nortcliffe SA, North F, North J, North T, Northfield J, Northover S, Nortje J, Norton D, Norton R, Notman H, Nourein K, Novak T, Noyon A, Nubi A, Nugdallah M, Nugent AM, Nugent J, Nundlall K, Nunn K, Nunn M, Nunnick J, Nupa Y, Nurgat Z, Nyamugunduru G, Nyirenda M, Nyland K, O Shea D, O'Brien S, O'Donnell R, O'Hara C, O'Reilly K, Oakley C, Obale B, Oboh C, O'Brien C, O'Brien J, O'Brien K, O'Brien L, O'Brien M, O'Brien N, O'Brien R, O'Brien T, O'Bryan E, Obukofe R, O'Callaghan C, O'Connell L, O'Connor T, O'Connor C, O'Connor G, Odam M, Oddie S, Oddy S, Odedina Y, Odedra K, Odelberg SW, Odell N, Oderinde O, Odone J, O'Donovan C, O'Farrell S, Offord P, Ogbara T, Ogilvie C, O'Gorman C, Ogunkeye O, Ohia U, Ohja S, Ojo O, O'Kane M, Okeke T, OKell E, Okines A, Okpala I, Okpo E, Okubanjo M, Olaiya R, Old T, Oldham J, Oleszkiewicz G, Oliver A, Oliver C, Oliver J, Oliver M, Oliver Z, Olokoto NO, Olonipile F, Olufuwa O, Olukoya O, Oluwole-Ojo A, O'Malley L, Omar M, Omar Z, Omer N, O'Neill C, O'Neill L, Ong CS, Onyeagor C, Ooi HC, Oomatia A, Opena M, Oram R, Ord C, Ord J, Orekoya L, O'Riordan D, O'Riordan S, Orme A, Orme H, Orr C, Orr S, Orton C, Osadcow A, Osagie R, Osanlou R, Osborne L, Osborne N, Osborne R, Osborne W, Osborne W, Osbourne C, Osei-Bobie J, O'Shea M, Osman J, Osman W, Osman B, Osoata G, Ostermann M, O'Sullivan E, O'Sullivan S, Otey N, Otite OK, O'Toole M, Owen R, Owen S, Owens E, Owoseni Y, Owston M, Oxlade R, Ozdes F, Pack J, Packham S, Paczko P, Padden G, Padmakumar A, Page I, Page V, Paget J, Pagett K, Paisley L, Pajak S, Pakozdi A, Pal S, Pal S, Palacios A, Palagiri Sai VB, Palaniappan V, Palanivelu P, Palfreeman A, Palit D, Palmer A, Palmer L, Pamphlett I, Pandey A, Pandian N, Pandya K, Pandya T, Panes A, Pang YW, Pannell L, Pannu K, Panthakalam S, Pantin CT, Pao N, Papaconstantinou H, Papineni P, Paques K, Paradowski K, Parambil V, Paranamana S, Parashar S, Parberry I, Parekh A, Parekh D, Parfitt L, Parfrey H, Parikh O, Parish G, Park J, Parker A, Parker B, Parker E, Parker F, Parker J, Parker J, Parker L, Parker L, Parker S, Parker S, Parkin K, Parkinson A, Parkinson V, Parmar C, Parmar V, Parris V, Parry HC, Parslow-Williams S, Parsonage M, Parsons P, Parsons S, Partridge R,

Parvin K, Passby L, Pastrana J, Patal M, Patch S, Patel A, Patel A, Patel A, Patel D, Patel D, Patel H, Patel J, Patel K, Patel K, Patel K, Patel K, Patel M, Patel M, Patel M, Patel N, Patel N, Patel P, Patel R, Patel S, Patel S, Patel T, Patel V, Pathak S, Pathan N, Patience A, Patience D, Patrick A, Patrick G, Patrick J, Patten S, Pattenden B, Patterson C, Patterson L, Patterson M, Patterson R, Patterson R, Pauls L, Paulus S, Pavey A, Pavord S, Payne B, Payne D, Payne E, Payne R, Payne T, Peacock L, Peacock L, Peacock S, Peake H, Pearse R, Pearson A, Pearson D, Pearson H, Pearson K, Pearson K, Pearson SA, Pearson S, Peasley A, Peddie H, Peek R, Pegg C, Peglar S, Peirce BH, Pelham C, Pemberton A, Penacerrada M, Pender A, Pendlebury C, Pendlebury J, Penfold R, Penman C, Penman J, Penman R, Penner J, Penney K, Penny A, Penny J, Pepperell J, Peregrine H, Pereira A, Pereira A, Pereira R, Pereira Dias Alves C, Perez E, Perez J, Perinpanathan T, Periyasamy L, Perkins F, Perritt E, Perry A, Perry E, Perry M, Perry T, Perumpral TM, Pessoa-Amorim G, Petch R, Peter L, Peters C, Peters M, Peters S, Peters T, Petersen R, Peterson A, Peto L, Petras I, Petrou I, Petrova B, Petrova M, Pfeffer P, Phanish M, Phelan P, Philbey C, Philbin J, Phillips A, Phillips D, Phillips K, Phillips R, Phipps M, Phongsathorn V, Phull M, Phulpoto MM, Pi MTT, Pick S, Pickard J, Pickering C, Pickering G, Pickett T, Pickles J, Pickwell-Smith B, Pieniazek N, Piercy C, Pieris A, Pilgrim S, Pillai PA, Pilsworth Z, Pinches H, Pinches S, Pine K, Pinjala MT, Pintus S, Piper G, Pirani T, Pittman M, Pitts S, Plaattjes N, Plant A, Platt N, Pleass R, Plummer L, Plumtre C, Pobjoy J, Pogreban T, Poku S, Pollard R, Pollock L, Pollock L, Poluyi O, Polwarth G, Pomery F, Ponnusamy P, Ponnusamy S, Ponnuswamy A, Ponte Bettencourt dos Reis I, Pooboni S, Poole A, Poole C, Poole L, Poole L, Poole M, Poon S, Poonian T, Porter D, Porter J, Porter L, Porter R, Postlethwaite K, Pothina N, Potla P, Potoczna D, Pott J, Potter A, Potter J, Potter S, Potter T, Potton E, Potts JB, Potts J, Potts K, Poultney K, Poultney U, Poustie V, Powell J, Powell J, Power D, Power N, Poxon J, Poyner R, Pradhan V, Prady H, Prasad A, Prasad K, Prasanth Raj F, Prasath S, Pratley A, Pratt S, Preiss D, Prendergast C, Prentice L, Prentice P, Prescott V, Presland L, Prest C, Preston S, Pretorius M, Prevatt N, Prew S, Price A, Price C, Price C, Price D, Price E, Price N, Price V, Priest A, Priestley K, Prieto J, Primrose L, Prince C, Prince J, Prince L, Pringle S, Pristopan V, Pritchard K, Pritchard L, Pritchard R, Pritchard S, Priyash V, Procter A, Procter C, Proudfoot R, Prudon B, Pryor D, Pudi S, Pugh J, Pugh L, Pugh MT, Pugh N, Pugh R, Puisa V, Punia K, Punnilath Abdulsamad S, Purandare L, Purdue C, Purewal B, Pursell M, Pursord G, Purvis S, Puxty K, Puyrigaud Z, Pynn M, Qadeer T, Qayum M, Quah C, Quaid S, Quail N, Quamina C, Quayle A, Quek E, Quenby S, Qui X, Quick V, Quigley J, Quijano-Campos JC, Quinn A, Quinn T, Quratulain Q, Qureshi D, Qureshi E, Qureshi H, Qureshi K, Qureshi N, Qurratulain Q, Qutab S, Rabbani MS, Rabinowicz S, Raceala M, Rachman R, Rad L, Radford J, Radford L, Radhakrishnan J, Rafique C, Rafique J, Rafique M, Ragatha R, Raghunathan A, Raguro A, Raha SD,

Rahama S, Rahilly K, Rahim F, Rahimi AH, Rahimi HR, Rahman M, Rahman SU, Raisova L, Raj A, Rajagopalan P, Rajaiah N, Rajasekaran A, Rajasri A, Rajeswaran T, Rajeswary J, Rajkanna J, Rajmohan G, Rallan R, Ralston K, Ralston M, Ram M, Ramabhadran B, Ramali F, Ramali M, Ramanan A, Ramanna S, Ramasamy M, Ramirez J, Ramirez M, Ramnarain G, Ramos L, Ramraj S, Ramshaw A, Rana A, Rana GF, Rana R, Rand A, Rand J, Randheva H, Ranga P, Rangar M, Rangarajan H, Ranjan S, Ranka P, Rankhelawon R, Rao A, Rao S, Rao S, Rao D, Rasarathnam A, Rasheed AA, Rashid K, Ratcliff S, Ratcliffe S, Ratcliffe S, Rath S, Rather MI, Rathore S, Ratnakumar A, Ratoff J, Rattehalli D, Raw J, Rawlins H, Ray G, Raymond-White A, Raynard D, Rayner N, Raynsford A, Razvi S, Razvi Z, Read K, Read S, Reddy A, Reddy A, Reddy H, Reddy R, Redfern-Walsh A, Redome J, Reed A, Reed J, Rees A, Rees J, Rees M, Rees S, Rees S, Rees T, Regan F, Regan K, Regan S, Rege K, Rehan A, Rehman A, Rehman S, Rehman Z, Reid A, Reid A, Reid J, Reid J, Reid S, Reilly M, Reilly R, Reith C, Remegoso A, Rengan D, Renshaw S, Renu Vattekkat R, Reschreiter H, Revels M, Rewitzky G, Reynard C, Reynish D, Reynolds P, Reynolds P, Rhodes J, Riaz N, Rice E, Rice M, Rich M, Richards A, Richards L, Richards P, Richards S, Richardson C, Richardson J, Richardson N, Richardson N, Riches J, Riches K, Richmond L, Richmond R, Ricketts W, Rickman H, Riddell A, Ridha M, Ridley C, Ridley P, Rieck G, Rigby L, Riley H, Riley M, Riley P, Rimba ZVP, Rimmer D, Rintoul R, Riordan A, Ripley D, Rippon N, Rishton C, Riste M, Ritchie D, Ritchie J, Ritchings A, Rivera Ortega P, Rivers V, Rizvi B, Rizvi SA, Rizvi SHM, Robb J, Roberts I, Roberts J, Roberts J, Roberts K, Roberts M, Roberts N, Roberts P, Roberts R, Robertson C, Robertson J, Robertson J, Robertson N, Robertson S, Robin N, Robinson C, Robinson E, Robinson G, Robinson S, Robinson J, Robinson K, Robinson M, Robinson R, Robinson S, Robson S, Roche L, Roche S, Rodden N, Roddick A, Roddy J, Roderick M, Rodger A, Rodger F, Rodger M, Rodgers A, Rodgers D, Rodgers N, Rodgers P, Rodriguez-Belmonte R, Roe N, Roehr C, Rogers G, Rogers J, Rogers J, Rogers JR, Rogers L, Rogers L, Rogers L, Rogers M, Rogers P, Rogers S, Rogers T, Rogers P, Rokadiya S, Rollins L, Rollo J, Rolls C, Rook C, Rook R, Rooney K, Rooney L, Rosaroso LP, Rose A, Rose A, Rose S, Rose Z, Rosier J, Ross J, Rosedale J, Ross-Parker A, Rothman A, Rothwell J, Roughley L, Rowan K, Rowan N, Rowan S, Rowe A, Rowe-Leete L, Rowlands B, Rowley M, Roy A, Roy S, Roynon-Reed A, Rozewicz S, Rudenko A, Rudrakumar S, Rudran B, Ruff S, Rughani P, Rundell S, Rushmer J, Rusk D, Russell P, Russell R, Russo C, Rutgers M, Ryan A, Ryan B, Ryan L, Ryan M, Ryan P, Ryan P, Ryan-Wakeling D, Saad M, Sabale J, Sabaretnam S, Sadiq N, Sadler E, Saffy A, Sage B, Sagoo H, Sagrir S, Saha R, Saha S, Sahdev N, Sahedra S, Sahota J, Said N, Sakthi S, Sakuri H, Saladi M, Salam A, Salberg A, Salciute E, Saleeb G, Saleh M, Salih H, Salih L, Salisbury S, Saliu S, Salman R, Salmon J, Salutous D, Sam M, Sam S, Samakomva T, Samlal R, Sammons E, Sammut D, Sammut M, Sammut Z, Sampath S, Sampson C, Sampson J, Samson A, Samson A, Samuel J, Samuel M,

Samuel R, Samuel TDL, Samuel Y, Samuels E, Samuels T, Samways J, Samyraj M, Sana I, Sanchez V, Sanchez Gonzalez A, Sanda-Gomez A, Sandajam P, Sandercock P, Sanderson A, Sanderson T, Sandhu K, Sandhu L, Sandow S, Sandrey V, Sands S, Sangombe M, Sanju M, Santos F, Santosh R, Sanyal J, Sanz-Cepero AF, Saralaya D, Saraswatula A, Sarella J, Sarfatti A, Sargent R, Sari B, Sarkar K, Sarkar R, Sarma S, Sarwar Z, Sass T, Sathe S, Sathianandan S, Sathyanarayanan A, Sathyanarayanan LSJP, Sathyapalan T, Satodia P, Saulite V, Saunders A, Saunders R, Saunders S, Saunderson A, Savill H, Savlani K, Saxena G, Saxton M, Sayan A, Scaletta D, Scanlon D, Scanlon J, Scarratt L, Scattergood S, Schadenberg A, Schneblen W, Schofield R, Schofield S, Scholes D, Scholes K, Schoolmeesters A, Schumacher N, Schunke N, Schuster Bruce M, Schwarz K, Scobie A, Scorer T, Scott A, Scott A, Scott A, Scott C, Scott C, Scott E, Scott G, Scott K, Scott L, Scott M, Scott M, Scott S, Scott T, Scourfield S, Scrase W, Scullion A, Scullion T, Seager E, Seagrave C, Seals D, Seaman R, Sear E, Seaton I, Seckington A, Sedano J, Seddon D, Seddon G, Seelarbokus MA, Sefton C, Segovia M, Seidu F, Sekadde G, Selby F, Selby G, Sellar C, Sellers K, Selley J, Sellick V, Selvadurai G, Selvarajah B, Selvaskandan H, Selvendran SS, Semple G, Sen N, Sen S, Sengupta A, Sengupta N, Senra S, Senya H, Setty N, Seward A, Sewdin T, Seymour J, Shabbir H, Shackley F, Shafi T, Shah A, Shah A, Shah A, Shah B, Shah M, Shah N, Shah P, Shah P, Shah Q, Shah SH, Shah S, Shah S, Shah S, Shah W, Shahad S, Shahi S, Shahnazari S, Shahzeb M, Shaibu A, Shaida Z, Shaikh AY, Shaikh M, Shail R, Shaji M, Shakeel M, Shalan K, Shamim N, Shams K, Shanahan A, Shanahan T, Sharaf H, Sharafat M, Sharif A, Sharma A, Sharma A, Sharma A, Sharma B, Sharma M, Sharma O, Sharma P, Sharma R, Sharma S, Sharma S, Sharma S, Sharma S, Sharp A, Sharp C, Sharp G, Sharratt P, Sharratt P, Sharrocks K, Sharrod E, Shaw C, Shaw D, Shaw D, Shaw D, Shaw J, Shaw J, Shaw L, Shaw TG, Shawcross A, Shawe J, Shayler L, Shedwell S, Sheffield J, Shehata Z, Sheik A, Sheikh A, Sheikh N, Shelley B, Shelton S, Shenoy A, Shenton J, Shepherd A, Shepherd K, Shepherd L, Shepherd S, Sheppard R, Sheridan H, Sheridan R, Sherridan S, Sherris L, Sherwin S, Shibly S, Shioi C, Shirgaonkar A, Shirley K, Shonubi A, Shortman R, Shotton R, Shotton S, Shpuza E, Shrestha N, Shuker K, Shurmer J, Siame G, Siamia L, Sidaway C, Siddavaram S, Siddique N, Siddique S, Sikondari N, Silva Moniz C, Sim M, Simangan T, Simbi V, Sime R, Simmons O, Simms R, Simon M, Simon N, Simpson A, Simpson A, Simpson D, Simpson G, Simpson J, Simpson K, Simpson P, Simpson T, Simpson K, Sing C, Singh A, Singh C, Singh J, Singh J, Singh L, Singh M, Singh N, Singh P, Singh P, Singh S, Singh S, Singhal P, Singizi B, Sinha M, Sinha U, Sisson G, Sithiravel S, Sivakumar K, Sivakumar S, Sivakumran D, Sivanadarajah S, Sivasothy PR, Sivers R, Skehan N, Skelly R, Skelton O, Skene I, Skill M, Skinner D, Skinner T, Skinner V, Skorko A, Skorupinska I, Skorupinska M, Slack A, Slack K, Slade H, Slade M, Slater L, Slawson N, Sloan A, Sloan B, Sloan D, Sloane G, Small B, Small E, Small S, Smallshaw KD,

Smallwood A, Smit C, Smith A, Smith A, Smith A, Smith A, Smith A, Smith A, Smith C, Smith C, Smith C, Smith C, Smith D, Smith E, Smith H, Smith H, Smith H, Smith J, Smith J, Smith K, Smith K, Smith K, Smith K, Smith L, Smith L, Smith L, Smith L, Smith M, Smith M, Smith O, Smith R, Smith R, Smith R, Smith S, Smith S, Smith S, Smith S, Smith S, Smith S, Smith I, Smith J, Smolen S, Smuts S, Smyth N, Snell A, Snell D, Snell L, So B, Soan M, Sobande T, Sobrino Diaz A, Sohail B, Sohail B, Sohal H, Soiza R, Solademi O, Solanki K, Soleimani B, Solesbury A, Solly R, Solomon L, Somalanka S, Somashekar C, Sonia R, Soo SC, Soor P, Soothill G, Soren J, Sothinathan A, Sothirajah P, Soussi N, Southam D, Southern D, Southern I, Southern L, Southin SM, Southwell J, Southworth T, Sowter J, Spalding C, Spata E, Spears K, Spears M, Spence M, Spencer B, Spencer G, Spencer S, Spencer T, Spicer R, Spickett H, Spillane J, Spiller W, Spinks K, Spinks M, Spittle N, Sporer J, Spreckley K, Spriggs J, Spring O, Squires G, Squires J, Squires R, Sreenivasan R, Sri Paranthamen K, Srinivasan R, Srirajamadhuvetti A, Srirathan V, Stacpoole S, Staddon L, Staines J, Staines N, Stammers K, Stanciu R, Stanczuk G, Stanton E, Staples R, Stapley S, Staplin N, Stark A, Starr M, Staves J, Stead R, Steel C, Steele C, Steer J, Stefania V, Stefanowska P, Stemp C, Stephens A, Stephenson D, Stephenson E, Sterrenburg M, Stevens M, Stevens W, Stevenson A, Stevenson A, Stevenson L, Stevenson S, Stewart C, Stewart C, Stewart M, Stewart R, Stewart R, Stickley J, Stiller G, Stirk R, Stirrup S, Stock S, Stockdale A, Stockham L, Stockton P, Stoddard E, Stokes C, Stone B, Stone R, Stone S, Storey I, Storton K, Stourton F, Strachan A, Strait C, Stratton E, Stratton J, Straw S, Streit D, Stride E, Stringer S, Strong-Sheldrake S, Struik S, Stuart C, Stubbs A, Stubbs H, Sturdy A, Sturney S, Stuttard M, Suarez C, Subba K, Subbe CP, Subramanian M, Subramanian V, Subudhi C, Suckling R, Sudershan S, Sugden G, Sugden P, Sukla R, Suliman A, Suliman F, Sullivan I, Sultan S, Summers J, Summerton M, Sundar S, Sundhar R, Sung E, Sunni N, Suntharalingam J, Sur A, Suresh D, Suresh S, Surtees M, Susan C, Suter D, Sutherland H, Sutherland R, Sutherland R, Sutinyte D, Sutton D, Sutton J, Sutton S, Sutu M, Svensson ML, Svirpliene S, Swain A, Swaine T, Swales C, Swarbrick N, Swart T, Sweetman S, Swift E, Swift P, Swift P, Swift P, Swift R, Swingle R, Swinhoe S, Swist-Szulik K, Swithenbank L, Syed O, Sykes C, Sykes D, Sykes E, Sylvester L, Symon D, Syndercombe A, Syrimi Z, Syson J, Szabo G, Szakmany T, Szekely M, Szeto M, Tadros M, Tageldin A, Tague L, Tahir H, Tahir M, Takats Z, Takyi A, Talbot P, Talbot -Smith A, Talbot-Ponsonby J, Tallent R, Tallon B, Tan A, Tan BTT, Tan H, Tan H, Tan K, Tan W, Tana A, Tang X, Tanney C, Tanqueray T, Tanton E, Taplin M, Tarft H, Taribagil P, Tarin O, Tariq S, Tarpey D, Tarrant L, Tasiou A, Tatam E, Tate ML, Tatham K, Tavoukjian V, Taylor A, Taylor B, Taylor B, Taylor C, Taylor D, Taylor E, Taylor J, Taylor J, Taylor J, Taylor J, Taylor K, Taylor L, Taylor M, Taylor M, Taylor M, Taylor N, Taylor R, Taylor R, Taylor S, Taylor S, Taylor S, Taylor T, Taylor T, Taylor V, Taylor-Siddons M, Taynton T, Te A, Teasdale J, Tebbutt J, Tee C, Tejwani R, Telfer A, Teli V,

Tempany J, Temple J, Temple N, Tench H, Teoh YH, Terrett L, Terry L, Tetla D, Tewari S, Tewkesbury D, Teixeira J, Tey C, Thakker C, Thakker M, Thatcher H, Thayanandan A, Thazhatheyil K, Thein E, Theocharidou L, Thet P, Thevarajah K, Thevendra M, Thiri Phoo N, Thirlwall Y, Thirumaran M, Thomas A, Thomas A, Thomas C, Thomas E, Thomas E, Thomas E, Thomas H, Thomas J, Thomas K, Thomas K, Thomas L, Thomas R, Thomas R, Thomas R, Thomas R, Thomas R, Thomas S, Thomas S, Thomas S, Thomas T, Thomas V, Thomas-Turner R, Thompson C, Thompson C, Thompson C, Thompson F, Thompson K, Thompson L, Thompson L, Thompson L, Thompson M, Thompson O, Thompson R, Thompson R, Thomson N, Thorn N, Thorne C, Thorne N, Thornton J, Thornton R, Thornton S, Thornton S, Thornton T, Thornton T, Thorpe C, Thorpe S, Thozthumparambil P, Thrasylvoulou L, Thraves H, Thuesday E, Thwaiotes V, Thwaites G, Tiberi S, Tidman J, Tieger S, Tierney C, Tierney C, Tighe M, Tilbey S, Tiller A, Timerick J, Timlick E, Timmis A, Timms H, Timoroksa AM, Tinashe S, Tinkler H, Tinkler M, Tipper J, Tivenan H, T-Michael H, Todd A, Todd J, Todd S, Tohfa M, Tolson M, Tomas AL, Tomasova N, Tomlin S, Tomlins S, Tomlinson J, Tonkin J, Tonna I, Toohey C, Topham K, Topping M, Tousis R, Tovey P, Towersey G, Townley J, Tozer R, Tranter H, Travill C, Traynor S, Trevett M, Tridante A, Triggs S, Trim F, Trimmings A, Trinick T, Troedson S, Tropman E, Trotter A, Trowsdale Stannard M, Trudgill N, Truslove M, Trussell S, Trussell T, Tsakiridou K, Tsang C, Tsang P, Tsawayo T, Tsilimpari KK, Tsinaslanidis G, Tso S, Tucker S, Tufail A, Tully R, Tunesi G, Turbitt K, Turel R, Turgut T, Turley C, Turnbull A, Turner A, Turner A, Turner C, Turner G, Turner K, Turner K, Turner L, Turner M, Turner P, Turner S, Turner S, Turner S, Turner S, Turner V, Turney S, Tweed C, Tweed D, Twemlow R, Twohey E, Tyagi B, Tyagi V, Tyer A, Tyler J, Tyler J, Tyzack A, Tzavaras P, Uddin MS, Uddin R, Uddin R, Ul Hassan W, Ullah S, Ullah S, Ullah S, Umaipalan A, Umeadi J, Umeh A, Umeojiako W, Ummat B, Underwood C, Underwood J, Unsworth A, Uppal J, Uppal VSU, Upson G, Ur Rasool M, Urruela S, Uru H, Usher M, Usher R, Usher Rea A, Ustianowski A, Uttley J, Vaccari LC, Vaghela U, Vaidya A, Vaidya A, Valecka B, Valentine J, Valeria B, Vallabhaneni P, Vamplew L, Vamvakiti E, Vamvakopoulos J, van de Venne M, van der Meer A, van der Stelt N, Vance-Daniel J, Vancheeswaran R, Vandeyoon SI, Vankayalapati P, Vanmali P, Vansomeren C, Van't Hoff W, Vara S, Vardy SJ, Varghese A, Varghese M, Varney W, Varnier G, Vasadi V, Vass O, Vasu V, Vasudevan V, Vatish M, Vayalaman H, Vaz C, Veale N, Veerasamy S, Velan B, Velankar S, Velauthar L, Veli N, Vella N, Velusamy A, Venables I, Venditti M, Veniard D, Venkataramakrishnan R, Venn R, Venn R, Ventilacion L, Vere J, Veres M, Vergnano S, Verling W, Verma A, Vernall R, Vernon B, Vertue M, Verula J, Vethanayagam N, Veys L, Vickers C, Victor S, Vidler J, Vijayakumar B, Vijayaraghavan Nalini VW, Vilcinskaite B, Vilimiene N, Vinall L, Vinay S, Vinayakarao L, Vincent R, Vincent R, Virdee P, Virgilio E, Virk AM, Visentin E, Visuvanathan J, Vithian K, Vittoria S, Vlad E, Vlies B,

Vuylsteke A, Vyras E, Wach R, Wadams B, Wadd S, Waddington N, Wadsworth K, Wafa SEI, Wagstaff D, Wagstaff L, Wahab D, Wahbi Z, Waheed Adigun A, Waidyanatha S, Wake R, Wakefield A, Wakeford W, Wakinshaw F, Walden A, Walding L, Waldron A, Walker G, Walker H, Walker I, Walker K, Walker K, Walker L, Walker M, Walker O, Walker R, Walker R, Walker S, Wallbutton R, Wallen J, Wallendszus K, Waller A, Waller R, Wallis G, Wallis L, Walsh D, Walsh E, Walsh L, Walstow D, Walter D, Walters A, Walters H, Walters J, Walters J, Walton E, Walton L, Walton O, Walton S, Walton S, Wan M, Wan T, Wands M, Wane R, Wang F, Wang N, Wang R, Warbrick D, Warburton S, Ward D, Ward E, Ward J, Ward L, Ward N, Ward R, Ward T, Ward T, Warden SA, Wardle A, Wardle K, Wardle S, Wardy H, Waring S, Warmington J, Warner B, Warner C, Warnock L, Warran S, Warren J, Warren L, Warren Y, Warren-Miell H, Warwick G, Wassall H, Watchorn HJ, Waterfall H, Waters A, Waters D, Waterstone M, Watkins C, Watkins C, Watkins E, Watkins K, Watkins L, Watson A, Watson AJR, Watson E, Watson E, Watson P, Watson R, Watson R, Watters M, Watterson D, Watts D, Watts J, Watts M, Waugh V, Wayman E, Wazir A, Weatherhead M, Weatherly N, Webb H, Webb K, Webb K, Webb S, Websdale C, Webster D, Webster I, Webster T, Wee L, Weerakoon R, Weerasinghe T, Weeratunga J, Weetman M, Wei S, Weichert I, Welch H, Welch J, Welch L, Welch S, Weller S, Wellings L, Wells B, Wellstead S, Welsh B, Welsh Ri, Welters I, Welton R, Wentworth L, Wesseldine K, Wesson J, West M, West R, West R, West S, Western L, Westhead R, Weston H, Westwood A, Wetherill B, Wheaver S, Wheeler H, Whelan B, Whelband M, Whileman A, Whitcher A, White A, White B, White C, White D, White E, White J, White J, White K, White M, White N, White S, White S, White T, Whitehead C, Whitehouse A, Whitehouse C, Whitehouse T, Whiteley J, Whiteley S, Whitlingum G, Whitmore D, Whittaker E, Whittam L, Whittingham-Hirst A, Whittington A, Whittle H, Whittle R, Whyte S, Wiafe E, Wiblin L, Widdrington J, Wieboldt J, Wieringa H, Wiesender C, Wiffen L, Wiffen L, Wight A, Wignall C, Wilcock D, Wilcock E, Wilcox L, Wild L, Wild S, Wilde M, Wilding P, Wildsmith T, Wileman J, Wiles D, Wiles J, Wiles K, Wilhelmsen E, Williams T, Wilkie J, Wilkin D, Wilkins H, Wilkins J, Wilkins S, Wilkinson I, Wilkinson L, Wilkinson N, Wilkinson S, Wilkinson S, Wilkinson T, Willetts S, Williams A, Williams A, Williams A, Williams A, Williams A, Williams A, Williams C, Williams CV, Williams C, Williams D, Williams G, Williams G, Williams G, Williams H, Williams J, Williams J, Williams J, Williams J, Williams K, Williams K, Williams M, Williams M, Williams P, Williams P, Williams R, Williams R, Williams S, Williams S, Williams S, Williams T, Williams T, Williams A, Williamson C, Williamson D, Williamson JD, Williamson R, Williamson H, Willis E, Willis E, Willis H, Willis H, Willis H, Willis J, Wills L, Willsher L, Willshire C, Willson F, Wilson A, Wilson A, Wilson A, Wilson B, Wilson E, Wilson J, Wilson K, Wilson K, Wilson L, Wilson M, Wilson T, Win M, Win TT, Win WYW, Winckworth L,

