

Protocolo de Dispensa Exclusiva em Farmácia (EF)

O presente protocolo permite auxiliar o farmacêutico a dispensar o medicamento após análise, evitar a dispensa inapropriada caso não sejam cumpridas as condições estabelecidas e detetar situações que devem ser referenciadas para a consulta médica.

DCI / Dosagem	Cloridrato de difenidramina (50 mg)
Classe farmacológica	10.1.1 - Medicação antialérgica. Anti-histamínicos H1 sedativos
Condição Dispensa EF	Ajuda sintomática para o alívio temporário do distúrbio do sono.
Via de administração	Administração oral
Versão/data de aprovação	Versão 1 aprovada a 30/10/2018

FATORES A TER EM CONSIDERAÇÃO:

- 1- Idade
- 2- Hipersensibilidade à substância ativa ou aos excipientes
- 3- Gravidez e amamentação
- 4- Medicação concomitante
- 5- Comorbilidades
- 6- Eventual medicação tomada para os sintomas apresentados (qual e quando)

CARACTERIZAÇÃO DA SITUAÇÃO (ou confirmação de diagnóstico indicado pelo utente)

- 8- Sintomatologia (duração/intensidade)
- 9- Causa(s) do distúrbio

CONDIÇÕES Dispensa EF

- Ajuda sintomática para o alívio temporário do distúrbio do sono
- Idade igual ou superior a 18 anos

CRITÉRIOS PARA REFERENCIAÇÃO PARA A CONSULTA MÉDICA:

- Idade inferior a 18 anos
- Incerteza do diagnóstico
- Hipersensibilidade à substância ativa ou aos excipientes;
- Qualquer das patologias ou situações, mencionadas no anexo
- Indivíduos a tomar os medicamentos mencionados no anexo
- Caso o distúrbio do sono persista durante mais de 7 dias
- Se a causa do distúrbio do sono requer encaminhamento para o médico (ver anexo)

SE CUMPRE CUMULATIVAMENTE CONDIÇÕES DISPENSA "EF" DISPENSAR O MEDICAMENTO E PRESTAR INFORMAÇÃO / RECOMENDAÇÕES DE UTILIZAÇÃO:

Dose Máxima Diária: 1 comprimido em 24 horas
Duração máxima tratamento: 7 dias
Posologia: 1 comprimido 20 minutos antes de ir dormir
Recomendações: (ver anexo)

CUMPRE QUALQUER UM DOS CRITÉRIOS

REFERENCIAÇÃO PARA A CONSULTA MÉDICA

Protocolo de Dispensa Exclusiva em Farmácia – Anexo cloridrato de difenidramina	
DCI	Cloridrato de difenidramina (50 mg)
Classe farmacológica	10.1.1 Anti-histamínicos H1 sedativos
Condição Dispensa EF	Ajuda sintomática para o alívio temporário do distúrbio do sono.
Via de administração	Administração oral
Informação adicional à dispensa	<p>A difenidramina é um anti-histamínico com efeitos anticolinérgicos e efeitos marcadamente sedativos. Atua através da inibição dos recetores H1. A difenidramina é eficaz na redução do início do sono (isto é, tempo necessário para adormecer) e aumento da profundidade e quantidade do sono.</p> <p>O próprio utente terá que identificar junto do farmacêutico que apresenta dificuldades temporárias em adormecer.</p> <p>Cabe ao farmacêutico, mediante a descrição dos sintomas por parte do utente, analisar se a situação se enquadra em alguma das situações abaixo descritas. Caso existam dúvidas, o farmacêutico deverá proceder à referenciação para consulta médica.</p> <p>Os distúrbios do sono podem ter várias causas e manifestações, não sendo adequada a utilização da difenidramina em todos os distúrbios de sono.</p> <p>Cabe ao farmacêutico identificar qual a o tipo de distúrbio do sono, a sua causa e duração, de forma a dispensar o medicamento e prestar as recomendações nas situações identificadas para tal, ou reencaminhar para o médico nas restantes situações.</p> <p>A difenidramina é indicada para aliviar dificuldades temporárias do sono com duração de uma a várias noites (até 7 noites), que podem ser causadas por vários problemas, tais como stress, jet lag ou problemas pessoais, por exemplo, luto.</p> <p>Os restantes casos deverão ser encaminhados para o médico.</p> <p>Informação detalhada sobre os vários distúrbios do sono, segundo a Classificação Internacional das Perturbações do Sono (ICSD – International Classification of Sleep Disorders -Third Edition, 2014) identificam-se os seguintes grupos nosológicos (ver descrição detalhada abaixo):</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Parasónias 2) Distúrbios respiratórios relacionados com sono 3) Distúrbios centrais de hipersonolência 4) Distúrbios do movimento relacionados com sono 5) Insónia 6) Distúrbios do sono-vigília do ritmo circadiano 7) Outros distúrbios do sono <p>1) Parasónias: São fenómenos episódicos que perturbam e ocorrem durante o sono. Esses distúrbios do sono não são resultado do funcionamento anormal dos processos responsáveis pelos estados de sono e vigília per si, mas são fenómenos indesejáveis que ocorrem predominantemente durante o sono. As parasónias consistem em movimentos anormais relacionados com o sono, comportamentos, emoções, percepções, sonhos e funcionamento do sistema nervoso autónomo. São distúrbios de excitação, excitação parcial e transição do estágio do sono.</p> <p>2) Distúrbios respiratórios relacionados com sono: Este grupo inclui vários distúrbios caracterizados por uma respiração desordenada durante o sono, tais como apneia obstrutiva do sono, distúrbios centrais da apneia do sono, distúrbios de hipoventilação relacionados com o sono.</p> <p>3) Distúrbios centrais de hipersonolência: Caracterizam-se pela apresentação de sonolência diurna, ou seja, a incapacidade de</p>

