

Qualidade de saneantes e antissépticos utilizados em hospitais da rede pública

Quality of the sanitizing and antiseptic products used in public hospitals

RIALA6/1517

Maria Cristina SANTA BÁRBARA^{1*}, Lígia Luriko MIYAMARU¹, Helena Miyoco YANO¹, Adriana Aparecida Buzzo ALMODOVAR¹, Renata de França LIMA², Mariângela Tirico AURICCHIO¹, Adriana BUGNO¹

*Endereço para correspondência: ¹Centro de Medicamentos, Cosméticos e Saneantes, Instituto Adolfo Lutz, Av. Dr. Arnaldo, 355, São Paulo, SP, Brasil, CEP: 01246-902. E-mail: mbarbara@ial.sp.gov.br

²Coordenação de Vigilância em Saúde (COVISA), Secretaria Municipal da Saúde, São Paulo

Recebido: 13.02.2012 – Aceito para publicação: 14.12.2012

RESUMO

Neste estudo, foi avaliada a qualidade de produtos saneantes e antissépticos utilizados em hospitais da rede pública, por terem papel relevante como medida de controle e prevenção das infecções e doenças. O presente estudo, proveniente do Programa de Monitoramento do Município de São Paulo, avaliou 54 produtos, dos quais 47 contidos em embalagens originais lacradas e sete previamente diluídos nos hospitais. Vinte e seis amostras de detergentes e desinfetantes foram avaliadas quanto aos parâmetros microbiológicos, pH e teor de substância ativa; 25 antissépticos e três produtos esterilizantes foram analisados somente quanto ao teor de componente ativo. Cinco das amostras de desinfetantes em embalagem original estavam em desacordo com a legislação vigente, no que diz respeito ao componente ativo, à ausência de atividade antimicrobiana e/ou rotulagem. Sobre as amostras de desinfetantes diluídos nos hospitais, 60% não apresentaram atividade antimicrobiana. Das 13 amostras de detergentes, 30,8% demonstraram contaminação microbiana, e em três amostras foi detectada a ocorrência de *Pseudomonas*, o que indica a necessidade de melhoria nos processos de fabricação. Os produtos antissépticos e detergentes foram considerados satisfatórios em relação aos demais ensaios realizados. Ressalta-se, ainda, a escassez de publicações de dados de programas de monitoramento de produtos dessas categorias no nosso país.

Palavras-chave. qualidade, saneantes, antissépticos, procedimento.

ABSTRACT

This study assessed the quality of sanitizing and antiseptic products used in public hospitals, considering their relevant role in controlling and preventing infections. The present study derived from the São Paulo City Monitoring Program analyzed 54 products, being 47 contained in the original sealed flasks, and seven which were previously diluted at the hospitals. Twenty six detergent and disinfectant samples were analyzed on microbiological parameters, pH, and active agent contents; and 25 antiseptic products and three sterilizers were assessed on the active agent contents only. Five disinfecting samples in original containers did not comply with the legislation in force in relation to active agent contents, absence of antimicrobial action and/or labeling. Among the diluted disinfecting products, no antimicrobial action was found in 60% samples. Of 13 detergent products, 30.8% showed microbial contamination, and three of them were contaminated with *Pseudomonas* spp. The antiseptic and detergent products showed to be satisfactory in the other parameters. It is noteworthy to evidence that the publication on data derived from the sanitary products monitoring programs is scarce in Brazil.

Keywords. quality, sanitizing agents, antiseptics, proceeding.

INTRODUÇÃO

No Brasil, a infecção relacionada à assistência à saúde (IRAS) é definida como aquela adquirida após a admissão do paciente e que se manifesta durante a internação ou após a alta, sendo que se configura em grave problema de saúde pública. O impacto causado por tais infecções tem sido uma preocupação crescente entre os profissionais de saúde, devido à lotação de pacientes nos hospitais e ao surgimento de novos micro-organismos^{1,2}. O ambiente hospitalar pode oferecer condições favoráveis para a veiculação microbiana, mesmo quando são empregados desinfetantes, antissépticos, antibióticos e quimioterápicos, oferecendo risco principalmente aos pacientes, considerando que estes podem apresentar o sistema imunológico comprometido pela própria doença³. A limpeza e a desinfecção tornaram-se fatores de grande importância no controle de infecção hospitalar, a fim de garantir a assepsia de ambientes e dos pacientes, bem como a segurança destes e das equipes de profissionais de saúde envolvidas⁴.