- Winder L, Winder P, Winham-Whyte K, Winmill H, Winn S, Winpenny C, Winslow H, Winter H, Winter J, Winter-Goodwin B, Wisdom S, Wise M, Wiselka M, Wiseman R, Wiseman S, Wishart S, Wissett H, Witele E, Withers N, Wittes J, Wixted D, Wodehouse T, Wolf W, Wolff N, Wolffsohn K, Wolf-Roberts R, Wolodimeroff E, Wolstencroft A, Wong A, Wong C, Wong CH, Wong E, Wong JSY, Wong KY, Wong MY, Wong N, Wong S, Wood A, Wood C, Wood D, Wood F, Wood H, Wood J, Wood J, Wood K, Wood L, Wood L, Wood M, Wood S, Wood T, Woodfield R, Woodford C, Woodford E, Woodford J, Woodhead L, Woodhead T, Woodland P, Woodman M, Woods J, Woods K, Woods S, Woodward Z, Woolcock M, Wooldridge G, Woolf R, Woollard C, Woollard C, Woollen L, Woolley E, Woolley J, Woodall K, Woosey D, Wootton D, Wootton J, Worley D, Worton S, Wraight J, Wray M, Wreford-Bush T, Wren J, Wren K, Wren L, Wrey Brown C, Wright C, Wright D, Wright F, Wright I, Wright L, Wright R, Wright R, Wright S, Wright T, Wroe C, Wroe H, Wu H, Wu P, Wu P, Wubetu J, Wulandari R, Wyatt C, Wyn-Griffiths F, Wynter I, Xavier B, Xhikola A, Xia Z, Yakubi M, Yan M, Yang F, Yang Y, Yanney M, Yap WL, Yaqoob N, Yasmin S, Yates B, Yates D, Yates E, Yates H, Yates J, Yates M, Yearwood Martin C, Yein K, Yelnoorkar F, Yew P, Yip K, Ylquimiche L, Ylquimiche Melly L, Ynter I, Yong H, Yorke J, Youens J, Younes Ibrahim A, Young E, Young G, Young L, Yousafzar A, Youssef S, Yousuf A, Yu C, Yung B, Yusef D, Yusef S, Yusuf I, Zafar AS, Zagalo S, Zaher S, Zahoor A, Zaki K, Zakir N, Zalewska K, Zamalloa A, Zaman M, Zaman R, Zaman S, Zamikula J, Zammit L, Zammit-Mangion M, Zbracki E, Zehnder D, Zeidan L, Zhao X, Zheng D, Zhu D, Zia M, Zibdeh O, Zill-E-Huma R, Zin ET, Zinkin E, Zinyemba V, Zipitis C, Zmierczak A, Zubir A, Zuhra N, Zulaikha R, Zulfikar S, Zullo C, Zuriaga-Alvaro A. Tocilizumab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *Lancet*. 2021;397(10285):1637–1645. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)00676-0
96. Deftereos SG, Giannopoulos G, Vrachatis DA, Siasos GD, Giotaki SG, Gargalianos P, Metallidis S, Sianos G, Baltagiannis S, Panagopoulos P, Dolianitis K, Randou E, Syrigos K, Kotanidou A, Koulouris NG, Milionis H, Sipsas N, Gogos C, Tsoukalas G, Olympios CD, Tsagalou E, Migdalis I, Gerakari S, Angelidis C, Alexopoulos D, Davlouros P, Hahalas G, Kanonidis I, Katritsis D, Kolettis T, Manolis AS, Michalis L, Naka KK, Pyrgakis VN, Toutouzas KP, Triposkiadis F, Tsioufis K, Vavouranakis E, Martinèz-Dolz L, Reimers B, Stefanini GG, Cleman M, Goudevenos J, Tsiodras S, Tousoulis D, Iliodromitis E, Mehran R, Dangas G, Stefanadis C, on behalf of the GRECCO-19 investigators. Effect of Colchicine vs Standard Care on Cardiac and Inflammatory Biomarkers and Clinical Outcomes in Patients Hospitalized With Coronavirus Disease 2019: The GRECCO-19 Randomized Clinical Trial. *JAMA Netw Open*. 2020;3(6):e2013136. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2020.13136
97. Ikeda S, Misumi T, Izumi S, Sakamoto K, Nishimura N, Ro S, Fukunaga K, Okamori S, Tachikawa N, Miyata N, Shinkai M, Shinoda M, Miyazaki Y, Iijima Y, Izumo T, Inomata M, Okamoto M, Yamaguchi T, Iwabuchi K, Masuda M, Takoi H, Oyamada Y, Fujitani S, Mineshita M, Ishii H, Nakagawa A, Yamaguchi N, Hibino M, Tsushima K, Nagai T, Ishikawa S, Ishikawa N, Kondoh Y, Yamazaki Y, Gocho K, Nishizawa T, Tsuzuku A, Yagi K, Shindo Y, Takeda Y, Yamanaka T, Ogura T. Corticosteroids for hospitalized patients with mild to critically-ill COVID-19: a multicenter, retrospective, propensity score-matched study. *Sci Rep*. 2021;11(1):10727. DOI: 10.1038/s41598-021-90246-y
98. Abdelalim AA, Mohamady AA, Elsayed RA, Elawady MA, Challab AF. Corticosteroid nasal spray for recovery of smell sensation in COVID-19 patients: A randomized controlled trial. *Am J Otolaryngol*. 2021;42(2):102884. DOI: 10.1016/j.amjoto.2020.102884
99. Tang X, Feng YM, Ni JX, Zhang JY, Liu LM, Hu K, Wu XZ, Zhang JX, Chen JW, Zhang JC, Su J, Li YL, Zhao Y, Xie J, Ding Z, He XL, Wang W, Jin RH, Shi HZ, Sun B. Early Use of Corticosteroid May Prolong SARS-CoV-2 Shedding in Non-Intensive Care Unit Patients with COVID-19 Pneumonia: A Multicenter, Single-Blind, Randomized Control Trial. *Respiration* 2021;1–11. DOI: 10.1159/000512063
100. The RECOVERY Collaborative Group. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2021;384(8):693–704. DOI: 10.1056/NEJMoa2021436
101. Batirel A, Demirhan R, Eser N, Körlü E, Tezcan ME. Pulse steroid treatment for hospitalized adults with COVID-19. *Turk J Med Sci*. 2021;51(5):2248–2255. DOI: 10.3906/sag-2101-243
102. Davoodi L, Abedi SM, Salehifar E, Alizadeh-Navaei R, Rouhanizadeh H, Khorasani C, Hosseinimehr SJ. Febuxostat therapy in outpatients with suspected COVID-19: A clinical trial. *Int J Clin Pract* 2020;74(11):e13600. DOI: 10.1111/ijcp.13600
103. Lenze EJ, Mattar C, Zorumski CF, Stevens A, Schweiger J, Nicol GE, Miller JP, Yang L, Yingling M, Avidan MS, Reiersen AM. Fluvoxamine vs Placebo and Clinical Deterioration in Outpatients With Symptomatic COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2020;324(22):2292. DOI: 10.1001/jama.2020.22760
104. Hoertel N, Sánchez-Rico M, Vernet R, Jannot AS, Neuraz A, Blanco C, Lemogne C, Airagnes G, Paris N, Daniel C, Gramfort A, Lemaitre G, Bernaux M, Bellamine A, Beeker N, Limosin F. Observational study of haloperidol in hospitalized patients with COVID-19. *PLOS ONE*. 2021;16(2):e0247122. DOI: 10.1371/journal.pone.0247122.eCollection 2021

105. Di Castelnuovo A, Costanzo S, Antinori A, Berselli N, Blandi L, Bonaccio M, Cauda R, Guaraldi G, Menicanti L, Mennuni M, Parruti G, Patti G, Santilli F, Signorelli C, Vergori A, Abete P, Ageno W, Agodi A, Agostoni P, Aiello L, Al Moghazi S, Arboretti R, Astuto M, Aucella F, Barbieri G, Bartoloni A, Bonfanti P, Cacciatore F, Caiano L, Carrozzi L, Cascio A, Ciccullo A, Cingolani A, Cipollone F, Colomba C, Colombo C, Crosta F, Danzi GB, D'Ardes D, de Gaetano Donati K, Di Gennaro F, Di Tano G, D'Offizi G, Fantoni M, Fusco FM, Gentile I, Gianfagna F, Grandone E, Graziani E, Grisafi L, Guarnieri G, Larizza G, Leone A, Maccagni G, Madaro F, Maitan S, Mancarella S, Mapelli M, Maragna R, Marcucci R, Maresca G, Marongiu S, Marotta C, Marra L, Mastroianni F, Mazzitelli M, Mengozzi A, Menichetti F, Meschiari M, Milic J, Minutolo F, Molena B, Montineri A, Mussini C, Musso M, Niola D, Odone A, Olivieri M, Palimodde A, Parisi R, Pasi E, Pesavento R, Petri F, Pinchera B, Poletti V, Ravaglia C, Rognoni A, Rossato M, Rossi M, Sangiovanni V, Sanrocco C, Scorzolini L, Sgariglia R, Simeone PG, Taddei E, Torti C, Vettor R, Vianello A, Vinceti M, Virano A, Vocciante L, De Caterina R, Iacoviello L. Heparin in COVID-19 Patients Is Associated with Reduced In-Hospital Mortality: The Multicenter Italian CORIST Study. *Thromb Haemost.* 2021;121(08):1054–1065. DOI: 10.1055/a-1347-6070
106. Li T, Sun L, Zhang W, Zheng C, Jiang C, Chen M, Chen D, Dai Z, Bao S, Shen X. Bromhexine Hydrochloride Tablets for the Treatment of Moderate COVID-19: An Open-Label Randomized Controlled Pilot Study. *Clin Transl Sci.* 2020;13(6):1096–10102. DOI: 10.1111/cts.12881
107. Munch MW, Meyhoff TS, Helleberg M, Kjær MN, Granholm A, Hjortsø CJS, Jensen TS, Møller MH, Hjortrup PB, Wetterslev M, Vesterlund GK, Russell L, Jørgensen VL, Kristiansen KT, Benfield T, Ulrik CS, Andreasen AS, Bestle MH, Poulsen LM, Hildebrandt T, Knudsen LS, Møller A, Sølling CG, Brøchner AC, Rasmussen BS, Nielsen H, Christensen S, Strøm T, Cronhjort M, Wahlin RR, Jakob SM, Cioccarì L, Venkatesh B, Hammond N, Jha V, Myatra SN, Jensen MQ, Leistner JW, Mikkelsen VS, Svenningsen JS, Laursen SB, Hatley EV, Kristensen CM, Al-Alak A, Clapp E, Jonassen TB, Bjerregaard CL, Østerby NCH, Jespersen MM, Abou-Kassem D, Lassen ML, Zaabalawi R, Daoud MM, Abdi S, Meier N, Cour K, Derby CB, Damlund BR, Laigaard J, Andersen LL, Mikkelsen J, Jensen JLS, Rasmussen AH, Arnerlöv E, Lykke M, Holst-Hansen MZB, Tøstesen BW, Schwab J, Madsen EK, Gluud C, Lange T, Perner A. Low-dose hydrocortisone in patients with COVID-19 and severe hypoxia: The COVID STEROID randomised, placebo-controlled trial. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2021;65(10):1421–1430. DOI: 10.1111/aas.13941
108. The Writing Committee for the REMAP-CAP Investigators, Angus DC, Derde L, Al-Beidh F, Annane D, Arabi Y, Beane A, van Bentum-Puijk W, Berry L, Bhimani Z, Bonten M, Bradbury C, Brunkhorst F, Buxton M, Buzgau A, Cheng AC, de Jong M, Detry M, Estcourt L, Fitzgerald M, Goossens H, Green C, Haniffa R, Higgins AM, Horvat C, Hullegie SJ, Kruger P, Lamontagne F, Lawler PR, Linstrum K, Litton E, Lorenzi E, Marshall J, McAuley D, McGlothlin A, McGuinness S, McVerry B, Montgomery S, Mouncey P, Murthy S, Nichol A, Parke R, Parker J, Rowan K, Sanil A, Santos M, Saunders C, Seymour C, Turner A, van de Veerdonk F, Venkatesh B, Zarychanski R, Berry S, Lewis RJ, McArthur C, Webb SA, Gordon AC. Effect of Hydrocortisone on Mortality and Organ Support in Patients With Severe COVID-19: The REMAP-CAP COVID-19 Corticosteroid Domain Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2020;324(13):1317. DOI: 10.1001/jama.2020.17022
109. Aman J, Duijvelaar E, Botros L, Kianzad A, Schippers JR, Smeele PJ, Azhang S, Bartelink IH, Bayoumy AA, Bet PM, Boersma W, Bonta PI, Boomars KAT, Bos LDJ, van Bragt JJMH, Braunstahl GJ, Celant LR, Eger KAB, Geelhoed JJM, van Glabbeek YLE, Grotjohan HP, Hagens LA, Happe CM, Hazes BD, Heunks LMA, van den Heuvel M, Hoefsloot W, Hoek RJA, Hoekstra R, Hofstee HMA, Juffermans NP, Kemper EM, Kos R, Kunst PWA, Lammers A, van der Lee I, van der Lee EL, Maitland-van der Zee AH, Mau Asam PFM, Mieras A, Muller M, Neefjes ECW, Nossent EJ, Oswald LMA, Overbeek MJ, Pamplona CC, Paternotte N, Pronk N, de Raaf MA, van Raaij BFM, Reijrink M, Schultz MJ, Serpa Neto A, Slob EMA, Smeenk FWJM, Smit MR, Smits AJ, Stalenhoef JE, Tuinman PR, Vanhove ALEM, Wessels JN, van Wezenbeek JCC, Vonk Noordegraaf A, de Man FS, Bogaard HJ. Imatinib in patients with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, clinical trial. *Lancet Respir Med.* 2021;9(9):957–968. DOI: 10.1016/S2213-2600(21)00237-X
110. Zhou Q, Chen V, Shannon CP, Wei XS, Xiang X, Wang X, Wang ZH, Tebbutt SJ, Kollmann TR, Fish EN. Interferon- α 2b Treatment for COVID-19. *Front Immunol.* 2020;11:1061. DOI: 10.3389/fimmu.2020.01061
111. Kumar S, De Souza R, Nadkar M, Guleria R, Tripathi A, Joshi SR, Loganathan S, Vaidyanathan S, Marwah A, Athalye SN. A two-arm, randomized, controlled, multi-centric, open-label phase-2 study to evaluate the efficacy and safety of Itolizumab in moderate to severe ARDS patients due to COVID-19. *Expert Opin Biol Ther.* 2021;21(5):675–686. DOI: 10.1080/14712598.2021.1905794
112. Roostaei Firozabad A, Meybodi ZA, Mousavinasab SR, Sahebhasagh A, Jelodar MG, Karimzadeh I, Habtemariam S, Saghafi F. Efficacy and safety of Levamisole treatment in clinical presentations of non-hospitalized patients with COVID-19: a double-blind, randomized, controlled trial. *BMC Infect Dis.* dezembro de 2021;21(1):297 DOI: 10.1186/s12879-021-05983-2

113. RECOVERY Collaborative Group. Lopinavir-ritonavir in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *Lancet*. 2020;396(10259):1345–1352. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)32013-4
114. Cao B, Wang Y, Wen D, Liu W, Wang J, Fan G, Ruan L, Song B, Cai Y, Wei M, Li X, Xia J, Chen N, Xiang J, Yu T, Bai T, Xie X, Zhang L, Li C, Yuan Y, Chen H, Li H, Huang H, Tu S, Gong F, Liu Y, Wei Y, Dong C, Zhou F, Gu X, Xu J, Liu Z, Zhang Y, Li H, Shang L, Wang K, Li K, Zhou X, Dong X, Qu Z, Lu S, Hu X, Ruan S, Luo S, Wu J, Peng L, Cheng F, Pan L, Zou J, Jia C, Wang J, Liu X, Wang S, Wu X, Ge Q, He J, Zhan H, Qiu F, Guo L, Huang C, Jaki T, Hayden FG, Horby PW, Zhang D, Wang C. A Trial of Lopinavir–Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19. *N Engl J Med*. 2020;382(19):1787–1799. DOI:10.1056/NEJMoa2001282
115. Bian H, Zheng ZH, Wei D, Wen A, Zhang Z, Lian JQ, Kang WZ, Hao CQ, Wang J, Xie RH, Dong K, Xia JL, Miao JL, Kang W, Li G, Zhang D, Zhang M, Sun XX, Ding L, Zhang K, Jia J, Ding J, Li Z, Jia Y, Liu LN, Zhang Z, Gao ZW, Du H, Yao N, Wang Q, Wang K, Geng JJ, Wang B, Guo T, Chen R, Zhu YM, Wang LJ, He Q, Yao RR, Shi Y, Yang XM, Zhou JS, Ma YN, Wang YT, Liang X, Huo F, Wang Z, Zhang Y, Yang X, Zhang Y, Gao LH, Wang L, Chen XC, Tang H, Liu SS, Wang QY, Chen ZN, Zhu P. Safety and efficacy of meplazumab in healthy volunteers and COVID-19 patients: a randomized phase 1 and an exploratory phase 2 trial. *Signal Transduct Target Ther*. 2021;6(1):194. DOI: 10.1038/s41392-021-00603-6
116. GLUCOCOVID investigators, Corral-Gudino L, Bahamonde A, Arnaiz-Revillas F, Gómez-Barquero J, Abadía-Otero J, García-Ibarbia C, Mora V, Cerezo-Hernández A, Hernández JL, López-Muñiz G, Hernández-Blanco F, Cifrián JM, Olmos JM, Carrascosa M, Nieto L, Fariñas MC, Riancho JA. Methylprednisolone in adults hospitalized with COVID-19 pneumonia: An open-label randomized trial (GLUCOCOVID). *Wien Klin Wochenschr*. 2021;133(7–8):303–311. DOI: 10.1007/s00508-020-01805-8
117. Edalatifard M, Akhtari M, Salehi M, Naderi Z, Jamshidi A, Mostafaei S, Najafzadeh SR, Farhadi E, Jalili N, Esfahani M, Rahimi B, Kazemzadeh H, Mahmoodi Aliabadi M, Ghazanfari T, Sattarian M, Ebrahimi Louyeh H, Raeeskarami SR, Jamalimoghadamsiahkali S, Khajavirad N, Mahmoudi M, Rostamian A. Intravenous methylprednisolone pulse as a treatment for hospitalised severe COVID-19 patients: results from a randomised controlled clinical trial. *Eur Respir J*. 2020;56(6):2002808. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)32013-4
118. Hamed DM, Belhoul KM, Al Maazmi NA, Ghayoor F, Moin M, Al Suwaidi M, Narainen M, Makki M, AbdulRahman M. Intravenous methylprednisolone with or without tocilizumab in patients with severe COVID-19 pneumonia requiring oxygen support: A prospective comparison. *J Infect Public Health*. 2021;14(8):985–989. DOI: 10.1016/j.jiph.2021.06.003
119. Jeronimo CMP, Farias MEL, Val FFA, Sampaio VS, Alexandre MAA, Melo GC, Safe IP, Borba MGS, Netto RLA, Maciel ABS, Silva JR, Oliveira LB, Figueiredo EFG, Dinelly KMO, Rodrigues MGA, Brito M, Mourão MPG, João GAP, Hajjar LA, Bassat Q, Romero GAS, Naveca FG, Vasconcelos HL, Tavares MA, Brito-Sousa JD, Costa FTM, Nogueira ML, Baía-da-Silva DC, Xavier MS, Monteiro WM, Lacerda MVG, Metcovid Team, Vasconcelos AL, Marins AFL, Trindade AO, Záu ASM, Oliveira AC, Furtado ACA, Rocha APC, Souza AS, Dias AS, Belém A, Santos AGR, Sousa AMS, Silva BF, Franco BL, Silva BM, Costa BLG, Amaral CMSSB, Judice CC, Morais CEP, Camilo CC, Silva DSS, Duarte DCG, Silva EGN, Lemos ES, Frota EFP, Nascimento EF, Almeida ES, Marques EA, Almeida EMM, Silva EL, Santos EG, Oliveira ES, Shimizu FMM, Souza FRF, Vale FS, Lima FSA, Fonseca FHJ, Fontenelle FA, Furtado FA, Pereira GS, Bezerra GA, Salazar GKM, Pereira HS, Melo HF, Oliveira IN, Pereira Filho IV, Gomes JV, Rosa JS, Lemos JM, Brutus JN, Pessoa KP, Costa Rodrigues LD, Barros Cirino LE, Mourão Filho LF, Moura L, Barbosa LRP, Souza LP, Oliveira LB, Ferreira LCL, Santos MM, Silva MVR, Rodrigues MP, Menezes MT, Mota MMS, Freire M, Corrêa NF, Rocha NM, Bittencourt N, Silva NGM, Saraiva PO, Monteiro QS, Santos RT, Freire RS, Pinto RAA, Ferreira RB, Lima RS, Melo RFT, Saenz ST, Fernandes SSA, Vítor-Silva S, Oliveira TMR, Tavella TA, Câmara TT, Santos TC, Pinto TS, Santos TWR, Nascimento VA, Sousa Barbosa WP, Melo WF, Salgado Sobrinho WB. Methylprednisolone as Adjunctive Therapy for Patients Hospitalized With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19; Metcovid): a Randomized, Double-blind, Phase IIb, Placebo-controlled Trial. *Clin Infect Dis*. 2021;72(9):e373–e381. DOI: 10.1093/cid/ciaa1177
120. Kasiri H, Rouhani N, Salehifar E, Ghazaeian M, Fallah S. Mometasone furoate nasal spray in the treatment of patients with COVID-19 olfactory dysfunction: A randomized, double blind clinical trial. *Int Immunopharmacol*. 2021;98:107871. DOI: 10.1016/j.intimp.2021.107871
121. Maldonado V, Hernandez-Ramírez C, Oliva-Pérez EA, Sánchez-Martínez CO, Pimentel-González JF, Molina-Sánchez JR, Jiménez-Villalba YZ, Chávez-Alderete J, Loza-Mejía MA. Pentoxifylline decreases serum LDH levels and increases lymphocyte count in COVID-19 patients: Results from an external pilot study. *Int Immunopharmacol*. 2021;90:107209. DOI: 10.1016/j.intimp.2020.107209
122. Di Pierro F, Derosa G, Maffioli P, Bertuccioli A, Togni S, Riva A, Allegrini P, Khan A, Khan S, Khan BA, Altaf N, Zahid M, Ujjan ID, Nigar R, Khushk MI, Phulpoto M, Lail A, Devrajani

- BR, Ahmed S. Possible Therapeutic Effects of Adjuvant Quercetin Supplementation Against Early-Stage COVID-19 Infection: A Prospective, Randomized, Controlled, and Open-Label Study. *Int J Gen Med*. 2021;14:2359–2366. DOI: 10.2147/IJGM.S318720
123. Vannucchi AM, Sordi B, Morettini A, Nozzoli C, Poggesi L, Pieralli F, Bartoloni A, Atanasio A, Miselli F, Paoli C, Loscocco GG, Fanelli A, Para O, Berni A, Tassinari I, Zammarchi L, Maggi L, Mazzoni A, Scotti V, Falchetti G, Malandrino D, Luise F, Millotti G, Bencini S, Capone M, Piccini MP, Annunziato F, Guglielmelli P, for the RUXO-COVID Study Group, Mannelli F, Coltro G, Fantoni D, Borella M, Ravenda E, Peruzzi B, Caporale R, Cosmi L, Liotta F, Lombardelli L, Logiodice F, Vanni A, Salvati L, Lazzeri C, Bonizzoli M, Peris A, Cianchi G, Bosi A, Pucatti M, Fontanari P, Benemei S, Matucci Cerinic M, Turco L. Compassionate use of JAK1/2 inhibitor ruxolitinib for severe COVID-19: a prospective observational study. *Leukemia*. 2021;35(4):1121–1133. DOI: 10.1038/s41375-020-01018-y
124. Lescure FX, Honda H, Fowler RA, Lazar JS, Shi G, Wung P, Patel N, Hagino O, Bazzalo IJ, Casas MM, Nuñez SA, Pere Y, Ibarrola CM, Solis Aramayo MA, Cuesta MC, Duarte AE, Gutierrez Fernandez PM, Iannantuono MA, Miyazaki EA, Silvio JP, Scublinsky DG, Bales A, Catarino D, Fiss E, Mohrbacher S, Sato V, Baylao A, Cavalcante A, Correa F, Andrade CA, Furtado J, Ribeiro Filho N, Telles V, Trevelin LT, Vipich R, Boldo R, Borges P, Lobo S, Luckemeyer G, Machado L, Alves MB, Igléssias AC, Lago MM, Santos DW, Chapdelaine H, Falcone EL, Jamal R, Luong ML, Durand M, Doucet S, Carrier FM, Coburn BA, Del Sorbo L, Walmsley SL, Belga S, Chen LY, Mah AD, Steiner T, Wright AJ, Hajek J, Adhikari N, Fowler RA, Daneman N, Khwaja KA, Shahin J, Gonzalez C, Silva R, Lindh M, Maluenda G, Fernandez P, Oyonarte M, Lasso M, Boyer A, Bronnimann D, Bui HN, Cazanave C, Chaussade H, Desclaux A, Ducours M, Duvignaud A, Malvy D, Martin L, Neau D, Nguyen D, Pistone T, Soubrane-Wirth G, Leita J, Allavena C, Biron C, Bouchez S, Gaborit B, Gregoire A, Le Turnier P, Lecompte AS, Lecomte R, Lefebvre M, Raffi F, Boutoille D, Morineau PH, Guéry R, Chatelus E, Dumoussaud N, Felten R, Luca F, Goichot B, Schneider F, Taquet MC, Groh M, Roumier M, Neuville M, Bachelard A, Isernia V, Lescure FX, Phung BC, Rachline A, Sautereau A, Vallois D, Bleher Y, Boucher D, Coudon C, Esnault J, Guimard T, Leautez-Nainville S, Merrien D, Morrier M, Motte-Vincent P, Gabeff R, Leclerc H, Cozic C, Decours R, Février R, Colin G, Abgrall S, Vignes D, Sterpu R, Kuellmar M, Meersch-Dini M, Weiss R, Zarbock A, Antony C, Berger M, Brenner T, Taube C, Herbstreit F, Dolff S, Konik M, Schmidt K, Zettler M, Witzke O, Boell B, Garcia Borrega J, Koehler P, Zander T, Dusse F, Al-Sawaf O, Köhler P, Eichenauer D, Kochanek M, Shimabukuro-Vornhagen A, Mellinghoff S, Claßen A, Heger JM, Meyer-Schwickerath C, Liedgens P, Heindel K, Belkin A, Biber A, Gilboa M, Levy I, Litachevsky V, Rahav G, Finesod Wiedner A, Zilberman-Daniels T, Oster Y, Strahilevitz J, Svirid S, Baldissera EM, Campochiaro C, Cavalli G, Dagna L, De Luca G, Della Torre E, Tomelleri A, Bernasconi De Luca D, Capetti AF, Coen M, Cossu MV, Galli M, Giacomelli A, Gubertini GA, Rusconi S, Burastero GJ, Digaetano M, Guaraldi G, Meschiari M, Mussini C, Puzzolante C, Volpi S, Aiello M, Ariani A, Chetta AA, Frizzelli A, Ticinesi A, Tuttolomondo D, Aliberti S, Blasi FB, Di Pasquale MF, Misuraca S, Pilocane T, Simonetta E, Aghelmo AM, Angelini C, Brunetta E, Canonica GW, Ciccarelli M, Dal Farra S, De Santis M, Ferri S, Folci M, Guidelli GM, Heffler EM, Loiacono F, Malipiero G, Paoletti G, Pedale R, Puggioni FA, Racca F, Zumbo A, Satou M, Honda H, Lisun T, Protsenko D, Rubtsov N, Beloglazova I, Fomina D, Lysenko M, Serdotetskova S, Firstov V, Gordeev I, Kokorin I, Komissarova K, Lapochkina N, Luchinkina E, Malimon V, Mamedguseynova S, Polubatonova K, Suvorova N, Arribas J, Borobia Perez AM, de la Calle Prieto F, Figueira JC, Motejano Sanchez R, Mora-Rillo M, Prados Sanchez C, Queiruga Parada J, Fernandez Arnalich F, Guerro Barrientos M, Bendala Estrada A, Caballero Marcos A, Garcia Leoni ME, García-Martínez R, Collado AM, Munoz Garcia P, Torres do Rego A, Villalba García MV, Burrillo A, Valerio Minero M, Gijon Vidaurreta P, Infante Herrero S, Velilla E, Machado M, Olmedo M, Pinilla B, Almirante Gragera B, Cañas Ruano M de la E, Contreras Medina S, Cortés Herrera A, Falcó Ferrer V, Ferrer Roca R, Nuvials Casals X, Ribera Pascuet E, Suanzes Diez P, Rebollo Castro P, Garcia Alcaide F, Soriano A, Oliver Caldes A, González Cordón A, Cardozo C, De la Mora Cañizo L, Pena López R, Chamorro S, Crespillo-Andujar C, Escudero Sanchez R, Fortún-Abete J, Monge-Maillou B, Moreno Zamora A, Norman F, Sanchez Conde M, Serrano Villar S, Vizcarra P. Sarilumab in patients admitted to hospital with severe or critical COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Respir Med*. 2021;9(5):522–532. DOI: 10.1016/S2213-2600(21)00331-3
125. Light M, Hesselink MKC, Jorgensen J, Jocken JWE, Blaak EE, Goossens GH. The angiotensin II type 1 receptor blocker valsartan in the battle against COVID-19. *Obesity*. 2021;29(9):1423–1426. DOI: 10.1002/oby.23221
126. Jamali Moghadam Siahkali S, Zarezade B, Koolaji S, Seyed Alinaghi S, Zende del A, Tabarestani M, Sekhavati Moghadam E, Abbasian L, Dehghan Manshadi SA, Salehi M, Hasannezhad M, Ghaderkhani S, Meidani M, Salahshour F, Jafari F, Manafi N, Ghiasvand F. Safety and effectiveness of high-dose vitamin C in patients with COVID-19: a randomized open-label clinical trial. *Eur J Med Res*. 2021;26(1):20. DOI: 10.1093/jac/dkaa332
127. Mareev VYu, Orlova YaA, Plisyk AG, Pavlikova EP, Matskeplishvili ST, Akopyan ZA, Seredenina EM, Potapenko

- AV, Agapov MA, Asratyan DA, Dyachuk LI, Samokhodskaya LM, Mershina EA, Sinitsyn VE, Pakhomov PV, Bulanova MM, Fuks AA, Mareev YuV, Begrambekova YuL, Kamalov AA. Results of Open-Label non-Randomized Comparative Clinical Trial: “Bromhexine and Spironolactone for Coronavirus Infection requiring hospitalization (BISCUIT). *Kardiologiya*. 2020;60(11):4–15. DOI: 10.18087/cardio.2020.11.n1440
128. Khalili H, Nourian A, Ahmadinejad Z, Emadi Kouchak H, Jafari S, Dehghan Manshadi SA, Rasolinejad M, Kebriaeezadeh A. Efficacy and safety of sofosbuvir/ledipasvir in treatment of patients with COVID-19; A randomized clinical trial. *Acta Biomed Atenei Parm*. 2020;91(4):e2020102. 10.23750/abm.v91i4.10877
129. Elalfy H, Besheer T, El-Mesery A, El-Gilany A, Soliman MA, Alhawarey A, Alegezy M, Elhadidy T, Hewidy AA, Zaghloul H, Neamatallah MAM, Raafat D, El-Emshaty WM, Abo El Kheir NY, El-Bendary M. Effect of a combination of nitazoxanide, ribavirin, and ivermectin plus zinc supplement (MANS. NRIZ study) on the clearance of mild COVID-19. *J Med Virol*. 2021;93(5):3176–3183. DOI: 10.1002/jmv.26880
130. Eslami G, Mousaviasl S, Radmanesh E, Jelvay S, Bitaraf S, Simmons B, Wentzel H, Hill A, Sadeghi A, Freeman J, Salmazadeh S, Esmaeilian H, Mobarak M, Tabibi R, Jafari Kashi AH, Lotfi Z, Talebzadeh SM, Wickramatillake A, Momtazan M, Hajizadeh Farsani M, Marjani S, Mobarak S. The impact of sofosbuvir/daclatasvir or ribavirin in patients with severe COVID-19. *J Antimicrob Chemother*. 2020;75(11):3366–3372. DOI: 10.1136/postgradmedj-2021-140287
131. Abbaspour Kasgari H, Moradi S, Shabani AM, Babamahmoodi F, Davoudi Badabi AR, Davoudi L, Alikhani A, Hedayatizadeh Omran A, Saeedi M, Merat S, Wentzel H, Garratt A, Levi J, Simmons B, Hill A, Tigrar Fakheri H. Evaluation of the efficacy of sofosbuvir plus daclatasvir in combination with ribavirin for hospitalized COVID-19 patients with moderate disease compared with standard care: a single-centre, randomized controlled trial. *J Antimicrob Chemother*. 2020;75(11):3373–3378. DOI: 10.1093/jac/dkaa332
132. Roozbeh F, Saeedi M, Alizadeh-Navaei R, Hedayatizadeh-Omran A, Merat S, Wentzel H, Levi J, Hill A, Shamshirian A. Sofosbuvir and daclatasvir for the treatment of COVID-19 outpatients: a double-blind, randomized controlled trial. *J Antimicrob Chemother*. 2021;76(3):753–757. DOI: 10.1093/jac/dkaa501
133. Misiak B, Bartoli F, Carrà G, Małecka M, Samochowiec J, Jarosz K, Banik A, Stańczykiewicz B. Chemokine alterations in bipolar disorder: A systematic review and meta-analysis. *Brain Behav Immun*. 2020;88:870–877. DOI: 10.1016/j.bbi.2020.04.013
134. Inserra A, Mastronardi CA, Rogers G, Licinio J, Wong ML. Neuroimmunomodulation in Major Depressive Disorder: Focus on Caspase 1, Inducible Nitric Oxide Synthase, and Interferon-Gamma. *Mol Neurobiol*. 2019;56(6):4288–4305. DOI: 10.1007/s12035-018-1359-3
135. Siripanthong B, Nazarian S, Muser D, Deo R, Santangeli P, Khanji MY, Cooper LT, Chahal CAA. Recognizing COVID-19-related myocarditis: The possible pathophysiology and proposed guideline for diagnosis and management. *Heart Rhythm*. 2020;17(9):1463–1471. DOI: 10.1016/j.hrthm.2020.05.001
136. Dubée V, Roy PM, Vielle B, Parot-Schinkel E, Blanchet O, Darsonval A, Lefevre C, Abbara C, Boucher S, Devaud E, Robineau O, Rispal P, Guimard T, d'Anglejean E, Diamantis S, Custaud MA, Pellier I, Mercat A, Brangier A, Codron P, Lemée JM, Pichon V, Dhersin R, Urbanski G, Lavigne C, Courtois R, Danielou H, Lebreton J, Vatan R, Crochette N, Lainé JB, Perez L, Blanchi S, Hitoto H, Bernard L, Maillot F, Marchand Adam S, Talarmin JP, Gaigneux E, Motte-Vincent P, Morrier M, Merrien D, Bleher Y, Flori M, Ducet-Boiffard A, Colin O, Février R, Thill P, Tetart M, Demaeght F, Lafond-Desmurs B, Pradier M, Meybeck A, Picaud M, Prazuck T, Chapelet G, Rouaud A, Le Turnier P, Sunder S, Lorleac'h A, Dollon C, Jacquet A, Le Vely F, Gazeau P, Ansart S, Roger H, Laterza F, Buzélé R, Tahmi F, Lepeule R, Lacombe K, Lefebvre B, Célarier T, Gagneux-Brunon A, Botelho-Nevers E, Bernard M, Garnier C, Mourguet M, Pugnet G, Vienne-Noyes S, Martin-Blondel G, Delobel P, Grouteau G, Debard A, Guilleminault L, Arias P, Chakvetadze C, Flateau C, Kopp A, Putot A, Barben J, Mouries Martin S, Nuss V, Piroth L, Claessens YE, Hentgen V, Martinot M, Bach-Bunnen M, Bonijoly T, Gravier S, Michel JM, Andreu M, Roriz M, Baldolli A, Brochard J, Grossi O, Pineau S, Brisset J, Desvaux E, Gondran G, Faucher JF, Quesnel PA, Bezanahary H, Danthu C, Gutierrez B, Ly K, Simonneau Y, Cypierre A, Pinet P, Durox H, Ducroix-Roubertou S, Genet C, Beraud G, Le Moal G, Rammaert B, Lanoix JP, Andrejak C, Joseph C, Soriot-Thomas S, Dhote R, Abad S, Benainous R, Boitiaux JF, Briand G, Gonfroy C, Harent S, Lagrange A, Tone A, Wayenberg L, Desoutter S, Ettahar N, Gey T, Leroy V, Gaillard S, Toma A, Broussier A, Etienne S, Spivac Y, Martha B, Roch N, Diaz P, N'guyen Baranoff D, Rebaudet S, Jourda F, Zeller V, Bienvenu B, Boyer A, Pellier I, Mercat A, Darsonval A, Blanchet O, Custaud MA, Lefevre C, Parot-Schinkel E, Vielle B, Briet M, Roy PM, Dubée V, Guidet B, Mismetti P, Vicaut E, Sanchez O, Girard P, Elias A, Couturaud F, Gable B, Lazareff S, Carballido L, Hue C, Chrétien JM, Goraguer A, Eeckhoutte L van. Hydroxychloroquine in mild-to-moderate coronavirus disease 2019: a placebo-controlled double blind trial. *Clin Microbiol Infect*. 2021;27(8):1124–1130. DOI: 10.1016/j.cmi.2021.03.005

