Periódicos Brasil. Pesquisa Científica ISSN 2674-9432

TRIAGEM NEONATAL DO HIPOTIREOIDISMO CONGÊNITO: FATORES DE RISCOS, DIAGNÓSTICO E MANEJO CLÍNICO

Brenda Karoline Macêdo Maia, Francisco Héricles Moreira de Carvalho, Pedro César Veras Dias, Bruno Carvalho da Silveira Soares, Ítalo de Moura Sousa, Richard Wilker Serra Morais, João Victor Araujo Aragão, Ronalt Cavalcante Morais Júnior, Herculano Pontes Barros Ribeiro, Ana Celeste Machado Bastos, Jordão Carvalho e Barbalho, Luís Fernando Rolins Costa, Ana Letícia Batista Leal Barbosa, Jeyza Souto Guimarães.

REVISÃO

RESUMO

Introdução: O Hipotireoidismo Congênito (HC) consiste em uma condição caracterizada por secretar de forma ineficiente os hormônios da tireóide, como a tiroxina (T4) e a triiodotironina (T3), os quais atuam na fisiologia de órgãos e são fundamentais à maturação do Sistema Nervoso Central (SNC). Reitera-se que o momento ideal para o diagnóstico do HC é ainda no período neonatal, visto que a deficiência dos hormônios supracitados pode ocasionar em lesões de cunho neurológico e, por sua vez, culminar em retardo mental grande. Contudo, as crianças afetadas, aproxidamanete 95%, não apresentam sintomatologia sugestiva no período do nascimento, o que atribui maior gravidade a doença. Objetivo: Analisar os fatores de riscos, diagnóstico e manejo clínico da Triagem Neonatal do Hipotireoidismo Congênito por meio de uma revisão integrativa. Método: Trata-se de uma revisão integrativa de literatura, um instrumento da prática baseada em evidências. A análise de dados foi proveniente da Biblioteca Virtual em Saúde nas bases de dados da Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) e Medical Literature Analysis and Retrievel System Online (MEDLINE) através dos descritores indexados e não indexados (palavras-chave) nos idiomas português e inglês: "Triagem Neonatal", "Neonatal Screening", "Hipotireoidismo Congênito", "Congenital Hypothyroidism", "Fatores de risco", "Risk Factors" combinados entre si pelos operadores boleanos AND e OR. A partir da busca inicial, ocorrida em julho de 2024, 6 (seis) foram condizentes com a questão de pesquisa. Resultados e Discussão: Evidenciou-se que o HC, se não diagnosticado em período oportuno, pode levar a casos de déficits de desenvolvimento cognitivo, podendo ser irreversível. Nesse sentido, torna-se fundamental para a melhoria do prognóstico depende do tempo para o início do tratamento, identificação precoce dos fatores de risco e diagnóstico no estágio inicial. Por isso, reitera-se que requer o rastreamento entre os recém-nascidos do 3º ao 5º dia de vida por meio da Triagem Neonatal. A sintomatologia, na maioria dos casos, não surge até os três primeiros meses e, com isso, há a dificuldade no manejo clínico. Conclusão: Constatou-se a condição consiste em uma deficiência na glândula da tireóide, a qual representa uma problemática aos serviços de saúde por não apresentar sintomas ao nascimento. Para tanto, urge a necessidade de encaminhamento ao atendimento especializado pelos profissionais de saúde visando melhores resultados e, por conseguinte, o prognóstico. Palavras-chave: Triagem Neonatal; Hipotireoidismo Congênito; Fatores de risco.