A desinfecção é um processo físico ou químico, que destrói a maioria dos micro-organismos patogênicos em objetos inanimados e superfícies, com exceção de esporos bacterianos⁵, os quais podem ser eliminados por agentes químicos, dependendo do tempo de exposição e da concentração.

Dentre os agentes químicos, os desinfetantes à base de compostos quaternários de amônio são tensoativos catiônicos que, além de bons agentes de limpeza, são recomendados para desinfecção de superfícies como pisos, paredes e mobiliários em ambientes relacionados à assistência à saúde, porém são inativados por material orgânico. Esses compostos possuem quatro radicais alquila ou arila e um quinto substituinte, usualmente um haleto (cloreto ou brometo). Como exemplo, pode-se citar o cloreto de benzalcônio (cloreto de alquil dimetil benzil amônio). A ação antimicrobiana varia de acordo com a composição das cadeias alquila ou arila e é atribuída à inativação de enzimas produtoras de energia, desnaturando proteínas essenciais das células e rompendo a membrana celular⁶.

Outro importante agente químico utilizado para desinfecção de artigos e superfícies é o hipoclorito de sódio. Apesar do baixo custo, apresenta a desvantagem de ser muito instável, aspecto considerado crítico para assegurar a eficácia na desinfecção. Portanto, o controle da qualidade de tais produtos é fundamental para garantir

o teor de cloro ativo e a eficácia antimicrobiana, sendo que águas sanitárias e alvejantes à base de compostos liberadores de cloro são regulamentadas pela Resolução RDC nº 55/2009⁷, enquanto saneantes com ação antimicrobiana são regulamentados pelas Resoluções RDC nº 14/2007⁸ e RDC nº 35/2010⁹.

Entre os esterilizantes químicos utilizados em ambientes hospitalares, pode ser citado o ácido peracético, utilizado para esterilização de materiais termosensíveis como, por exemplo, os cateteres. É reconhecido como esporicida em baixas concentrações e tem como principal vantagem o fato de seus produtos de decomposição serem ácido acético, água, oxigênio e peróxido de hidrogênio. Em altas concentrações, o ácido peracético é volátil, tem odor pungente e riscos de explosão e incêndio².

Em relação aos antissépticos, podemos dizer que são formulações com função de eliminar ou inibir o crescimento de micro-organismos quando aplicados sobre a pele ou mucosas. Esses produtos podem ser classificados como agentes bactericidas, quando apresentam a capacidade de destruir bactérias nas formas vegetativas, ou como agentes bacteriostáticos, quando somente inibem o crescimento microbiano. Os antissépticos também apresentam uma atividade residual, ou seja, atividade química persistente sobre a pele⁶. O iodopovidona é um antisséptico de uso tópico à base de complexo povidona-iodo em solução aquosa, que se apresenta na concentração de 7,5% a 10%, sendo muito utilizado em curativos, queimaduras, traumatismo, ferimentos superficiais da pele e na antisepsia complementar do campo operatório, embora seja contraindicado em pessoas sensíveis, neonatais e gestantes devido à possibilidade de intoxicação pela presença do iodo. O iodo livre, responsável pela ação antimicrobiana decorrente da penetração na parede celular, oxidação e substituição do conteúdo microbiano, é liberado gradualmente em baixas concentrações, o que reduz sua toxicidade^{10,11}. O peróxido de hidrogênio é outro um agente químico utilizado para assepsia, sendo que na diluição a 10% é altamente oxidante, ativo, mesmo em presença de matéria orgânica, e que age produzindo radical hidroxila livre, que ataca a membrana lipídica, o DNA e outros componentes essenciais à célula^{2,4}.