137. Commission NH. Guidelines for the Prevention, Diagnosis, and Treatment of Novel Coronavirus-Induced Pneumonia. National Health Commission, Beijing, China.; 2020.
138. Salama C, Han J, Yau L, Reiss WG, Kramer B, Neidhart JD, Criner GJ, Kaplan-Lewis E, Baden R, Pandit L, Cameron ML, Garcia-Diaz J, Chávez V, Mekebeb-Reuter M, Lima de Menezes F, Shah R, González-Lara MF, Assman B, Freedman J, Mohan SV. Tocilizumab in Patients Hospitalized with Covid-19 Pneumonia. *N Engl J Med.* 2021;384(1):20–30. DOI:10.1056/NEJMoa2030340
139. Antinori S, Cossu MV, Ridolfo AL, Rech R, Bonazzetti C, Pagani G, Gubertini G, Coen M, Magni C, Castelli A, Borghi B, Colombo R, Giorgi R, Angeli E, Mileto D, Milazzo L, Vimercati S, Pellicciotta M, Corbellino M, Torre A, Rusconi S, Oreni L, Gismondo MR, Giacomelli A, Meroni L, Rizzardini G, Galli M. Compassionate remdesivir treatment of severe Covid-19 pneumonia in intensive care unit (ICU) and Non-ICU patients: Clinical outcome and differences in post-treatment hospitalisation status. *Pharmacol Res.* 2020;158:104899. DOI: 10.1016/j.phrs.2020.104899
140. BRASIL. Remdesivir para tratamento de pacientes com COVID-19. Ministério da Saude. 2020 (citado 7 de abril de 2022). Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-conteudo/arquivos/redemsevir-covid19-atualizacao-1-pdf#:~:text=Estudo%20de%20coorte%20com%20dados,acompanhamento%20m%C3%A9dio%20de%2018%20dias>.
141. Shiraki K, Daikoku T. Favipiravir, an anti-influenza drug against life-threatening RNA virus infections. *Pharmacol Ther.* 2020;209:107512. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2020.107512
142. Chedid N, Ferraz L, Cestiano T. FAVIPINAVIR Tratamento da COVID-19 (Internet). 2020 (citado 8 de abril de 2022). Disponível em: https://www.gov.br/inpi/pt-br/servicos/patentes/tecnologias-para-covid-19/Arquivos%20Teste%20deb/copy_of_ESTUDO5.pdf
143. ANVISA. Autorização do Uso Emergencial do medicamento Avifavir (favipiravir)-Instituto Vital Brasil Agência Nacional de Vigilância Sanitária. 2020 (citado 8 de abril de 2022). Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2021/covid-19-negada-autorizacao-de-uso-emergencial-do-avifavir/apresentacao-uso-emergencial-do-favipiravir.pdf>
144. Crockford D, Addington D. Canadian Schizophrenia Guidelines: Schizophrenia and Other Psychotic Disorders with Coexisting Substance Use Disorders. *Can J Psychiatry.* 2017;62(9):624–634. DOI: 10.1177/0706743717720196
145. Stöllberger C, Huber JO, Finsterer J. Antipsychotic drugs and QT prolongation. *Int Clin Psychopharmacol.* 2005;20(5):243–251. DOI: 10.1097/01.yic.0000166405.49473.70
146. De Hert M, Detraux J, van Winkel R, Yu W, Correll CU. Metabolic and cardiovascular adverse effects associated with antipsychotic drugs. *Nat Rev Endocrinol.* 2012;8(2):114–126. DOI:10.2165/00002018-200023030-00004
147. Mijovic A, MacCabe JH. Clozapine-induced agranulocytosis. *Ann Hematol.* 2020;99(11):2477–2482. DOI: 10.1007/s00277-020-04215-y
148. Blackman G, Lisshamar JEL, Zafar R, Pollak TA, Pritchard M, Cullen AE, Rogers J, Carter B, Griffiths K, Nour M, David AS, McGuire P, Stewart R, MacCabe J. Clozapine Response in Schizophrenia and Hematological Changes. *J Clin Psychopharmacol.* 2021;41(1):19–24. DOI:10.1097/JCP.0000000000001329
149. Doyno C, Sobieraj DM, Baker WL. Toxicity of chloroquine and hydroxychloroquine following therapeutic use or overdose. *Clin Toxicol.* 2021;59(1):12–23. DOI: 10.1080/15563650.2020.1817479
150. Zequn Z, Yujia W, Dingding Q, Jiangfang L. Off-label use of chloroquine, hydroxychloroquine, azithromycin and lopinavir/ritonavir in COVID-19 risks prolonging the QT interval by targeting the hERG channel. *Eur J Pharmacol.* f 2021;893:173813. DOI:10.1016/j.ejphar.2020.173813
151. Sapp JL, Alqarawi W, MacIntyre CJ, Tadros R, Steinberg C, Roberts JD, Laksman Z, Healey JS, Krahn AD. Guidance on Minimizing Risk of Drug-Induced Ventricular Arrhythmia During Treatment of COVID-19: A Statement from the Canadian Heart Rhythm Society. *Can J Cardiol.* 2020;36(6):948–951. DOI:10.1016/j.cjca.2020.04.003
152. Yu Z, IJzerman AP, Heitman LH. Kv11.1 (hERG)-induced cardiotoxicity: a molecular insight from a binding kinetics study of prototypical Kv11.1 (hERG) inhibitors: Molecular insights into Kv11.1 (hERG) cardiotoxicity. *Br J Pharmacol.* 2015;172(3):940–955. DOI:10.1111/bph.12967
153. Schwartz PJ, Moss AJ, Vincent GM, Crampton RS. Diagnostic criteria for the long QT syndrome. An update. *Circulation.* 1993;88(2):782–784. DOI:10.1161/01.cir.88.2.782
154. Kapplinger JD, Tester DJ, Salisbury BA, Carr JL, Harris-Kerr C, Pollevick GD, Wilde AAM, Ackerman MJ. Spectrum and prevalence of mutations from the first 2,500 consecutive unrelated patients referred for the FAMILION® long QT syndrome genetic test. *Heart Rhythm.* 2009;6(9):1297–1303. DOI: 10.1016/j.hrthm.2009.05.021

155. Plasencia-García BO, Rodríguez-Menéndez G, Rico-Rangel MI, Rubio-García A, Torelló-Iserte J, Crespo-Facorro B. Drug-drug interactions between COVID-19 treatments and antipsychotics drugs: integrated evidence from 4 databases and a systematic review. *Psychopharmacol.* 2021;238(2):329–340. DOI: 10.1007/s00213-020-05716-4
156. Busari OA, Fadare J, Agboola S, Gabriel O, Elegbede O, Oladosu Y. Chloroquine Induced Acute Dystonic Reactions after a Standard Therapeutic Dose for Uncomplicated Malaria Sultan Qaboos Univ Med J. 2013;13(3):476–478. DOI: 10.12816/0003278
157. Achumba JI, Ette EI, Thomas WOA, Essien EE. Chloroquine-Induced Acute Dystonic Reactions in the Presence of Metronidazole. *Drug Intell Clin Pharm.* 1988;22(4):308–310 DOI: 10.1177/106002808802200407
158. Etchegoyen CV, Keller GA, Mrad S, Cheng S, Di Girolamo G. Drug-induced QT Interval Prolongation in the Intensive Care Unit. *Curr Clin Pharmacol.* 2018;12(4):210–222. DOI: 10.2174/1574884713666180223123947
159. Harvey AT, Flockhart D, Gorski JC, Greenblatt DJ, Burke M, Werder S, Preskorn SH. Intramuscular Haloperidol or Lorazepam and QT Intervals in Schizophrenia. *J Clin Pharmacol.* 2004;44(10):1173–1184. DOI: 10.1177/0091270004267807
160. Vesely P, Stracina T, Hlavacova M, Halamek J, Kolarova J, Olejnickova V, Mrkvicova V, Paulova H, Novakova M. Haloperidol affects coupling between QT and RR intervals in guinea pig isolated heart. *J Pharmacol Sci.* 2019;139(1):23–28. DOI: 10.1016/j.jphs.2018.11.004
161. Jover F, Cuadrado JM, Andreu L, Merino J. Reversible Coma Caused By Risperidone-Ritonavir Interaction: *Clin Neuropharmacol.* 2002;25(5):251–253. DOI: 10.1097/00002826-200209000-00004
162. Kelly DV, Béique LC, Bowmer MI. Extrapiramidal Symptoms with Ritonavir/Indinavir Plus Risperidone. *Ann Pharmacother.* 2002;36(5):827–830. DOI: 10.1345/aph.1A335
163. Dunn KE, Brooner RK, Stoller KB. Technology-assisted methadone take-home dosing for dispensing methadone to persons with opioid use disorder during the Covid-19 pandemic. *J Subst Abuse Treat.* 2021;121:108197. DOI: 10.1016/j.jsat.2020.108197
164. Giraud C, Tatar Z, Soubrier M. Agranulocytosis under biotherapy in rheumatoid arthritis: three cases hypothesis of parvovirus B19 involvement in agranulocytosis observed under tocilizumab and rituximab for the treatment of rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol.* 2016;35(10):2615–2618. DOI: 10.1007/s10067-016-3379-6
165. Showman O, Shoenfeld Y, Langevitz P. Tocilizumab-induced neutropenia in rheumatoid arthritis patients with previous history of neutropenia: case series and review of literature. *Immunol Res.* 2015;61(1–2):164–168. DOI: 10.1007/s12026-014-8590-4
166. DRUGS.com. Interaction between clozapine and tocilizumabe. (citado 21 de abril de 2022). Disponível em: https://www.drugs.com/interactions-check.php?drug_list=709-0,3186-0&types%5B%5D=major&types%5B%5D=minor&types%5B%5D=moderate&types%5B%5D=food&types%5B%5D=therapeutic_duplication&professional=1
167. Cantù F, Ciappolino V, Enrico P, Moltrasio C, Delvecchio G, Brambilla P. Augmentation with Atypical Antipsychotics for Treatment-Resistant Depression. *J Affect Disord.* 2021;280(Pt A):45–53. DOI: 10.1016/j.jad.2020.11.006
168. Ruberto VL, Jha MK, Murrrough JW. Pharmacological Treatments for Patients with Treatment-Resistant Depression. *Pharm Basel Switz.* 2020;13(6):E116. DOI: 10.3390/ph13060116
169. Mohebbi N, Talebi A, Moghadamnia M, Nazari Taloki Z, Shakiba A. Drug Interactions of Psychiatric and COVID-19 Medications. *Basic Clin Neurosci.* 2020;11(2):185–200. DOI: 10.32598/bcn.11.covid19.2500.1
170. Evans SG, Butkow N, Stilwell C, Berk M, Kirchmann N, Havlik I. Citalopram enhances the activity of chloroquine in resistant plasmodium in vitro and in vivo. *J Pharmacol Exp Ther.* 1998;286(1):172–174.
171. Khairul MFM, Min TH, Low JH, Nasriyyah CHC, A'shikin AN, Norazmi MN, Ravichandran M, Raju SS. Fluoxetine potentiates chloroquine and mefloquine effect on multidrug-resistant Plasmodium falciparum in vitro. *Jpn J Infect Dis.* 2006;59(5):329–331.
172. Tisdale JE. Drug-induced QT interval prolongation and torsades de pointes: Role of the pharmacist in risk assessment, prevention and management. *Can Pharm J Rev Pharm Can.* 2016;149(3):139–152. DOI: 10.1177/1715163516641136
173. DRUGS.com. Interaction between chloroquine and fluoxetine. (citado 21 de abril de 2022). Disponível em: https://www.drugs.com/interactions-check.php?drug_list=593-0,1115-0&types%5B%5D=major&types%5B%5D=minor&types%5B%5D=moderate&types%5B%5D=food&types%5B%5D=therapeutic_duplication&professional=1

174. Venlafaxine: more dangerous than most “selective” serotonergic antidepressants. *Prescrire Int.* 2016;25(170):96–99.
175. Gillman PK. Tricyclic antidepressant pharmacology and therapeutic drug interactions updated. *Br J Pharmacol.* 2007;151(6):737–748. DOI: 10.1038/sj.bjp.0707253
176. Khalid MM, Waseem M. Tricyclic Antidepressant Toxicity. Em: StatPearls (Internet). Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 (citado 21 de abril de 2022). Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK430931/>
177. Moreno RA, Moreno DH, Soares MB M. Psicofarmacologia de antidepressivos. *Rev Bras Psiquiatr.* 1999;21(suppl 1):24–40. DOI: 10.1590/S1516-44461999000500006
178. Oliveira JL, Silva Júnior GB, Abreu KLS, Rocha NA, Franco LFLG, Araújo SMHA, Daher EF. Nefrotoxicidade por lítio. *Rev Assoc Médica Bras.* 2010;56(5):600–606. DOI: 10.1590/S0104-42302010000500025
179. Goodnick PJ, Parra F, Jerry J. Psychotropic drugs and the ECG: focus on the QTc interval. *Expert Opin Pharmacother.* 2002;3(5):479–498. DOI: 10.1517/14656566.3.5.479
180. Tilkian AG, Schroeder JS, Kao JJ, Hultgren HN. The cardiovascular effects of lithium in man. *Am J Med.* 1976;61(5):665–670. DOI: 10.1016/0002-9343(76)90145-5

Ações judiciais relacionadas a medicamentos em João Pessoa, PB, Brasil

Judicialization of medicines in João Pessoa, PB, Brazil

Recebido em: 05/11/2022

Aceito em: 29/03/2023

Larissa Figueiredo PACHECO¹; Lailla Yasmin PEREIRA¹; Rênia Glauciene da Silva SOUSA²; João Marcos de Araujo da SILVA¹; Bruna Carla Cordeiro de CARVALHO²; Gabriel Rodrigues Martins de FREITAS¹

¹Universidade Federal da Paraíba. Campus I Lot. Cidade Universitária, CEP: 58051-900. João Pessoa, PB, Brasil. ²Secretaria Municipal de Saúde João Pessoa. Av. Júlia Freire, Torre, CEP: 58040-040. João Pessoa, PB, Brasil.

E-mail: giseellyalmeeida@gmail.com

ABSTRACT

In the Brazilian Health System framework, there are several ways to guarantee therapeutic integrality, highlighting the existence of public health policies that assure the access to medicines, their rational use, their safety, effectiveness, quality, and financing. However, in some situations, access to medicines is not fully guaranteed for specific less frequent treatments, and to surety the right to health, the population increasingly uses judicial mechanisms. The objective of this work was to analyze the drug lawsuits filed against the municipality of João Pessoa-PB (2010 to 2020). The printed files were analyzed, accounting for 1,273 lawsuits made available by the Municipal Health Department. These data were organized by exploring the variables: the temporality of the judicial request, existence or not of a guardianship request, medicines requested, description of pharmaceutical characteristics, sex of requesters, and origin of medical care. The estimated cost of the actions in the period studied, based only on the cost of medicines from the Medicines Market Regulation Chamber (Anvisa) table, was R\$41,948,469.44, with the year 2019 being the one with the highest expenditure. The most judicialized drugs were Lucentis® (Ranibizumab), Clexane® (Enoxaparin Sodium), and Xarelto® (Rivaroxaban), while the most expensive were Spiranza® (Nusinersena), Imbruvica® (Ibrutinib) and Ilaris® (Canakinumab). The demand for access to medicines by judicial means burdens the financial contribution destined to municipal pharmaceutical assistance, where expenses tend to increase due to the unpredictability of programming the acquisition, negatively impacting the public health of the studied municipality. Mechanisms must be created to help the Judiciary make decisions involving access to medicines.

Keywords: pharmaceutical care; health judicialization; right to health; health policies

RESUMO

No arcabouço do Sistema Único de Saúde existem diversos dispositivos a fim de garantir a integralidade terapêutica, destacando-se a existência de políticas públicas de saúde de acesso a medicamentos, o seu uso racional, a sua segurança, a sua efetividade e qualidade, bem como o seu financiamento. Todavia,

em algumas situações o acesso a medicamentos não é assegurado plenamente para determinados tratamentos menos frequentes ou mais onerosos, e com intuito de garantir o direito à saúde, mecanismos judiciais são cada vez mais utilizados pela população. O objetivo deste trabalho foi analisar as ações judiciais de medicamentos impetradas contra o município de João Pessoa, PB (2010 a 2020). Foram analisados os arquivos impressos, contabilizando 1.273 ações judiciais disponibilizados pela Secretaria Municipal de Saúde. Estes dados foram organizados explorando as variáveis: temporalidade da solicitação judicial, existência ou não de pedido de tutela, medicamentos solicitados, descrição das características farmacêuticas, sexo dos solicitantes e origem do atendimento médico. O custo estimado das ações no período estudado, tomando por base apenas o custo dos medicamentos, a partir da tabela da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED/Anvisa), foi de R\$41.948.469,44, sendo o ano de 2017 aquele com maior dispêndio. Os medicamentos mais judicializados foram: Lucentis® (Ranibizumabe), Clexane® (Enoxaparina Sódica) e Xarelto® (Rivaroxabana), enquanto os mais onerosos foram: Spiranza® (Nusinersena), Imbruvica® (Ibrutinibe) e Ilaris® (Canaquinumabe). A demanda por acesso a medicamentos, pela via judicial, onera o aporte financeiro destinado à assistência farmacêutica municipal, onde os gastos tendem a elevar-se pela imprevisibilidade de programar a aquisição, impactando negativamente a saúde pública do município estudado. Há de se criar mecanismos a fim de auxiliar o Poder Judiciário a tomar decisões que envolvam o acesso a medicamentos.

Palavras-chaves: Assistência Farmacêutica; judicialização da saúde; direito à saúde; políticas de saúde.

INTRODUÇÃO

A gênese do conceito de saúde como direito social foi concebida pela Constituição Federal de 1988, nodo Art. nº 196, onde é determinado que a saúde é direito de todos e dever do Estado (1,2). A validação do Sistema Único de Saúde (SUS) como o garantidor do direito à saúde representou um avanço no campo da cidadania no Brasil, mas trouxe consigo desafios para sua implementação e efetivação. Devido à importância e necessidade, o acesso a medicamentos é indispensável para garantir esse direito, sendo garantido em lei (3-5). O direito à saúde pública gerou a obrigação do Estado à prestação dos serviços, buscando o desenvolvimento do equilíbrio e do bem-estar em todo o âmbito nacional, por meio de políticas públicas, podendo o cidadão exigir sua execução por via judicial a fim de adquirir o acesso às tecnologias de saúde, sendo elas serviços, procedimentos ou medicamentos (6,7).

No Brasil, o pontapé inicial da judicialização de medicamentos foi dado com as ações

individuais e coletivas movidas por pessoas com HIV/Aids (8). Diante disso, organizações não-governamentais (ONG) em todo o país, foram centrais no desenvolvimento do processo, garantindo uma jurisprudência favorável à responsabilidade do Estado brasileiro, diante os seus três níveis federativos, na garantia do direito à saúde individual, de forma integral e universal pelo SUS (8). Com isso, houve, em 1996, a aprovação da Lei nº 9.313 garantindo a distribuição de medicamentos para *Acquired Immunodeficiency Syndrome* (AIDS) como estabelecimento de uma política pública de saúde inovadora (9).

O SUS garante ações no âmbito da assistência terapêutica integral, na qual se inclui a farmacêutica, onde o Estado busca desenvolver políticas públicas para o financiamento, aquisição, acesso, segurança e uso racional aos medicamentos (4,10). Após o estabelecimento do sistema de saúde brasileiro como política pública, houve a inclusão formal da assistência farmacêutica (AF) por meio da Portaria GM/MS nº 3.916/1998, a qual visa garantir o acesso universal a medicamentos seguros, efi-

cazes, de qualidade e ao menor custo possível para todos (1,4,6,10).

A Política Nacional de Medicamentos (PNM) é parte integrante da Política Nacional de Saúde e prevê ações capazes de promover melhoria na assistência à saúde da população, tendo como propósito precípuo a garantia da segurança, eficácia e qualidade dos medicamentos, a promoção do uso racional e o acesso da população àqueles considerados essenciais (10,11). Ainda que as diretrizes e as prioridades desta política sejam consideradas adequadas, existem desafios de assegurar a disponibilização adequada dos medicamentos, alinhada à operacionalização do sistema público de saúde (10,12).

Deste modo, como forma de garantir o acesso às diretrizes SUS e da Política Nacional de Assistência Farmacêutica (PNAF), os usuários começaram a buscar a ajuda judicial para a garantia dos seus direitos já previstos (12,13). É notável que o número de demandas judiciais relativas à saúde aumentou consideravelmente entre os anos de 2008 e 2017, cerca de 130%, envolvendo tanto a saúde pública como a complementar (14). Da mesma forma, Nunes (2016) observou que o Ministério da Saúde relatou, no período de 2010 até julho de 2016, um custo de R\$ 3,9 bilhões para as sentenças judiciais, que aumentaram 727% naquele período (15).

Com o aumento das concessões de tutela antecipada nas demandas judiciais, houve um impacto financeiro cada vez maior frente à desorganização das políticas programadas e em fase de implementação, como também aparecimento de dificuldades administrativas para os gestores da saúde pública (9). Por consequência, a judicialização da saúde, e particularmente de medicamentos, tem se tornado de grande interesse atual, tendo em vista o amplo valor associado ao setor econômico e de gestão dos serviços públicos (9).

O Judiciário tende a desconsiderar o impacto orçamentário de uma decisão judicial que obriga o sistema de saúde a fornecer um determinado tratamento. Para os juízes, em geral, questões relativas ao orçamento público, como a escassez de recursos e a não previsão

de gasto, bem como o não pertencimento do medicamento solicitado às listas do SUS, não são razões suficientes para se denegar o pedido de uma intervenção terapêutica, dado que esta encontra respaldo no direito à saúde assegurado pela Constituição Federal (15).

Com isso, o intuito deste trabalho foi observar como é realizada a garantia ao direito à saúde por meio de judicialização de medicamentos contra o município de João Pessoa, no período de uma década (2010 a 2020). A análise desses processos teve o intuito de levantar diferentes elementos importantes na construção do acesso ao direito à saúde como: o custo a fim de garantir a saúde do usuário e o custo adicional ao município com a compra de medicamentos que deveriam estar disponíveis à sociedade.

MÉTODO

Trata-se de um estudo transversal, retrospectivo e descritivo, no âmbito da farmacoepidemiologia, onde foram analisados arquivos impressos de ações, deferidas pela Justiça, de solicitação de medicamentos contra o município de João Pessoa, PB, entre os anos de 2010 e 2020, disponibilizados pela Secretaria Municipal de Saúde de João Pessoa (SMSJP).

A partir da análise documental dos pedidos judiciais, foram incluídas as seguintes variáveis: ano em que foi impetrado e até que ano findou a solicitação, existência ou não de pedido de tutela, fármacos solicitados, concentração do(s) medicamento(s) solicitado(s), bem como outras características do produto farmacêutico, dado econômico e origem do atendimento médico. O cálculo da idade do beneficiário foi realizado com base nas datas da petição inicial e de nascimento.

Foram excluídos da análise os processos da Defensoria Pública da União (por não conter os números dos processos que estão disponibilizados no Diário de Justiça Oficial), solicitações apenas com pedidos de dieta, fraldas, curativos, fitas glicêmicas, agulhas, exames, próteses, solicitações que solicitaram medicamentos e insumos farmacêuticos, além de processos que

continham muitas informações faltantes e ações de âmbito estadual e federal.

No que se refere a coleta de dados, limitações foram encontradas no decorrer da pesquisa. Este impasse decorreu devido à pandemia da COVID-19 que retardou o começo da coleta dos dados, assim como ampliou o tempo previsto para a conclusão dessa etapa. Portanto, na maioria dos processos não foi possível obter dados importantes como idade, socioeconômicos e o valor real gasto para aquisição dos medicamentos.

Por conta disso, a fim de estimar os custos da aquisição de medicamentos, a base de dados do Ministério da Saúde, a Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED) foi consultada (disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/cmmed>), levando em consideração o Imposto Sobre Circulação de Mercadorias e Prestação de Serviços de 18%, praticado no estado da Paraíba. Também foi levantado o valor médio dos medicamentos não encontrados na tabela CMED, através de sites comerciais (disponível em: <https://consultaremedios.com.br>) e da tabela de preços da *Food and Drug Administration* (disponível em: <https://data.medicaid.gov/nadac>), com seu custo em dólar sendo convertido para o real (valores de 2021). Quando não foi possível determinar o valor do medicamento no ano da ação judicial, foi aplicada uma taxa de desconto de 3% ao ano referente ao preço do medicamento no ano analisado.

Com o intuito de compilar as variáveis de cada processo judicial foi utilizada a plataforma Google Planilhas®. Os softwares Excel e Word, ambos da versão *Professional Plus 2019*, foram empregados para a construção dos gráficos e das tabelas.

Os medicamentos identificados nas ações judiciais foram classificados de acordo com o código *Anatomical Therapeutic Chemical ATC/WHO* (disponível em: https://www.whocc.no/atc_ddd_index), que classifica os fármacos de acordo com a sua ação terapêutica. Para fins

de cálculo, foi considerado o consumo mensal de medicamentos, baseando-se na posologia padrão conforme consultado na plataforma UpToDate® (disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/search>), levando em conta as principais indicações de uso do fármaco. Este exercício foi necessário devido à falta de informação nos processos estudados.

A pesquisa avaliou quais foram os principais medicamentos judicializados em cada ano; e nos 10 anos, estimou o custo dos dez principais medicamentos mais solicitados e qual o impacto econômico gerado para o orçamento da assistência farmacêutica municipal. Salienta-se que todos os valores estimados foram trazidos para o presente (2021) a fim de tornar a comparação mais assertiva.

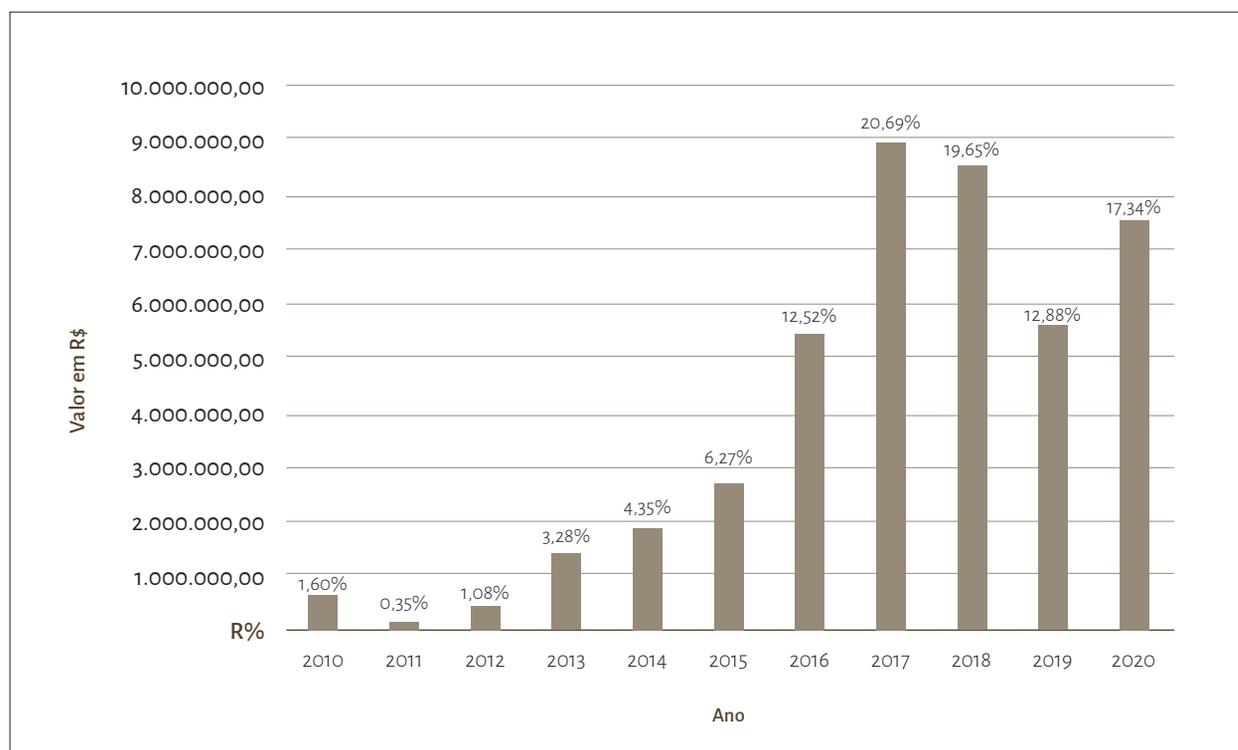
O projeto de pesquisa foi aprovado no Comitê de Ética do CCM/UEPB sob Certificado de Apresentação para Apreciação Ética de número: 34226820.3.0000.8069, em 09 de julho de 2020.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Foram analisadas 1.273 ações para o acesso a medicamentos, contra o Poder Público (Município de João Pessoa), impetradas entre os anos de 2010-2020. Destas ações, 748 apresentaram completude nos dados sociodemográficos. É possível observar, na Figura 1, o aumento do custo estimado com judicialização de medicamentos ao longo dos anos, atingindo seu ápice em 2017, que consumiu 20,69% (R\$ 8.679.138,32) do valor total analisado, com subsequente queda nos valores gastos.

O ano de 2011 foi quando foi verificado menor desembolso com estas ações, com cerca de 0,35% (R\$ 149.296,87) de gasto do valor total dos anos analisados. Além disso, o recurso consumido estimado, ao longo dos 10 anos avaliados com os processos judiciais para obtenção de medicamentos, com base nos preços da tabela CMED, foi de R\$ 41.948.469,44. Houve a solicitação de 431 medicamentos distintos com posologias e quantidades diferentes.