NEONATAL SCREENING FOR CONGENITAL HYPOTHYROIDISM: RISK FACTORS, DIAGNOSIS AND CLINICAL MANAGEMENT

ABSTRACT

Introduction: Congenital Hypothyroidism (CH) is a condition characterized by inefficient secretion of thyroid hormones, such as thyroxine (T4) and triiodothyronine (T3), which act on the physiology of organs and are essential for the maturation of the Central Nervous System (CNS). It is worth reiterating that the ideal time to diagnose CH is still in the neonatal period, since the deficiency of the aforementioned hormones can cause neurological lesions and, in turn, culminate in significant mental retardation. However, approximately 95% of affected children do not present suggestive symptoms at birth, which attributes greater severity to the disease. Objective: To analyze the risk factors, diagnosis and clinical management of Neonatal Screening for Congenital Hypothyroidism through an integrative review. Method: This is an integrative literature review, an instrument of evidence-based practice. Data analysis came from the Virtual Health Library in the Latin American and Caribbean Literature in Health Sciences (LILACS) and Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE) databases through indexed and non-indexed descriptors (keywords) in Portuguese and English: "Triagem Neonatal", "Neonatal Screening", "Hipotireoidismo Congênito", "Congenital Hypothyroidism", "Fatores de risco", "Risk Factors" combined with each other by the Boolean operators AND and OR. From the initial search, which took place in July 2024, 6 (six) were consistent with the research question. Results and Discussion: It was evident that CH, if not diagnosed in a timely manner, can lead to cases of cognitive development deficits, which may be irreversible. In this sense, it is essential to improve the prognosis depending on the time to start treatment, early identification of risk factors and diagnosis at an early stage. Therefore, it is reiterated that screening of newborns from the 3rd to the 5th day of life through Neonatal Screening is required. In most cases, symptoms do not appear until the first three months and, therefore, there is difficulty in clinical management. Conclusion: It was found that the condition consists of a deficiency in the thyroid gland, which represents a problem for health services because it does not present symptoms at birth. Therefore, there is an urgent need for referral to specialized care by health professionals aiming at better results and, consequently, prognosis.

Keywords: Neonatal Screening; Congenital Hypothyroidism; Risk Factors.

Instituição afiliada: ¹Centro Universitário UniFacisa.

Dados da publicação: Artigo publicado em Agosto de 2024

DOI: https://doi.org/10.36557/pbpc.v3i2.147

Autor correspondente: Brenda Karoline Macêdo Maia

This work is licensed under a <u>Creative Commons Attribution 4.0</u> International License.



1 INTRODUÇÃO

O Hipotireoidismo Congênito (HC) consiste em uma condição caracterizada por secretar de forma ineficiente os hormônios da tireóide, como a tiroxina (T4) e a triiodotironina (T3), os quais atuam na fisiologia de órgãos e são fundamentais à maturação do Sistema Nervoso Central (SNC). Desse modo, a HC representa uma das principais alterações que ocasionam em deficiências intelectuais preveníveis na infância. Assim, apresenta a prevalência de 1:1.500 a 1: 4.000 nascidos, com preponderância no sexo feminino, cujo risco é aumentado em crianças com Síndrome de Down (Sociedade Brasileira de Pediatria, 2012; American Academy of Pediatrics, 2006).

As manifestações clínicas incluem a hipotonia muscular acompanhada de quadros dispneicos, cianose, icterícia, constipação, anemia, sonolência, alargamento das fontanelas. Em casos casos há presença de sopro cardíaco, dificuldade na alimentação e retardo da maturação óssea, além de atraso de desenvolvimento neuropsicomotor e retardo mental. Em virtude do diagnóstico precoce ser estabelecido pela Triagem Neonatal, preconiza-se a inserção da terapia de reposição hormonal junto a administração da T4 sob a forma oral (Ministério da Saúde, 2017).

Reitera-se que o momento ideal para o diagnóstico do HC é ainda no período neonatal, visto que a deficiência dos hormônios supracitados pode ocasionar em lesões de cunho neurológico e, por sua vez, culminar em retardo mental grande (Ministério da Saúde, 2017).

Mediante o exposto, é fundamental citar que a coleta do teste do pezinho logo após o período de 48 horas do nascimento é fundamental para a confirmação diagnóstica. Resultados sugestivos de HC (42,10 μU/ml - VR: inferior a 10,0 μU/ml), que forem coletados em níveis séricos de TSH e tiroxina livre (T4L) são capazes de confirmar o diagnóstico de HC. A conduta é recomendada é de iniciar a reposição de levotiroxina (10mcg/ kg/dia), onde se verifica a melhoria progressiva da hipoglicemia (Ertel *et al.*, 2023).

Por conseguinte, a Triagem Neonatal é de suma importância para a identificação de neonatos afetados de modo a iniciar precocemente o tratamento, cuja finalidade é a de evitar complicações. Na maioria dos casos, verifica-se a ocorrência de disgenesias tireoidianas (85%), entre elas a ectopia, hipoplasia ou agenesia tireoidianas. Contudo,



as crianças afetadas, aproxidamanete 95%, não apresentam sintomatologia sugestiva no período do nascimento, o que atribui maior gravidade a doença (Maciel *et al.*, 2013).

