

O USO SUBLINGUAL DA ATROPINA NO TRATAMENTO DA SIALORRÉIA

COSTA; Ilana Braga; ROCHA, Marcia Santos da
ilanabragacosta@gmail.com

Centro de Pós-Graduação, Pesquisa e Extensão Oswaldo Cruz

Resumo: *O presente artigo explora o uso da atropina sublingual no tratamento da sialorréia. A sialorréia, também conhecida como hipersalivação ou ptialismo, é a salivação excessiva associada a distúrbios neurológicos, anormalidades anatômicas localizadas na cavidade oral e ao uso de alguns medicamentos. Essa condição está associada a uma má qualidade de vida, pois pode desencadear constrangimentos, prejudicar a mastigação e a fala. Outras consequências como a pneumonia, associada à aspiração da saliva podem ocorrer. Alguns estudos demonstram que atualmente não existe uma opção terapêutica totalmente eficaz para a baba, e o seu manejo inclui terapias comportamentais, terapia motora oral, radioterapia, cirurgias, acupuntura e uso de medicamentos. Existem vários tratamentos com medicamentos, que têm sido utilizados no gerenciamento de hipersalivação, e o sulfato de atropina tem baixo custo e parece ter boa resposta clínica com bom perfil de segurança. Para tal, este trabalho será elaborado baseado em revisão de literatura.*

Palavras-chave: sialorréia; atropina; hipersalivação;

Abstract: *The present article explores the use of sublingual atropine in the treatment of sialorrhea. Sialorrhea, also known as hypersalivation or ptyalism, is excessive salivation associated with neurological disorders, anatomical abnormalities located in the oral cavity and the use of some medications. This condition is associated with a poor quality of life, as it can trigger embarrassment, impair chewing and speech. Other consequences such as pneumonia, associated with aspiration of saliva may occur. Some studies demonstrate that there is currently no fully effective therapeutic option for drooling, and its management includes behavioral therapies, oral motor therapy, radiotherapy, surgery, acupuncture, and medication. There are several drug treatments that have been used in the management of hypersalivation, and atropine sulfate is inexpensive and appears to have a good clinical response with a good safety profile. To this end, this work will be elaborated based on a literature review.*

Keywords: Sialorrhea; Atropine; Hypersalivation;

1. INTRODUÇÃO

A sialorréia é um termo que é frequentemente usado de forma intercambiável com ptialismo e hipersalivação, para descrever com mais precisão casos raros de baba (ADADAN GÜVENÇ, 2019). A sialorréia é um problema debilitante definido como o fluxo involuntário de saliva sobre os cantos dos lábios (HOCKSTEIN *et al.*, 2004). A este respeito, a presença de baba patológica, geralmente indica anormalidades do sistema neuromuscular ou anatômico, resultando em disfunção motora oral, diminuição da sensação oral ou dificuldade de deglutição (ERASMUS *et al.*, 2009).

Embora subestimada, a sialorréia tem impactos clínicos e sociais na disfagia e na saúde respiratória que podem levar à sobrecarga emocional e laboral para indivíduos, familiares e cuidadores, além de múltiplos efeitos relacionados à saúde (HOCKSTEIN *et al.*, 2004). Pode resultar em consequências sociais, psicológicas e médicas significativas. Esses pacientes são frequentemente ostracizados e estigmatizados, o que pode levar à depressão e ao isolamento social (VAN DER BURG *et al.*, 2005).

O tratamento bem-sucedido da hipersalivação demonstrou melhorar a interação social em crianças com paralisia cerebral (DIAS; FERNANDES; MAIA FILHO, 2016). Além disso, o cuidado de pacientes babando é muitas vezes trabalhoso, necessitando de troca de roupas várias vezes ao dia, troca de babador em média 7 vezes por dia e até 25 cargas de roupa por semana. As complicações médicas incluem escoriação e ruptura da pele, infecções fúngicas, aspiração, pneumonia e deficiência nutricional (ERASMUS *et al.*, 2009).