Figura 1. Porcentagem e custo anual da judicialização de medicamentos no município de João Pessoa, PB (2010-2020)



Tomando como base o ano de maior gasto com ações judiciais para obtenção de medicamentos e para fins de comparação, de acordo com a Secretaria de Saúde de João Pessoa, em 2017 foi destinado um orçamento estimado de R\$ 38.821.745,00 para assistência farmacêutica (AF). Portanto, para aquele ano, o valor gasto com judicialização representou cerca de 21,94% do orçamento da AF municipal. Em 2019, foram destinados R\$60.188.797,65 reais para AF e o gasto com judicialização foi cerca de 8,78% do valor investido na assistência farmacêutica municipal.

Em relação às prescrições médicas que foram anexadas às petições, 61% eram provenientes do SUS. Nas variáveis sociodemográficas, foram observadas um predomínio do sexo feminino nas demandas judiciais, cerca de 59% das solicitações. No que concerne à concessão do pedido de tutela, foi observado em 89% das ações judiciais, a fim de agilizar os trâmites jurídicos e proporcionar a aquisição dos medicamentos.

Aproximadamente 96% dos medicamentos judicializados apresentavam registro na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), 69% não constavam na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) e 14% pertencem ao Componente Especializado da Assistência Farmacêutica, como visto na Tabela 1.

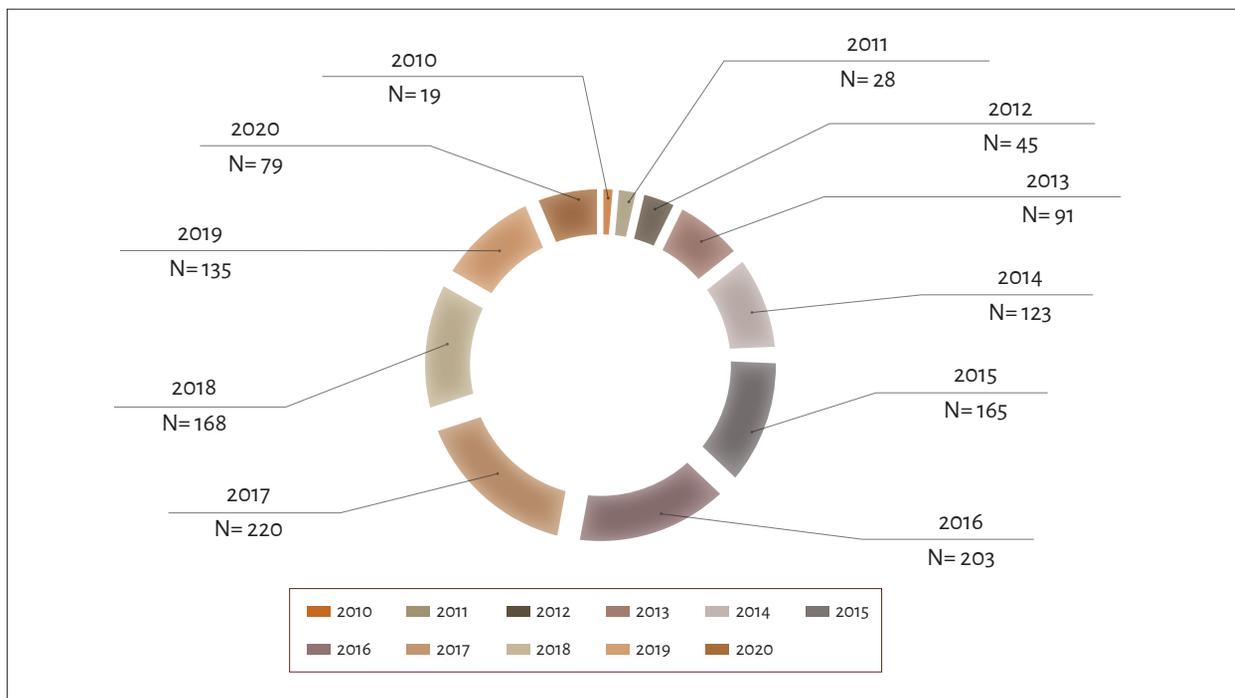
De 2010 e 2017, a quantidade de demandas judiciais deferidas teve um crescimento recorrente, como pode ser observado no Figura 2, sendo verificada queda no número de solicitações de 2018 a 2020. Comparando 2017 com 2010, há uma diferença de cerca de 11 vezes mais ações judiciais.

Com a inclusão na programação orçamentária da Secretaria de Saúde de João Pessoa-PB, realizada por meio de uma Ação Civil Pública, de alguns medicamentos oncológicos, no ano de 2017, como o Lucentis® (Ranibizumabe), a quantidade de solicitações judiciais reduziu 4% no ano de 2018 e seguiu diminuindo até 2020.

Tabela 1. Dados sociodemográficos dos indivíduos analisados nos 748 processos de judicialização no município de João Pessoa, PB (2010-2020)

Variável	n	%	Total
Origem da prescrição médica			748
Pública	459	61	
Privada	163	22	
Mista	51	7	
Indeterminada*	75	10	
Deferimento de Tutela			748
Sim	668	89	
Indeterminado*	80	11	
Sexo			748
Feminino	443	59	
Masculino	282	38	
Indeterminado*	23	3	
Faixa etária (anos)			748
0 a 9	24		3
10 a 19	28		4
20 a 29	64		9
30 a 39	97		13
40 a 49	77		10
50 a 59	112		15
60 a 69	100		13
≥ 70	105		14
Indeterminada*	141		19
Registro na Anvisa			431
Sim	414	96	
Não/Caduco/cancelado	16	4	
Presença dos medicamentos na Rename			431
Fora de lista	297	69	
Presentes	134	31	
Presença dos medicamentos nos componentes da Assistência Farmacêutica			431
Componente Especializado	67	16	
Componente Básico	58	1	
Componente Estratégico	4	13	
Não consta em nenhum componente da Assistência Farmacêutica	302	70	

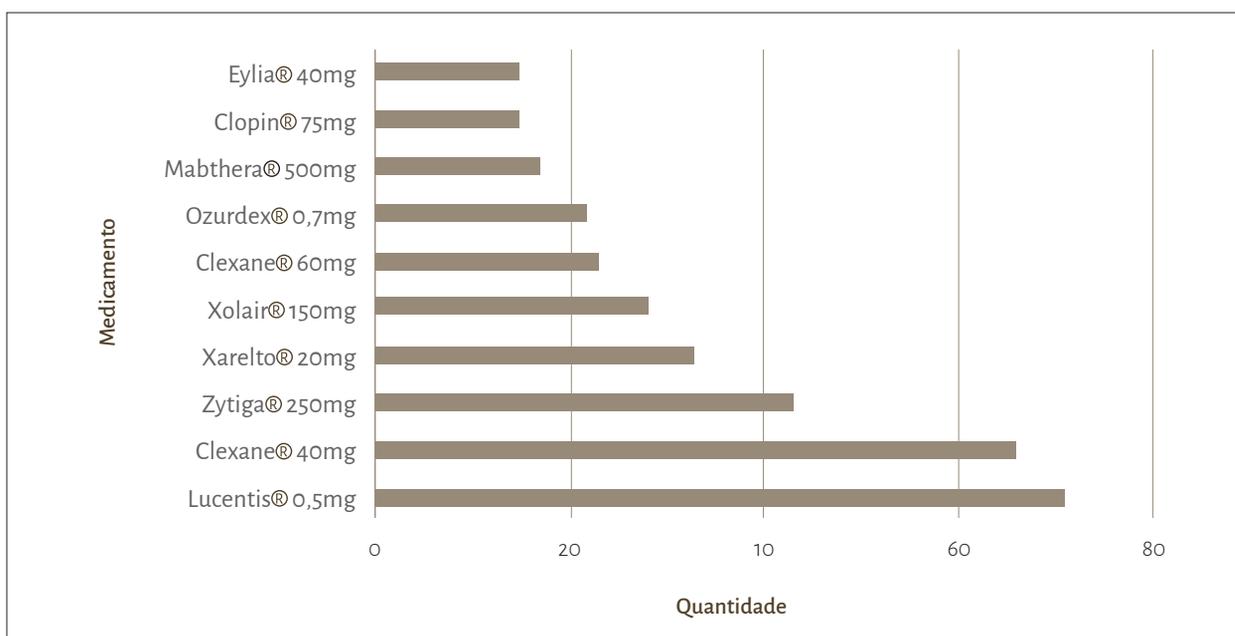
Figura 2. Número absoluto de ações judiciais referentes a medicamentos, no período 2010-2020 no município de João Pessoa, PB



Dos 431 medicamentos solicitados nas judicializações contra o município, os dez medica-

mentos mais frequentemente solicitados, durante os 10 anos analisados foram elencados na Figura 3.

Figura 3. Medicamentos com maior frequência de solicitação por via judicial no município de João Pessoa, PB (2010-2020)



O Lucentis® (Ranibizumabe), inibidor de angiogênese utilizado para tratamento de lesões na retina causadas por vazamento e crescimento anormal dos vasos sanguíneos, apresentou a maior quantidade de solicitações nas ações judiciais.

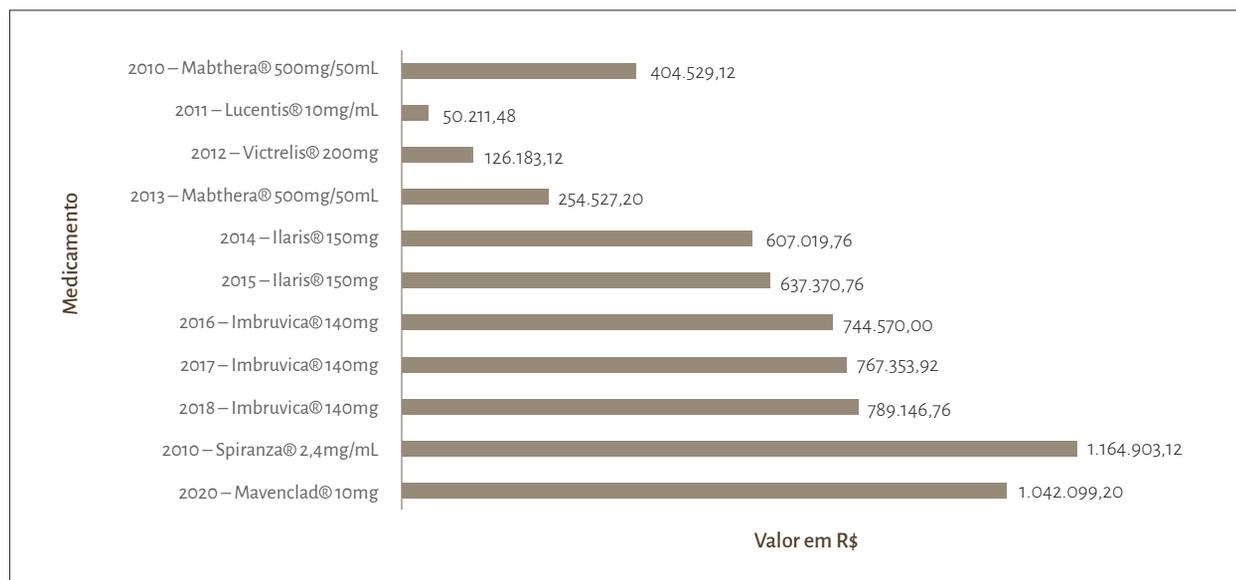
Em seguida, o Clexane® (enoxaparina sódica), um antitrombótico empregado para tratamento da trombose venosa profunda com ou sem embolia pulmonar, ocupou a segunda e a quarta colocação, respectivamente, dentre os medicamentos mais solicitados.

Em terceiro lugar, o Zytiga® (acetato de abiraterona), um antineoplásico, indicado para tratamento de câncer de próstata e sua metástase.

O Xarelto® (Rivaroxabana), na quarta posição, também é um antitrombótico adotado para prevenção de Acidente Vascular Cerebral (AVC), tratamento e prevenção de trombose nas veias profundas e tratamento e prevenção de embolia pulmonar.

Em uma análise de custo individual, foi possível elencar os medicamentos com o maior custo por ano, sendo visualizados no Figura 4.

Figura 4. Medicamentos judicializados com maior custo anual (em R\$) para o município de João Pessoa, no período 2010-2020



Como observado na Figura 4, o maior valor gasto em um ano foi com o medicamento Spiranza® (nusinersena), empregado no tratamento de Atrofia Muscular Espinhal (AME), uma doença genética rara.

O medicamento que gerou o maior custo nos anos de 2016 e 2018 foi o Imbruvica® (ibrutinibe), um antineoplásico utilizado no tratamento de enfermidades como o linfoma de célula do manto, leucemia linfocítica crônica macroglobulinemia de Waldenström, linfoma de zona marginal e doença do enxerto contra hospedeiro. Desse modo, este medicamento foi considerado

o mais oneroso, somando seus pedidos durante os 10 anos analisados, gerando um custo de R\$ 2.301.070,69. Esta e todas as indicações terapêuticas supracitadas, foram extraídas das bulas dos fabricantes, publicadas no *website* da Anvisa.

Quanto à classificação ATC, foram analisadas as 15 principais classes solicitadas, levando em consideração o subgrupo terapêutico, dentre todos os processos, os medicamentos relacionados à terapêutica neoplásica corresponderam a 10,69%, sendo assim a classe com a maior quantidade de solicitações. Em seguida, os medicamentos da classe dos psicolépticos compreenderam 6,29%, a

mesma porcentagem de solicitação se repetiu para os medicamentos da classe dos psicoanalépticos.

Além das três principais classes farmacológicas que apresentaram maior número de

processos, outras também foram identificadas, todavia apresentando percentuais menos expressivos com os medicamentos deferidos na ação, os quais são apresentados na Tabela 2.

Tabela 2. Código ATC dos medicamentos solicitados por via judicial no município de João Pessoa, PB (2010-2020)

Agrupamento	Descrição	N	%
L01	Agentes Anti-neoplásicos	34	10,69
N05	Psicolépticos	20	6,29
N06	Psicoanalépticos	20	6,29
N04	Fármacos Anti-parkinsonianos	19	5,97
A10	Fármacos Utilizados na Diabetes	18	5,66
L04	Imunossuppressores	18	5,66
M05	Fármacos Utilizados em Doenças Ósseas	17	5,35
J05	Antivirais de Uso Sistêmico	16	5,03
C09	Agentes com ação sobre o sistema Renina-angiotensina	12	3,77
N03	Antiepiléptico	11	3,46
A11	Vitaminas	10	3,14
B01	Agentes Antitrombóticos	10	3,14
L02	Terapia Endócrina	9	2,83
C07	Agentes Bloqueadores dos Receptores Adrenérgicos Beta	8	2,52
C01	Terapia Cardíaca	8	2,52
X	Outros	88	27,67

Dentre os 88 medicamentos incluídos como “Outros” na Tabela 2, sendo levados em consideração o primeiro nível do código ATC, que corresponde ao órgão ou sistema sobre o qual a propriedade terapêutica do fármaco atua, 43 medicamentos compatibilizaram 10 classes onde 7 desses atuam no trato alimentar e metabolismo, 6 são fármacos usados em dermatologia, 5 são anti-infecciosos de uso sistêmico, 4 são do sistema cardiovascular, 4 do sistema geniturinário e hormônios sexuais, 4 atuam no músculo esquelético, 3 atuam no sangue e órgãos hematopoiéticos, 3 no sistema nervoso, 3 no sistema respiratório, 2 fármacos hormonais sistêmicos, exceto hormônios sexuais e insulinas e por fim 2 atuam em órgãos sensoriais. A quantidade restante dos medicamentos que não apareceram nessa classificação representou uma quantidade marginal comparada ao restante mostrado e com isso não foram evidenciados.

O gasto com judicialização de medicamentos no município de João Pessoa, PB, nunca havia sido objeto de um levantamento mais aprofundado. Com isso, a presente pesquisa demonstrou que, de fato, uma parcela significativa dos recursos da política de assistência farmacêutica está sendo determinada e realocada judicialmente.

Ao se considerar que o gasto total estimado para cumprimento de ordens judiciais, obrigando o fornecimento de medicamentos a partir de compras com licitação, foi de mais de R\$ 41,9 milhões, fica evidenciado que o gasto com judicialização da saúde representa mais de 20,69% (R\$ 8.679.138,32) do total liquidado em 2017, para a compra de medicamentos para o município.

No ano de 2019, cerca de 8,78% (R\$60.188.797,65) do orçamento da assistência farmacêutica foi utilizado somente para a judi-

cialização de medicamentos no município. Afirmando os achados, Silva e cols em 2017 (17), demonstraram que a aquisição de medicamentos de compra específica por via judicial pelo SUS, no período de setembro/2014 a agosto/2016, possuíam um valor total de R\$ 43.700.727,04, ratificando dessa forma que há um grande gasto do valor destinado à assistência farmacêutica exclusivamente com judicialização, prejudicando assim as demais demandas dos setores assegurados por esse orçamento.

No que se refere às ações judiciais, no período analisado houve crescimento no número dessas ações entre os anos de 2010-2017 e um decréscimo entre os anos de 2018-2020. Nunes e Ramos Junior (2016), no Ceará, analisaram e concluíram que a via judicial se apresenta como uma nova porta de acesso que amplifica as desigualdades em saúde, na qual está ganhando espaço em localidades com baixo desenvolvimento (18).

Esse significativo decréscimo observado em 2018-2020 se deu pela incorporação de alguns medicamentos oncológicos, como o Lucentis® (Ranibizumabe), que demandou 50 solicitações durante os anos de 2010 a 2017, na Relação Municipal de Medicamentos do Município de João Pessoa (REMUME-JP) acarretando redução das solicitações judiciais e, portanto, uma diminuição dos gastos públicos.

Estes dados se assemelham aos achados de Peçanha e cols. (2019), com um crescimento da judicialização de medicamentos no Município do Rio de Janeiro-RJ no decorrer dos anos analisados, 2010-2017, onde houve um aumento de cerca de 41,31% do primeiro ao último ano analisado (19). Da mesma forma, Diniz e cols. (2014) relataram que no Distrito Federal dentre os anos de 2005 e 2010, houve um aumento de 3.220 vezes, comparando o primeiro ano analisado e o último (20).

Dentre os medicamentos que foram mais solicitados, estão os agentes antineoplásicos e imunomoduladores. Isso ocorre porque essas classes de medicamentos apresentam uma forma particularizada de financiamento, que se dá por meio da sua inclusão nos procedimentos quimioterápicos registrados no subsistema de Autorização de Procedimento de Alta Comple-

xidade do Sistema de Informação Ambulatorial (APAC-SIA) do SUS e, devido a isso, não estão presentes na RENAME (6).

No que se refere ao processo de coleta de dados, algumas limitações foram encontradas no decorrer da pesquisa. Estes problemas advieram principalmente em razão da forma de armazenamento e organização dos processos físicos que foram disponibilizados para a análise pela Secretaria Municipal de Saúde de João Pessoa. Além disso, diversas ações judiciais careciam de informações como sexo, idade, prescrição, medicamento solicitado e nº do processo, seja pelo tempo de início do requerimento da ação ou pela migração das demandas para o meio eletrônico, no qual houve o empecilho e a falta de disponibilidade de acesso eletrônico para ser realizada a coleta.

É possível notar o dispendioso fardo econômico que a judicialização de medicamentos traz para o orçamento da assistência farmacêutica municipal. Esses processos, por vezes, representam um gasto desnecessário, quando medicamentos judicializados fazem parte da RENAME sendo negligente devido sua presença já está disponível gratuitamente pelo SUS, quando se trata de terapias que não possuem registro na Anvisa. Em outros casos, é observada a necessidade da busca pela via judicial a fim de garantir direito à saúde para a aquisição de medicamentos necessários, efetivos e seguros, além de demandas médicas com tecnologia mais avançada que não estão disponibilizados nas listas do SUS.

Dentre os processos, o sistema judiciário obteve licitações para compra de medicamento Imbruvica® (ibrutinibe), utilizado para tratamento de leucemia linfocítica crônica (LLC). Segundo Instituto Nacional do Câncer em 2022 (21), o risco de um indivíduo desenvolver leucemia linfocítica crônica é de 0,57%; sendo assim, considerada uma doença pouco prevalente. No município de João Pessoa, PB, para esse medicamento houve um gasto de 5,6% do total de gastos dos anos analisados, correspondendo a cerca de R\$ 2.301.070,69.

Estes dados se assemelham aos achados de Nunes em 2016 (15), que identificou o Mabthera® (rituximabe) como o responsável por 25,41% do valor total gasto com as demandas de

Juiz de Fora, MG, gerando um custo estimado de R\$522.263,68 reais.

De acordo com este pressuposto, pode ser dito que o processo de judicialização de medicamentos apresenta um grande potencial de gerar custos inesperados à esfera municipal. Contudo, o fato dessas ações terem sido concedidas aos pacientes requeridos, comprova que o direito à saúde está sendo assegurado ao indivíduo. Diante do exposto, Wang e cols. em 2014 (16) sugeriram que as ações judiciais fazem parte da rotina da gestão da política pública da saúde e que preparam o gestor em face das decisões judiciais que, conseqüentemente, acarretam gastos além do previsto para o período planejado.

Conforme os dados sociodemográficos encontrados nos anos analisados, foi verificado que a predominância de solicitações judiciais advinha de pacientes do sexo feminino. Costa-Junior e cols (2016). consideraram como um hábito predominante em mulheres, por meio de relatos de profissionais de saúde, a procura por cuidado com o corpo, prevenção de doenças, diálogo sobre a enfermidade e facilidade na adesão ao tratamento (22).

A concessão do pedido de tutela foi vista em 89% das ações judiciais, a fim de agilizar os trâmites jurídicos e proporcionar a aquisição dos medicamentos. Segundo o estudo de Batistella e cols. (2019), a anuência do pedido de tutela, no município de Londrina, PR, foi verificada em quase a totalidade das ações judiciais, a fim de agilizar os processos jurídicos e de proporcionar a aquisição dos medicamentos de uma forma ágil (23).

Alguns medicamentos que foram objeto das ações tinham seu acesso assegurado por outras estratégias do SUS, como os medicamentos incluídos nos Componentes Básico, Estratégico e Especializado da Assistência Farmacêutica, e, portanto, não seria necessária a judicialização dos mesmos. No entanto, devido à falta da garantia do direito à saúde, a via judicial foi acionada, demonstrando falhas na gestão da Assistência Farmacêutica.

Tendo em vista este problema, o estudo de Wang e cols. (2014) reforçou que a judicialização da saúde apresenta características singulares e particulares de acordo com a situação

de cada município, que afetam a organização federativa do SUS e precisam ser melhor compreendidas (16).

Ainda sobre as consequências da judicialização de medicamentos que já estão presentes em componentes da Assistência Farmacêutica, a repercussão a qual pode surgir, segundo Wang e cols.(2014) são dados por pelo menos três motivos: [1] o acesso desigual aos serviços ofertados pelo SUS; [2] o desequilíbrio gerado na distribuição de competências dentro do sistema; e [3] um elevado grau de incerteza conduzido pelo gestor público (16). Portanto, os usuários que entram com ações judiciais possuem acesso vasto a medicamentos e serviços de saúde, viabilizando uma completa cobertura. Ao mesmo tempo, o restante da sociedade dispõe apenas daquelas tecnologias disponíveis no município. Acarreta também o excesso de responsabilidade por parte dos municípios que demandam de pouco recurso, quando comparado aos outros entes, gerando um negativo impacto nas contas públicas, sendo necessário cortes em outras despesas públicas.

Isto posto, faz-se necessário refletir que ao longo dos últimos quarenta anos, a Avaliação das Tecnologias em Saúde (ATS) se firmou como área produtora de conhecimento científico e técnico, apresentando desenvolvimento metodológico e expansão de sua influência no meio científico e entre os gestores em saúde, especialmente nos países desenvolvidos e com sistema público de saúde. A implantação de Núcleos de Avaliação de Tecnologia em Saúde (NATS) é estratégia fundamental para auxiliar na redução do uso da via judicial para se obter acesso a medicamentos no Brasil, pois fornecem uma avaliação técnica imparcial e baseada em evidências sobre a eficácia, segurança e custo-efetividade de medicamentos e outras tecnologias de saúde. Isso pode ajudar a tomar decisões informadas sobre o fornecimento de tratamentos, o que pode minimizar as disputas entre pacientes, médicos, seguradoras de saúde e o próprio SUS. Além disso, a transparência e a comunicação clara dos resultados dessas avaliações podem ajudar a estabelecer confiança na decisão de saúde e embasar decisões judiciais mais assertivas, reduzindo o fardo econômico aos já insuficientes orçamentos das assistências

farmacêuticas municipais e estaduais (24, 25).

Toda a aquisição dos medicamentos judicializados foi realizada por meio de uma dispensa de licitação, que consiste na apresentação das condições impostas para o oferecimento de tal serviço, através de editais elaborados pela administração pública.

Como constatado por Souza (2012), decisões das ações judiciais são vistas como um resultado positivo pela busca dos direitos à saúde de um indivíduo (26) e corroborando Ventura e cols. (2010), a judicialização se tornou um meio de recuperar a garantia de promoção e recuperação da saúde (8). Em concordância com estes autores, a atual pesquisa constatou que alguns medicamentos das ações judicializadas no município de João Pessoa, PB constam como assegurados ou não pelas diretrizes do SUS. Com isso, por mais que essas ações assegurem os direitos, a promoção e a recuperação da saúde dos indivíduos, algumas ações poderiam ter sido evitadas, assim como o gasto que foi gerado pois os medicamentos requeridos são

assegurados pelos componentes do SUS e desse modo os usuários deveriam ter acesso sem ser necessário a via judicial.

CONCLUSÃO

A demanda por acesso a medicamentos essenciais ou não-essenciais, presentes em listas do SUS ou não, ocasionou sequelas no aporte financeiro destinado à Assistência Farmacêutica de João Pessoa, PB. Isso ocorreu porque a aquisição de medicamentos judicializados representa dispendio de valores não programados e elevados, causando um abalo direto no orçamento público municipal. Percebe-se que este é um problema nacional, afetando municípios de diversos tamanhos e características socioeconômicas. É imperioso que municípios e estados criem mecanismos para auxiliar o Poder Judiciário a tomar decisões quando são acionados para decidir sobre o acesso a medicamentos. A criação de NATS municipais ou regionais pode ser uma das estratégias e deve ser encorajada e avaliada em estudos futuros.

REFERÊNCIAS

- BRASIL. Constituição da República Federativa do Brasil. Brasília: Gabinete da Presidência; 1988. p. 176.
- Moreira TC. Saúde Coletiva. 1ed. Porto Alegre: SAGAH. 2018.
- Damascena RS. Judicialização do acesso a medicamentos no município de Vitória da Conquista, BA: análise dos itinerários dos usuários Vitória da Conquista. [Dissertação]. Rio de Janeiro: Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca, Fiocruz. 2016.
- Gonçalves CP. Assistência farmacêutica. 1ed. Porto Alegre: SAGAH. 2019.
- Vargas-Peláez CM, Soares L, Rover MR, Blatt CR, Mantel-Teeuwisse A, Rossi Buenaventura FA, Restrepo LG, Latorre MC, López JJ, Bürgin MT, Silva C, Leite SN, Mareni Rocha F. Towards a theoretical model on medicines as a health need. *Soc Sci Med.* 2017;178:167-174. DOI: 10.1016/j.socscimed.2017.02.015
- BRASIL. Assistência Farmacêutica no SUS: 20 anos de políticas e propostas para desenvolvimento e qualificação: relatório com análise e recomendações de gestores, especialistas e representantes da sociedade civil organizada. 1ªed. Brasília: Ministério da Saúde. 2018.
- Biehl J, Socal MP, Amon JJ. The Judicialization of Health and the Quest for State Accountability: Evidence from 1,262 Lawsuits for Access to Medicines in Southern Brazil. *Health Hum Rights.* 2016;18(1):209-220.
- Ventura M, Simas L, Pepe VLE, Schramm FR. Judicialização da saúde, acesso à justiça e a efetividade do direito à saúde. *Physis.* 2010;20(1):77-100. DOI: 10.5102/rbpp.v8i3.5676
- Oliveira LC, Reis AR. A judicialização dos medicamentos de alto custo no Brasil e a teoria dos custos dos direitos. *RDCGD.* 2020;12(2):115-133. DOI: 10.21680/1982-310X.2019v12n2ID18460
- Vasconcelos DMM, Chaves GC, Azevedo TB, Silva RM. Política Nacional de Medicamentos em retrospectiva: um balanço de (quase) 20 anos de implementação. *Cien Saude Colet.* 2017;22:2609-2614. DOI: 10.1590/1413-81232017228.02432017

11. BRASIL. Política nacional de medicamentos. 1ºed. Brasília: Ministério da Saúde. 2001.
12. Bermudez JAZ, Costa JCS, Noronha JC. Desafios do acesso a medicamentos no Brasil. 1 ed. Rio de Janeiro: Edições livres. 2020.
13. Vieira SF. Desafio do estado quanto à incorporação de medicamentos no sistema único de saúde. 1 ed. Brasília: IPEA. 2019.
14. CNJ. Judicialização da saúde no brasil: perfil das demandas, causas e propostas de solução. Conselho Nacional de Justiça 1 ed. Brasília: INSPER. 2019.
15. Nunes RP. Judicialização no âmbito do sistema único de saúde: um estudo descritivo sobre o custo das ações judiciais na saúde pública do município de Juiz de Fora. [Dissertação]. Juiz de Fora: Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Juiz de Fora. 2016.
16. Wang DWL, Vasconcelos NP, Oliveira VE, Terrazas FV. Os impactos da judicialização da saúde no município de São Paulo: gasto público e organização federativa. Rev Adm Pública. 2014;48(5):1191-1206. DOI: 10.1590/0034-76121666
17. Silva EM, Almeida KC, Pessôa GSC. Análise do gasto com judicialização de medicamentos no Distrito Federal, Brasil. Cad Ibero-Amer Dir Sanit. 2017;6(1):112-126. DOI: 10.17566/ciads.v6i1.358
18. Nunes CFO, Ramos Júnior AN. Judicialização do direito à saúde na região Nordeste, Brasil: dimensões e desafios. Cad. Saude Colet. 2016;24(2):192-199. DOI: 10.1590/1414-462X201600020070
19. Peçanha LO, Simas L, Luiza VL. Judicialização de medicamentos no Estado do Rio de Janeiro: evolução de 2010 a 2017. Saúde em Debate. 2019;43(4):61-70. DOI: 10.1590/0103-11042019S406
20. Diniz D, Machado TRC, Penalva J. Ajudicialização da saúde no Distrito Federal, Brasil. Cien Saude Colet. 2014;19(02):591-598. DOI: 10.1590/1413-81232014192.23072012
21. BRASIL. Instituto Nacional de Câncer: Leucemia. 1º ed. Brasília: Ministério da Saúde. 2022.
22. Costa-Júnior FM, Couto MT, Maia ACB. Gênero e cuidados em saúde: concepções de profissionais que atuam no contexto ambulatorial e hospitalar. Sexualidad Salud Soc. 2016;23:97-117. DOI: 10.1590/1984-6487.sess.2016.23.04.a
23. Batistella PMF, Ferrari RP, Giroto E, Pieri FM, Rossaneis MA, Aroni P, Haddad MCFL. Health judicialization in a large city. REME. 2019;23:1244. DOI: 10.5935/1415-2762.20190092
24. Amorim, FF; Ferreira Júnior, PN; Faria, ER; Almeida, KJQ. Avaliação de Tecnologias em Saúde: Contexto Histórico e Perspectivas. Comun Ciênc Saúde. 2010;2(4):343-348.
25. Novaes HMD, Soárez PCD. A Avaliação das Tecnologias em Saúde: origem, desenvolvimento e desafios atuais. Panorama internacional e Brasil. Cad Saúde Pública. 2020;36(9). DOI: 10.1590/0102-311X00006820
26. Souza BV. A judicialização das políticas públicas na área da saúde e seus impactos no orçamento dos municípios do Estado do Paraná. [Monografia]. Paraná: Faculdade de Ciências Jurídicas e Sociais, Universidade Federal do Paraná. 2012.