A limpeza deve preceder os procedimentos de desinfecção ou esterilização, pois reduz a carga microbiana através da remoção de sujidades e matérias orgânicas presentes nos materiais. Estudos têm demonstrado que

a limpeza manual ou mecânica, com água e detergente ou produto enzimático, reduz aproximadamente 10^5 UFC da carga microbiana². Os produtos para fins de limpeza em geral devem conter um agente tensoativo capaz de reduzir a tensão superficial ao estar dissolvido em água, sendo os mais utilizados os detergentes à base de tensoativo aniônico e os limpadores à base de tensoativo aniônico de um modo geral.

Considerando os produtos utilizados em hospitais da rede pública do Município de São Paulo, foi estabelecido o Programa de Monitoramento da Qualidade de Produtos Saneantes Domissanitários e de Antissepsia, entre o Instituto Adolfo Lutz (IAL) e a Coordenação de Vigilância em Saúde do Município de São Paulo (COVISA), em 2010, com os objetivos de monitorar a qualidade de saneantes e antissépticos utilizados em hospitais da rede pública do Município de São Paulo, avaliar a pós-comercialização desses produtos para detecção de problemas relacionados à saúde pública e dar subsídios para avaliar a adequação dos procedimentos utilizados nesses estabelecimentos.

MATERIAIS E MÉTODOS

O estudo foi realizado em 54 amostras, das quais:

- Treze detergentes, sendo nove detergentes de uso geral à base de tensoativo aniônico e quatro detergentes multiuso à base de tensoativo não iônico e álcool isopropílico;
- Vinte e cinco antissépticos, sendo três à base de peróxido de hidrogênio, nove tinturas de iodo e treze à base de iodopovidona;
- Três esterilizantes químicos à base de ácido peracético; e
- Treze desinfetantes, sendo oito desinfetantes à base de quaternário de amônio – dos quais quatro eram concentrados e quatro foram previamente diluídos nos hospitais – e cinco desinfetantes à base de hipoclorito de sódio – dos quais, três eram produtos prontos para uso, um era concentrado e um foi previamente diluído nos hospitais. Considerando a categoria, oito eram desinfetantes de uso geral e cinco eram desinfetantes hospitalares para superfícies fixas.

Todas as amostras foram coletadas entre março e dezembro de 2010, sendo que aquelas prontas para

uso ou concentradas foram coletadas na modalidade de análise fiscal, e as amostras diluídas no estabelecimento hospitalar, para análise de orientação.

A determinação de pH foi obtida por leitura direta em potenciômetro digital¹². A determinação dos tensoativos aniônicos e catiônicos foi realizada por titulometria de neutralização com o indicador de brometo dimídium e extração em clorofórmio, utilizando como titulante a Hyamina e o lauril sulfato de sódio, respectivamente¹³. O teor de cloro ativo foi determinado por iodometria, titulando o iodo livre com tiosulfato de sódio¹⁴. O teor de ácido peracético foi determinado por permanganometria e iodometria, sendo a amostra previamente diluída em meio ácido. O teor de peróxido de hidrogênio em amostras de água oxigenada foi determinado por titulação com solução de permanganato de potássio padronizada e o teor de iodo livre, em amostras de tinturas de iodo e iodopovidona foi determinado com solução padronizada de tiosulfato de sódio¹².

As análises microbiológicas realizadas nos detergentes de uso geral e multiuso compreenderam: contagem de bactérias aeróbias mesófilas e contagem de bolores e leveduras, ambos pela técnica de semeadura em profundidade; determinação do número mais provável de coliformes totais e fecais, pela técnica de tubos múltiplos; e identificação de micro-organismos contaminantes, pela técnica de presença-ausência¹⁴.

Os produtos que declaravam em seu rótulo possuir atividade antimicrobiana foram avaliados pela metodologia da diluição de uso, que empregou 60 cilindros carreadores na execução dos ensaios. Foi considerado satisfatório o desinfetante capaz de eliminar os micro-organismos em 59 dos 60 cilindros carreadores utilizados, o que confere um nível de confiança de 95%¹⁵. Embora a Resolução RDC nº 14/2007⁸ preconize que desinfetantes de uso geral sejam avaliados frente a *Staphylococcus aureus*, *Salmonella Choleraesuis*, neste estudo, a eficácia antimicrobiana foi avaliada frente a *Staphylococcus aureus*, *Salmonella Choleraesuis* e *Pseudomonas aeruginosa*, considerando serem produtos utilizados em hospitais. Os produtos com componente ativo à base de ácido peracético não foram avaliados quanto à atividade antimicrobiana.