O manejo da sialorréia inclui terapias comportamentais, terapia motora oral, radioterapia, cirurgias, acupuntura e uso de medicamentos (MENINGAUD *et al.*, 2006). Os colírios de atropina geralmente são usados para tratar doenças oculares, mas também podem ser usados por via oral sob a língua para ajudar a reduzir a hipersalivação (SMULYAN, 2018). Este é um uso off-label, ou seja, não licenciado do medicamento. Isso não significa que não seja seguro usar o medicamento dessa maneira, existem alguns estudos de uso de colírios de atropina para hipersalivação (BARNARD, 2020). Outros métodos de tratamento incluem o uso de anticolinérgicos como escopolamina, benztropina e glicopirrolato (DAVIES; THOMPSON, 2015). Observa-se que esses medicamentos reduzem as secreções; entretanto, os efeitos colaterais quando absorvidos sistemicamente limitam seu uso (SIMONE, 2006).

Diante do exposto, o objetivo deste trabalho é revisar o uso do colírio de atropina via sublingual, no tratamento da sialorréia.

2. MÉTODOS

A elaboração deste estudo foi realizada por meio de levantamento bibliográfico de produções indexadas nas bases eletrônicas PubMed, Cochrane e Google Acadêmico. Para a realização da pesquisa, foram utilizados os seguintes descritores: sialorréia, atropina e hipersalivação. O período de publicação utilizado na seleção dos estudos varia entre os anos de 2002 a 2022, sendo os trabalhos em língua portuguesa ou inglesa.

Inicialmente foram encontrados 57 artigos, após a leitura do título e resumo de cada produção, foram selecionadas pesquisas que especificavam as consequentes causas da sialorréia e possíveis tratamentos, bem como, os conceitos sobre a atropina e seu mecanismo de ação na sialorréia, suas reações adversas, excluindo-se aqueles que não se enquadravam nas categorias acima e artigos duplicados, perfazendo um total de 27 artigos selecionados. Na abordagem do estudo utilizou-se bibliografias e trabalhos relevantes para conceituação da sialorréia e do mecanismo de ação da atropina.

3. EPIDEMIOLOGIA

Apesar da inexistência de dados sobre a prevalência de sialorréia na população em geral, esses dados foram relatados em algumas populações de alto risco. A prevalência de sialorréia chega a 50%, em adultos com a doença de Parkinson (DP), entre 10% e 58% em crianças com paralisia cerebral (CP) e pode estar presente no traumatismo crânio encefálico e acidente vascular cerebral (HYSON; JOHNSON; JOG, 2002; DIAS; FERNANDES; MAIA FILHO, 2016). Cerca de metade de todos os pacientes afetados pela esclerose lateral amiotrófica (ELA), relatam sialorréia em algum momento durante o curso da doença, e 20% deles apresentam sintomas moderados a graves (GARUTI *et al.*, 2019).

De acordo com Freudenreich (2005), embora as seguintes causas de aumento da produção salivar normalmente não resultem em sialorréia verdadeira, elas são diagnósticos que devem ser considerados durante a avaliação:

“A hipersalivação também pode ser causada pela intoxicação de metais pesados, como mercúrio e tálio; inseticidas e agentes nervosos que levam a inibição irreversível da acetilcolinesterase. Alguns medicamentos utilizados para tratar a demência do tipo Alzheimer e a Miastenia Gravis, como agonistas colinérgicos diretos e indiretos, os antipsicóticos tal como a clozapina e outras classes de drogas, como a ioimbina e antibióticos irritantes para a mucosa, podem estimular a produção de saliva.”

Estudos anteriores, incluindo a Fase 3 do Clinical Antipsychotic Trials for Intervention Effectiveness (CATIE), revelaram sialorréia em 38% dos pacientes em uso de clozapina e <12% daqueles em uso de outros antipsicóticos, como aripiprazol, olanzapina, risperidona e quetiapina (HALDER; RAVINDRAN; NAGDA; HARSHE; HARSHE, 2021).

A sialorréia, também pode ocorrer durante a gravidez, cuja a incidência varia significativamente em todo o mundo, de 0,08%, relatada nos Estados Unidos, a até 0,3%, relatada no Japão (BRAGA; DAHDOUH; BALAYLA, 2022).