Detección de las prescripciones potencialmente inapropiadas según los criterios STOPP/START en pacientes ambulatorios de un hospital de la seguridad social

Detection of potentially inappropriate prescriptions according to the STOPP/START criteria in ambulatory patients at a social security hospital

Detecção de prescrições potencialmente inadequadas de acordo com o critério STOP/START em pacientes ambulatorio de um hospital da segurança social

Recibido em: 02/01/2023

Aceito em: 17/04/2023

Patricia Guadalupe Acosta RECALDE; Gladys Mabel Maidana de LARROZA; Olga Yolanda Maciel de SEGOVIA; Gladys Beatriz Lugo RODRIGUEZ; Lourdes Raquel Samaniego SILVA

Universidad Nacional de Asunción. Facultad de Ciencias Químicas. Dirección de Investigaciones. Dpto. de Farmacia. Av. Mcal López 3492 c/ 26 de Febrero, San Lorenzo, Paraguay.

E-mail: patri.acostar@gmail.com

ABSTRACT

As we age, structural and functional changes in organs occur, a process associated with multiple comorbidities requiring continuous treatment and multiple medications. Inappropriate prescription in older adults is one of the leading causes of adverse drug reactions (ADRs), associated with increased morbidity and mortality and the use of health resources. The objective of this study was to establish the frequency of potentially inappropriate prescriptions (PPI) using the STOPP/START criteria in older adult patients from the outpatient service of a Social Security Hospital through an observational, descriptive, cross-sectional, and retrospective study during the first quarter of 2021. A total of 354 prescriptions from older adult outpatients (65 years and over), of both sexes, with data collection registered in the Integrated Hospital System (SIH), were analyzed. Demographic variables were considered, including frequency of PPI according to STOPP/START criteria, where the majority of the study population were women (61.6%) with a mean age of 74 years (SD= 7.06). Of the total number of patients whose prescriptions were part of the study, 57.06% (95% CI 57.14-56.97) presented at least 1 STOPP or START criterion. The criteria applied are a helpful tool in detecting possible problems related to prescription medications, which improve the safety of older adult patients in their pharmacological treatment when used in clinical practice.

Keywords: aged; inappropriate prescriptions; potentially inappropriate medication list.

RESUMEN

A medida que envejecemos se van produciendo cambios estructurales y funcionales de los órganos, proceso asociado a múltiples comorbilidades, que requieren un tratamiento continuo y uso de múltiples medicamentos. La prescripción inapropiada en adultos mayores es una de las principales causas de reacciones adversas a medicamentos (RAM), lo que se asocia a un aumento de la morbimortalidad y el uso de los recursos en salud. El presente estudio tuvo como objetivo establecer la frecuencia de prescripciones potencialmente inapropiadas (PPI) mediante los criterios STOPP/START en pacientes adultos mayores del servicio de consulta ambulatoria de un Hospital de la Seguridad Social, mediante un estudio observacional, descriptivo, transversal y retrospectivo durante el primer cuatrimestre del 2021. Se analizaron 354 prescripciones de pacientes ambulatorios adultos mayores (65 años y más), de ambos sexos, con recolección de datos registrados en el Sistema Integrado Hospitalario (SIH). Se consideraron variables demográficas, frecuencia de PPI según criterios STOPP/START, donde la población de estudio en su mayoría fueron mujeres (61,6%) con una edad media de 74 años (DE= 7,06). Del total de pacientes cuyas prescripciones formaron parte del estudio, el 57,06% (IC95% 57,14-56,97) presentó por lo menos 1 criterio STOPP o START. Los criterios aplicados son una herramienta de utilidad en la detección de los posibles problemas relacionados con los medicamentos en la prescripción, que al utilizarse en la práctica clínica mejoran la seguridad de los pacientes adultos mayores en su tratamiento farmacológico.

Palabras clave: adulto mayor; prescripción inapropiada de medicamentos; lista de medicamentos potencialmente inapropiados

RESUMO

À medida que envelhecemos, ocorrem alterações estruturais e funcionais nos órgãos, processo associado a múltiplas comorbidades, que requerem tratamento contínuo e uso de múltiplos medicamentos. A prescrição inadequada em idosos é uma das principais causas de reações adversas a medicamentos (RAMs), que está associada ao aumento da morbimortalidade e ao uso de recursos de saúde. O objetivo deste estudo foi estabelecer a frequência de prescrições potencialmente inapropriadas (PPI) pelos critérios STOPP/START em pacientes idosos do ambulatório de um Hospital da Previdência Social, por meio de um estudo observacional, descritivo, transversal e retrospectivo durante o primeiro quadrimestre de 2021. Foram analisadas 354 prescrições de pacientes ambulatoriais idosos (65 anos ou mais), de ambos sexos, com coleta de dados cadastrados no Sistema Hospitalar Integrado (SIH). Foram consideradas as variáveis demográficas, frequência de IPP segundo os critérios STOPP/START, onde a maioria da população estudada era do sexo feminino (61,6%) com idade média de 74 anos (DP= 7,06). Do total de pacientes cujas prescrições fizeram parte do estudo, 57,06% (IC 95% 57,14-56,97) apresentaram pelo menos 1 critério STOPP ou START. Os critérios aplicados são uma ferramenta útil na detecção de possíveis problemas relacionados aos medicamentos prescritos, que quando utilizados na prática clínica melhoram a segurança do paciente idoso em seu tratamento farmacológico.

Palavras-chave: idoso; prescrição inadequada; lista de medicamentos potencialmente inapropriados

INTRODUCCIÓN

El envejecimiento poblacional, es un fenómeno que está ocurriendo a nivel mundial, con el creciente número de adultos mayores se deben plantear nuevos desafíos para la sociedad a nivel comunitario, familiar e individual (1).

El Paraguay es un país que se caracteriza por su población joven, sin embargo, el número de personas adultas mayores (igual o mayor a 65 años, definida por la Ley N° 3.728/09), ha ido en aumento (2). De acuerdo a datos publicados en el año 2018 por la Dirección General de Estadísticas, Encuestas y Censos (DGEEC) de 6,4% de adultos mayores en el 2018, pasará a 7,7% proyectado para el año 2025, en contrapartida, la proporción de niños y jóvenes, decrece paulatinamente, de 29,6% en el 2018 se reducirá al 27,3%, estimado para el 2025 (3,4).

Los adultos mayores son un grupo heterogéneo de pacientes. Las afecciones crónicas complejas y las comorbilidades múltiples (como la hipertensión, la diabetes y el cáncer, entre otras) son prevalentes en las personas de edad avanzada y requieren un tratamiento continuo con el uso de múltiples medicamentos (5-7).

El número de medicamentos en la población de adultos mayores es superior en comparación con los más jóvenes, estando más expuestos a las reacciones adversas a medicamentos (RAM), definidas por la Organización Mundial de la Salud (OMS) como cualquier respuesta nociva o indeseable a un fármaco que ocurre a las dosis usualmente utilizadas para profilaxis, diagnóstico y tratamiento de una patología (8).

La mayor probabilidad de presentar una RAM, se debe a los cambios fisiológicos asociados a la edad, el diferente comportamiento farmacocinético y farmacodinámico, la presencia de comorbilidades, malnutrición y caquexia, la polifarmacia (uso simultáneo de más de tres fármacos), la atención por múltiples especialistas y en diferentes niveles asistenciales, y a algunas características de la interacción con el paciente en el momento de la prescripción, motivos que hacen que se excluya a la población de edad avanzada de la mayoría de los estudios sobre eficacia y seguridad de los medicamentos (4,5,9-11).

Se considera una prescripción potencialmente inapropiada o inadecuada (PPI), aquella cuyo riesgo de sufrir efectos adversos es superior al beneficio clínico, especialmente cuando hay evidencia de la existencia de alternativas terapéuticas más seguras y/o eficaces (12,13). También incluye el uso de fármacos con una mayor frecuencia o duración de la indicada y el uso de fármacos con un elevado riesgo de interacciones y duplicidades terapéuticas. Igualmente se consideran una PPI la no utilización de fármacos clínicamente indicados para el paciente, y que a menudo no se prescriben en los mayores por razones no siempre determinadas, lo que se conoce como prescripciones potencialmente omitidas (PPO) (13,14).

A lo largo del tiempo se han propuesto diferentes estrategias para optimizar la detección de PPI de medicamentos, entre ellos los criterios explícitos, los cuales utilizan criterios predefinidos basados en datos científicos y consenso de expertos para definir medicamentos potencialmente inapropiados. Uno de los más utilizados corresponde a los Screening Tool of Older Person's potentially inappropriate Prescriptions (STOPP)/ Screening Tool to Alert doctors to Right i.e. appropriate, indicated Treatment (START) por sus siglas en inglés y del cual es objeto de estudio el presente trabajo (9,13,15,16).

Ante la necesidad de contar con información local disponible, se decidió realizar el presente estudio con el objetivo de establecer la frecuencia de prescripciones potencialmente inapropiadas mediante los criterios STOPP/START en pacientes adultos mayores del servicio de consulta ambulatoria de un Hospital de la Seguridad Social.

MÉTODO

Se llevó a cabo un estudio observacional, descriptivo, de corte transversal y retrospectivo, ya que no existe intervención y/o seguimiento a los pacientes por parte de los investigadores. Los datos fueron recolectados por única vez en el mes de mayo 2021, de las prescripciones de medicamentos registrados en las recetas electrónicas del Sistema Integrado

Hospitalario (SIH), correspondientes a los meses de enero a abril del 2021.

Para el cálculo de la muestra se consideró un nivel de confianza del 95% y la proporción de detección de pacientes ambulatorios con al menos una PPI de 35% según los criterios STOPP y 6% para los criterios START tomando como referencia el estudio de Fajreldines y cols (2015) (17).

El muestreo fue probabilístico sistemático. La muestra fue seleccionada con un intervalo específico de cada 10 prescripciones, se eliminaron aquellas prescripciones que no cumplían con los criterios de inclusión y fueron reemplazados por la siguiente prescripción que cumpla con lo establecido para ser incluido en el estudio.

Se incluyeron en el estudio las prescripciones de medicamentos registrados en las recetas electrónicas del Sistema Integrado Hospitalario (SIH), correspondientes a pacientes ambulatorios adultos mayores (65 años y más), de ambos sexos, de la farmacia externa de un Hospital de la Seguridad Social del Departamento Central, que acudieron a su consulta durante el primer cuatrimestre del 2021.

Las variables consideradas de estudio fueron: características demográficas (edad, sexo); criterios STOPP, que contempla 13 secciones y una lista validada de 87 PPI en pacientes mayores, basadas en la evidencia clínica; criterios START, constituido por una lista de 34 casos o supuestos de PPI dada por la omisión en la prescripción de un fármaco que estuviera indicado, distribuidos en 9 secciones. En ambos casos se consideró cualquier medicamento que sea detectado por cualquiera de los criterios, incluso si un mismo medicamento pudiera afectar a varios criterios, fueron estos contabilizados, y por último se evaluó Prescripción Potencialmente Inapropiada (PPI), definida como la presentación de por lo menos 1 criterio STOPP o START. Para el acceso al listado de todos los criterios tanto STOPP como START, se tomó como referencia el trabajo en su versión español publicado por Gallo y cols (2016) (9).

Para facilitar los cálculos se utilizó el programa EPIDAT®, basado en la fórmula para

estudios descriptivos y población finita (18). Los resultados se presentaron en frecuencias (%), media e intervalos de confianza en forma de tablas y se compararon con la literatura existente.

De forma a garantizar que la investigación fuese éticamente aceptable, el presente trabajo se realizó tomando en cuenta los principios éticos internacionales para la investigación biomédica en seres humanos propuesta por el Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (CIOMS) (19), además fue sometido a consideración por el Comité de Ética de Investigación de la Facultad de Ciencias Químicas de la Universidad Nacional de Asunción y aprobado bajo el Código de CEI 715/2021.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Los pacientes ambulatorios adultos mayores, cuyas prescripciones se evaluaron en este estudio (n=354), en su mayoría fueron mujeres (61,6%) y una edad media de 74 años (DE=7,06), en concordancia con otros estudios (13, 15, 17,20). Esto posiblemente relacionado a su vez con la pirámide de la población paraguaya proyectada para el promedio de edad, conforme avanza la edad se incrementa la proporción de mujeres respecto a la de los hombres y según lo mencionado en la Encuesta de Salud, Bienestar y Envejecimiento (SABE) en el año 2018 (3,4).

Conforme se observa en la Tabla 1, del total de prescripciones realizadas a los pacientes ambulatorios adultos mayores (n=354), cada una de ellos tenía al menos un medicamento prescripto, siendo el total 1402 medicamentos prescriptos identificados, que fueron agrupados de acuerdo a la Clasificación Anatómica, Terapéutica, Química, considerando el 1° Nivel correspondiente a órgano o sistema sobre el que actúa el fármaco. De los 14 grupos en los que se clasifican en éste nivel, se encontraron 12 grupos. Los cuatro grupos anatómicos más frecuentes fueron los correspondientes a fármacos que actúan sobre el Sistema Cardiovascular (C) (45,79%), seguido de los fármacos que actúan

sobre el Tracto Alimentario y Metabolismo (A) (22,75%), Sistema Nervioso (N) (10,63%) y Sangre y Órganos Formadores de Sangre (B) (8,99%). Estos resultados de prescripciones mayoritarias en los grupos mencionados son de esperarse dada la alta prevalencia de enfermedades crónicas relacionados al sistema cardiovascular (hipertensión, dislipidemia) y Diabetes en Paraguay (21) y cuya tendencia también se da en la región de las Américas donde, las enfermedades cardiovasculares (38%), el cáncer (25%), las enfermedades respiratorias (9%) y la diabetes (6%) se citan como las cuatro principales causas de muerte por enfermedad no transmisible (22,23).

No se puede suponer que hubo un aumento de consumo de ciertos grupos de fármacos, debido a la Pandemia COVID-19, ya que para ello se necesitaría el análisis de las prescripciones del mismo periodo antes de la Pandemia, al cual no se pudo acceder.

Al realizar el análisis de las PPI (Tabla 2), del total de prescripciones de recetas electrónicas recolectadas del SIH de los pacientes ambulatorios (n=354) y de los 1402 medicamentos prescritos, se detectaron un 19,69% (IC95%= 19,57%-19,80%) de PPI, de los cuales 16,41% (IC95%= 16,29%-16,52%) correspondían a los criterios STOPP y el 3,28% (IC95% =3,17%-3,38%) START, porcentaje inferior a lo encontrado en el estudio llevado a cabo por Fajreldine y cols. (2015), con las mismas herramientas, si se hace la comparación en el ámbito ambulatorio, ya que el estudio mencionado utilizó una muestra de 100 pacientes de cada ámbito de atención sanitaria: hospitalización, consulta ambulatoria y emergencias (n=300), y un total de 1.355 prescripciones de medicamentos correspondientes a los tres ámbitos de atención, obteniendo un 35% para STOPP, y un 6% para START en el ámbito atención ambulatoria (17).

Tabla 1. Clasificación ATC (Anatómica, Terapéutica, Química) del total de medicamentos prescritos

1º Nivel: órgano o sistema en el cual actúa el fármaco		N	%*
A	Tracto alimentario y metabolismo	319	22,75
B	Sangre y órganos formadores de sangre	126	8,99
C	Sistema cardiovascular	642	45,79
D	Dermatológicos	2	0,14
G	Sistema genitourinario y hormonas sexuales	13	0,93
H	Preparados hormonales sistémicos, excluidos hormonas sexuales e insulinas	46	3,28
J	Antiinfecciosos para uso sistémico	14	1,00
M	Sistema musculoesquelético	45	3,21
N	Sistema nervioso	149	10,63
P	Productos antiparasitarios, insecticidas y repelentes	1	0,07
R	Sistema respiratorio	40	2,85
S	Órganos de los sentidos	5	0,36
Total		1402	100

*El Porcentaje se refiere al total de medicamentos prescritos: 1402

Tabla 2. Número y porcentaje de PPI según los criterios STOPP-START en los medicamentos prescritos

Criterio	N	%*	IC95%
N° de Criterios STOPP detectados	230	16,41	16,29–16,52
N° de Criterios START detectados	46	3,28	3,17–3,38
N° total de PPI detectados en los medicamentos prescritos (N° de Criterios STOPP + N° de Criterios START)	276	19,69	19,57–19,80
N° Total de medicamentos prescritos sin PPI	1126	80,31	80,19-80,42
Total de medicamentos prescritos	1402	100	-----

*Se refiere al total de medicamentos prescritos: 1402

En la Tabla 3, se describe el número de pacientes que fueron afectados por alguna PPI. Del total de pacientes cuyas prescripciones formaron parte del estudio (n=354), el 57,06% (IC95% 57,14-56,97) presentó por lo menos 1 criterio STOPP o START. De los mismos se identificaron que el 45,20% (IC95% 45,12% - 45,27%) presentaron 1 o más criterios STOPP (medicamentos potencialmente inapropiados, en donde estos deberían ser retirados o modificados), y el 11,86% (IC95% 11,76% - 11,95%) con los criterios START (medicamentos que deberían ser incluidos en la terapia). En el 7,34% (n=26) de los pacientes se identificaron la presencia de ambos criterios tanto STOPP como START.

Este resultado es inferior a lo encontrado por Paci y cols (2014) en donde de un total de 326 pacientes correspondiente al 76,4% (IC 95%: 72,2-80,6) tenían al menos una PPI, según los criterios STOPP/START. La PPI STOPP afectó al 51,4% de los pacientes y la PPI START al 53,6% (15).

En otro estudio llevado a cabo en Argentina, se encontró que en pacientes adultos mayores

a 65 años de edad presentan algún fármaco inadecuado según estos criterios, 65,4% con STOPP y 27,6% con START (17) y Orihuela y cols. (2020) con 200 prescripciones analizadas según los criterios STOPP/START en pacientes Hospitalizados en el año 2020, registraron 49,4 % y 50,6%, respectivamente (24).

Los resultados obtenidos en el presente estudio son comparables con lo reportado en las diferentes bibliografías en las que se menciona que la prevalencia de prescripción potencialmente inadecuada (PPI) según estos criterios, varía de acuerdo al ámbito asistencial donde se aplique oscilando entre el 15 al 70%, siendo mayor en las residencias geriátricas que en hospitales y la comunidad, hecho que podría posiblemente atribuirse a su mayor complejidad clínica, dependencia, y contacto con diferentes profesionales sanitarios. Si bien por otra parte, se encontraron cifras diferentes, en todos los casos se manifiesta una prescripción potencialmente inadecuada en pacientes adultos mayores (9,11,17,25).

Tabla 3. Número y porcentaje de PPI según los criterios STOPP-START por pacientes afectados

Criterio	N	%*	IC95%
N° de criterios STOPP detectados por paciente	160	45,20	45,12 - 45,27
N° de criterios START detectados por paciente	42	11,86	11,76 - 11,95
N° de pacientes con al menos 1 PPI (Criterios STOPP + Criterios START)	202	57,06	57,14 - 56,97
N° Total de pacientes sin PPI	152	42,94	---
Total de pacientes	354	100	---

*Se refiere al total de pacientes (n=354) que se corresponde con las prescripciones que formaron parte del estudio

De acuerdo a cada uno de los criterios STOPP, se identificaron las secciones en las cuales se presentaron una mayor frecuencia de PPI y los mismos fueron: Fármacos que aumentan en forma predecible el riesgo de caídas en personas mayores (Sección K:31,30%), seguido de indicación de la medicación (Sección A: 23,48%) y en tercer y cuarto lugar respectivamente los correspondientes a Sistema endócrino (Secciones J: 16,96%), y Sistema nervioso central y psicotrópicos (Sección D:16,10%), (Tabla 4). Los mismos son comparables y concordantes con los citados en la literatura (9,13,15,17,26,27).

Dentro de las secciones K y D, se resalta a las Benzodiazepinas, que son de interés en la población en estudio. Las mismas deben ser utilizadas con precaución, debido, entre otras razones, a los cambios en la farmacodinamia y la farmacocinética inducidas por la edad y la polifarmacia. Los riesgos del uso de benzodiazepinas no sólo por su evidente riesgo de dependencia o efectos secundarios a corto plazo, sino que también por su asociación con fallas de memoria y demencia, los ingresos hospitalarios relacionadas a caídas del adulto mayor (9,12, 13,28,29).

Tabla 4. Clasificación de las PPI de acuerdo a cada Sección General según criterios STOPP

N°	Descripción de cada criterio STOPP por sección	N	%*
1	Sección A. Indicación de la medicación	54	23,48
2		9	3,91
3		6	2,61
4		37	16,10
5		1	0,43
6		9	3,91
7		2	0,87
8		39	16,96
9		72	31,30
10		1	0,43
Total criterios STOPP identificados		230	100

* Se refiere sobre el total de STOPP identificados (n=230)

Un aspecto relevante constituye la detección de omisión de fármacos indicados y necesarios en los pacientes, establecidos en este sentido por los criterios START. Al realizar el análisis de PPI de acuerdo a cada uno de los criterios START, se identificaron 3 Secciones de las 9 disponibles, siendo los que correspondieron al Sistema Cardiovascular, los más frecuentes (Sección A:69,57%), seguido por el Sistema Musculo esquelético (Sección E: 23,91%), detectándose

en un 9,04% y 3,17% de los pacientes (32/354) (11/354), respectivamente (Tabla 5). Estos resultados son comparables con los reportados por Bellver y cols (2018), en cuanto a las seccion A como la más frecuente y en tercer lugar la sección E (13), por otra parte difieren del presente estudio en cuanto a la sección D, ya que los mencionados autores encontraron a la sección C (Sistema Nervioso Central y Ojos), como la segunda más frecuente.

Tabla 5. Clasificación de las PPI de acuerdo a cada Sección General según criterios START

N°	Descripción de cada criterio START por sección	N	%*
1	Sección A. Sistema cardiovascular	32	69,57
2	Sección D. Sistema gastrointestinal	3	6,52
3	Sección E. Sistema musculo esquelético	11	23,91
Total criterios start identificados		46	100

CONCLUSIÓN

Este estudio estableció una elevada frecuencia de prescripciones potencialmente inapropiadas de criterios STOPP/START en pacientes adultos mayores del servicio de consulta ambulatoria de un Hospital de la Seguridad Social. Se pudo evidenciar que estos criterios constituyen una herramienta útil para la práctica clínica a fin de determinar y prevenir la prescripción inadecuada en la población mayor, no obstante, la misma debe ser adaptada a las diferentes poblaciones y ámbito de aplicación considerando las realidades socioculturales de las misma. Es considerada una guía para mejorar la seguridad de la atención prestada por el medico prescriptor y no reemplaza el juicio clínico del mismo respecto a las necesidades particulares de cada paciente.

Este trabajo brinda elementos para la generación de información y puede ser utilizado como base para futuras investigaciones en esta línea de investigación como en nuevas líneas afines al trabajo propuesto.

AGRADECIMIENTOS

Consejo Nacional de Ciencias y Tecnología (CONACYT) – Paraguay, PROCIENCIA-Maestría en Ciencias Farmacéuticas – POSG 17-61; Universidad Nacional de Asunción, Facultad de Ciencias Químicas, Dirección de Investigación. Departamento de Farmacia.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

REFERÊNCIAS

- OMS. Informe Mundial sobre el Envejecimiento y la Salud. Ginebra: Organización Mundial de la Salud. 2015. [Consultado 29 Nov. 2022]. Disponible en: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/186471/1/WHO_FWC_ALC_15.01_spa.pdf?ua=1
- PARAGUAY. Establece el derecho a la pensión alimentaria para las personas adultas mayores en situación de pobreza. Ley N° 3.728, de 24 de agosto de 2009. Disponible en: <https://www.bacn.gov.py/leyes-paraguayas/153/ley-n-3728-establece-el-derecho-a-la-pension-alimentaria-para-las-personas-adultas-mayores-en-situacion-de-pobreza>
- KOIKA. Encuesta SABE. Salud, Bienestar y Envejecimiento Asunción, Paraguay. Agencia Internacional de Cooperación. Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social. 2018. [Consultado 20 agosto 2022]. Disponible en: <http://www.stp.gov.py/v1/sabe>
- DGEEC. Proyecciones de población nacional, áreas urbana y rural, por sexo y edad, 2018. Dirección General de Estadísticas, Encuestas y Censos. Paraguay. Rev. 2015. 2018. [citado 20 nov 2022]. Disponible en: https://www.ine.gov.py/Publicaciones/datos/poblacion/Paraguay_Triptico%202018.pdf
- PAHO. Estrategia y plan de acción sobre demencias en las personas mayores. 54.º Consejo Directivo, 67.ª Sesión del Comité Regional de la OMS para las Américas, Washington: Organización Panamericana de la Salud. 2016. [citado 20 nov 2022]. Disponible en: https://www.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&task=doc_download&gid=31495&Itemid=270&lang=es

25. Esteve IC, Marsal-Mora JR, Galindo-Ortego G, Galván-Santiago L, Serrano-Godoy M, Ribes-Murillo E, Real-Gatus J. Análisis poblacional de la prescripción potencialmente inadecuada en ancianos según criterios STOPP/START (estudio STARTREC). *Atención Primaria*. 2017;49(3):166-176. DOI: 10.1016/j.aprim.2016.02.013
26. O'Mahony D, O'Sullivan D, Byrne S, O'Connor MN, Ryan C, Gallagher P. STOPP/START criteria for potentially inappropriate prescribing in older people: version 2. *Age & Ageing*. 2015;44(2):213-218. DOI: 10.1093/ageing/
27. Bellver O, Moreno L, Salar L. Prescripciones potencialmente inadecuadas en pacientes ancianos polimedicados. *Intervención y seguimiento del farmacéutico comunitario. Farm Comunitarios*. 2018;10(2):5-14 DOI: 10.5672/FC.2173-9218.(2018/Vol10).002.02
28. SEGG. *Guía de Buena Práctica en Geriátrica Farmacología y Envejecimiento. Los medicamentos en las personas mayores*. 3 Ed. Madrid: Sociedad Española de Geriátrica y Gerontología 2016.
29. Gómez S, León T, Macuera M, Alves M, Ruiz S. Uso de benzodiazepinas en adultos mayores en América Latina. 2017. *Rev Med Chile* 2017;145:351-359. DOI: 10.4067/S0034-98872017000300009

Análise de impacto orçamentário da incorporação do teste de qPCR P210 para acompanhamento em pacientes com leucemia mieloide crônica em hospital terciário do Distrito Federal, Brasil

Budgetary impact analysis of qPCR P210 test incorporation for the follow-up for patients with chronic myeloid leukemia in a tertiary hospital in the Federal District, Brazil

Recebido em: 28/03/2023

Aceito em: 19/05/2023

Camila Yumi USHIROBIRA¹; Vanessa Nascimento de Andrade BASTOS¹; Larissa Ferreira da SILVA²; Jessica Amarante de OLIVEIRA¹

¹Instituto de Gestão Estratégica de Saúde do Distrito Federal. SRTV 702, Via W5 Norte, Asa Norte, CEP 70.335-900. Brasília, DF, Brasil. ²Instituto de Gestão Estratégica de Saúde do Distrito Federal, Diretoria de Ensino e Pesquisa (DIEP). Setor Médico Hospitalar Sul, QD 301 Edifício CPD, Asa Sul, CEP 70335-902. Brasília, DF, Brasil

ca.yumi1222@gmail.com

ABSTRACT

Chronic Myeloid Leukemia (CML) is a disease that affects people aged between 40 and 60 years, mainly males. In most cases, expression of the Philadelphia chromosome occurs, which induces the production of an oncoprotein with increased tyrosine kinase activity, expected in unbridled anticipation of cells. The treatment of first choice is currently the tyrosine kinase inhibitor, Imatinib, which leads to a decrease in the number of cases of evolution from the chronic to the accelerated phase and for the proper monitoring of the molecular response of the disease, it is necessary to carry out screening tests such as qPCR, the gold standard of detection. In this work, a study was carried out to analyze the budgetary impact of incorporating the qPCR test by a tertiary hospital in the Federal District to improve CML screening to promote continuity in patient care. A budget impact analysis (BIA) was performed to evaluate the incorporation of the qPCR BCR-ABL p210 test for monitoring chronic myeloid leukemia in patients in the Federal District, compared to carrying out the tests through a contract with a third-party laboratory. According to the AIO, the contract had a smaller budgetary impact than the incorporation of qPCR test by the hospital. For instance, it is better to keep the current contract.

Keywords: leukemia, myeloid, chronic-phase; protein kinase inhibitors; polymerase chain reaction; guidelines; costs and cost analysis

RESUMO

A Leucemia Mieloide Crônica (LMC) é uma doença que acomete pessoas com faixa etária entre 40 e 60 anos, principalmente do sexo masculino. Na maior parte dos casos, ocorre expressão do cromossomo Filadélfia, o que induz à produção de uma oncoproteína com atividade tirosina-quinase aumentada, resultando em uma proliferação desenfreada de células. O tratamento de primeira escolha atualmente é o Inibidor de Tirosinoquinase, Imatinibe, que acarreta na diminuição do número de casos de evolução da fase crônica para a fase acelerada e para que haja o correto monitoramento da resposta molecular da doença, é necessária a realização dos testes de rastreamento como o qPCR, padrão-ouro de detecção. Neste trabalho, foi feito um estudo para analisar o impacto orçamentário da incorporação do teste de qPCR por um hospital terciário do Distrito Federal para aprimorar o rastreamento da LMC com intuito de promover a continuidade no tratamento do paciente. Foi realizada uma análise de impacto orçamentário (AIO) para avaliar a incorporação do teste qPCR BCR-ABL p210 para monitoramento da leucemia mieloide crônica em pacientes do Distrito Federal, em comparação com a realização dos testes por meio de contrato com laboratório terceirizado. De acordo com a AIO, o contrato apresentou o menor impacto orçamentário que a incorporação do teste de qPCR pelo hospital, ou seja, momentaneamente é mais vantajoso manter o contrato vigente.

Palavras-chave: leucemia mieloide de fase crônica; inibidores de proteínas quinases; reação em cadeia da polimerase; diretrizes; custos e análise de custo

INTRODUÇÃO

A Leucemia Mieloide Crônica (LMC) é uma doença mieloproliferativa clonal da célula precursora hematopoética relacionada com a translocação cromossômica [9;22], que resulta no cromossomo Filadélfia. Este, por sua vez, é formado a partir da fusão da porção do gene BCR localizado no cromossomo 22 e a porção do gene ABL do cromossomo 9. O gene resultante da translocação origina uma nova fosfoproteína que possui elevada atividade de tirosinoquinase que induz a proliferação excessiva de células e reduz a apoptose (1).

De acordo com a estimativa gerada pelo Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA), o número de casos novos de leucemia esperados para o Brasil, para cada ano entre 2023-2025, será de 11.540 casos, o que corresponde a um risco estimado de 5,33 por 100 mil habitantes, sendo 6.250 em homens e 5.290 em mulheres (2). De acordo com o *National Institute for Health Surveillance, epidemiology and end Results Program* (NIH/SEER), especificamente na LMC, tem-se 1,8 casos para 100.000 habitantes (3,4).

O diagnóstico da LMC acontece por meio de exame físico, mielograma ou biópsia de medula óssea, anamnese, hemograma, plaquetometria, exame de citogenética positivo para o Cromossomo Filadélfia (Ph+) em amostra de medula óssea ou exame de biologia molecular positivo em sangue periférico para o oncogene BCR-ABL. Com esses resultados é possível estabelecer a fase da doença. O teste padrão-ouro para monitoramento é a Reação em cadeia da polimerase quantitativo (qPCR), já o teste de Híbridização fluorescente *in situ* (FISH) é usado para os casos em que haja necessidade de identificar rearranjos variantes incomuns que estão fora das regiões amplificadas pelos *primers* qPCR (5).

Dentre os tratamentos da LMC estão os inibidores de tirosinoquinase: Imatinibe, Dasatinibe e Nilotinibe, aprovados pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). O tratamento de primeira linha, imatinibe, é um composto 2-fenil-amino-pirimidina que age ini-

bindo a tirosinoquinase ABL - impede a transferência de grupos de adenosine trifosfato (ATP) e portanto, a sinalização de proliferação celular e apoptose. Já o Dasatinibe, tratamento de segunda linha juntamente com o Nilotinibe, é um duplo inibidor Src/Abl, mais potente para os casos de resistência ao Imatinibe. O Nilotinibe é análogo ao Imatinibe, mas possui uma seletividade relativamente maior aos sítios de ligação quando comparado ao Imatinibe (6).

