

Importância dos antibióticos no tratamento da Covid-19

Importance of antibiotics in the treatment of Covid-19

Importancia de los antibióticos en el tratamiento del Covid-19

Recebido: 15/09/2020 | Revisado: 21/09/2020 | Aceito: 25/09/2020 | Publicado: 27/09/2020

Lucas de Moraes Andrade

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2031-2434>

Centro Universitário de Juazeiro do Norte, Brasil

E-mail: andrade.lucas52@yahoo.com

José Leonardo Gomes Coelho

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6028-0807>

Centro Universitário de Juazeiro do Norte, Brasil

E-mail: leonardo-coelho-10@hotmail.com

Natália dos Santos Almeida

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3766-5300>

Centro Universitário de Juazeiro do Norte, Brasil

E-mail: nattyalmeida49@gmail.com

Dayse Christina Rodrigues Pereira Luz

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5719-3574>

Centro Universitário de Juazeiro do Norte, Brasil

E-mail: dayse.luz@fjn.edu.br

Emanuel Cardoso Monte

Centro Universitário de Juazeiro do Norte

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4719-7168>

Centro Universitário de Juazeiro do Norte, Brasil

E-mail: emanuel.monte@unijuazeiro.edu.br

Aretha Feitosa de Araújo

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9297-8281>

Centro universitário de Juazeiro do Norte, Brasil

E-mail: aretha.feitosa@gmail.com

Juliana Ribeiro Francelino Sampaio

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7904-4828>

Centro universitário de Juazeiro do Norte, Brasil

E-mail: jrfs22@hotmail.com

José Rafael Eduardo Campos

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0463-4839>

Centro universitário de Juazeiro do Norte, Brasil

E-mail: rafaeleduardo19972@gmail.com

Jessika Brenda Rafael Campos

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3768-5480>

Centro universitário de Juazeiro do Norte, Brasil

E-mail: jessikabrendarafaecampos@gmail.com

Maria Eduarda Correia dos Santos

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7210-5624>

Centro Universitário Leão Sampaio, Brasil

E-mail: eduardacorreia92@gmail.com

Mikaelle Sales Esmeraldo

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2778-5795>

Centro universitário de Juazeiro do Norte, Brasil

E-mail: mikaellesales449@gmail.com

Willma José de Santana

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2733-2892>

Centro Universitário de Juazeiro do Norte, Brasil

E-mail: wjsantana@gmail.com

Resumo

Os antibióticos estão sendo usados como tratamento experimental nos pacientes infectados com o coronavírus, em alguns pacientes houve uma melhora dos sinais e sintomas e uma redução da carga viral. A partir desses fatos, estudos estão sendo realizados para comprovar a eficácia dos antibióticos, especialmente dos macrolídios, devido a sua capacidade de agir no local da infecção, tendo ação imunomoduladora, possuindo também atividade contra patógenos intracelulares. O objetivo deste estudo é verificar na literatura vigente a importância dos antibióticos no tratamento de portadores do COVID-19. A metodologia utilizada foi um estudo de revisão integrativa nas bases de dados LILACS e PubMed. Os resultados demonstraram que os antibióticos, especialmente os macrolídeos, apresentaram resultados positivos quanto a redução da carga viral e a função imunomoduladora. Porém, o

pequeno número de estudos realizados e de poucos pacientes analisados, são reflexos de um desafio a ser enfrentado, . Além disso, existe a necessidade de compreender os mecanismos de ação e as interações medicamentosas a nível molecular, sendo necessários também estudos filogenéticos.

Palavra-chave: COVID-19; Antibióticos; Tratamento.

Abstract

Antibiotics are being used as an experimental treatment in patients infected with coronavirus, in some patients there was an improvement in signs and symptoms and a reduction in viral load. Based on these facts, studies are being conducted to prove the efficacy of antibiotics, especially macrolides, due to their ability to act at the site of infection, having immunomodulatory action, also having activity against intracellular pathogens. The aim of this study is to verify in the current literature the importance of antibiotics in the treatment of COVID-19 carriers. The methodology used was an integrative review study in lilacs and pubmed databases. The results showed that antibiotics, especially macrolides, showed positive results regarding the reduction of viral load and immunomodulatory function. However, the small number of studies conducted and few patients analyzed are reflections of a challenge to be faced, . In addition, there is a need to understand the mechanisms of action and drug interactions at the molecular level, and phylogenetic studies are also needed.