4. PATOFISIOLOGIA DA SIALORRÉIA

Uma glândula salivar normal produz cerca de 1,5 litros de saliva por dia, principalmente dos três principais pares de glândulas salivares: parótida, submandibular e sublingual (GUYTON, 2017). Cerca de 70% do volume total de saliva é constituído pelas glândulas pituitárias, as glândulas parótidas representam apenas 25% e 5% restantes são divididos entre as glândulas sublinguais e as glândulas salivares menores. Entretanto, durante os períodos de estimulação,

como comer e mastigar, as glândulas parótidas respondem por aproximadamente 70% da produção de saliva (GILLESPIE et al., 2018).

Srivanitchapoom, Pandey e Hallett (2014), sugere que a sialorréia é provavelmente causada por uma combinação de bradicinesia orofaríngea e incapacidade de limpar as secreções salivares, que juntas levam ao acúmulo excessivo de saliva observado em pacientes com DP.

Segundo Dias e Fernandes (2016):

“Inúmeros estudos explicitaram correlação positiva entre a sialorréia na população pediátrica com PC e as subseqüentes causa: dificuldades na formação do bolo alimentar, vedamento labial ineficiente, distúrbio de sucção, resíduo alimentar aumentado, dificuldades para controle dos lábios, da língua e da mandíbula, sensibilidade intra oral reduzida, frequência reduzida de deglutição espontânea, disfagia de fase esofagiana e má oclusão dentária.”

Sialorréia gravídica ocorre mais frequentemente quando a gravidez é complicada por hiperêmese gravídica, acredita-se que a gonadotrofina coriônica humana beta (b-HCG) e altos níveis de estrogênio possam estar envolvidos na sua ocorrência (BRAGA; DAHDOUH; BALAYLA, 2022).

Davies e Thompson (2015), relatam que drogas parassimpaticomiméticas como pilocarpina ou betanecol, que atuam como agonistas do receptor de acetilcolina na junção neuroglandular, podem levar a um aumento na produção salivar. Drogas antipsicóticas como a clozapina são conhecidas por causar sialorréia através do bloqueio dos receptores alfa-2 adrenérgicos ou diminuição da noradrenalina e agonismo direto dos receptores muscarínicos M3 e M4 (FREUDENREICH, 2005).

Em alguns casos, os benzodiazepínicos podem causar salivação, indicando uma alteração no processo de deglutição subjacente devido à sedação excessiva, principalmente em altas doses (FREUDENREICH, 2005). O lítio causa um aumento transitório da aldosterona urinária, atua diretamente na secreção das glândulas salivares e ativa os quimiorreceptores centrais na zona emética, induzindo um aumento do fluxo salivar (HALDER *et al.*, 2021).

De maneira oposta das causas de hipersalivação supracitadas, a salivação franca é um sintoma típico do envenenamento por inseticidas organofosforados, que bloqueiam irreversivelmente a acetilcolinesterase (MIRANDA-RIUS *et al.*, 2015).

5. O USO DO COLÍRIO DE ATROPINA NA SIALORRÉIA

A atropina é um alcalóide originalmente sintetizado a partir de *Atropa belladonna*, é um composto de amônio quaternário lipossolúvel, que atravessa o intestino, saco conjuntival, boca, e a barreira hematoencefálica (KANTO; KLOTZ, 1988) (RANG; RITTER; RANG, 2012). Esse anticolinérgico é usado para tratar várias condições, como bradicardia, bloqueio neuromuscular, midríase, intoxicação por agentes nervosos, organofosforados e hipersecreção salivar (RANG; RITTER; RANG, 2012).

. A atropina atua como um antagonista não específico reversível dos receptores muscarínicos, antagoniza os efeitos da acetilcolina em tecidos inervados por nervos colinérgicos pós-ganglionares (GOLAN *et al.*, 2009). As glândulas salivares são muito sensíveis à atropina, sua utilidade no tratamento da hipersecreção salivar, é resultado do antagonismo muscarínico da acetilcolina, resultando em boca seca e redução das secreções salivares, brônquicas, gástricas e sudoríparas (WHALEN; FINKEL; PANAVELIL, 2016).