Segundo o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) da Leucemia Mieloide Crônica do Adulto do Ministério da Saúde, a primeira linha de tratamento para LMC é o Imatinibe, por ser mais eficaz e proporcionar resultados mais duradouros (6) que a segunda geração de Inibidores da tirosinoquinase (7). Se houver intolerância induzida pelo uso de Imatinibe ou falha terapêutica, opta-se pela segunda linha de tratamento que se constitui de Dasatinibe e Nilotinibe. O Protocolo interno do hospital terciário do Distrito Federal em análise neste estudo também propõe a terceira linha de tratamento, composta por um dos medicamentos não utilizados na segunda linha (exemplo: se o paciente fez uso de Dasatinibe, na terceira linha faria o uso de Nilotinibe) (8).

Assim, o monitoramento dos pacientes torna-se ainda mais relevante quando o assunto envolve trocas de linha de tratamento para pacientes com LMC. Estudos mostram que o monitoramento eficaz da LMC pode evitar formas mais graves da doença, consequentemente, gastos com internações e terapias, bem como pode ajudar nas trocas de linha, assim induzindo menor resistência farmacológica (9). Sendo o teste de PCR quantitativo de transcriptase reversa o padrão-ouro para rastreamento dos pacientes (5), mostra-se pertinente a incorporação da tecnologia em um hospital terciário do DF, já que também é um Centro de Assistência de Alta Complexidade em Oncologia (CACON). Os testes RT-qPCR e FISH foram incorporados pelo MS, mas não foram padronizados na instituição, estando disponíveis apenas qPCR p210 via contrato emergencial com laboratório.

Desse modo, este estudo tem o intuito de realizar análise de impacto orçamentário da in-

corporação do teste de qPCR BCR-ABL p210 em um hospital terciário do DF para aprimorar o rastreio da LMC, otimizar a escolha dos tratamentos, visando promover a racionalização dos gastos e a busca da melhora da eficácia clínica.

MÉTODO

Foi realizada uma análise de impacto orçamentário (AIO) para avaliar a incorporação do teste qPCR BCR-ABL p210 para monitoramento da leucemia mieloide crônica em pacientes do Distrito Federal, em comparação com a realização dos testes por meio de contrato com laboratório terceirizado. A análise foi realizada na perspectiva do Sistema Único de Saúde (SUS), especificamente no contexto do CACON em um hospital terciário do DF, razão pela qual somente os custos diretos foram estimados, pela técnica de macrocusteio. Custos com profissionais de saúde, materiais, adequações e reformas em espaço físico não serão levados em consideração em nenhum dos cenários analisados no caso-base.

O horizonte temporal considerado foi de três anos conforme estabelecido nas Diretrizes Metodológicas para AIO do Ministério da Saúde (10). Este horizonte considera o período de 2023 a 2025.

As estimativas populacionais foram realizadas por meio de abordagem epidemiológica, através das projeções populacionais para o Distrito Federal para os anos de 2023, 2024 e 2025, realizadas pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Para o modelo de AIO, considerou-se a população de indivíduos com LMC, com idade igual ou superior a 20 anos, de ambos os sexos. Optou-se por abarcar essa população, pois tanto pelo motivo de constar no relatório do IBGE essa faixa etária, quanto pelo fato de ser a população atendida no hospital terciário do DF em avaliação (11).

Para estimar a incidência de LMC no Distrito Federal, foi realizado um cálculo com base na incidência da LMC no Brasil (Equação 1), 1,8 a cada 100.000 habitantes (4), e na projeção populacional do DF para os anos de 2023, 2024 e 2025, (2.342.573, 2.383.984, 2.424.900, respectivamente) (11).

EQUAÇÃO 1

$$\text{Incidência de LMC no DF} = \frac{\text{incidência de LMC no Brasil (1,8) \times \text{número de habitantes no DF para o Triênio}}{100.000}$$

Os custos do teste qPCR BCR-ABL p210 foram extraídos do Banco de Preços em Saúde (BPS), considerando o ano de 2022 (12). Os custos do teste qPCR BCR-ABL p210 praticados no contrato vigente na instituição com laboratório terceirizado foram gentilmente cedidos pelo setor de análises clínicas para realização deste estudo. Os custos dos procedimentos foram obtidos pelo Sistema de Gerenciamento de Tabela de Procedimentos, Medicamentos e Sistema de Gestão (SIGTAP) (13). Todos os custos foram calculados em reais (R\$). Não foram considerados ajustes dos custos para inflação e taxas de desconto, devido à utilização de horizonte temporal curto (de apenas 3 anos) e utilização de custos de procedimento pela tabela SUS (SIGTAP) (13), que não é ajustada pela inflação (14). O modelo utilizado para a elaboração da AIO foi o estático para avaliação de macrocusteio, com uso de planilha eletrônica. A técnica de modelagem estática envolve o cálculo direto do custo individual da intervenção necessária para tratar uma determinada doença crônica ou aguda, multiplicando-o pelo número correspondente de pacientes que precisam do tratamento. Esse método é considerado o mais simples de ser executado e, conseqüentemente, é amplamente disseminado e utilizado (14).

Para este estudo, dois possíveis cenários foram analisados, denominados de cenário de referência e cenário alternativo. O cenário de referência considerou apenas a utilização da opção de teste qPCR BCR-ABL p210 disponível na instituição, incluindo apenas os custos relacionados ao contrato com laboratório terceirizado para realização dos testes. O cenário alternativo considerou a avaliação de interesse, sendo representado pela incorporação gradual do teste qPCR BCR-ABL p210 na instituição.

O modelo considerou a curva de difusão da incorporação da tecnologia iniciada no ano

de 2024 em 50% e adição de 50% ao ano. Tal decisão considerou a vigência do contrato com o laboratório terceirizado no ano de 2023, e o início da incorporação do teste qPCR BCR-ABL p210 no ano de 2024.

Como análise complementar, realizou-se uma análise de sensibilidade univariada, considerando a variabilidade do número de testes qPCR ao ano. As diretrizes do *European Leukemianet* (ELN) recomendam que os PCRs sejam conduzidos a cada 3 meses até que uma Resposta Molecular Profunda (RMP) tenha sido alcançada e depois a cada 3 a 6 meses (15). Análises citogenéticas devem ser feitas a cada 3-6 meses até que a remissão citogenética completa tenha sido alcançada e, posteriormente, uma vez por ano. Dessa forma, optou-se por hipotetizar o cenário com a disponibilidade de 2 testes ao ano (mínimo) e outro com 6 testes ao ano (máximo, considerando a gravidade da doença e a clínica do paciente) (7).

A planilha eletrônica para cálculo de impacto orçamentário e análise de macrocusteio foi elaborada com base na Tabela Brasileira de Impacto Orçamentário de Tecnologias da Saúde do Ministério da Saúde, no Microsoft Office Excel 2007® (10).

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Foi utilizada a estimativa de crescimento populacional do Distrito Federal dos anos de 2023, 2024 e 2025 (2.342.573 habitantes; 2.383.984 habitantes; 2.424.900 habitantes, respectivamente) a partir dos 20 anos de idade para que pudesse abarcar a faixa etária da população atendida no hospital terciário do DF deste estudo (Tabela 2). A partir desse levantamento, calculou-se a quantidade de pacientes com LMC no Distrito Federal, como explicado anteriormente. Os custos por incorporação do exame de qPCR em pacientes com LMC no valor estimado foram de R\$ 645,46 por teste, retirado o reembolso pelo SIGTAP, conforme a Equação 2.

EQUAÇÃO 2

$$(\text{Teste} + \text{Controle}) - \text{Reembolso SIGTA}$$

Assim sendo,

R\$ 53,94+R\$ 760,00-R\$ 168,48=R\$ 645,46

O preço do contrato vigente é de R\$ 570,00. Os valores referentes às variáveis custo, e por-

habilidades assumidas como pressupostos no modelo da AIO são apresentados resumidamente na Tabela 1. Na AIO, considerou-se a quantidade de 4 testes PCR por ano, em que se variou apenas a porcentagem de absorção da incorporação do teste, conforme as Tabelas 1 e 2.

Tabela 1. Variáveis do estudo de Análise de Impacto Orçamentário (população, incidência, absorção, preço)

Variável	Caso-base/Incidência no DF	Mínimo	Máximo	Referência
População ≥ 20 anos no DF (2023)	2.342.573 (42,17)	-	-	IBGE (11)
População ≥ 20 anos no DF (2024)	2.383.984 (42,91)	-	-	IBGE (11)
População ≥ 20 anos no DF (2025)	2.424.900 (43,65)	-	-	IBGE (11)
Incidência de LMC no Brasil	0,0018%	-	-	PCDT de LMC (7)
Absorção (2023)	0%	-	-	Pressuposto
Absorção (2024)	50%	-	-	Pressuposto
Absorção (2025)	100%	-	-	Pressuposto
Quantidade de testes PCR (por ano)	4	2	6	PCDT de LMC (7)
Preço PCR - MUTAÇÃO BCR/ABL P210 (teste)	R\$ 53,94	-	-	Banco de Preços em Saúde (12)
Preço PCR - MUTAÇÃO BCR/ABL P210 (controle)	R\$ 760,00	-	-	Banco de Preços em Saúde (12)
Preço PCR - MUTAÇÃO BCR/ABL P210 Contrato	R\$ 570,00	-	-	Banco de Preços em Saúde (12)
Valor de reembolso por exame	R\$ 168,48	-	-	SIGTAP (13)

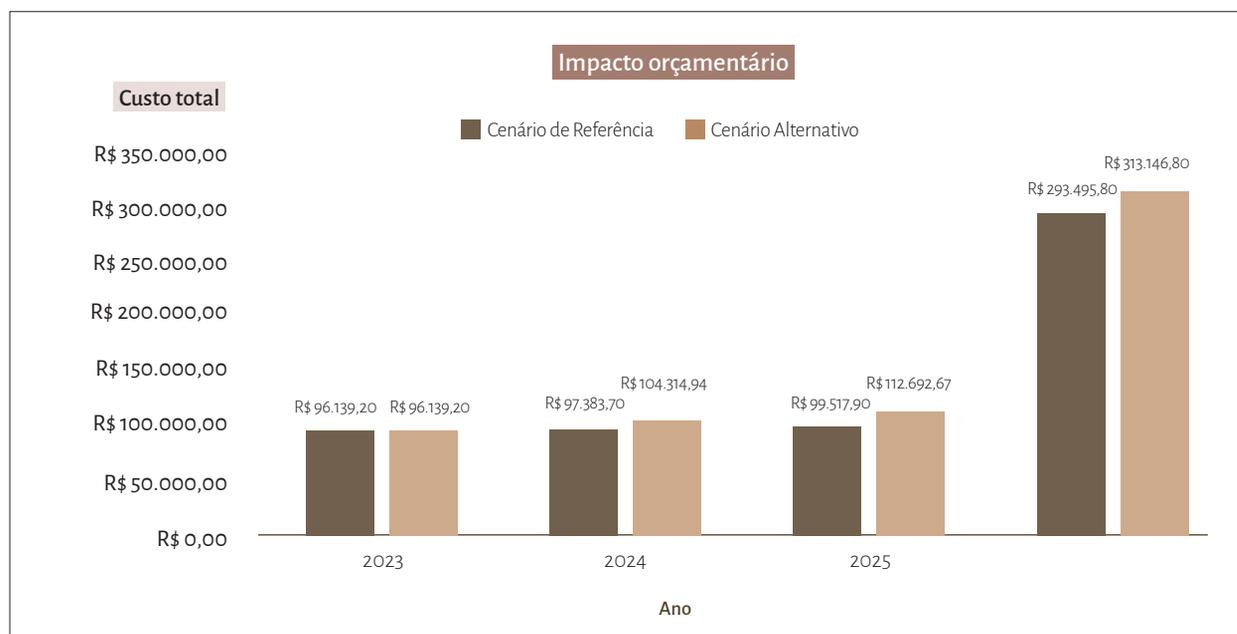
Tabela 2. Definição do cenário de referência e do cenário alternativo de 2023 a 2025

Cenário de referência		Cenário alternativo	
População 2023	100% laboratório	Laboratório 100%	Incorporação 0%
População 2024	100% laboratório	Laboratório 50%	Incorporação 50%
População 2025	100% laboratório	Laboratório 0%	Incorporação 100%

A análise do impacto orçamentário foi realizada considerando as variáveis descritas na Tabela 1. A incidência no DF foi calculada de acordo com a Equação 2, com resultados calculados para os anos de 2023, 2024 e 2025 de 42,17, 42,91 e 43,65, respectivamente. Reitera-se que a AIO foi feita com base quantidade fixa de 4 testes de qPCR ao ano que é o recomendado pelo PCDT de LMC. No cenário de referência para o ano de 2023, 2024,

2025 os custos associados foram de R\$ 96.139,20, R\$ 97.838,70, R\$ 99.517,90, respectivamente. Em contrapartida, no cenário alternativo para o ano de 2023, 2024, 2025 os custos referentes foram de R\$ 96.139,20, R\$ 104.314,94, R\$ 112.692,67, respectivamente (Figura 1). Cumulativamente, em três anos, o impacto orçamentário foi de R\$ 293.495,80 no cenário de referência em comparação a R\$ 313.146,80 no cenário alternativo.

Figura 1. Análise de impacto orçamentário ao longo dos 3 anos (2023, 2024, 2025) comparando os cenários de referência e alternativo no Distrito Federal, Brasil



O impacto orçamentário incremental ou diferencial informa o custo adicional decorrente da incorporação do teste de qPCR (cenário alternativo), em comparação ao uso do teste por meio do contrato com laboratório terceirizado (cenário de referência).

O impacto orçamentário incremental com a incorporação do teste de qPCR considerando o caso base com a realização do qPCR 4 vezes ao ano foi de: R\$ 0 (ano 2023), pois ainda se considerou o contrato vigente e 0% de incorporação do teste; R\$ 6.476,24 (ano 2024) com 50% do contrato vigente e 50% da incorporação do teste; R\$ 13.174,77 (ano 2025), considerando 100% de incorporação do teste pelo hospital terciário do DF. O menor incremento, considerando a incorporação do teste, observado na análise foi de 33% nos custos totais da oferta de qPCR para apenas 50% da população alvo (ano de 2024).

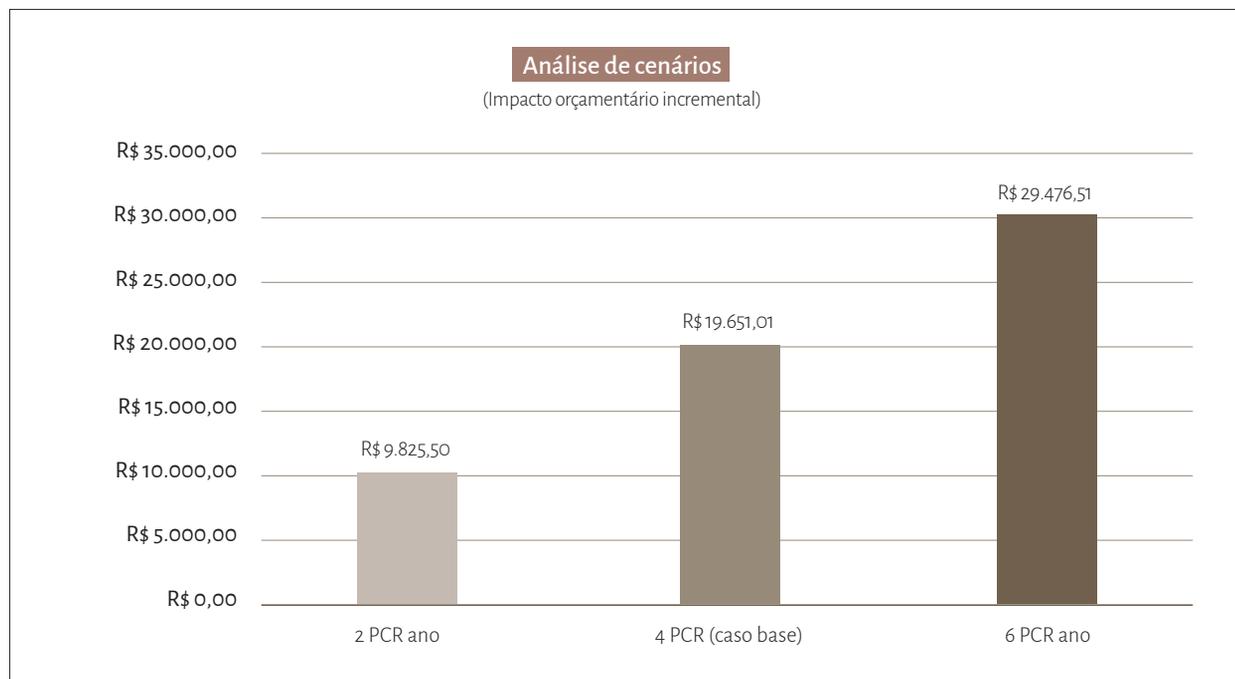
Posteriormente, foi realizada análise de sensibilidade univariada (Figura 2), considerando a variabilidade do número de testes qPCR ao ano,

tanto no cenário de referência quanto no cenário alternativo, para avaliar o impacto dessa variável no impacto orçamentário incremental ao longo de 3 anos. Considerou-se como caso-base a realização de 4 testes qPCR ao ano, podendo variar de 2 a 6 testes ao ano a depender da condição clínica, disponibilidade de acesso ao teste e da taxa de resposta molecular.

Os dados indicam que, quando foram realizados apenas dois testes por ano, houve um aumento de R\$ 9.825,50 em relação ao custo inicial. No cenário padrão, com quatro testes, o aumento foi de R\$ 19.651,01, com a opção de realizar seis testes por ano; o custo aumentou em R\$ 29.476,51.

Portanto, de acordo com a variação de um dos critérios de análise assumido, estima-se um incremento de aproximadamente 6,7% para o cenário base de 4 PCRs ao ano do impacto orçamentário com a eventual incorporação do teste de qPCR em pacientes com LMC pelo hospital terciário do DF ao longo dos três anos.

Figura 2. Análise de impacto orçamentário incremental variando o número de testes PCR ao ano



Na AIO, quando comparados os valores do cenário de referência para o triênio 2023-2025 e os custos associados com o cenário alternativo, nota-se uma pequena diferença entre os valores que varia de R\$ 6.476,24 a R\$ 13.174,77. Já com relação à análise de sensibilidade, houve um incremento nos valores para todos os cenários avaliados, considerando 2 PCRs ao ano, e 4 PCRs ao ano (caso-base) e 6 PCRs ao ano.

Esses achados contribuem para reiterar a importância do planejamento da incorporação e do uso de tecnologias em saúde contribui para tomada de decisão tanto política quanto clínica. Mediante a aplicação de uma variedade de métodos a ATS constitui uma das estratégias mais usadas em todo o mundo para informar a tomada de decisão relativa às tecnologias em saúde (16). Com o avanço da tecnologia e a grande diversidade de pesquisas, os estudos de ATS ganham ainda mais relevância, pois ajudam no processo decisório de manutenção, extinção e incorporação de tecnologias através de análises que demonstram e comparam a eficácia, bem como o custo de determinado produto.

O monitoramento molecular de rotina usan-

do reação em cadeia da polimerase quantitativa (qPCR) é recomendado para avaliar a progressão da doença e a resposta ao tratamento com ITKs, sendo recomendada por diversas diretrizes nacionais e internacionais de LMC (15,17). Existem estudos que comprovam a falta de rastreamento adequado, demonstrando que apenas 50% dos pacientes que recebem tratamento com ITKs passam por monitoramento molecular durante os primeiros anos de tratamento. O monitoramento reduzido dos pacientes pode levar à progressão da doença para as fases aguda e blástica, que acabam gerando maiores gastos com internações e terapias suporte (18).

Esse monitoramento torna-se ainda mais relevante quando se refere ao uso racional dos ITKs, pois este ajuda a evitar que ocorram interrupções de tratamento, mudanças de dose, eventos adversos, alterações entre as linhas de tratamento muitas vezes desnecessárias e inclusive ajuda a gerar menor intolerância medicamentosa (17-19). Dessa forma, ressalta-se mais uma vez, a importância do rastreamento correto nos marcos de monitoramento dos níveis de transcrição de BCR-ABL1

pelo escore internacional (SI) em 3, 6 e 12 meses determinam se o tratamento atual deve ser continuado (resposta ideal), alterado (falha/resistência) ou cuidadosamente considerado para continuação ou variação, dependendo das características do paciente, comorbidades e tolerância (15,17). Após a resposta citogenética completa, este exame deve ser feito a cada 12 meses (7).

Para que haja o monitoramento adequado em pacientes com LMC, sugere-se que sejam feitos cursos de aprendizagem para novos residentes (médicos, farmacêuticos e enfermeiros) e internos, bem como de reciclagem para os profissionais que já atuam na área de onco-hematologia. Nestes cursos, deve ser apresentado o protocolo da instituição para o tratamento da doença, aperfeiçoando a interpretação dos testes, o que ajudará na promoção do uso racional de medicamentos —evitando erros de medicação e indução de resistência desnecessária— e assim, gerará o mínimo de dano ao paciente e aprimorará a eficácia clínica do paciente.

Em atenção ao impacto orçamentário incremental, destaca-se que embora não seja muito expressivo, atualmente o contrato com laboratório tercerizado é a alternativa mais econômica para a instituição no momento. Os resultados demonstram que o impacto orçamentário incremental apresentou aumento de custos com a incorporação do teste qPCR em todos os cenários avaliados, com um incremento de R\$ 9.714,35 a R\$ 29.476,51 distribuído no período de 3 anos. É importante destacar que a análise de impacto orçamentário é um instrumento norteador mas não é o único critério para que se decida sobre uma eventual incorporação de tecnologia na instituição ou em um sistema de saúde (10).

Devido ao fato do hospital terciário do DF ser habilitado como CACON—um hospital de referência em onco-hematologia no Distrito Federal—seria interessante a incorporação do teste, mesmo não sendo economicamente mais vantajoso, no momento, em comparação à manutenção do contrato temporário. Além disso, a disponibilidade do teste na instituição traria mais celeridade ao processo através da emissão de resultados de exame *in loco* e da disponibilidade de realizar o teste a qualquer tempo. Com relação impacto indireto, o

paciente desfrutaria desse benefício por ajudar a acompanhar mais eficazmente o curso da doença, bem como reduziria o número de efeitos adversos relacionados muitas vezes às trocas de linha de tratamento e aumentaria a adesão terapêutica do paciente.

Cabe mencionar as limitações deste estudo:

- a análise de impacto orçamentário não considerou a possibilidade de realização testes qPCR para mais de um paciente por dia;
- os kits para realização dos testes permitem a inclusão de várias amostras em uma mesma sessão, o que poderia resultar em redução de custos, no entanto não seria possível realizar essa avaliação visto impossibilidade de estimar o aproveitamento dos kits de teste para o laboratório conveniado;
- existe a possibilidade de alteração de preço do contrato caso haja diminuição da quantidade de serviços prestados pelo laboratório conveniado, visto que o contrato não é exclusivo para realização do teste qPCR; e
- por ser uma análise de macrocusteio, não foram considerados custos relacionados à mão de obra dos profissionais de saúde responsáveis pela coleta e realização dos testes, materiais utilizados bem como adequações e reformas no espaço físico da instituição, o que poderia ocasionar incremento nos custos da incorporação do teste qPCR no hospital terciário do DF.

CONCLUSÃO

De acordo com a análise de impacto orçamentário, o cenário do teste através no contrato com o menor preço de mercado apresentou o menor impacto orçamentário. Dessa forma, momentaneamente, é mais econômico manter o contrato que sugerir a incorporação do teste na instituição, porém pelo fato do hospital terciário do DF ser um hospital de referência no tratamento onco-hematológico seria interessante a requisição da padronização do teste no local, pois traria mais rapidez ao trâmite do processo. Assim como aumentaria a quantidade de pacientes abarcados pelo exame no monitoramento da doença. Isso faria com que as trocas de linha de

tratamento para LMC fossem feitas de maneira mais eficaz, diminuindo os riscos de efeitos adversos, induzindo a menos resistência farma-

cológica, aumentando a adesão do paciente ao tratamento proposto, bem como a eficácia e a segurança da terapia.

REFERÊNCIAS

1. Sacha T. Imatinib in chronic myeloid leukemia: An overview. *Mediterr J Hematol Infect Dis.* 2014;6(1):e2014007. DOI: 10.4084/MJHID.2014.007.
2. INCA. Estimativa 2023: incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva., 2022
3. BRASIL. Relatório de Recomendação: Reação em cadeia da polimerase-transcriptase reversa (RT-PCR) qualitativa e quantitativa (RT-qPCR) e Hibridização in situ (ISH) para o diagnóstico e monitoramento da Leucemia Mieloide Crônica (LMC) e da Leucemia Linfoblástica Aguda cromossoma Philadelphia positivo (LLA Ph+). Brasília (DF): Ministério da Saúde. 2019.
4. NIH-SEER. Chronic myeloid leukemia - cancer stat facts. Available from: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/cm1l.html>
5. Smitalova D, Dvorakova D, Racil Z, Romzova M. Digital PCR can provide improved BCR-ABL1 detection in chronic myeloid leukemia patients in deep molecular response and sensitivity of standard quantitative methods using EAC assays. *Pract Lab Med.* 2021;25:e00210. DOI: 10.1016/j.plabm.2021.e00210.
6. Lopes NR, Abreu MTCL. Inibidores de tirosino quinase na leucemia mieloide crônica. *Rev Bras Hematol Hemoter.* 2009;31(6):449-453. DOI: 10.1590/S1516-84842009005000089
7. BRASIL. Protocolo Clínico e Diretrizes terapêuticas da Leucemia Mieloide Crônica do adulto, 2020. Brasília (DF): Ministério da Saúde. 2020.
8. BRASIL. Protocolo para Tratamento de Leucemia Mieloide Crônica. Brasília (DF): Hospital de Base do Distrito Federal. 2020.
9. Izzo B, Gottardi EM, Errichiello S, Daraio F, Baratè C, Galimberti S. Monitoring chronic myeloid leukemia: How molecular tools may drive therapeutic approaches. *Frontiers in Oncology.* 2019;9:2234-943X. DOI: 10.3389/fonc.2019.00833.
10. BRASIL. Análise de Impacto Orçamentário Manual para o Sistema de Saúde do Brasil. 1a ed. Brasília (DF): Ministério da Saúde. 2012.
11. IBGE. –Projeções e estimativas da população do Brasil e das Unidades da Federação, Brasil; Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. 2023. Disponível em: www.ibge.gov.br. Acesso em: 23 jan. 2023.
12. BRASIL. Banco de Preços – BPS. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Disponível em: <http://bps.saude.gov.br/login.jsf> Acesso em: 03.jan.2023.
13. BRASIL. DATASUS. Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos, Órteses, Próteses e Materiais Especiais (SIGTAP, OPM) do SUS. Ministério da Saúde. Disponível em: <http://sigtap.datasus.gov.br/tabela-unificada/app/seg/inicio.jsp> Acesso em: 03.jan.2023.
14. Silva ALF, Ribeiro RA, Santos VCC, Elias FTS, d`Oliveira ALP, Polanczyk CA. Diretriz para análises de impacto orçamentário de tecnologias em saúde no Brasil. *Cad Saúde Pública.* 2012;28(7):1223-1238. DOI: 10.1590/S0102-311X2012000700002
15. Hochhaus A, Baccarani M, Silver RT, Schiffer C, Apperley JF, Cervantes F, Clark RE, Cortes JE, Deininger MW, Guilhot F, Hjorth-Hansen H, Hughes TP, Janssen JJWM, Kantarjian HM, Kim DW, Larson RA, Lipton JH, Mahon FX, Mayer J, Nicolini F, Niederwieser D, Pane F, Radich J, Rea D, Richter J, Rosti G, Rousselot P, Saglio G, Saubele S, Soverini S, Steegmann JL, Turkina A, Zaritskey A, Hehlmann R. European LeukemiaNet 2020 recommendations for treating chronic myeloid leukemia. *Leukemia.* 2020;34(4):966–984. DOI: 10.1038/s41375-020-0776-2.
16. Silva MT, Silva EN, Pereira MG. Análise de Impacto Orçamentário. *Epidemiologia Serv Saude.* 2017;26(2):421–424.
17. Hochhaus A, Saussele S, Rosti G, Mahon FX, Janssen JJWM, Hjorth-Hansen H, Richter J, Buske C; ESMO Guidelines Committee. Chronic myeloid leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2017;28:iv41-iv51. DOI: 10.1093/annonc/mdx219.
18. Maheshwari VK, Slader C, Dani N, Gkitzia C, Yuan Q, Xiong T, Liu Y, Viana R. Enabling access to molecular monitoring for chronic myeloid leukemia patients is cost effective in China. *PLOS ONE.* 2021;16(10):e0259076. DOI: 10.1371/journal.pone.029076.
19. Cortes J, Kantarjian H. Chronic myeloid leukemia: Sequencing of Tki Therapies. *Hematology.* 2016;2016(1):164–169. DOI: 10.1182/asheducation-2016.1.164

Exames Laboratoriais e o Cuidado Farmacêutico ao Paciente com Diabetes Mellitus: uma Revisão da Literatura

Laboratory Tests and the Pharmaceutical Care for Patients with Diabetes Mellitus: a Literature Review

Recebido em: 06/02/2023

Aceito em: 23/03/2023

Caroline Pereira DOMINGUETI

Universidade Federal de São João Del Rei, Campus Centro-Oeste Dona Lindu. Rua Sebastião Gonçalves Coelho, 400, Chanadour, CEP 35501-296. Divinópolis, MG, Brasil.

E-mail: caroldomingueti@ufsjeu.br

ABSTRACT

The clinical pharmacist has several attributions related to the care of patients with diabetes *mellitus* (DM), and to perform them, it is necessary to have extensive knowledge about the laboratory tests that can be used for screening, diagnosis and laboratory monitoring of DM. Therefore, this literature update aims to review the general aspects of DM and provide updated information on laboratory tests that can be used for screening, diagnosis, and monitoring of Type 1 Diabetes *mellitus* (DM1), type 2 diabetes *mellitus* (DM2), and gestational diabetes *mellitus* (GDM), such as fasting blood glucose, oral glucose tolerance test (OGTT) and glycated hemoglobin (HbA1c), and for screening for diabetes kidney disease (DRD), such as albuminuria and glomerular filtration rate (GFR). It is expected that clinical pharmacists can update their knowledge on the subject, being able to adequately promote health education, therapeutic monitoring, and care for patients with DM by requesting and interpreting laboratory tests, in addition to making DM patients aware of the importance of self-care and adherence to treatment to achieve satisfactory glycemic control, which is essential for the prevention of chronic complications..

Keywords: pharmaceutical care; health judicialization; right to health; health policies

RESUMO

O farmacêutico clínico possui diversas atribuições voltadas ao cuidado ao paciente com diabetes *mellitus* (DM), e para executá-las, é necessário amplo conhecimento sobre os exames laboratoriais que podem ser utilizados para a triagem, diagnóstico e monitoramento laboratorial do DM. Portanto, esta revisão da literatura tem como objetivo abordar os aspectos gerais do DM e fornecer informações sobre os testes laboratoriais que podem ser empregados para a triagem, diagnóstico e monitoramento do diabetes *mellitus* tipo 1 (DM1), diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2) e diabetes *mellitus* gestacional (DMG). Dentre os exames laboratoriais incluem-se a glicemia de jejum, o teste oral de tolerância à glicose (TOTG) e a hemoglobina glicada (HbA1c), além daqueles exames voltados para a triagem da doença renal do diabetes (DRD), tais como a albuminúria e

a taxa de filtração glomerular (TFG). Espera-se que o farmacêutico clínico possa ampliar seu conhecimento sobre o tema, podendo promover de modo adequado a educação em saúde, o monitoramento terapêutico e o cuidado ao paciente com DM por meio da solicitação e interpretação dos exames laboratoriais, além de conscientizar o paciente com DM sobre a importância do autocuidado e da adesão ao tratamento para se obter um controle glicêmico satisfatório, o qual é essencial para a prevenção das complicações crônicas.

Palavras-chave: Diabetes *Mellitus*; prática farmacêutica baseada em evidências; glicemia; hemoglobina a glicada; albuminúria; taxa de filtração glomerular.

INTRODUÇÃO

O diabetes *mellitus* (DM) consiste em um distúrbio metabólico caracterizado por um quadro persistente de hiperglicemia decorrente de uma deficiência na produção de insulina e/ou de resistência à ação da insulina(1). De acordo com a *International Diabetes Federation* (2), 537 milhões de pessoas convivem com DM no mundo, o que corresponde a 1 indivíduo com DM a cada 11; e estima-se que, em 2045, 783 milhões de pessoas apresentarão a doença, o que corresponderá a 1 indivíduo com DM a cada 10.