Keyword: COVID-19; Antibiotics; Treatment.

Resumen

Los antibióticos se están utilizando como tratamiento experimental en pacientes infectados con coronavirus, en algunos pacientes hubo una mejora en los signos y síntomas y una reducción de la carga viral. Sobre la base de estos hechos, se están llevando a cabo estudios para probar la eficacia de los antibióticos, especialmente los macrólidos, debido a su capacidad para actuar en el lugar de la infección, teniendo acción inmunomoduladora, teniendo también actividad contra patógenos intracelulares. El objetivo de este estudio es verificar en la literatura actual la importancia de los antibióticos en el tratamiento de los portadores de COVID-19. La metodología utilizada fue un estudio de revisión integradora en bases de datos de lilas y pubmed. Los resultados mostraron que los antibióticos, especialmente los macrólidos, mostraron resultados positivos con respecto a la reducción de la carga viral y la función inmunomoduladora. Sin embargo, el pequeño número de estudios realizados y pocos pacientes analizados son reflejos de un desafío a afrontar, . Además, es

necesario comprender los mecanismos de acción e interacciones farmacológicas a nivel molecular, y también se necesitan estudios filogenéticos.

Palabra clave: COVID-19; Antibióticos; Tratamiento.

1. Introdução

A COVID-19 é uma doença provocada pelo coronavírus SARS-CoV-2. Essa família de vírus compreende agentes causadores de infecções respiratórias, principalmente, também podendo apresentar febre, tosse, dor de garganta e coriza (Brasil, 2020). Em razão da pandemia que se encontra o mundo causada por o rápido espalhamento do coronavírus, a ciência segue em constante busca de medicamentos ou associações que consigam combater eficazmente esse vírus (El Kik, 2020).

A farmacoterapia, com o intuito de combater o coronavírus, está baseada no uso de antivirais, imunossuppressores, anticoagulantes e antibióticos, sendo o uso de acordo com as fases da doença (Ronco, Reis, Husain-Syed, 2020). Os antibióticos estão associados ao bom desfecho do caso, impedindo assim, infecções bacterianas que se sobreponham ao quadro viral, como também para impedir os quadros inflamatórios graves, pois a ocorrência desse problema pode contribuir para um prognóstico ruim (Quintella *et al*, 2020). Dessa forma, a classe de antibióticos que está sendo usada no combate do coronavírus são os macrolídeos atuando como droga imunomoduladora (De Araújo Prudente; et al, 2020).

Os macrolídeos, em especial azitromicina, tem como função a inibição da síntese protéica das bactérias, com a ligação à subunidade ribossômica 50S do ribossomo 70S bacteriano. Com isso, eles apresentaram efeitos de eliminação total ou parcial das bactérias, de acordo com o organismo e a concentração (Nhi, 2020). Essa classe de medicamentos atinge alta concentração dentro das células inflamatórias, liberando o princípio ativo no local da inflamação, logo, com isso possuem atividade contra patógenos intracelulares. Além disso, essa classe atua também como agente imunomodulador pois possuem fatores que reduzem as citocinas, adesão e migração de leucócitos e aumenta a depuração mucociliar (Amib, 2020).

O uso clínico dos macrolídeos com a função imunomoduladora começou com os estudos japoneses na década de 1990 em doentes com panbronquiolite difusa colonizado por *Pseudomas auruginosa*, em que sua sobrevida foi de 8 para 92% em um período de 5 anos. É relativamente recente a utilização de antibióticos fora da função antibiótica, sendo um motivo para o seu uso como imunomoduladores (Hui; Lee; Chan; Beigel, 2018).