Nesse sentindo, o presente trabalho objetiva analisar os fatores de riscos, diagnóstico e manejo clínico na Triagem Neonatal do Hipotireoidismo Congênito por meio de uma revisão integrativa.

2 METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão integrativa de literatura, um instrumento da prática baseada em evidências. As fases de elaboração foram divididas em seis etapas: 1) Definição da questão de pesquisa do estudo; 2) Busca nas bases de dados da literatura científica; 3) Coleta e extração de dados; 4) Análise crítica das pesquisas incluídas; 5) Discussão entre os resultados encontrados e 6) Apresentação do estudo finalizado, incluindo potencialidades e limitações (Whittemore; Knafl, 2005).

A revisão integrativa de literatura consiste em uma abordagem metodológica que permite a inclusão de estudos com diferentes delineamentos de modo a atingir uma melhor compreensão do assunto de interesse (Souza; Silva; Carvalho, 2010).

Inicialmente, foi formulada a seguinte questão de pesquisa: "Quais as evidências dos fatores de riscos, diagnóstico e manejo clínico na Triagem Neonatal do Hipotireoidismo Congênito?" Para a localização dos estudos relevantes, que respondessem à pergunta de pesquisa, utilizou-se de descritores indexados e não indexados (palavras-chave) nos idiomas português e inglês: "Triagem Neonatal", "Neonatal Screening", "Hipotireoidismo Congênito", "Congenital Hypothyroidism", "Fatores de risco", "Risk Factors" combinados entre si pelos operadores boleanos AND e OR.

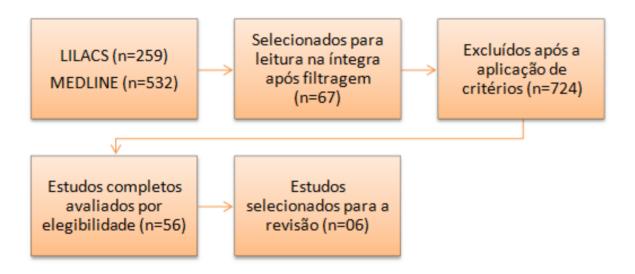
A análise de dados foi proveniente da Biblioteca Virtual em Saúde nas bases de dados da Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) e Medical Literature Analysis and Retrievel System Online (MEDLINE). No processo de seleção dos estudos a serem incluídos nesta revisão, utilizou-se como critérios de inclusão: disponibilidade do texto completo, realizados com humanos, publicados nos últimos cinco anos (2019-2024), nos idiomas português, espanhol e inglês. Excluiu-se



ainda na busca inicial: resumos, textos incompletos, relatos técnicos e outras formas de publicação que não artigos científicos completos.

A partir da busca inicial, ocorrida em agosto de 2024, foram encontrados 791 (setessentos e noventa e um) estudos. Após aplicar, os critérios de inclusão e exclusão, foram obtidos o total de 56 (quarenta e seis) estudos. Destes, foram analisados títulos e resumos, onde 6 (seis) foram condizentes com a questão de pesquisa, conforme demonstrado na figura 1.

Figura 1- Fluxograma dos estudos incluídos na revisão integrativa de literatura.



Fonte: Autores (2024).

Na etapa de análise dos estudos, de acordo com Whittemore e Knafl (2005), houve a organização, classificação e resumo das informações de modo a alcançar uma conclusão com base nos objetivos propostos, identificando conclusões e possíveis implicações dos fatores de riscos, diagnóstico e manejo clínico na Triagem Neonatal do Hipotireoidismo Congênito.

Desse modo, foram sucedidas as fases de redução dos dados, exibição, comparação, redação de conclusões e validação considerando a utilização da matriz de dados, fundamental para a exibição de dados codificados extraídos da análise crítica e processo de integração.

3 RESULTADOS e DISCUSSÃO

A apresentação dos resultados está organizada com base na reunião de evidências extraídas dos artigos científicos. Desse modo, cabe enfatizar que a síntese de cada estudo foi submetida à categorização analítica. Este procedimento foi escolhido por possibilitar a síntese e análise do conhecimento científico já produzido sobre o tema: "Triagem Neonatal do Hipotireoidismo Congênito: Fatores de Riscos, Diagnóstico e Manejo Clínico".