O Brasil corresponde ao quarto país com maior número de pessoas portadoras da doença, apresentando 15,7 milhões de pessoas com DM, e a estimativa é de que, em 2045, 23,2 milhões de pessoas apresentarão a doença (2). A prevalência de DM no Brasil é de 9,2%, sendo maior nas regiões Sudeste (12,8%) e Nordeste (12,2%) em comparação com as regiões Centro-Oeste (7,6%), Sul (7,2%), e Norte (6,3%). Considerando uma proporção de subnotificação de 42,5% do DM no Brasil, a prevalência corrigida da doença no país é de 9,4% (3).

Diante da elevada prevalência e incidência do DM no Brasil, torna-se necessário que os profissionais da área da saúde, incluindo os farmacêuticos, sejam capacitados para realizar o cuidado ao paciente com DM (4). De acordo com a Resolução número 585 de 29 de agosto de 2013 do Conselho Federal de Farmácia (5), o farmacêutico clínico possui como atribuições a realização de ações de rastreamento em saúde; a solicitação de exames laboratoriais com a finalidade de monitorar os resultados da farmacoterapia; a avaliação dos resultados de exames

laboratoriais do paciente para individualizar a farmacoterapia; a prevenção, identificação, avaliação e intervenção nos problemas relacionados à farmacoterapia; a identificação, avaliação e intervenção das interações medicamentosas indesejadas e clinicamente significativas. Para executar estas atividades com foco no cuidado ao paciente com DM, é necessário amplo conhecimento sobre os exames laboratoriais que podem ser utilizados para a triagem, o diagnóstico e o monitoramento laboratorial do DM (4).

Portanto, essa revisão da literatura teve como objetivo abordar os aspectos gerais do DM e fornecer informações sobre os testes laboratoriais que podem ser empregados para a triagem, diagnóstico e monitoramento do Diabetes *mellitus* Tipo 1 (DM1), Diabetes *mellitus* Tipo 2 (DM2) e Diabetes *mellitus* gestacional (DMG), incluindo a triagem da doença renal do diabetes (DRD), com o intuito de que o farmacêutico clínico possa ampliar seu conhecimento sobre o tema, e assim promover a educação em saúde, o acompanhamento e o cuidado ao paciente com DM por meio da solicitação e interpretação dos exames laboratoriais.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Diabetes Mellitus. O DM é um distúrbio metabólico caracterizado por níveis plasmáticos elevados de glicose resultante de defeitos na ação da insulina, na secreção de insulina ou em ambas. Está associado com alta morbidade e mortalidade, e gera elevados custos sociais e econômicos para o paciente e para os sistemas de saúde (1). De acordo com a Diretriz da Sociedade Brasileira de Diabetes (6), o DM pode ser classificado em quatro classes clínicas (Quadro 1): DM1, o qual

é caracterizado por uma deficiência grave na produção de insulina; DM2, o qual decorre de resistência à insulina e perda progressiva e parcial da secreção de insulina; DMG, o qual surge durante a gestação; e outros tipos específicos de DM (6)

Diabetes Mellitus Tipo 1 e Tipo 2. DM1 geralmente é diagnosticado durante a infância ou adolescência e corresponde a cerca de 10% dos casos de DM. A instalação do quadro de DM1 é relativamente abrupta, ocorrendo quando 80 a 90% das células beta pancreáticas foram destruídas. Os pacientes geralmente apresentam índice de massa corporal normal e maior susceptibilidade à cetoacidose.

O DM1 é subclassificado em imunomediado (DM1A), o qual é caracterizado pela presença de insulite e de autoanticorpos circulantes, e idiopático (DM1B), no qual há ausência de insulite e de autoanticorpos. O tratamento do DM1 é realizado por meio de insulinoterapia (6, 7).

O diabetes latente autoimune no adulto (LADA) é uma subclassificação do DM1, em que o processo de destruição das células beta pancreáticas é mais lento, de modo que o diagnóstico geralmente é feito após os 35 anos. Os indivíduos

com LADA não apresentam resistência à insulina, mas possuem deficiência na secreção de insulina e presença de autoanticorpos circulantes. O paciente geralmente é tratado com hipoglicemiantes orais inicialmente, sendo necessária a insulina somente entre 5 e 10 anos após o diagnóstico. No caso de adultos com DM e autoanticorpos positivos que não necessitam de insulina por pelo menos seis meses após o diagnóstico, deve-se considerar o diagnóstico de LADA (8).

O DM2 ocorre principalmente em indivíduos com mais de 40 anos, apesar de poder se manifestar em indivíduos mais jovens, inclusive em crianças e adolescentes. Corresponde a 90% dos casos de DM, sendo geralmente associado à obesidade, principalmente ao acúmulo de gordura na região abdominal. Os pacientes com DM2 não são propensos à cetoacidose, podendo esta eventualmente ocorrer em caso de infecções ou situações de estresse. O DM2 possui uma relação genética significativa, de modo que se o indivíduo apresentar parentes de primeiro grau que possuem a doença, ele apresentará maior risco de desenvolvê-la. Contudo, o DM2 é multifatorial, não bastando apenas a genética predisponente (9).

Quadro 1. Classificação do diabetes *mellitus*

I. DIABETES MELLITUS TIPO 1 (DM1)
Imunomediado - Deficiência grave de insulina por destruição autoimune das células beta Idiopático - Deficiência grave de insulina de natureza idiopática
II. DIABETES MELLITUS TIPO 2 (DM2)
Resistência à insulina e perda progressiva e parcial da secreção de insulina
III. DIABETES MELLITUS GESTACIONAL (DMG)
IV. OUTROS TIPOS ESPECÍFICOS
<ul style="list-style-type: none"> • Defeitos monogênicos da função das células beta (MODY, diabetes neonatal, diabetes mitocondrial) • Defeitos genéticos na ação da insulina (síndrome de resistência à insulina tipo A, leprechaunismo, síndrome de Rabson-Mendenhall, diabetes lipoatrófico) • Doenças do pâncreas exócrino (pancreatite, trauma ou pancreatectomia, neoplasia pancreática, fibrose cística, hemocromatose, pancreatopatia fibrocalculosa) • Associado a endocrinopatias (acromegalia, síndrome de Cushing, glucagonoma, feocromocitoma, hipertireoidismo, somatostatina, aldosteronoma) • Secundário a infecções (rubéola congênita, citomegalovírus) • Formas incomuns de DM imunomediado (síndrome da pessoa rígida, síndrome de resistência à insulina tipo B - por anticorpos antirreceptor de insulina) • Outras síndromes genéticas associadas ao DM (síndrome de Down, síndrome de Klinefelter, síndrome de Turner, síndrome de Wolfram, síndrome de Prader Willi, ataxia de Friedreich, coreia de Huntington, síndrome de Laurence-Moon-Biedl, distrofia miotônica, porfiria) • Secundário a drogas (quimicamente induzido)

O DM2 é caracterizado por resistência das células à ação da insulina, ou seja, a insulina é produzida, mas não consegue promover adequadamente a entrada da glicose na célula. A resistência à insulina pode ocorrer em função de uma menor atividade dos receptores de insulina, por uma diminuição no número destes, por alterações estruturais que levam a uma deficiência da ligação insulina-receptor, ou ainda por uma diminuição da proteína transportadora específica para glicose, *glucose transporter* (GLUT), responsável pelo transporte de glicose para o interior das células (10).

Inicialmente, o paciente com DM2 apresenta hiperinsulinemia, e com o passar dos anos, ocorre uma deficiência parcial e progressiva na produção de insulina. Deste modo, o tratamento geralmente se inicia com o uso de hipoglicemiantes orais que diminuem a resistência à insulina, como a metformina, e com a evolução da doença, estes são associados com hipoglicemiantes orais que estimulam a secreção de insulina pelo pâncreas, como a glibenclamida a glicazida, podendo ainda ser necessária a associação do hipoglicemiante oral com a insulina com o passar dos anos (11).

As principais manifestações clínicas do DM são a polifagia, poliúria, polidipsia e perda de peso inexplicada. Estas manifestações clínicas são mais evidentes em indivíduos que possuem DM1, o qual tende a ser rapidamente diagnosticado. O DM2 geralmente é assintomático, o que dificulta o diagnóstico, sendo este muitas vezes realizado quando o paciente já convive com a doença há muitos anos e já apresenta complicações crônicas. O paciente com DM também pode apresentar visão turva, desânimo, fraqueza, cansaço, dificuldade de cicatrização, diminuição da imunidade, o que pode resultar em maior predisposição para infecção urinária e micose (10).

As complicações crônicas do DM1 e DM2 são resultantes de um estado hiperglicêmico crônico e se caracterizam por alterações vasculares e neuropáticas. As alterações vasculares resultam de um processo de glicação não-enzimática irreversível das proteínas, de uma alteração do potencial redox celular, de um aumento do estresse oxidativo e do estado inflamatório, e do desenvolvimento de disfunção endotelial e de um

estado de hipercoagulabilidade. Portanto, o controle glicêmico é fundamental para a prevenção das complicações do DM (12).

A macroangiopatia diabética está associada com o desenvolvimento de processos ateroscleróticos. De acordo com o local acometido, a obstrução arterial pode expressar-se clinicamente por infarto agudo do miocárdio, angina *pectoris*, acidente vascular encefálico ou obstrução arterial periférica (13). Os pacientes com DM possuem um risco quatro a cinco vezes maior de desenvolver doenças cardíacas e cerebrovasculares do que os indivíduos sem DM, sendo que as complicações cardiocirculatórias representam a principal causa de morbidade e mortalidade entre os pacientes com DM (14).

A microangiopatia diabética é representada pelo desenvolvimento da retinopatia diabética e da DRD. A retinopatia diabética consiste na principal causa de cegueira em adultos em idade produtiva, sendo a quinta causa mais comum de cegueira evitável e de comprometimento visual moderado a grave. A diminuição da acuidade visual impede o exercício das atividades laborais e compromete a qualidade de vida dos pacientes com retinopatia diabética. O acompanhamento oftalmológico deve ser realizado periodicamente nos pacientes com DM1 e DM2, com a finalidade de que seja realizado o tratamento adequado da retinopatia antes do surgimento de sequelas irreversíveis (15). A DRD acomete de 20 a 40% dos pacientes com DM1 e DM2, e consiste na segunda principal causa de doença renal crônica terminal no Brasil e em fator de risco independente para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares (16).

A neuropatia diabética autonômica pode acometer os sistemas cardiovascular, urogenital e gastrointestinal, levando ao surgimento de diversas manifestações clínicas, tais como taquicardia, hipotensão ortostática, gastroparesia, constipação, diarreia, impotência sexual e incontinência urinária. A neuropatia somática ainda está associada com a perda de sensibilidade, o surgimento de dor neuropática e o desenvolvimento de úlceras nos membros inferiores, as quais podem evoluir para gangrena, podendo ser necessária a amputação (17).

Diabetes Mellitus Gestacional. O DMG é definido como a hiperglicemia de graus variados diagnosticada durante a gestação, na ausência de critérios de DM prévio. Acomete cerca de 3 a 25% das mulheres grávidas (6). O DMG está associado a risco aumentado de complicações materno-fetais, tais como infecções urinárias e candidíase na gestante, pré-eclâmpsia, polidrâmnio, prematuridade, aborto espontâneo, malformações congênitas, macrossomia, hipoglicemia neonatal, icterícia e complicações respiratórias no recém-nascido. Para evitar o surgimento destas complicações, é necessário um rigoroso controle da glicemia por meio de dieta e prática de atividade física e, se necessário, insulinoterapia (18)

Em torno de 30% das mulheres com DMG podem evoluir para DM2 dentro dos 20 anos posteriores ao parto. Portanto, as mulheres com história de DMG devem ser reavaliadas para verificar a possível persistência do DM, 4 a 12

semanas após o parto, por meio do teste oral de tolerância à glicose (TOTG). Caso não tenham desenvolvido o DM2 nos três primeiros meses após o parto, estas mulheres devem realizar a triagem do DM pelo menos a cada três anos, pois pertencem a um grupo de risco para o desenvolvimento do DM2(19). Os principais fatores de risco para o desenvolvimento do DMG estão apresentados no Quadro 2.

Medicamentos que podem alterar a glicemia. Alguns medicamentos podem causar como reação adversa a hiperglicemia, podendo ocasionar o desenvolvimento de DM secundário ao medicamento (Quadro 3). Pacientes que irão iniciar o uso de medicamentos com potencial efeito hiperglicemiante devem realizar a triagem do DM antes e após o início do tratamento. No caso de pacientes com DM que iniciam tratamento com medicamentos potencialmente hiper ou hipoglicemiantes, pode ser necessário ajustar a dose da insulina ou do hipoglicemiante oral (20).

Quadro 2. Fatores de risco para o desenvolvimento do diabetes *mellitus* gestacional.

- Idade materna avançada
- Sobrepeso ou obesidade (IMC \geq 25 kg/m²) ou obesidade central
- Ganho excessivo de peso na gravidez atual
- História familiar de DM2 ou DMG
- História prévia de DMG ou pré-diabetes
- Hipertrigliceridemia
- Hipertensão arterial sistêmica
- Presença de acantosis nigricans
- Síndrome dos ovários policísticos
- Hipertensão ou pré-eclâmpsia na gravidez atual
- Hemoglobina glicada acima de 5,7% no primeiro trimestre
- Feto macrossômico ou natimorto
- Crescimento fetal excessivo
- História de abortamentos de repetição
- Malformações
- Polidrâmnio

DM2= diabetes *mellitus* tipo 2, DMG= diabetes *mellitus* gestacional, IMC= índice de massa corporal. Adaptado de Diretriz da Sociedade Brasileira de Diabetes (2022) (6).

Quadro 3. Principais fármacos potencialmente hiper e hipoglicemiantes.

PRINCIPAIS FÁRMACOS POTENCIALMENTE HIPERGLICEMIANTES	PRINCIPAIS FÁRMACOS POTENCIALMENTE HIPOGLICEMIANTES
ANALGÉSICO <ul style="list-style-type: none"> Opioide (Meperidina) 	ANTI-INFLAMATÓRIOS <ul style="list-style-type: none"> Anti-inflamatórios não esteroidais (Ácido acetilsalicílico, Ibuprofeno)
ANTIDEPRESSIVOS <ul style="list-style-type: none"> Tricíclicos (Amitriptilina, Clomipramina, Desipramina, Imipramina, Nortriptilina) Inibidores seletivos da recaptção de serotonina (Citalopram, Escitalopram, Fluoxetina, Fluvoxamina, Paroxetina, Sertralina) 	ANTI-HIPERTENSIVOS <ul style="list-style-type: none"> Inibidores da enzima conversora de angiotensina (Benazepril, Captopril, Cilazapril, Delapril, Enalapril, Fosinopril, Lisinopril, Perindopril, Quinapril, Ramipril, Trandolapril) Bloqueadores dos receptores de angiotensina (Candesartana, Eprosartana, Ibersartana, Losartana, Telmisartan, Valsartana) Bloqueadores dos canais de cálcio (Anlodipino, Diltiazem, Felopidina, Nicardipina, Nifedina, Verapamil)
ANTI-EPILEPTICOS <ul style="list-style-type: none"> Carbamazepina, Fenitoína 	ANTIMICROBIANOS <ul style="list-style-type: none"> Fluoroquinolonas (Ciprofloxacino, Delafloxacino, Gatifloxacino, Gemifloxacino, Levofloxacino, Moxifloxacino, Norfloxacino, Ofloxacino) Sulfametoxazol-Trimetoprim
ANTI-INFLAMATÓRIOS <ul style="list-style-type: none"> Anti-inflamatórios esteroidais (Beclometasona, Dexametasona, Hidrocortisona, Prednisolona, Prednisona) 	ESTABILIZADOR DE HUMOR <ul style="list-style-type: none"> Lítio
ANTI-HIPERTENSIVOS <ul style="list-style-type: none"> Betabloqueadores (Atenolol, Metoprolol, Propranolol) Clonidina, Diazóxido Diuréticos de alça (Bumetamida, Furosemida) Diuréticos tiazídicos (Clortalidona, Hidroclorotiazida, Indapamida) 	TRATAMENTO DA HIPERURICEMIA <ul style="list-style-type: none"> Alopurinol
ANTIMICROBIANO <ul style="list-style-type: none"> Isoniazida 	
ANTIPROTOZOÁRIO <ul style="list-style-type: none"> Pentamidina 	
ANTIPSICÓTICOS <ul style="list-style-type: none"> Amisulprida, Aripiprazol, Clorpromazina, Clozapina, Haloperidol, Olanzapina, Quetiapina, Risperidona 	
ANTIVIRAL <ul style="list-style-type: none"> Inibidores de protease (Atazanavir, Lipinavir, Ritonavir, Saquinavir) Interferon alfa 	
BRONCODILATADORES <ul style="list-style-type: none"> Agonistas beta-adrenérgicos (Fenoterol, Formoterol, Metaproterenol, Salbutamol, Salmeterol, Terbutalina) 	
HIPOLIPEMIANTES <ul style="list-style-type: none"> Estatinas (Atorvastatina, Lovastatina, Sinvastatina, Pravastatina, Rosuvastatina) Niacina 	
HORMÔNIOS <ul style="list-style-type: none"> Progesterona, Levotiroxina, Hormônio do crescimento 	
IMUNOSSUPRESSORES <ul style="list-style-type: none"> Ciclosporina, Tacrolimus 	
TRATAMENTO DO TABAGISMO <ul style="list-style-type: none"> Nicotina 	

Adaptado de Mello e cols. (2022) (20)

Diagnóstico Laboratorial do Diabetes Mellitus. Os critérios para o diagnóstico do DM1 e DM2, de acordo com a Diretriz da Sociedade Brasileira de Diabetes (6), estão apresentados no Quadro 4. Em indivíduos assintomáticos, é necessário que pelo menos dois exames (glicemia de jejum, TOTG

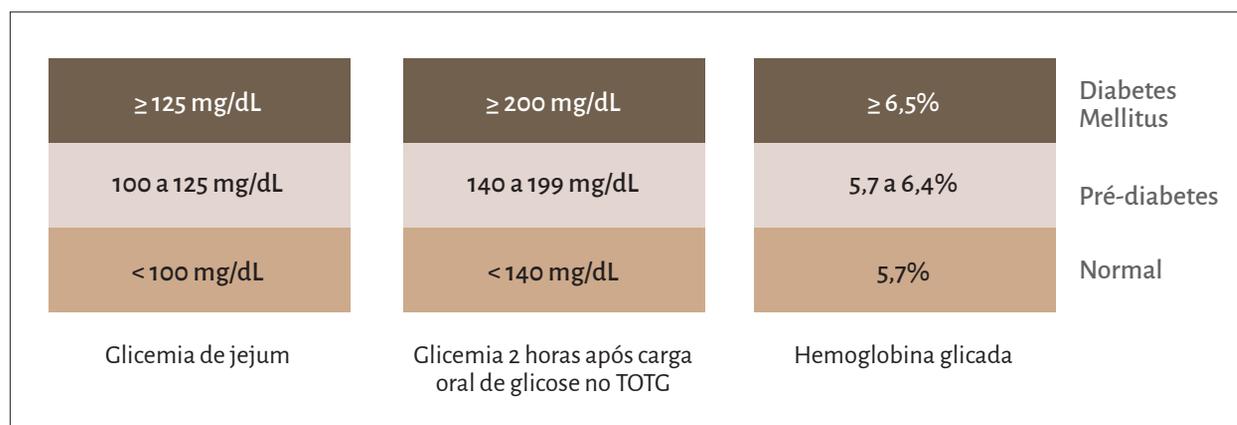
ou HbA1c) estejam alterados para confirmação do diagnóstico. Caso apenas um exame estiver alterado, este deverá ser repetido para confirmação. Na presença de glicemia de jejum ≥ 126 mg/dl e HbA1c $\geq 6,5\%$ em uma mesma amostra de sangue, deve-se considerar o diagnóstico de DM (6).

Quadro 4. Critérios para o diagnóstico do diabetes *mellitus* tipo 1 e tipo 2.

INDIVÍDUOS ASSINTOMÁTICOS
<ul style="list-style-type: none"> • Glicemia de jejum ≥ 126 mg/dL • Glicemia 2 horas após carga oral de 75 g de glicose ≥ 200 mg/dL no TOTG • Níveis de HbA_{1c} $\geq 6,5\%$
INDIVÍDUOS COM SINTOMAS INEQUÍVOCOS DE HIPERGLICEMIA
<ul style="list-style-type: none"> • Glicemia casual ou aleatória (sangue venoso) ≥ 200 mg/dL

HbA_{1c} = hemoglobina glicada, TOTG = teste oral de tolerância à glicose. Adaptado de Diretriz da Sociedade Brasileira de Diabetes (2022) (6).

Figura 1. Valores de glicemia de jejum, glicemia 2 horas após carga oral de glicose no teste oral de tolerância à glicose (TOTG) e de hemoglobina glicada normais e que indicam a presença de pré-diabetes e de diabetes mellitus.



Diretriz da Sociedade Brasileira de Diabetes (2022) (6).

Há ainda um grupo intermediário de indivíduos cujos níveis de glicemia não preenchem os critérios para o diagnóstico de DM, contudo, são muito elevados para serem considerados normais. Neste grupo estão incluídas as categorias de glicemia de jejum alterada, em que a glicemia de jejum se encontra entre 100 e 125 mg/dL, a tolerância à glicose diminuída, em que a glicemia 2 horas após carga oral de glicose no TOTG se situa entre 140 e 199 mg/dL, e HbA_{1c} alterada, na qual os níveis de HbA_{1c} estão entre 5,7 e 6,4% (Figura 1). Indivíduos que se encontram nestas categorias apresentam pré-diabetes e, por isso, apresentam maior risco de desenvolver DM2 e doenças cardiovasculares. Portanto, estes indivíduos devem realizar medidas não farmacológicas para reduzir a glicemia, podendo

ser necessária a associação de terapias farmacológicas, principalmente nos casos de maior risco ou HbA_{1c} acima de 6,0% (6).

Para realização do exame de glicemia de jejum, o paciente deve ser orientado a realizar pelo menos 8 horas de jejum, se abster de ingerir bebidas alcólicas 72 horas antes do exame e não deve praticar atividade física intensa antes da coleta. Caso o paciente apresente DM, ele não deverá usar insulina ou hipoglicemiantes orais antes da coleta da amostra de sangue (21). Os métodos mais utilizados para a dosagem laboratorial da glicemia são os enzimático-colorimétricos da glicose oxidase e da hexoquinase (21). Alguns medicamentos podem interferir *in vitro* na dosagem laboratorial da glicemia (Quadro 5) (20).

Quadro 5. Principais fármacos que podem interferir in vitro na dosagem laboratorial da glicemia.

FÁRMACOS QUE CAUSAM FALSA REDUÇÃO DA GLICEMIA
<ul style="list-style-type: none"> • Ácido ascórbico - Interfere no método da glicose oxidase • Metronidazol - Interfere no método da hexoquinase • Paracetamol - Interfere no método da glicose oxidase e nos glicosímetros
FÁRMACO QUE CAUSA FALSO AUMENTO DA GLICEMIA
<ul style="list-style-type: none"> • Tetraciclina - Interfere no método da hexoquinase

Adaptado de Mello e cols. (2022) (20)

O exame de glicemia casual ou aleatória pode ser realizado a qualquer momento do dia, não sendo necessário jejum ou qualquer preparo específico. A amostra utilizada deve ser o sangue venoso, não podendo ser utilizada a glicemia capilar para estabelecer o diagnóstico do DM. Na presença de sintomas inequívocos, tais como poliúria, polidipsia, polifagia e perda de peso inexplicada, uma glicemia casual ou aleatória maior ou igual a 200 mg/dL confirma o diagnóstico do DM (21).

Para realização do TOTG, o paciente deve ser orientado a realizar pelo menos 8 horas de jejum, se abster de ingerir bebidas alcoólicas 72 horas antes do exame e não deve praticar atividade física intensa antes da coleta. Além disso, o paciente deverá ingerir pelo menos 150 g de carboidratos por dia nos três dias que antecedem o teste e deverá permanecer em repouso e não fumar durante o teste (21).

No TOTG, é coletada a amostra de sangue do paciente em jejum para dosagem da glicemia de jejum e, então, é administrado ao paciente carga oral de 75 g de glicose anidra, no caso de adultos, ou 1,75 g/kg peso, no caso de crianças. A seguir, são coletadas amostras de sangue a cada 30 minutos durante 2 horas após a ingestão da carga oral de glicose anidra. Contudo, é suficiente medir a glicemia em jejum e 2 h após a carga oral de 75 g glicose. Os outros valores glicêmicos não são necessários para estabelecer o diagnóstico de DM, mas podem auxiliar na sua confirmação (21). Além disso, os níveis de insulina também podem ser medidos nas amostras de sangue coletadas a cada 30 min no TOTG, possibilitando a avaliação da resistência à insulina. Neste caso, quanto menor o aumento dos níveis de glicose por unidade de insulina, maior a sensibilidade à insulina (22).

O TOTG é mais sensível do que a glicemia de jejum no início do DM2, por isso, ele é indicado para diagnóstico do DM2 quando a glicemia de jejum se encontra entre 100 e 125 mg/dL, caracterizando pré-diabetes. Quando há discordância entre a glicemia de jejum e a HbA1c, o TOTG é mais preciso para diagnóstico do DM. O TOTG também pode ser utilizado para avaliação da persistência do DM após o parto nas mulheres que apresentaram DMG, além de ser utilizado para diagnóstico do DMG com algumas adaptações. Contudo, devido ao fato de ser um exame desconfortável, oneroso, demorado e pouco prático, a glicemia de jejum é mais utilizada para o diagnóstico do DM (6).

A HbA1c pode ser dosada por meio de imunoturbidimetria ou cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE). Não é necessário jejum, abstinência de bebida alcoólica ou da prática de atividade física, e os pacientes podem usar a insulina ou os hipoglicemiantes orais antes da coleta, pois a HbA1c não sofre interferência das flutuações diárias da glicemia (23). Contudo, algumas situações clínicas limitam o uso da HbA1c para o diagnóstico do DM, tais como variantes de hemoglobina, hemoglobinopatias (em homozigose ou se houver interferência do método), deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase, gestação e período puerperal, anemias agudas, transfusões sanguíneas, uso de drogas antirretrovirais, insuficiência renal crônica dialítica, uso de eritropoetina. Nestas situações, os exames de glicemia de jejum ou TOTG devem ser utilizados (6).

Triagem do Diabetes Mellitus Tipo 2. A triagem ou rastreamento de uma doença consiste na realização de exames em indivíduos assintomáticos visando o diagnóstico precoce da

doença. A triagem do DM2 deve ser realizada em grupos de risco para DM2 (Quadro 6) (6). Os testes de triagem devem ser realizados pelo menos a cada três anos. Caso ocorra ganho de peso acelerado ou mudança nos fatores de risco, os testes devem ser realizados em intervalos de tempo mais curtos. Indivíduos com pré-diabetes ou que apresentem mais de um fator de risco para DM2 devem realizar os testes de triagem anualmente. O rastreamento do DM pode ser realizado por meio da glicemia de jejum, TOTG ou HbA1c. Todos os métodos possuem limitações metodológicas (Quadro 7) (6).

Triagem da Doença Renal do Diabetes. A triagem da DRD deve ser realizada anualmente em todos os pacientes com DM por meio da dosagem dos níveis de albuminúria e determinação da taxa de filtração glomerular (TFG), pois 25% dos pacientes com DM podem apresentar diminuição da TFG na presença de albuminúria normal. Além disso, a albuminúria e a TFG são preditores independentes de perda de função renal ao longo do tempo e de mortalidade. Valores de albuminúria ≥ 30 mg/g de creatinina (ou ≥ 30 mg/24 horas) e/ou TFG < 60 mL/min/1,73m², por um período maior que três meses, confirma o diagnóstico da DRD (16).

Quadro 6. Indivíduos que devem realizar a triagem para diabetes *mellitus* tipo 2.

ADULTOS
<p>APÓS OS 45 ANOS DE IDADE</p> <p>Adultos de qualquer idade com sobrepeso ou obesidade (IMC ≥ 25 kg/m²) que apresentem um ou mais fatores de risco para DM2:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hipertensão arterial • História familiar de DM2 em parente de primeiro grau • História de doença cardiovascular • Níveis de triglicérides acima de 250 mg/dL • Níveis de colesterol HDL inferiores a 35 mg/dL • Etnias de maior risco (afro descendentes, hispânicos, indígenas) • Sedentarismo • Síndrome dos ovários policísticos • Presença de acantose nigricans • Pacientes com pré-diabetes • História de DMG prévio • Indivíduos com HIV <ul style="list-style-type: none"> - Pessoas com comorbidades relacionadas ao DM secundário, como endocrinopatias e doenças pancreáticas - Indivíduos com condições frequentemente associadas ao DM, como doença periodontal e esteatose hepática - Pacientes que irão iniciar o uso de medicamentos com potencial efeito hiperglicemiante (realizar a triagem antes e após o início do tratamento)
<p style="text-align: center;">CRIANÇAS E ADOLESCENTES ≥ 10 ANOS OU APÓS INÍCIO DA PUBERDADE:</p> <p>Presença de sobrepeso ou obesidade (IMC ≥ 25 kg/m²) e um ou mais fatores de risco para DM2:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hipertensão arterial • História familiar de DM2 em parente de primeiro grau • História de DMG materna • Dislipidemia • Etnias de maior risco (afro descendentes, hispânicos, indígenas) • Síndrome dos ovários policísticos • Presença de acantose nigricans • Baixo peso ao nascimento

DM = diabetes *mellitus*, DMG = diabetes *mellitus* gestacional, DM2 = diabetes *mellitus* tipo 2, HDL = *high density lipoprotein*, HIV = vírus da imunodeficiência humana. Adaptado de Diretriz da Sociedade Brasileira de Diabetes (2022) (6).

Quadro 7. Limitações dos métodos utilizados para triagem do diabetes mellitus.

GLICEMIA DE JEJUM
<ul style="list-style-type: none"> • Necessidade de jejum • Sofre interferências decorrentes de condições agudas • Menor reprodutibilidade do que a HbA1c
TOTG
<ul style="list-style-type: none"> • Oneroso • Desconfortável • Demorado • Pouco prático
HBA1C
<ul style="list-style-type: none"> • Maior custo • Menor sensibilidade diagnóstica do que os outros métodos • Sofre interferências de alterações no número ou meia-vida das hemácias

HbA1c = hemoglobina glicada, TOTG = teste oral de tolerância a glicose. Diretriz da Sociedade Brasileira de Diabetes (2022) (6).

A triagem da DRD deve ser iniciada logo após o reconhecimento do diagnóstico do DM em pacientes com DM2, e após 5 cinco anos do início do DM a partir dos 11 anos de idade, em pacientes com DM1, ou mais cedo, se o paciente apresentar descompensação da glicemia cronicamente ou se estiver na puberdade. A detecção da DRD nos estágios iniciais é fundamental, pois possibilita a instituição precoce do tratamento, que envolve medidas não farmacológicas e o emprego de fármacos nefroprotetores (inibidores da enzima conversora de angiotensina e bloqueadores dos receptores de angiotensina), o que pode retardar ou até mesmo evitar a progressão da DRD para os estágios mais avançados (16).

A albuminúria pode ser medida em amostra de urina de 24 horas, urina cronometrada de 4, 6, 8 ou 12 horas, urina aleatória (coletada após pelo menos 2 horas de retenção urinária) ou primeira urina da manhã (Quadro 8) (24). Diante das dificuldades relacionadas à coleta das amostras de urina de 24 horas e cronometrada, o *Kidney Disease: Improving Global Outcomes*

(24) recomenda a utilização da amostra de urina aleatória ou primeira urina da manhã, e emprego da relação albumina/creatina (RAC) com o intuito de corrigir o erro de diluição da amostra de urina. Contudo, uma meta-análise (25) mostrou que não há diferença significativa entre a concentração isolada de albumina (CA) e a RAC e, por isso, tanto a RAC quanto a CA são recomendadas pela Diretriz da Sociedade Brasileira de Diabetes (6). A albuminúria aumentada deve ser confirmada em duas de três amostras coletadas em um intervalo de três a seis meses, devido a variabilidade diária da excreção urinária de albumina. A dosagem laboratorial da albuminúria é realizada por meio do método imunoturbidimétrico e diversas condições clínicas podem alterar a excreção urinária de albumina, tais como menstruação, febre, exercício físico rigoroso 24 horas antes da coleta, mau controle glicêmico, hipertensão não controlada, insuficiência cardíaca descompensada, presença de infecção do trato urinário, gestação, e após cirurgia, sendo importante evitar a realização do exame nestas situações (16, 26).