Diante do contexto surgiu o seguinte questionamento: os antibióticos são importantes no tratamento do coronavírus? . Apesar de o uso prolongado de antibióticos ter a possibilidade de desencadear a resistência bacteriana, a utilização no combate ao coronavírus é viável em virtude do uso ser em baixas doses, minimizando esse risco, como também os efeitos colaterais a nível gastrointestinal (El Kik, 2020). Adicionalmente, de acordo com os estudos recentes, o uso de associações de hidroxicloroquina e azitromicina tem comprovado eficácia, já que houve uma diferença significativa no tratamento de pacientes que usavam só a hidroxicloroquina, com cura de 57,1% e com a associação com azitromicina com a cura de 100% (Gautret; et al, 2020).

Ainda que os resultados das pesquisas realizadas tenham sido promissoras, ainda são necessários muitos estudos para comprovar a eficácia e segurança do uso de antibióticos no tratamento de infecções virais, especialmente da covid-19 (De Araújo Prudente; et al, 2020). Assim como, também é preciso especificar as doses, o tempo e a posologia a ser usada, para alcançar a dose terapêutica. Dessa forma, apesar de o tratamento da doença por antibioticoterapia ser importante, até o momento, muitos estudos ainda estão em fase piloto ou apresentam poucos dados disponíveis para a metanálise, sendo relevante a realização de novas pesquisas para o uso com excelência (Hui; Lee; Chan; Beigel, 2018). Assim, o objetivo desse trabalho é verificar na literatura vigente a importância dos antibióticos no tratamento do Covid 19.

2. Metodologia

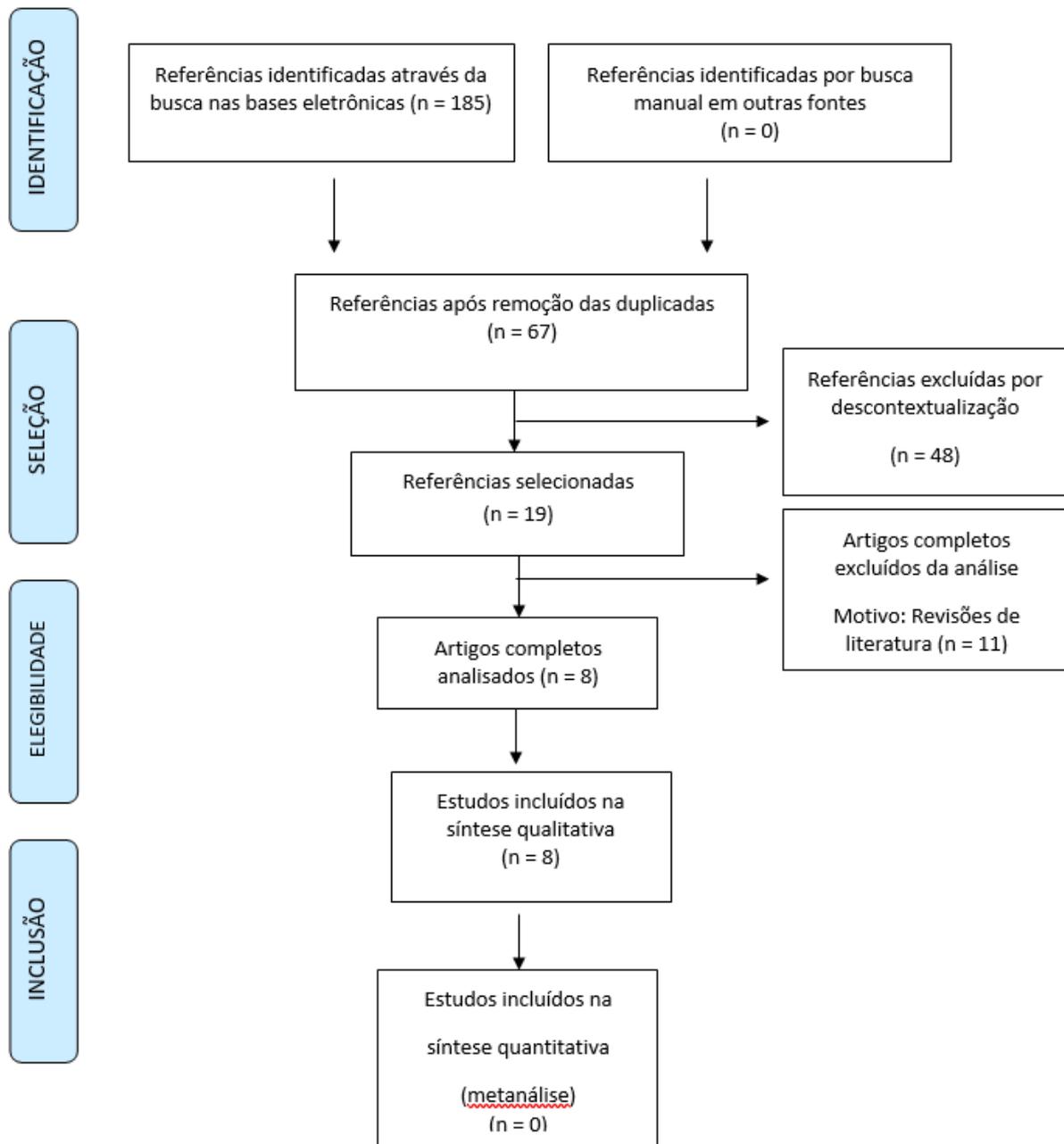
Trata-se de uma revisão integrativa da literatura, de caráter exploratório e abordagem qualitativa. A coleta de dados foi realizada entre os meses de maio e junho de 2020, a partir das bases de dados Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MedLine) via Biblioteca Virtual de Saúde (BVS), PubMed e Literatura Latino-americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS).