A análise de rotulagem foi realizada para os produtos: ácido peracético, desinfetantes, detergentes multiuso e antissépticos, de acordo com o Decreto nº 79.094/1977¹⁶, com a Resolução RDC nº 14/2007⁸, Resolução RDC nº 40/2008¹⁷, Resolução RDC nº

55/2009⁷, Resolução RDC nº 59/2010⁵ e Instrução Normativa nº 03/2009¹¹. Os dizeres de rotulagem foram comparados àqueles aprovados no ato de notificação ou registro na ANVISA/MS.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

As três amostras de esterilizantes a base de ácido peracético apresentaram resultados satisfatórios para os ensaios de determinação do composto ativo e análise de rotulagem.

As nove amostras de detergente de uso geral apresentaram resultados satisfatórios tanto na determinação do composto ativo como na análise de rotulagem. As quatro amostras de detergentes multiuso também apresentaram resultados satisfatórios na análise de rotulagem. Apesar de não haver legislação que defina parâmetros microbiológicos para este tipo de produto, das treze amostras de detergentes avaliadas, 30,8% apresentaram evidências de contaminação microbiana, provavelmente favorecida pelo pH próximo da faixa de neutralidade, entre 7,4 e 8,0. Nestas, foi detectada a presença de micro-organismos aeróbios, com cargas que variaram entre $7,1 \times 10^2$ e $2,8 \times 10^4$ UFC/mL para bactérias aeróbias e até $1,1 \times 10^4$ UFC/mL para fungos. Em três dessas amostras foi verificada também a presença de *Pseudomonas* spp. Em estudo anterior, Bugno et al.¹⁸ verificaram que 42% das amostras de saneantes avaliadas apresentaram contaminantes microbianos, sendo obtida carga média de $8,1 \times 10^4$ UFC/mL para bactérias; $7,0 \times 10^2$ UFC/mL para fungos; $5,1 \times 10^4$ NMP/mL para coliformes totais e $2,3 \times 10^3$ NMP/mL para coliformes fecais, além de terem sido detectadas *Pseudomonas* spp, *Staphylococcus* spp, *Klebsiella* spp e *Escherichia coli*, entre outras. A presença de micro-organismos constitui importante fator de risco à saúde, especialmente no ambiente hospitalar. Os resultados sugerem a necessidade de um programa de controle da contaminação nas várias etapas de produção e distribuição de produtos, como parte das Boas Práticas de Fabricação e Controle (BPF e C), com a finalidade de assegurar a qualidade e a segurança dos saneantes que estão sendo ofertados.

A Tabela 1 apresenta os resultados obtidos para as amostras de desinfetantes, das quais quatro amostras já se apresentavam prontas para uso (A), quatro amostras eram constituídas de produtos concentrados e que foram diluídas no laboratório, na concentração de uso recomendada pelo fabricante (B), e outras cinco amostras previamente diluídas nos hospitais (C) a partir do produto concentrado no momento de uso. Se considerado o total de amostras avaliadas, 61,5% apresentaram eficácia antimicrobiana. Entretanto, se consideradas somente as preparações diluídas no estabelecimento de saúde, 60% delas não evidenciaram atividade antimicrobiana satisfatória, ao passo que, quando foram diluídas no laboratório, conforme recomendação no rótulo do produto, apenas 25% delas não apresentaram atividade antimicrobiana adequada. Esses resultados indicam a importância do processo de preparo, que envolve manipulação e diluição da preparação original concentrada dos produtos a serem usados nos hospitais. Em geral, a preparação dessas soluções de uso é realizada por funcionários de empresas prestadoras de serviços de limpeza no hospital e por isso é fundamental capacitá-los adequada e constantemente, para exercerem essa atividade.

Com relação aos demais parâmetros, três amostras de desinfetante à base de quaternário de amônio apresentaram-se insatisfatórias: uma quanto ao teor de ativo, outra por apresentar valor de pH fora da especificação do fabricante e a terceira por apresentar número de registro no Ministério da Saúde no rótulo divergente do documento de notificação enviado pela ANVISA e página eletrônica¹⁹, porém essa situação foi regularizada após as ações de vigilância sanitária decorrentes desta análise.