Quadro 8. Valores que indicam albuminúria normal e aumentada em diferentes amostras de urina.

Amostra	Albuminúria normal	Albuminúria moderadamente aumentada	Albuminúria intensamente aumentada
Urina 24 horas	< 30 mg/24 horas	≥ 30 e < 300 mg/24 horas	≥ 300 mg/24 horas
Urina cronometrada de 4, 6, 8 ou 12 horas	< 20 µg/min	≥ 20 e < 200 µg/min	≥ 200 µg/min
Urina isolada ou primeira da manhã	< 30 mg/g de creatinina (RAC) < 14 mg/L (CA)	< 30 mg/g de creatinina (RAC) ≥ 14 e < 174 mg/L (CA)	≥ 30 e < 300 mg/g de creatinina (RAC) ≥ 174 mg/L (CA)

RAC = relação albumina/creatinina, CA = concentração isolada de albumina. Adaptado de KDIGO (2012) (24).

A TFG pode ser determinada por meio do cálculo do *clearance* de creatinina ou pode ser estimada por meio das equações de Cockcroft-Gault, Modificação da Dieta na Doença Renal (MDRD), Colaboração Epidemiológica na Doença Renal Crônica (CKD-EPI) (24). Como o cálculo do *clearance* da creatinina envolve a coleta da amostra de urina de 24 horas, a qual é pouco confiável, pois que muitas vezes é realizada de modo inadequado pelo paciente, o KDIGO

(2012) recomenda a utilização de equações para estimar a TFG, especialmente a equação Colaboração Epidemiológica na Doença Renal Crônica (CKD-EPI), a qual tem se mostrado mais precisa do que as demais. O *clearance* da creatinina deve ser utilizado nos casos de limitações do uso das equações (Quadro 9) (24). Devido à miscigenação da população brasileira, o coeficiente etnia não deve ser empregado para estimar a TFG em nossa população (26).

Quadro 9. Limitações do uso das equações para estimar a taxa de filtração glomerular.

EXTREMOS DE IDADE
<ul style="list-style-type: none"> • Massa muscular acentuadamente grande ou pequena • Doenças da musculatura esquelética • Dietas não usuais com excesso ou escassez de creatinina (suplementação com creatina ou dieta vegetariana) • Redução da massa muscular (amputações, desnutrição, atrofia muscular) • Obesidade mórbida • Introdução de drogas nefrotóxicas • Avaliação da necessidade de iniciar diálise • Doença renal aguda

Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO, 2012) (24).

Quadro 10. Apresentações clínicas atípicas do diabetes *mellitus*.

<ul style="list-style-type: none"> • Crianças e adolescentes com sintomas leves ou assintomáticos, especialmente na presença de acantose nigricans, obesidade e alteração leve da glicemia; • Adultos com surgimento abrupto de sintomas, especialmente na ausência de hiperglicemia prévia recente ou fatores que podem desencadear hiperglicemia (medicamentos hiperglicemiantes ou infecções), sem obesidade e/ou com história de autoimunidade pessoal ou familiar; • Adultos que necessitam iniciar a insulinoaterapia nos primeiros anos após o diagnóstico para atingir o controle glicêmico adequado; • Adultos que apresentam cetoacidose ao diagnóstico, evoluindo com necessidade de baixas doses de insulina, especialmente em associação com obesidade.
--

Adaptado de Diretriz da Sociedade Brasileira de Diabetes (2022) (6).

Quadro 11. Estágios de desenvolvimento do diabetes mellitus tipo 1 autoimune.

	Estágio 1	Estágio 2	Estágio 3
Autoimunidade	Autoanticorpos positivos	Autoanticorpos positivos	Autoanticorpos positivos
Níveis glicêmicos	Normoglicemia	Hiperglicemia	Hiperglicemia
Sintomas	Ausentes	Ausentes	Presentes

Adaptado de *American Diabetes Association* (2021) (19).

O DM1 autoimune apresenta três estágios de desenvolvimento (Quadro 11). Os autoanticorpos geralmente precedem a hiperglicemia por meses a anos, durante um estágio pré-diabético, contudo, não é recomendada rotineiramente a investigação de autoimunidade com dosagem dos autoanticorpos para predição do risco de desenvolvimento de DM1 (19).

Dosagem do Peptídeo C. O pâncreas produz a pró-insulina, a qual é clivada, resultando na

produção de quantidades equimolares de insulina e peptídeo C. Portanto, os níveis de peptídeo C refletem a produção endógena de insulina. A dosagem laboratorial do peptídeo C é realizada por quimioluminescência, e deve ser realizada sem jejum a qualquer momento do dia ou, preferencialmente, após estímulo com refeição mista. A avaliação dos níveis de peptídeo C apresenta algumas vantagens em relação à insulina (Quadro 12) (27).

Quadro 12. Vantagens da dosagem do peptídeo C em relação à insulina.

- Os ensaios não medem a insulina exógena, de modo que a dosagem do peptídeo C reflete apenas a produção endógena de insulina;
- Não há reação cruzada com os autoanticorpos contra insulina;
- O peptídeo C não é metabolizado pelo fígado e, por isso, apresenta meia-vida maior do que a insulina, o que acarreta em níveis plasmáticos cinco vezes maiores, facilitando a dosagem laboratorial;
- O peptídeo C não sofre metabolismo hepático e, por isso, seus níveis refletem com maior precisão a produção de insulina pelo pâncreas.

Jones e Hattersley (2013) (27).

A dosagem de peptídeo C é recomendada em caso de dúvida quanto à classificação do DM em indivíduos com autoanticorpos negativos. Neste caso, níveis de peptídeo C inferiores a 0,6 ng/mL no paciente com cinco anos ou mais de duração do DM indica a presença de DM1 idiopático. No caso de níveis de peptídeo C acima de 0,6 ng/mL após cinco anos de duração do DM, deve-se excluir o diagnóstico de DM1 e considerar DM2 ou diabetes monogênico (6,27). Os níveis de peptídeo C podem se encontrar falsamente elevados em pacientes com doença renal crônica, já que ele é metabolizado e excretado pelos rins (27).

Diagnóstico do Diabetes Mellitus Gestacio-

nal. A triagem do DMG deve ser realizada na primeira consulta pré-natal, quando é recomendado realizar o exame de glicemia de jejum com o objetivo de detectar DM pré-gestacional e DMG (Quadro 13). A avaliação da HbA1c também pode ser considerada com o objetivo de detectar DM pré-gestacional ou risco de desenvolver DMG. Níveis de HbA1c maiores ou iguais a 6,5% estabelecem o diagnóstico de DM pré-gestacional, e níveis entre 5,7 e 6,4% indicam risco aumentado de desenvolver DMG (6).

Nas gestantes sem diagnóstico prévio de DM, ou seja, naquelas que apresentaram glicemia de jejum menor que 92 mg/dL e HbA1c inferior a 6,5%

na primeira consulta pré-natal, deve ser realizada a triagem para DMG entre a 24^a e a 28^a semanas de gestação por meio do exame TOTG com carga oral de 75 g de glicose anidra. O diagnóstico do DMG é estabelecido quando pelo menos um dos

valores de glicemia (jejum, 1 ou 2 horas após carga oral de glicose) estiver alterado (Quadro 13). É importante salientar que a glicemia de jejum entre 92 e 125 mg/dL estabelece o diagnóstico de DMG em qualquer trimestre da gestação (6).

Quadro 13. Triagem do diabetes mellitus gestacional.

TRIAGEM NA PRIMEIRA CONSULTA PRÉ-NATAL
<ul style="list-style-type: none"> Glicemia de jejum ≥ 126 mg/dL \rightarrow DM pré-gestacional Glicemia de jejum ≥ 92 e < 126 mg/dL \rightarrow DMG
TRIAGEM ENTRE A 24 ^a E A 28 ^a SEMANAS DE GESTAÇÃO EM TODAS AS GESTANTES SEM DIAGNÓSTICO PRÉVIO DE DIABETES POR MEIO DO EXAME TOTG COM CARGA ORAL DE 75 G DE GLICOSE
<ul style="list-style-type: none"> Glicemia de jejum ≥ 92 e < 126 mg/dL \rightarrow DMG Glicemia após 1 hora ≥ 180 mg/dL \rightarrow DMG Glicemia após 2 horas ≥ 153 e < 200 mg/dL \rightarrow DMG Glicemia de jejum ≥ 126 mg/dL \rightarrow DM pré-gestacional Glicemia após 2 horas ≥ 200 mg/dL \rightarrow DM pré-gestacional

DM = diabetes *mellitus*, DMG = diabetes *mellitus* gestacional. Adaptado de Diretriz da Sociedade Brasileira de Diabetes (2022) (6)

Monitoramento Laboratorial do Diabetes Mellitus. A dosagem da HbA1c é utilizada para o monitoramento do controle glicêmico a longo prazo em pacientes que possuem DM1 e DM2. Como as hemácias são permeáveis à glicose, quando os níveis glicêmicos se encontram elevados, ocorre aumento da glicação da hemoglobina. Esta glicação ocorre por meio da ligação irreversível das moléculas de glicose ao grupo amino do aminoácido valina da cadeia beta da hemoglobina. Como a glicação da hemoglobina é irreversível, esta permanecerá glicada até que a hemácia seja metabolizada. Portanto, como a meia-vida das hemácias é de aproximadamente 120 dias, os níveis de HbA1c representam a glicemia média dos últimos dois a quatro meses,

possibilitando o monitoramento do controle glicêmico a longo prazo (23).

Recomenda-se que o exame de HbA1c seja realizado a cada três a quatro meses em crianças e adolescentes, a cada seis meses em adultos com controle glicêmico estável e a cada três meses no caso de controle glicêmico instável ou caso ocorra mudança na terapia (1). As metas de HbA1c a serem atingidas se encontram no Quadro 14. O objetivo destas metas é reduzir o risco de complicações crônicas neuropáticas, micro- e macrovasculares relacionadas ao DM1 e ao DM2. Estas metas de HbA1c devem ser flexibilizadas e individualizadas de acordo com as condições clínicas apresentadas pelos pacientes com DM (6).

Quadro 14. Metas de HbA1c para pacientes com diabetes mellitus.

METAS GERAIS DE HBA1C A SEREM ATINGIDAS PELOS PACIENTES COM DIABETES MELLITUS
<ul style="list-style-type: none"> • < 7,0% em adultos com DM1 ou DM2 • < 7,0% em crianças e adolescentes • < 7,5% em idosos saudáveis (idosos com poucas comorbidades crônicas*, estado funcional preservado e estado cognitivo preservado) • < 8,5% em idosos comprometidos (idosos com múltiplas comorbidades crônicas*, comprometimento funcional leve a moderado, comprometimento cognitivo moderado)
METAS DE HBA1C FLEXIBILIZADAS E INDIVIDUALIZADAS DE ACORDO COM AS CONDIÇÕES CLÍNICAS APRESENTADAS PELOS PACIENTES COM DIABETES MELLITUS
<ul style="list-style-type: none"> • < 6,5% em indivíduos com DM1 quando não aumentar o risco de hipoglicemia, não piorar a qualidade de vida, não trazer sobrecarga exagerada no cuidado com o DM • < 7,5% em crianças e adolescentes com DM1 quando houver hipoglicemia assintomática e/ou grave, falta de acesso aos análogos de insulina, impossibilidade de monitoramento regular da glicemia • < 8,0% ou < 8,5% em indivíduos com história de hipoglicemia assintomática e/ou grave, baixa expectativa de vida, comorbidades limitantes (neoplasia avançada, doença cardiovascular, doença renal avançada), DM de longa duração, função cognitiva comprometida, capacidade funcional comprometida

*Comorbidades crônicas: câncer, artrite reumatoide, insuficiência cardíaca congestiva, depressão grave, enfisema, doença de Parkinson, infarto do miocárdio, acidente vascular encefálico, doença renal crônica classe III ou pior.

DM = diabetes mellitus, DM1 = diabetes mellitus tipo 1, DM2 = diabetes mellitus tipo 2, HbA1c = hemoglobina glicada. Adaptado de Diretriz da Sociedade Brasileira de Diabetes (2022) (6).

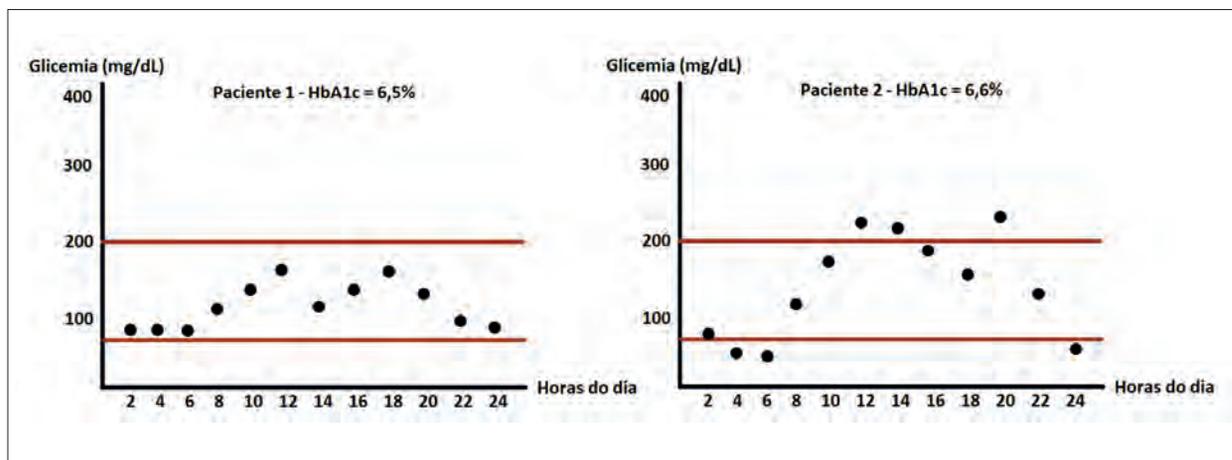
Vários fatores que afetam a meia-vida ou o número de hemácias podem interferir na dosagem da HbA1c, podendo causar discrepâncias entre os valores de HbA1c e a glicemia média estimada (Quadro 15) (23,28). Além disso, a variabilidade glicêmica não é corretamente representada pela HbA1c, já que pacientes com extremos de glicemias (picos de hiper e hipoglicemia ao longo do dia) podem apresentar níveis de HbA1c semelhantes aos de pacientes com glicemias estáveis (Figura 2) (23). Portanto, idealmente a dosagem da HbA1c deve ser combinada com o automonitoramento da glicemia capilar (6).

Na presença de hemoglobinopatias ou de alteração no número ou meia-vida das hemácias, as alternativas para o monitoramento do controle glicêmico do paciente com DM consistem no automonitoramento da glicemia capilar e na realização dos exames de frutossamina ou albumina glicada. A frutossamina corresponde às proteínas glicadas existentes no sangue, das quais a maior parte é albumina. Como a meia-vida da albu-

mina é de aproximadamente 20 dias, os níveis de frutossamina e de albumina glicada refletem a glicemia média das últimas duas a três semanas, possibilitando o monitoramento do controle glicêmico a curto prazo. Em situações nas quais é necessário monitorar o controle da glicemia a curto prazo, tais como no DMG, pré-operatório, início do tratamento ou mudança na terapia, os exames de frutossamina e de albumina glicada também podem ser utilizados (29).

A dosagem laboratorial da frutossamina pode ser realizada por método colorimétrico ou CLAE, e imunoensaios e CLAE são empregados para a dosagem da albumina glicada, sendo necessário jejum de 8 horas para a realização destes exames. Qualquer condição clínica que resulte em alteração dos níveis das proteínas plasmáticas, tais como síndrome nefrótica, hepatite crônica e doenças da tireoide, pode interferir nos exames de frutossamina e de albumina glicada. Contudo, o emprego da relação albumina glicada/albumina total pode minimizar esta interferência (29).

Figura 2. Reflexo da ampla variação diária da glicemia nos níveis de HbA1c.



O paciente 1 apresenta bom controle glicêmico, o que reflete em níveis de HbA1c inferiores a 7,0%. O paciente 2 apresenta mau controle glicêmico, contudo, a ampla variação diária da glicemia, com picos de hiper e hipoglicemia,

resulta em níveis de HbA1c inferiores a 7,0%, os quais não refletem o real controle glicêmico do paciente. HbA1c = hemoglobina glicada. Adaptado de Posicionamento Oficial SBD, SBPC-ML, SBEM e FENAD 2017/2018 (23).

Quadro 15. Fatores que podem interferir na dosagem da HbA1c.

FATORES QUE PODEM REDUZIR OS NÍVEIS DE HBA1C

- Anemias hemolíticas (↓ meia-vida das hemácias)
- Comprometimento da medula óssea por radiação, toxinas, tumores (↓ número de hemácias)
- Perda sanguínea (↓ número de hemácias)
- Deficiência de eritropoetina secundária à doença renal (↓ número de hemácias)
- Presença de grandes quantidades de vitamina C ou E (inibição da glicação da Hb)
- Uso de antirretrovirais, ribavirina ou dapsona (↓ meia-vida das hemácias)
- Algumas hemoglobinopatias (dependendo do método)
- Gestação

FATORES QUE PODEM AUMENTAR OS NÍVEIS DE HBA1C

- Deficiência de ferro ou vitamina B12 ou ácido fólico (↑ sobrevida das hemácias)
- Presença de hemoglobina carbamylada em pacientes com doença renal (Hb ligada a ureia)
- Presença de hemoglobina acetilada em pacientes que utilizam doses elevadas de ácido acetilsalicílico (Hb ligada ao salicilato)
- Alcoolismo crônico (Hb ligada ao acetaldeído)
- Fenobarbital (↑ reatividade da glicose à Hb)
- Algumas hemoglobinopatias (dependendo do método)
- Condições que promovem aumento do número de hemácias e/ou do hematócrito

Hb = hemoglobina, HbA1c = hemoglobina glicada. Adaptado de Sumita (2012) (28) e Posicionamento Oficial (SBD, SBPC-ML, SBEM e FENAD 2017/2018) (23).

Automonitoramento da Glicemia Capilar. Medidas diárias de glicemia capilar devem ser realizadas com utilização do glicosímetro, principalmente por pacientes que utilizam insulina. É recomendado que o automonitoramento da glicemia seja realizado no mínimo quatro vezes ao dia (antes das refeições principais e antes de deitar), e idealmente seis vezes ao dia (antes e duas horas depois das refeições principais). Uma vez ao mês ainda deve ser medida a glicemia capilar de madrugada entre 3 e 4 horas. Além disso, é importante medir a glicemia antes e depois de um exercício intenso para ajustes da dose de insulina e da ingestão de carboidratos, e deve-se aumentar a frequência da medição em período de doenças. As metas de glicemia capilar para o paciente com DM encontram-se no Tabela 1 (1).

Durante a gestação, ocorre uma redução da concentração de hemácias devido ao aumento do volume plasmático, resultando em uma anemia fi-

siológica, o que resulta em falsa redução dos níveis de HbA1c. Ainda não estão estabelecidos valores de referência da HbA1c para cada trimestre gestacional, além de ser necessário o monitoramento do controle glicêmico a curto prazo no DMG, já que muitas vezes o diagnóstico do DMG é realizado entre a 24^a e a 28^a semanas de gestação, não havendo a possibilidade de se esperar três meses para realização do teste de HbA1c. Portanto, é recomendado utilizar o automonitoramento da glicemia capilar, ao invés da dosagem da HbA1c, para monitoramento do controle glicêmico no DMG (6).

No caso da gestante que já apresentava DM antes da gestação (DM pré-gestacional), é recomendado medir a HbA1c na primeira consulta pré-natal, e esta pode ser medida mensalmente até atingir valores inferiores a 6%, quando então poderá ser avaliada a cada dois ou três meses. Contudo, é imprescindível realizar concomitantemente o automonitoramento da glicemia capilar (6).

Tabela 1. Metas de glicemia capilar para o paciente com diabetes *mellitus*.

	Pacientes com DM1 ou DM2	Idoso saudável*	Idoso comprometido**	Idoso muito comprometido***	Criança e adolescente
Glicemia de jejum e pré-prandial	80 - 130 mg/dL	80 - 130 mg/dL	90 - 150 mg/dL	100 - 180 mg/dL	70 - 130 mg/dL
Glicemia 2 horas pós-prandial	<180 mg/dL	<180 mg/dL	<180 mg/dL	-	<180 mg/dL
Glicemia ao deitar	90 - 150 mg/dL	90 - 150 mg/dL	100 - 180 mg/dL	110 - 200 mg/dL	90 - 150 mg/dL
Tempo no alvo 70 - 180 mg/dL	>70%	>70%	>50%	-	>70%
Tempo de hipoglicemia < 70 mg/dL	<4%	<4%	<1%	0	<4%
Tempo de hipoglicemia < 54 mg/dL	<1%	<1%	0	0	<1%

*Idoso com poucas comorbidades crônicas, estado funcional preservado e estado cognitivo preservado. **Idoso com múltiplas comorbidades crônicas, comprometimento funcional leve a moderado, comprometimento cognitivo moderado. ***Idoso com doença terminal (câncer metastático, insuficiência cardíaca congestiva classes 4 a 5, doença pulmonar crônica demandando oxigenioterapia, pacientes em diálise), comprometimento funcional grave, comprometimento cognitivo grave. Comorbidades crônicas: câncer, artrite reumatoide, insuficiência cardíaca congestiva, depressão grave, enfisema, doença de Parkinson, infarto do miocárdio, acidente vascular encefálico, doença renal crônica classe III ou pior. DM1 = diabetes *mellitus* tipo 1, DM2 = diabetes *mellitus* tipo 2. Adaptado de Diretriz da Sociedade Brasileira de Diabetes (2022) (6).

Nas gestantes com DMG em tratamento não farmacológico, as medidas da glicemia capilar devem ser realizadas quatro vezes ao dia (em jejum e uma hora após as refeições principais). Para as gestantes com DMG em tratamento farmacológico, a glicemia capilar deve ser medida seis vezes ao dia (antes e uma hora após as refeições principais). As gestantes que possuem DM pré-gestacional devem realizar o automonitoramento da glicemia capilar sete

vezes ao dia (antes e uma hora após as refeições principais e ao deitar-se), e esporadicamente, a glicemia deve ser medida de madrugada entre 2 e 4 horas. A glicemia uma hora pós prandial das gestantes com DMG ou DM pré-gestacional deve ser mantida inferior a 140 mg/dL e a glicemia pré-prandial deve ser mantida entre 65 e 95 mg/dL (6).

Exames Laboratoriais e Cuidado Farmacêutico. O farmacêutico clínico possui como

atribuição a realização de ações de rastreamento em saúde (5). Portanto, ele pode solicitar a realização do exame de glicemia de jejum ou HbA1c ou TOTG aos indivíduos que possuem fatores de risco para o desenvolvimento do DM com o intuito de realizar a triagem do DM. Ele também pode solicitar a realização dos exames de albuminúria e TFG aos pacientes com DM1 e DM2 com o intuito de realizar a triagem da DRD.

Outra atribuição clínica do farmacêutico consiste na identificação de problemas relacionados à farmacoterapia, tais como as reações adversas aos medicamentos (4). Portanto, pode solicitar a realização do exame de glicemia de jejum ou hemoglobina glicada (HbA1c) aos indivíduos que realizam o tratamento com fármacos potencialmente hiperglicemiantes com a finalidade de identificar o surgimento desta reação adversa.

Além disso, o farmacêutico possui como atribuição a solicitação e interpretação de exames laboratoriais com o objetivo de monitorar os resultados da farmacoterapia e a identificação das interações medicamentosas indesejadas e clinicamente significativas. Deste modo, pode solicitar a realização dos exames de HbA1c ou frutossamina aos indivíduos que possuem DM para monitorar o controle glicêmico, e caso o paciente com DM inicie a utilização de algum medicamento que pode aumentar ou diminuir a glicemia, o farmacêutico clínico pode monitorar o controle glicêmico do paciente com menor intervalo de tempo, a fim de verificar a ocorrência desta interação medicamentosa e a necessidade de ajuste da dose da insulina ou do hipoglicemiante oral.

REFERÊNCIAS

1. SBD. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes: 2019 - 2020. Sociedade Brasileira de Diabetes.
2. IDF. International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 10th ed, Brussels, Belgium: International diabetes Federation, 2021.
3. Muzi J, Campos MR, Emmerick I, Silva RS, Schramm JMA. Prevalência de diabetes mellitus e suas complicações e caracterização das lacunas na atenção à saúde a partir da triangulação de pesquisas. *Cad Saúde Pública*. 2021;37(5):1-18. DOI: 10.1590/0102-311X00076120
4. Nicoletti MA, Kubota LT. Benefícios decorrentes de prática do cuidado farmacêutico em hipertensão e diabetes tipo 2 para sua efetivação em unidades de saúde. *Infarma - Cien Farm* 2017;29(4):302-312. DOI: 10.14450/2318-9312
5. CFF. Resolução nº 585 de 29 de agosto de 2013 do Conselho Federal de Farmácia.

CONCLUSÃO

O farmacêutico clínico, no âmbito das suas atribuições, pode contribuir amplamente para a promoção da educação em saúde e do cuidado ao paciente com DM. Com amplo conhecimento sobre os exames laboratoriais que podem ser utilizados para a triagem, diagnóstico e monitoramento do DM1, DM2, DMG e DRD, o farmacêutico clínico pode auxiliar na detecção precoce do DM em grupos de risco, incluindo os indivíduos que utilizam medicamentos potencialmente hiperglicemiantes; acompanhar e monitorar os resultados da farmacoterapia dos pacientes com DM que utilizam hipoglicemiantes orais ou insulina; identificar interações medicamentosas indesejáveis que podem diminuir a eficácia dos hipoglicemiantes ou acentuar seu efeito, causando maior risco de hipoglicemia; auxiliar na detecção precoce da DRD nos pacientes com DM1 e DM2; orientar o paciente sobre o preparo adequado para a realização dos exames laboratoriais; conscientizar o paciente com DM sobre a importância do autocuidado e da adesão ao tratamento farmacológico e não farmacológico para se atingir as metas terapêuticas e conseguir um controle glicêmico satisfatório, o qual é essencial para a prevenção das complicações crônicas.

CONFLITO DE INTERESSES

A autora declara não haver conflito de interesses com relação à publicação deste manuscrito.

6. SBD. Diretriz Oficial da Sociedade Brasileira de Diabetes, 2021-2022. Sociedade Brasileira de Diabetes.
7. Gross JL, Silveiro SP, Camargo JL, Reichelt AJ, Azevedo MJ. Diabetes melito: diagnóstico, classificação e avaliação do controle glicêmico. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2002;46:16-26. DOI: 10.1590/S0004-27302002000100004
8. Furlanos S, Dotta F, Greenbaum CJ, Palmet JP, Rolandsson O, Colman PG, Harrison LC. Latent autoimmune diabetes in adults (LADA) should be less latente. *Diabetologia.* 2005;48:2206-2212. DOI: 10.1007/s00125-005-1960-7
9. Montero AC. Epidemiología, genética y mecanismos patogénicos de la diabetes mellitus. *Rev Esp Cardiol Supl.* 2007;7:3H-11H. DOI: 10.1016/S1131-3587(07)75268-8
10. Knudson PE, Weinstock RS, Henry JB. Carboidratos. In: Henry JB. *Diagnósticos clínicos e tratamentos por métodos laboratoriais.* Barueri, SP: Manole, 2008. p. 245-258.
11. -I Diretriz Brasileira de Diagnóstico e Tratamento da Síndrome Metabólica. *Arq Bras Cardiol.* 2005;84(suppl 1):3-28.
12. Domingueti CP, Dusse LMS, Carvalho MG, Sousa LP, Gomes KB, Fernandes AP. Diabetes mellitus: The linkage between oxidative stress, inflammation, hypercoagulability and vascular complications. *J Diabetes Complications.* 2016;30(4):738-745. DOI: 10.1016/j.jdiacomp.2015.12.018
13. Annichino-Bizzacchi JM. Trombozes arteriais. In: Zago MA, Falcão RP, Pasquini R. *Hematologia fundamentos e prática.* São Paulo: Atheneu, 2004. p. 739-748.
14. Giannini C, Mohn A, Chiarelli F, Kelnar CJ. Macrovascular angiopathy in children with type 1 diabetes. *Diabetes Metab Res Rev.* 2011;27:436-460. DOI: 10.1002/dmrr.1195
15. Drummond KRG, Malerbi FK, Morales PH, Mattos TCL, Pinheiro AA, Mallmann F, Perez RV, Leal FSL, Melo LGN, Gomes MB. Regional differences in the prevalence of diabetic retinopathy: a multi-center study in Brazil. *Diabetol Metab Syndr.* 2018;10:17. DOI: 10.1186/s13098-018-0319-4
16. SBD/SBEM/SBN. Prevenção, Diagnóstico e Conduta Terapêutica na Doença Renal do Diabetes. Posicionamento Oficial Tripartite no 01/2016 SBD/SBEM/SBN. 2016.
17. Vinik AI, Holland MT, Le Beau JM, Ljuzzi FJ, Stansberry KB, Colen LB. Diabetic neuropathies. *Diabetes Care.* 1992;15(12):1926-1975. DOI: 10.1007/s001250051477
18. OTIS. Mother To Baby | Fact Sheets [Internet]. Brentwood: Organization of Teratology Information Specialists; 1994. *Diabetes gestacional.* 2021.
19. ADA. Standards of Medical Care in Diabetes - 2021 Abridged for Primary Care Providers. American Diabetes Association. *Clin Diabetes.* 2021;39(1): 14-43. DOI: 10.2337/cd21-as01
20. Mello PA, Rocha BG, Oliveira WN, Mendonça TS, Domingueti CP. Interferência in vivo e in vitro de medicamentos na avaliação da glicemia: uma revisão da literatura. *Rev Bras An Clin.* 2022;54(2):111-118. DOI: 10.21877/2448-3877.202200039
21. Burtis CA, Bruns DE. *Tietz fundamentos de química clínica e diagnóstico molecular.* 7 ed. Rio de Janeiro, RJ: Elsevier, 2016.
22. Geloneze B, Tambascia MA. Avaliação laboratorial de diagnóstico da resistência insulínica. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2006;50(2):208-215. DOI: 10.1590/S0004-27302006000200007
23. SBD/SBPC-ML/SBEN/FENAD. Atualização sobre Hemoglobina Glicada (A1C) para Avaliação do Controle Glicêmico e para o Diagnóstico do Diabetes: Aspectos Clínicos e Laboratoriais Posicionamento Oficial SBD, SBPC-ML, SBEM e FENAD 2017/2018. 2018.
24. CKD Work Group. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Inter Suppl.* 2013;3:1-150.
25. Wu H, Peng YS, Chiang CK, Huang JW, Hung KY, Wu KD, Tu YK, Chien KL. Diagnostic performance of Random urine samples using albumin concentration vs ratio of albumin and creatinine for microalbuminuria screening in patients with diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Intern Med.* 2014;174(7):1108-1115. DOI: 10.1001/jamainternmed.2014.1363
26. Porto JR, Gomes KB, Fernandes AP, Domingueti CP. Evaluation of renal function in chronic kidney disease. *Rev Bras An Clin.* 2017;49(1):26-35. DOI: 10.21877/2448-3877.201500320
27. Jones AG, Hattersley AT. The clinical utility of C-peptide measurement in the care of patients with diabetes. *Diabet Med.* 2013;30(7):803-817. DOI: 10.1111/dme.12159
28. Sumita. As interferências e as limitações metodológicas na dosagem da hemoglobina glicada (A1C). *J Bras Patol Med Lab.* 2012;48(5):312-313.
29. Danese E, Montagnana M, Nouvenne A, Lippi G. Advantages and Pitfalls of Fructosamine and Glycated Albumin in the Diagnosis and Treatment of Diabetes. *J Diabetes Sci Technol.* 2015;9(2):169-176. DOI: 10.1177/1932296814567227



Conselho
Federal de
Farmácia

www.cff.org.br