Os critérios de inclusão dos artigos foram: estar disponível na íntegra de forma completa, estudos em português e inglês, que tivessem sido publicados no ano de 2020. Foram excluídos artigos inconclusivos e/ou replicados.

Na definição dos descritores foi empregado os seguintes descritores em DeCS (Descritores em Ciências da Saúde): Coronavirus Infections, antibiotic e Drug Therapy, com uso do operador booleano AND. Após a identificação da amostra, prosseguiu-se com a

análise dos dados por meio da leitura dos artigos na íntegra e posteriormente, a inclusão na amostra final.

Figura 1: Fluxograma da seleção dos estudos



Fonte: Autores.

3. Resultados e Discussão

A partir dos artigos selecionados, foi elaborada uma tabela contendo título, em qual revista foram publicados os artigos e um resumo simples dos artigos lidos.

Tabela 1: Achados dos artigos

TÍTULO	AUTOR E ANO	REVISTA	OBJETIVO	RESULTADOS
Clinical Features and Outcomes of 98 Patients Hospitalized with SARS-CoV-2 Infection in Daegu, South Korea: A Brief Descriptive Study	Hong, K.S. et al.; (2020)	Yonsei Medical Journal	Realizar um estudo retrospectivo de um único centro de 98 pacientes hospitalizados consecutivos com infecção confirmada por SARS-CoV-2 no Centro Médico da Universidade de Yeungnam em Daegu, Coréia do Sul	Os níveis de todas as citocinas pró-inflamatórias foram significativamente maiores. Melhorando a reação inflamatória.
Benign COVID-19 in an immunocompromised cancer patient - the case of a married couple.	Spezzani, V.; Piuino A.; Iselin H.U. (2020)	Swiss Medical Weekly	Relatar aqui o caso de COVID-19 que afeta mulheres imunocomprometidas e seu cônjuge presumivelmente imunocompetente.	Rápida recuperação do paciente inicialmente imunocomprometido do COVID-19, em tratamento antiviral e antibiótico combinado, combinado com hidroxicloroquina, em 6 dias.