A atropina é um medicamento relativamente barato e está incluído na Lista de Medicamentos Essenciais da Organização Mundial da Saúde (SMULYAN, 2018). De acordo com a lista de preços máximos permitidos para a venda de medicamentos de julho de 2022, fornecida pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos - CMED, o PMC do colírio de Atropina 0,5 % é de R\$ 11,50 e a formulação a 1% é de R\$ 12,95.

A solução oftálmica de atropina tem sido amplamente utilizada, por via sublingual, para o tratamento da sialorréia, e parece ter várias vantagens sobre a via IM convencional, incluindo melhor biodisponibilidade, início de ação rápido e “atropinização” precoce (RAJPAL *et al.*, 2010). O estudo de Michelon *et al.* (2021), demonstrou que a administração sublingual foi caracterizada por uma absorção sistêmica significativa ($C_{max} = 2,2 \text{ ng mL}^{-1}$) quase tanto quanto a via intramuscular, com pico tardio ($T_{max} = 1 \text{ h}$), relatando 2 casos de overdose de atropina após administração com dosagem acima da prescrição.

Dias, Fernandes e Maia Filha (2017), efetuaram um estudo com 25 crianças com paralisia cerebral e demonstraram que o uso de sulfato de atropina sublingual foi seguro e que houve redução no escore da Drooling Impact Scale, indicando eficácia no tratamento da babando em crianças e adolescentes com paralisia cerebral.

Um estudo multicêntrico, randomizado e controlado por placebo concluiu que atropina sublingual reduziu a secreção de saliva induzida por clozapina, significativamente mais do que o placebo (diferença média = - 57,21%, IC 95%: - 104,30, - 10,11, P = 0,02). Subjetivamente, a maioria dos pacientes do grupo da atropina notou que seus travesseiros tinham menos saliva na manhã seguinte e a qualidade do sono melhorou (MUBASLAT; LAMBERT, 2020).

O uso do colírio de atropina é contraindicado em pacientes com déficit cognitivo, demência ou alucinações, devido aos riscos de overdose, por frascos a conta-gotas mal manejados. Além disso, os tamanhos dos conta-gotas não são padronizados (MICHELON *et al.*, 2021).

Os efeitos adversos relacionados à atropina incluem boca seca, visão turva, midríase, retenção urinária, taquicardia, palpitações, constipação, também pode produzir distúrbios do SNC, ataxia, alucinações e delírio (GOLAN *et al.*, 2009). Portanto, é necessário que o paciente seja monitorado durante a terapia.

6. TRATAMENTO NÃO FARMACOLÓGICO

A abordagem da sialorréia requer o tratamento multidisciplinar envolvendo a fonoaudiologia, a terapia ocupacional, a neurologia, a odontologia e a otorrinolaringologia

(GILLESPIE *et al.*, 2018). Alguns clínicos consideram que a primeira medida para controlar a baba é a terapia comportamental, cujo objetivo é melhorar o tônus postural, do tronco e cabeça (SILVESTRE-DONAT; SILVESTRE-RANGIL, 2014).

O estudo de Hung *et al.* (2021), demonstrou que as injeções de toxina botulínica, são um tratamento seguro, reversível e eficaz para o controle da salivação em crianças com PC e que pode oferecer eficácia por mais de 3 meses com poucos efeitos colaterais.

Outra opção de tratamento tópico é a radioterapia das glândulas salivares. No entanto, é desaconselhada o uso em crianças em vista do risco de induzir malignidade, isto só é considerado relevante no tratamento da hipersalivação quando outros métodos falham em pacientes adultos paliativos (MENINGAUD *et al.*, 2006).

A cirurgia é indicada quando a salivação persiste após 6 meses de terapia conservadora, ou quando a função cognitiva dos pacientes impede o uso desse tipo de abordagem (SCULLY *et al.*, 2009). O tratamento cirúrgico inclui a desnervação, a transposição ou ligadura dos ductos salivares e não possui reversão, podendo ocasionar fístula salivar, formação de cistos, infecções, perda de gosto, perda de audição e disartria (MARTIN; CONLEY, 2007).

7. CONSIDERAÇÕES FINAIS

O manejo do excesso de secreções orais é um desafio, independentemente da idade ou da condição subjacente. No entanto, como a causa muitas vezes é irreparável, o tratamento visa reduzir a produção e a consistência da saliva para um estado mais manejável.