Dados anteriores – provenientes de solicitações de análises encaminhadas pela Vigilância Sanitária e referentes a preparações de soluções de iodo em que havia suspeitas de desvio da qualidade ou aplicação inadequada dos produtos, por ocasionarem queimaduras na superfície da pele quando aplicado em procedimentos cirúrgicos – ocasionaram a realização do monitoramento desses produtos. Porém, todas as amostras analisadas

Tabela 1. Amostras insatisfatórias de desinfetantes quanto aos parâmetros avaliados

Desinfetante	Componente ativo		Nº de amostras insatisfatórias		
	Quaternário de amônio	Hipoclorito	Microbiologia	Química	Rotulagem
(A) Pronto uso	01	03	01	03 (quaternário)	-
(B) Diluído no laboratório	03	01	01 (quaternário)	-	01 (quaternário)
(C) Diluído no hospital	04	01	03 (quaternário)	-	-

quanto aos ensaios de teor, pH e rotulagem atenderam às especificações farmacopeicas, apresentando resultados satisfatórios. Portanto, as queixas decorrentes poderiam ser devido à hipersensibilidade do paciente ao produto, ou talvez devido a aplicações excessivas, ocasionando contato prolongado na pele. As amostras de água oxigenada analisadas, da mesma forma, apresentaram resultados satisfatórios, demonstrando conformidade com os parâmetros farmacopeicos.

Em atendimento aos parâmetros estabelecidos pela legislação sanitária pertinente a esses produtos, após receberem os laudos das análises fiscais com resultados insatisfatórios, os técnicos da COVISA efetuaram interdição cautelar dos lotes por meio de publicação em Diário Oficial da Cidade de São Paulo, sendo que a rede hospitalar municipal foi orientada a manter os lotes segregados, caso ainda os tivessem em estoque, enquanto o fabricante recebeu orientação quanto aos procedimentos e prazos para solicitação de análise de contraprova. O Centro de Vigilância Sanitária do Estado de São Paulo (CVS), a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) e as unidades hospitalares receberam os laudos de análises de contraprova efetuadas e, sendo confirmado o resultado insatisfatório, foi realizada a interdição definitiva do lote¹⁹⁻²⁰.

Com relação às análises de orientação em amostras diluídas no estabelecimento hospitalar, os resultados obtidos permitiram à autoridade sanitária e aos hospitais avaliarem a adequação dos procedimentos utilizados na diluição dos produtos, para evitarem comprometimento da eficácia da desinfecção.

CONCLUSÃO

O Programa de Monitoramento da Qualidade de Produtos Saneantes Domissanitários e de Antissepsia mostrou-se importante instrumento de intervenção proativa da autoridade sanitária ao verificar a qualidade de produtos pós-comercialização e contribuir para implementação de rotinas adequadas de limpeza e desinfecção em ambientes hospitalares.

A presença de contaminação microbiana evidenciou deficiências no atendimento às BPF e C, o que deve ser alvo de intervenções futuras das autoridades sanitárias, a fim de melhorar o perfil de qualidade de produtos saneantes.

Ressalta-se, ainda, que publicações de dados de programas de monitoramento de produtos submetidos

ao regime de vigilância sanitária são escassas no nosso país.