<p>CD147 as a Target for COVID-19 treatment: Suggested Effects of Azithromycin and Stem Cell Engagement</p>	<p>Ulrich, H.; Pillat, Micheli M. (2020)</p>	<p>Stem Cell Reviews and Reports</p>	<p>S ugerir efeitos benéficos da azitromicina na redução da carga viral de pacientes hospitalizados.</p>	<p>azitromicina diminui a expressão de alguns metaloproteínas, induz respostas antivirais em epitélio brônquico e diminui a replicação e liberação viral, melhorando o quadro do paciente.</p>
<p>Exploring the Relevance of Senotherapeutics for the Current SARS-CoV-2 Emergency and Similar Future Global Health Threats</p>	<p>MalaVolta, Marco et al. (2020)</p>	<p>Cells</p>	<p>Exploramos a ideia de que uma resposta inflamatória exacerbada, em particular a mediada pela IL-6, pode levar às consequências deletérias da infecção.</p>	<p>Azitromicina produz efeito na taxa de consumo de oxigênio nas mitocôndrias e que são alvos metabólicos bem conhecidos para induzir apoptose em células senescentes. Obtendo melhora no quadro respiratório do paciente com covid19</p>
<p>Excessive Lysosomal Ion-Trapping of Hydroxychloroquine and Azithromycin</p>	<p>Derendorf, H. (2020)</p>	<p>International Journal of Antimicrobial Agents</p>	<p>Discutir algumas propriedades farmacocinéticas comuns da azitromicina e hidroxicloroquina que podem estar ligadas a um potencial mecanismo de ação subjacente a esses efeitos antivirais.</p>	<p>Reduções significativas ou desaparecimento da carga viral em pacientes com COVID-19, melhorando os sintomas, dada uma combinação de hidroxicloroquina e azitromicina.</p>

<p>Clinical and Microbiological Effect of a Combination of Hydroxychloroquine and Azithromycin in 80 COVID-19 Patients With at Least a Six-Day Follow Up: A Pilot Observational Study</p>	<p>Gaurett, P. et al. (2020)</p>	<p>Travel medicine and infectious disease</p>	<p>Propor um tratamento que permita a remoção do transporte viral e a cura clínica dos pacientes com COVID no estágio inicial da doença ajudaria a limitar a transmissão do vírus.</p>	<p>Todos os pacientes melhoraram clinicamente e observou-se uma queda rápida da carga viral nasofaríngea</p>
<p>In Vitro Testing of Combined Hydroxychloroquine and Azithromycin on SARS-CoV-2 Shows Synergistic Effect</p>	<p>Andreani, J; et al (2020)</p>	<p>Microbial pathogenesis</p>	<p>Demonstrar que a combinação de hidroxicloroquina e azitromicina tem um efeito sinérgico in vitro no SARS-CoV-2 em concentrações compatíveis com as obtidas no pulmão humano.</p>	<p>A combinação de azitromicina e hidroxicloroquina levou a uma inibição significativa da replicação viral.</p>
<p>Successful Recovery of COVID-19 Pneumonia in a Patient From Colombia After Receiving Chloroquine and Clarithromycin</p>	<p>Millán-Oñate, J.; et al. (2020)</p>	<p>Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials</p>	<p>Relatar as características clínicas e o curso terapêutico do primeiro paciente relatado com pneumonia por COVID-19 confirmada que se recuperou na Colômbia, após o uso de cloroquina e claritromicina.</p>	<p>O paciente melhorou significativamente. Este e outros casos do COVID-19 exigem resultados urgentes de ensaios clínicos que apoiem abordagens terapêuticas baseadas em evidências.</p>

Fonte: Dados MEDLINE, PUBMED, SCIELO, BVS, LILACS, (2020).

A partir dos artigos estudados e expostos, os estudos foram divididos em duas categorias, conforme segue na Tabela 2.

Tabela – Categorias do tipo estudo, Brasil, 2020.

CATEGORIA ARTIGOS

Categoria 01: Importância dos antibióticos no tratamento do Covid-19	Ulrich; Pillat; Micheli, (2020); Derendorf, (2020); Gautret P.; et al (2020).
Categoria 02: Desafios enfrentados na descoberta de antibióticos	Sargiacomo; Sotgia; Lisanti, (2020); Spezzani; Piunno; Iselin, (2020); Ulrich; Pillat; Micheli, (2020).