No quadro 1 consta a síntese dos estudos selecionados conforme autor, ano, objetivo e principais resultados.

Quadro 1- Síntese dos estudos selecionados conforme autor, ano, objetivo e resultados.

AUTOR/ ANO	TÍTULO	OBJETIVO	RESULTADOS
Magesti <i>et</i> al. (2023)	HIPOTIREOIDISMO CONGÊNITO	Analisar as características do Hipotireoidismo Congênito (HC).	O HC congênito é a causa tratavél mais comum de retardo mental. Esta é uma doença que requer rastreamento em todos os nascidos vivos entre o 3º e 5º dia de vida através dos testes de triagem neonatal.
Lima et al. (2020)	A IMPORTÂNCIA DO DIAGNÓSTICO PRECOCE E ADESÃO TERAPÊUTICA NO HIPOTIREOIDISMO CONGÊNITO	Objetiva-se demonstrar a análise da relação entre a importância do diagnóstico precoce e tratamento para evitar tais complicações.	Em suma, em reforço ao benefício do diagnóstico precoce por meio do Programa de Triagem Neonatal, cabe também aos profissionais a fornecer maiores informações sobre o tema, além de orientar os pacientes sobre a importância do rastreio e as possíveis consequências da falta de tratamento.
Pedro; Magalhães;	HIPOTIREOIDISMO CONGÊNITO	Analisar a importância sobre	Dessa forma o diagnóstico precoce é



D : (2000)	514 6N ÁSTICO	11 / 11	
Reis (2022)	DIAGNÓSTICO PRECOCE E SUAS COMPLICAÇÕES: UMA REVISÃO DE LITERATURA	um diagnóstico precoce e a triagem neonatal realizados de maneira correta, observando assim, se há existência de uma melhora na qualidade de vida da criança que apresenta Hipotireoidismo Congênito (HC), evitando suas complicações.	necessário para evitar problemas cognitivos ou motores no futuro e o melhor momento do diagnóstico é em recém-nascidos ou neonatos.
Castro et	CONSEQUÊNCIAS DO	Avaliar as	Fica claro que o HC tem
al.(2023)	HIPOTIREOIDISMO CONGÊNITO NO DESENVOLVIMENTO INFANTIL	consequências do hipotireoidismo congênito no desenvolvimento da criança.	consequências graves para o recém-nascido por afetar o desenvolvimento cognitivo e físico. Dessa forma, é primordial realizar o diagnóstico precoce e o tratamento em tempo oportuno para evitar o retardo mental irreversível.
Leite,	INCIDÊNCIA	Avaliar a incidência	Foi possível observar
Escoboza, (2021).	HIPOTIREOIDISMO CONGÊNITO EM CRIANÇAS NASCIDAS NOS HOSPITAIS PÚBLICOS DO OESTE PAULISTA	da alteração do hormônio TSH nos testes de triagem dos hospitais públicos de Presidente Prudente e determinar a média de idade do recém-nascido na ocasião da coleta dos exames, da confirmação do diagnóstico e a sequência do tratamento.	que 27,08% dos pacientes tiveram o diagnóstico confirmado e foram encaminhados para especialista. A maioria dos pacientes (61,54%) retornaram entre os dias 16 e 30 após a dosagem inicial para confirmação do resultado, apenas 23,07% retornaram após 61 dias.
Brito <i>et al.</i>	EFEITOS DO	Analisar os efeitos do	O hipotireoidismo
(2024)	HIPOTIREOIDISMO CONGÊNITO NO	hipotireoidismo congênito no desenvolvimento	congênito é uma condição séria que precisa de uma equipe de



DESENVOLVIMENTO CEREBRAL: IMPACTO NA COGNIÇÃO, COMPORTAMENTO E DESENVOLVIMENTO PSICOMOTOR	cerebral acerca do impacto na cognição, comportamento e desenvolvimento psicomotor.	diferentes especialistas para garantir o melhor resultado possível para as crianças afetadas.
---	---	--

Fonte: Autores (2024).