REFERÊNCIAS

1. Padoveze MC, Assis DB, Freire MP, Madalosso G, Ferreira SA. Surveillance programme for healthcare associated infections in the State of São Paulo, Brazil. Implementation and the first three years' results. *J Hosp Infect*. 2010;76(4):311-5.
2. Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA. Curso Básico de Controle de Infecção Hospitalar: Caderno C – Métodos de Proteção anti-infecciosa [acesso 2011 ago 01]. Disponível em: [http://www.cvs.saude.sp.gov.br/pdf/CIHCadernoC.pdf].
3. Andrade D, Angerami ELS. Reflexões acerca das infecções hospitalares às portas do terceiro milênio. *Medicina*. 1999;32:492-7.
4. Kalil EM, Costa AJE. Desinfecção e esterilização. *Acta Ortop Bras*. 1994;2(4):1-4.
5. Brasil. Ministério da Saúde. Resolução RDC nº 59, de 17 de dezembro de 2010. Dispõe sobre os procedimentos e requisitos técnicos para a notificação e o registro de produtos saneantes. Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil, Brasília (DF); 22 dez 2010; Seção 1:80-2.
6. Merianos JJ. Quaternary Ammonium Antimicrobial Compounds. *In: Block SS. Disinfection, Sterilization, and Preservation*. Pennsylvania: Lea & Febiger; 1991. p.225-55.
7. Brasil. Ministério da Saúde. Resolução RDC nº 55, de 10 de novembro de 2009. Dispõe sobre regulamento técnico para produtos saneantes categorizados como água sanitária e alvejante à base de hipoclorito de sódio ou hipoclorito de cálcio. Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil, Brasília (DF); 13 nov 2009; Seção 1:42.
8. Brasil. Ministério da Saúde. Resolução RDC nº 14, de 28 de fevereiro de 2007. Aprova o regulamento técnico para produtos saneantes com ação antimicrobiana harmonizado no âmbito do Mercosul através da Resolução GMC nº 50/06. Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil, Brasília (DF); 05 mar 2007; Seção 1(Supl):2-4.
9. Brasil. Ministério da Saúde. Resolução RDC nº 35, de 16 de agosto de 2010. Dispõe sobre o Regulamento Técnico para produtos com ação antimicrobiana utilizado sem artigos críticos e semicríticos. Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil, Brasília (DF); 18 ago 2010; Seção 1:44-6.
10. Center for Disease Control and Prevention – CDC. Guideline for hand hygiene in health-care settings. *MMWR*. 2002; 51(RR-16):1-45.
11. Brasil. Ministério da Saúde. Instrução Normativa nº 03, de 28 de abril de 2009. Dispõe sobre a atualização do Anexo I da Resolução – RDC nº 199 de 26 de outubro de 2006, e dá outras providências. Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil, Brasília (DF); 29 abr 2009; Seção 1:53-60.
12. United States Pharmacopeia – USP. USP 32. 32. ed. Rockville: United States Pharmacopeias Convention; 2009.
13. Longman GF. *The Analysis of detergents and detergents products*. London: John Wiley & Sons; 1977.
14. Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA. *Farmacopeia Brasileira*. 5. ed. Brasília (DF): Anvisa; 2010. Disponível em: [http://www.anvisa.gov.br/hotsite/cd_farmacopeia/index.htm].

15. Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde – INCQS. 65.3210.007 – Método da diluição de uso. [acesso 2011 Nov 01]. Disponível em: [<http://eee.ebah.com.br/content/ABAAABDJYAD/incqs-65-3210-007-metodo-diluicao-uso>].
16. Brasil. Ministério da Saúde. Decreto nº 79.094, 05 de janeiro de 1977. Regulamenta Lei nº 6360 de 23 de setembro de 1976, que submetem a Sistema de Vigilância Sanitária os produtos de medicamentos, insumos farmacêuticos, drogas, correlatos, cosméticos, produtos de higiene, saneantes e outros. Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil, Brasília (DF); 7 jan 1977; Seção 1(Supl):11.
17. Brasil. Ministério da Saúde. Resolução RDC nº 40, de 5 de junho de 2008. Aprova o regulamento técnico para produtos de limpeza e afins harmonizados no âmbito do Mercosul através da Resolução GMC nº 47/07. Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil, Brasília (DF); 06 jun 2008; Seção 1:57-8.
18. Bugno A, Buzzo AA, Pereira TC, Santa Bárbara MC. Contaminantes microbiológicos em detergentes e seus congêneres. *Rev Inst Adolfo Lutz*. 2003;62(1):27-30.
19. Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA. Pesquisa da Notificação de Produtos Saneantes. [acesso 2011 Nov 1]. Disponível em: [<http://www.7.anvisa.gov.br/datavisa/Notificado/Saneantes/NotificadoSaneante.asp>].
20. Brasil. Lei nº 6.437, 20 de agosto de 1977. Configura infrações à legislação sanitária federal, estabelece as sanções respectivas, e dá outras providências. Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil, Brasília (DF); 24 ago 1977; Seção 1.