CATEGORIAS

Categoria 01- Importância dos antibióticos no tratamento do Covid-19

É notória a importância que o uso dos antibióticos está apresentando nos tratamentos dos infectados com o coronavírus, dado que estudos analisados apresentaram um resultado satisfatório. Os estudos com a cloroquina mostram que ela prejudica os estágios iniciais da replicação viral, no entanto, quando associada à azitromicina induz respostas antivirais em epitélio brônquico humano primário infectado com o vírus, diminuindo a replicação e liberação viral, tendo resposta semelhante quando usado outros macrolídeos, dessa forma apresentando uma evolução positiva em relação ao problema respiratório causado por a covid-19, observando-se um sinergismo entre os dois fármacos (Ulrich; Pillat; Micheli, 2020; Derendorf, 2020; Gautret P.; et al, 2020).

Categoria 02 - Desafios enfrentados na descoberta de antibióticos

Apesar dos artigos analisados mostrarem a eficácia, com relação ao efeito da azitromicina em pacientes infectado com o coronavírus, os estudos ainda mostram limitações como pequeno número de pacientes testados e a realização em apenas um centro médico. Também foi possível observar que os mecanismos apresentados são apenas hipóteses e que é preciso analisar mais de perto as interações medicamentosas no nível molecular que podem desencadear diferentes respostas imunes e processos inflamatórios responsáveis pelas complicações mais graves do COVID-19 (Sargiacomo; Sotgia; Lisanti, 2020; Spezzani; Piunno; Iselin, 2020; Gautret P.; et al, 2020).

Soluções obtidas para eficácias de novos antibióticos

Para conclusões mais sólidas, faz-se necessário a realização de mais estudos, principalmente com cloroquina ou hidroxicloroquina, azitromicina ou claritromicina, em monoterapia ou em combinação, para sua melhor avaliação no futuro imediato. Ainda que as melhoras sejam significativas, ainda é preciso elucidar os mecanismos de ação para evitar danos colaterais após o período de pandemia (Millán-oñate, J; et al, 2020).

Muitos estudos apoiam o uso clínico da combinação de medicamentos, especialmente da hidroxicloroquina e azitromicina, principalmente no estágio inicial da infecção por COVID-19, antes que os pacientes desenvolvam síndrome do desconforto respiratório. Além disso, alguns países precisam realizar estudos sequenciais e filogenéticos, pois seus isolados podem divergir de outros SARS-CoV-2 (Andreani J; et al, 2020; Millán-oñate, J; et al, 2020).

4. Considerações Finais

É possível entender que o cenário da pandemia atual, busca um fármaco que possibilite a diminuição da carga viral. Muitos estudos estão sendo realizados na tentativa de justificar os testes em humanos de diferentes classes medicamentosas para esse fim, destacando-se os antibióticos.

Portanto, se faz necessário novos estudos em relação aos efeitos farmacológicos dos antibióticos no tratamento do Covid 19. Os estudos utilizados nesta revisão, não conseguem elucidar o mecanismo de ação e nem uma posologia, já que difere do uso para bactérias. Dessa forma, essa pesquisa, mostra que ainda precisa ser realizado novos estudos que retratem os efeitos e benefícios dos antibióticos no tratamento e no combate covid-19.

Referências

Andreani J., Bideau, M., Duflot, I., Jardot, P., Rolland, C., Boxberger, M., Wiurtz, N., Rolain, J., Colson, P., Scola, B., & Raoult, D. (2020). In vitro testing of combined hydroxychloroquine and azithromycin on SARS-CoV-2 shows synergistic effect. *Microbial pathogenesis* 2020: 104228. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.micpath.2020.104228>

Brasil, Ministério da saúde (2020). Secretaria de Políticas de Saúde. Coronavírus, DF.

Comitê de Infecção e Sepsis da AMIB (2020). Terapia antimicrobiana empírica na síndrome respiratória aguda grave. Recuperado de https://www.amib.org.br/fileadmin/user_upload/amib/2020/marco/26/19_Terapia_antimicrobiana_empirica_na_sindrome_respiratoria_aguda_grave_pelo_Comite_de_Infeccao_e_Sepsis_da_AMIB.pdf

De Araújo Prudente, A. L., Neto, F. C. C. (2020). Protocolo de tratamento do novo coronavírus. Versão 2 (Casos suspeitos/confirmados).