Diante do exposto, a atropina administrada por via sublingual tem muitas vantagens, isto está prontamente disponível na forma de gotas oftálmicas, tem um preço acessível, em nítido contraste com a toxina botulínica. Da mesma forma, não requer nenhuma habilidade especializada para administração. Finalmente, ao contrário da cirurgia, a atropina sublingual é reversível. Por fim, acredita-se que há poucos estudos clínicos sobre a segurança e eficácia da atropina administrada por via sublingual para o tratamento da sialorréia.

REFERÊNCIAS

ADADAN GÜVENÇ, I. Sialorrhea: A Guide to Etiology, Assessment, and Management. Salivary Glands - **New Approaches in Diagnostics and Treatment**, 30 jan. 2019.

BARNARD, M.; Atropine eye drops for hypersalivation. **Surrey & North West Sussex Area Prescribing Committee (APC)**. Londres, 2020.

BRAGA, Victoria de; DAHDOUH, Elias M.; BALAYLA, Jacques. Successful treatment of ptyalism gravidarum with clonidine hydrochloride: a case report. **Case Reports In Women'S Health**, [S.L.], v. 34, n. 1, p. 409, abr. 2022. Doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.crwh.2022.e00409>.

CATALÁN, M.; NAKAMOTO, T.; E MELVIN, J. The salivary gland fluid secretion mechanism. **The Journal of Medical Investigation**, v. 56, n. Supplement, p. 192–196, 2009.

DAVIES, Andrew N; THOMPSON, J. Parasympathomimetic drugs for the treatment of salivary gland dysfunction due to radiotherapy. **Cochrane Database Of Systematic Reviews**, [S.L.], v. 2020, n. 10, p. 1-34, 5 out. 2015. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.cd003782.pub3>.

DIAS, B. L. S.; FERNANDES, A. R.; MAIA FILHO, H. DE S. Sialorrhea in children with cerebral palsy. **Jornal de Pediatria**, v. 92, n. 6, p. 549–558, nov. 2016.

DIAS, Bruno L. Scofano; FERNANDES, Alexandre R.; MAIA FILHO, Heber de s. Treatment of drooling with sublingual atropine sulfate in children and adolescents with cerebral palsy. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, [S.L.], v. 75, n. 5, p. 282-287, maio de 2017. DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/0004-282x20170033>.

ERASMUS, C. E. *et al.* Drooling in cerebral palsy: hypersalivation or dysfunctional oral motor control? **Developmental Medicine & Child Neurology**, v. 51, n. 6, p. 454–459, jun. 2009.

FREUDENREICH, O. Drug-induced Sialorrhea. **Drugs of Today**, v. 41, n. 6, p. 411-418, 2005.

GARUTI, G. *et al.* Sialorrhea in patients with ALS: current treatment options. **Degenerative Neurological and Neuromuscular Disease**, v. Volume 9, p. 19–26, mar. 2019.

GILLESPIE, Boyd M *et al.* **Gland-preserving salivary surgery : a problem-based approach**. Cham, Switzerland: Springer, 2018.

GOLAN, David E. **Princípios de farmacologia: a base fisiopatológica da farmacoterapia**. 2. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2009.

GUYTON, A.C. e Hall J.E. **Tratado de Fisiologia Médica**. Editora Elsevier. 13ª ed., 2017.

HALDER, Ankit; RAVINDRAN, Navna Panchami; NAGDA, Parth; HARSHE, Devavrat; HARSHE, Gurudas. Review of Psychotropic Agents Associated with Sialorrhoea, Except Clozapine. **Indian Journal Of Psychological Medicine**, [S.L.], p. 025371762110257, 9 ago. 2021. DOI: <http://dx.doi.org/10.1177/02537176211025789>.

HOCKSTEIN, N. G. *et al.* Sialorrhea: A Management Challenge. **American Family Physician**, v. 69, n. 11, p. 2628–2635, 1 jun. 2004.