Conforme evidenciado pelos principais resultados obtidos através dos estudos selecionados, existem diversos fatores de riscos, métodos diagnósticos e manejo clínico para a Triagem Neonatal do Hipotireoidismo Congênito. Evidenciou-se que o HC, se não diagnosticado em período oportuno, pode levar a casos de déficits de desenvolvimento cognitivo, podendo ser irreversível. Nesse sentido, torna-se fundamental para a melhoria do prognóstico, segundo Leite e Escoboza (2021), depende do tempo para o início do tratamento, assim como a identificação precoce dos fatores de risco e diagnóstico no estágio inicial.

Nesse sentido, Leite e Escoboza, (2021) enfatizam que o diagnóstico de HC é imprescindível, pois a detecção precoce é capaz de conduzir a um melhor resultado de cunho terapêutico e, além disso, do prognóstico. De acordo com Brito *et al.* (2024), a verificação da deficiência hormonal pode ocasionar em deficiências cognitivas, psicomotoras e comportamentais de maneira significativa. Assim, constata-se que é um desafio ao desenvolvimento das crianças afetadas, uma vez que exige intervenções multidisciplinares tendo em vista a necessidade de acompanhamento.

Em concordância, o HC representa uma das causas tratáveis mais comuns que leva ao retardo mental. Por isso, reitera-se que requer o rastreamento entre os recémnascidos do 3º ao 5º dia de vida por meio da Triagem Neonatal. A sintomatologia, na maioria dos casos, não surge até os três primeiros meses e, com isso, há a dificuldade no manejo clínico pela impossibilidade de aplicação dos critérios, propiciando também a ocorrência de sequelas graves (Magesti *et al.*, 2023).

Houve a incorporação dos Testes de Triagem Neonatal no Sistema Único de Saúde (SUS) em caráter obrigatório aos nascidos na primeira semana de vida. Desse modo, o papel do profissional de saúde é primordial, haja vista que é fundamental o repasse de informações assertivas aos pais e responsáveis de modo a enfatizar a



importância do diagnóstico precoce, incluindo a adesão à terapia para os casos de diagnóstico positivo. Isso porque o tratamento possibilita os melhores índices de desenvolvimento em comparação aos não tratados (Lima *et al.*, 2020).

A literatura aponta o baixo peso ao nascer, depressão materna e casamento entre pessoas cossanguíneos. Além disso, frisa-se que os fatores que interagem para o estabelecimento de sequelas e gravidade dos casos diagnosticados. A detecção preconce e o início oportuno do tratamento com L-T4 são capazes de otimizar os processos voltados ao desenvolvimento cerebral no que tange a neuroplasticidade e neurodesenvolvimento em um período de longo prazo (Castro *et al.*, 2023).

Em concomitância, Magesti *et al.* (2023) enfatizam que são observadas graves sequelas decorrentes do diagnóstico tardio. Contudo, o uso de Levotiroxina, se iniciado em até 14 dias após o nascimento, propicia um melhor prognóstico. Somado a isso, a falha no tratamento implica em custos socioeconômicos tanto aos indivíduos quanto aos familiares e aos serviços de saúde.

Ressalta-se que Leite e Escoboza (2021) denotam a necessidade de alinhamento do SUS mediante o comprometimento com as políticas públicas de saúde direcionadas aos testes de triagem neonatal visando a confirmação em menor tempo possível.

4 CONCLUSÃO

Em conclusão, o presente estudo reuniu evidências acerca dos fatores de riscos, diagnóstico e manejo clínico na Triagem Neonatal do Hipotireoidismo Congênito por meio de uma revisão integrativa. Constatou-se a condição consiste em uma deficiência na glândula da tireóide, a qual representa uma problemática aos serviços de saúde por não apresentar sintomas ao nascimento. Para tanto, urge a necessidade de encaminhamento ao atendimento especializado pelos profissionais de saúde visando melhores resultados e, por conseguinte, o prognóstico.

5 REFERÊNCIAS

AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS. UPDATE of Newborn Screening and Therapy for Congenital Hypothyroidism. **PEDIATRICS**, v. 117, n. 6, p. 2290-2303,



1 jun. 2006. Disponível em: https://doi.org/10.1542/peds.2006-0915. Acesso em: 8 ago. 2024.