Derendorf H. (2020). Excessive lysosomal ion-trapping of hydroxychloroquine and azithromycin. *International Journal of Antimicrobial Agents* 2020: 106007. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.106007>

El Kik, C. Z. (2020). Combinação de medicamentos é a nova arma contra COVID-19. *Boletim P&D*. 6(3), 5-6.

Gautret P., et al. (2020). Clinical and microbiological effect of a combination of hydroxychloroquine and azithromycin in 80 COVID-19 patients with at least a six-day follow

up: A pilot observational study. *Travel medicine and infectious disease* 2020: 101663. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.tmaid.2020.101663>.

Gautret, P., et al. (2020). Hidroxicloroquina e azitromicina como tratamento de COVID19: resultados de um ensaio clínico não randomizado de rótulo aberto. *Revista Internacional de Agentes Antimicrobianos* 2020: 105949.

Hui, D. S., Lee, N., Chan, P. K., Beigel, J. H. (2018). The role of adjuvant immunomodulatory agents for treatment of severe influenza. *Antiviral research*, 2018, 150, 202-216. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2018.01.002>.

Malavolta, M., Giacconi, R., Brunetti, D., Proviciali, M., & Maggi, F. (2020). Exploring the relevance of senotherapeutics for the current SARS-CoV-2 emergency and similar future global health threats. 4(9), 909. DOI: <https://doi.org/10.3390/cells9040909>

Millán-oñate, J., Millan, W., Mendoza, L. A., Sánchez, C. G., Fernandez-Suarez, H., D. Bonilla-Aldana, K., Rodríguez-Morales, A. J. (2020). Successful recovery of COVID-19 pneumonia in a patient from Colombia after receiving chloroquine and clarithromycin. *Annals of Clinical*.

NIH. NTM-CBI. (2020). Pub Chem: Compound Summary. Azytromicin. 2020a. Disponível em: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/447043>.

Quintella, C. M., Silva, L. A. C., Quintella, H. M., Silva, G. H. R., Silva, S. C. R., Uchoa, S. B., Mata, P. M. A. L. T. (2020). Fármacos para COVID-19: muito além da cloroquina (testes clínicos para o coronavírus SARS-CoV-2). *Cadernos de Prospecção* 2020. 13(3), 599.

Ronco, C., Reis, T., Husain-Syed, F. (2020). Management of acute kidney injury in patients with COVID-19. *The Lancet Respiratory Medicine*, available online. DOI: [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30229-0](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30229-0)

Sargiacomo, C., Sotgia, F., Lisanti, Michael P. (2020). COVID-19 and chronological aging: senolytics and other anti-aging drugs for the treatment or prevention of corona virus infection?. *Aging (Albany NY)*. 12(8), 6511. DOI: 10.18632/aging.103001

Spezzani, V., Piunno, A., Iselin, H. (2020). Benign. COVID-19 in an immunocompromised cancer patient-the case of a married couple. Swiss Medical Weekly 2020: 150: 1516. DOI: <https://doi.org/10.4414/smw.2020.20246>

Ulrich, H., Pillat, Micheli M. (2020). CD147 as a target for COVID-19 treatment: suggested effects of azithromycin and stem cell engagement. Stem Cell Reviews and Reports 2020: 1-7. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12015-020-09976-7>

Porcentagem de contribuição de cada autor no manuscrito

- Lucas de Moraes Andrade - 12%
- José Leonardo Gomes Coelho - 12%
- Natália dos Santos Almeida - 10%
- Dayse Christina Rodrigues Pereira Luz - 7%
- Emanuel Cardoso Monte - 7%
- Aretha Feitosa de Araújo - 7%
- Juliana Ribeiro Francelino Sampaio - 7%
- José Rafael Eduardo Campos - 7%
- Jessika Brenda Rafael Campos - 7%
- Maria Eduarda Correia dos Santos - 7%
- Mikaelle Sales Esmeraldo - 7%
- Willma José de Santana - 10%