HYSON, H. Christopher; JOHNSON, Andrew M.; JOG, Mandar S. Sublingual Atropine for sialorrhea secondary to parkinsonism: a pilot study. **Movement Disorders**, [S.L.], v. 17, n. 6, p. 1318-1320, nov. 2002. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/mds.10276>.

KANTO, J.; KLOTZ, U. Pharmacokinetic implications for the clinical use of atropine, scopolamine and glycopyrrolate. **Acta Anaesthesiologica Scandinavica**, [S.L.], v. 32, n. 2, p. 69-78, fev. 1988. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1399-6576.1988.tb02691.x>

KATZUNG, Bertram G. **Farmacologia básica e clínica**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2014.

MARTIN, T. J.; CONLEY, S. F. Long-Term Efficacy of Intra-Oral Surgery for Sialorrhea. **Otolaryngology–Head and Neck Surgery**, v. 137, n. 1, p. 54–58, jul. 2007.

MENINGAUD, Jean-Paul *et al.* Drooling of saliva: a review of the etiology and management options. **Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, And Endodontology**, [S.L.], v. 101, n. 1, p. 48-57, jan. 2006. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.tripleo.2005.08.018>.

MICHELON, Hugues *et al.* Atropine- induced toxicity after off- label sublingual administration of eyedrop for sialorrhoea treatment in neurological disabled patients. **British Journal Of Clinical Pharmacology**, [S.L.], v. 87, n. 8, p. 3364-3369, 23 fev. 2021. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/bcp.14757>.

MIRANDA-RIUS, Jaume *et al.* Salivary Secretory Disorders, Inducing Drugs, and Clinical Management. **International Journal Of Medical Sciences**, [S.L.], v. 12, n. 10, p. 811-824, 2015. DOI: <http://dx.doi.org/10.7150/ijms.12912>.

MUBASLAT, O.; LAMBERT, T. The effect of sublingual atropine sulfate on clozapine-induced hypersalivation: a multicentre, randomised placebo-controlled trial. **Psychopharmacology**, v. 237, n. 10, p. 2905–2915, 2 set. 2020.

RAJPAL, Sheetal *et al.* Clinical and bioavailability studies of sublingually administered atropine sulfate. **The American Journal Of Emergency Medicine**, [S.L.], v. 28, n. 2, p. 143-150, fev. 2010. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajem.2008.10.025>.

Rang, H.P., Dale, M.M., Ritter, J.M., Flower, R.J., Henderson, G. **Rang & Dale Farmacologia**. 7ª ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2012.

RIVANITCHAPOOM, Prachaya; PANDEY, Sanjay; HALLETT, Mark. Drooling in Parkinson's disease: a review. **Parkinsonism & Related Disorders**, [S.L.], v. 20, n. 11, p. 1109-1118, nov. 2014. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.parkreldis.2014.08.013>.

SCULLY, Crispian; LIMERES, Jacobo; GLEESON, Michael; TOMÁS, Inmaculada; DIZ, Pedro. Drooling. **Journal Of Oral Pathology & Medicine**, [S.L.], v. 38, n. 4, p. 321-327, 19 fev. 2009. Wiley. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1600-0714.2008.00727.x>.

SIMONE, G G., *et al.* “Atropine Drops for Drooling: A Randomized Controlled Trial.” **Palliative Medicine**, vol. 20, no. 7, p. 665–671, 2006.

SILVESTRE-DONAT, Francisco Javier; SILVESTRE-RANGIL, Javier. Drooling. **Monographs In Oral Science**, [S.L.], p. 126-134, 2014. DOI: <http://dx.doi.org/10.1159/000358793>.

SMULYAN, Harold. The Beat Goes On: the story of five ageless cardiac drugs. **The American Journal Of The Medical Sciences**, [S.L.], v. 356, n. 5, p. 441-450, nov. 2018. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjms.2018.04.011>.

VAN DER BURG, J. J. W. et al. Social interaction and self-esteem of children with cerebral palsy after treatment for severe drooling. **European Journal of Pediatrics**, v. 165, n. 1, p. 37–41, 20 set. 2005.

WHALEN, K.; FINKEL, R.; PANAVELIL, T. A. **Farmacologia ilustrada**. 6. ed. Porto Alegre: Artmed, 2016.