BRITO, Paulo Roberto da Silva *et al.* EFEITOS DO HIPOTIREOIDISMO CONGÊNITO NO DESENVOLVIMENTO CEREBRAL: IMPACTO NA COGNIÇÃO, COMPORTAMENTO E DESENVOLVIMENTO PSICOMOTOR. **Brazilian Journal of Implantology and Health Sciences**, v. 6, n. 5, p. 1407-1415, 20 maio 2024. Disponível em: https://doi.org/10.36557/2674-8169.2024v6n5p1407-1415. Acesso em: 6 ago. 2024.

CASTRO, Ana Flávia Silva *et al.* Consequências do hipotireoidismo congênito no desenvolvimento infantil. **Revista Eletrônica Acervo Médico**, v. 23, n. 4, p. e12714, 26 abr. 2023. Disponível em: https://doi.org/10.25248/reamed.e12714.2023. Acesso em: 6 ago. 2024.

ERTEL, Douglas *et al.* Congenital hypothyroidism diagnosed on the sixth day of life: a case report. **Residência Pediátrica**, v. 13, n. 4, 2023. Disponível em: https://doi.org/10.25060/residpediatr-2023.v13n4-725. Acesso em: 7 ago. 2024.

LEITE, Franciele Cardoso; ESCOBOZA, Patricia Martins Luizari. INCIDÊNCIA HIPOTIREOIDISMO CONGÊNITO EM CRIANÇAS NASCIDAS NOS HOSPITAIS PÚBLICOS DO OESTE PAULISTA. In: **Colloquium Vitae. ISSN: 1984-6436**. 2021. p. 1-6. Disponível em: https://journal.unoeste.br/index.php/cv/article/view/3435. Acesso em: 6 ago. 2024.

LIMA, Emilly Ferreira *et al.* A importância do diagnóstico precoce e adesão terapêutica no hipotireoidismo congênito. **Brazilian Journal of Health Review**, v. 3, n. 2, p. 2008-2012, 2020. Disponível em: https://doi.org/10.34119/bjhrv3n2-058. Acesso em: 6 ago. 2024.

MACIEL, Léa Maria Zanini et al. Hipotireoidismo congênito: recomendações do Departamento de Tireoide da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 57, p. 184-192, 2013. Disponível em: https://www.scielo.br/j/abem/a/FRr9kZv6HrjFNSqQRvcNwZg/. Acesso em: 7 ago. 2024.

MAGESTI, Roger Jacarandá *et al.* Hipotireoidismo congênito. **Revista Eletrônica Acervo Médico**, v. 23, n. 2, p. e11979, 21 fev. 2023. Disponível em: https://doi.org/10.25248/reamed.e11979.2023. Acesso em: 6 ago. 2024.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Hipotireoidismo Congênito (HC).** Disponível em: https://www.gov.br/saude/pt-br/composicao/saes/sangue/pntn/hipotireoidismo-congenito-hc. Acesso em 8 ago. 2024.

PEDRO, Isabella Geraldi Augusto; MAGALHÃES, Paula de Souza; REIS, Bruno Cezario Costa. Hipotireoidismo congênito diagnóstico precoce e suas complicações: uma revisão de literatura. **Revista Eletrônica Acervo Médico**, v. 12, p. e10365, 30 jun. 2022. Disponível em: https://doi.org/10.25248/reamed.e10365.2022. Acesso em: 6 ago. 2024.



SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA. DEPARTAMENTO CIENTÍFICO DE ENDOCRINOLOGIA. **Hipotireoidismo congênito: triagem neonatal**. Porto Alegre: SBP; 2018. 2. Disponível em: https://www.sbp.com.br/fileadmin/user_upload/_21369c-DC_Hipotireoidismo_Congenito.pdf. Acesso em: 6 ago. 2024.

SOUZA, M. T.; SILVA, M. D.; CARVALHO, R. Revisão integrativa: o que é e como fazer. **Einstein**, v. 1, n. 8, p. 102-106, 2010. Disponível em: https://www.scielo.br/j/eins/a/ZQTBkVJZqcWrTT34cXLjtBx/?lang=pt&%3A~%3Atextem t=A. Acesso em: 29 jul. 2024.

WHITTEMORE, Robin; KNAFL, Kathleen. The integrative review: updated methodology. **Journal of Advanced Nursing**, v. 52, n. 5, p. 546-553, dez. 2005. Disponível em: https://doi.org/10.1111/j.1365-2648.2005.03621.x. Acesso em: 26 jul. 2024.