ficar acordado e em alerta nos principais episódios de vigília durante o dia, resultando em períodos de sono incoercíveis ou ataques involuntários de sonolência ou sono. É importante perceber ser a sonolência durante o dia não é causada por distúrbios do ritmo circadiano noturno. Pelo que caso estes distúrbios estejam presentes, é necessário serem tratados adequadamente antes de ser efetuado um diagnóstico como "Distúrbios centrais de hipersonolência".

O termo "hipersonolência" refere-se ao sintoma de sonolência excessiva, enquanto que a hipersonia indica distúrbios, como hipersonia idiopática.

4) **Distúrbios do movimento relacionados com sono:**

A característica básica destes distúrbios são os movimentos relativamente simples, muitas vezes estereotipados e repetitivos que ocorrem no início ou durante o sono. São incluídos nestes distúrbios, por exemplo câibras nas pernas relacionadas com o sono, síndrome das pernas inquietas, bruxismo relacionado com o sono, mioclonia benigna da criança.

5) **Insónias:**

Caracteriza-se pela impossibilidade ou dificuldade em conciliar o sono, sono curto, ou sono interrompido e intermitente.

A insónia define-se normalmente pelas seguintes características: padrão do sono alterado, com dificuldade em adormecer, duração do sono insuficiente, com um despertar matinal demasiado cedo, despertares frequentes ou prolongados e por variabilidade do padrão de noite para noite.

A qualidade do sono, caracterizada pela ocorrência de ansiedade ou agitação antes ou durante o sono, sensação de cansaço ao acordar e experiências de sono desagradáveis, nomeadamente pesadelos; as sequelas diurnas, caracterizadas por sonolência, fadiga, dificuldade de concentração, Este é um grupo muito heterogéneo de doenças do sono.

A Insónia pode ser:

a) Distúrbio de insónia crónica: distúrbio do sono e sintomas diurnos associados com uma duração superior a 3 meses.

b) Distúrbio de insónia de curta duração: distúrbio do sono e sintomas diurnos associados com uma duração inferior a 3 meses. A insónia que ocorre esporadicamente, na sequência de fatores diurnos de stress pode ser classificada como distúrbio de insónia de curta duração

c) Outros distúrbios de insónia: devem incluir utentes que apresentam as características da insónia (dificuldade de ter um sono persistente, oportunidade de sono adequada e disfunção diurna associada), mas não satisfazem plenamente os critérios para o distúrbio de insónia crónica ou de curta duração. Neste grupo podemos encontrar as seguintes situações:

Tempo excessivo na cama (*Excessive time in bed*): é caracterizado por utentes que apresentam uma das características de insónia isoladamente, apresentam dificuldades em adormecer ou despertares prolongados durante a noite, sem queixas de insónia e sem consequências da mesma durante o dia.

Utente com poucas necessidades de sono (*short sleeper*): são utentes que dormem, em média, menos de 6 h por noite e não apresentam queixas relativamente ao sono/ vigília. Deve ser eliminada a possibilidade de existir uma disfunção diurna, para que estes utentes sejam considerados "*short sleeper*"

A insónia pode ser causada por fatores externos que provocam uma desadequação em relação aos requisitos do sono. Pode ser causada por uma higiene do sono inadequada, insónia de altitude, alteração do sono relacionada com fator ambiental (quarto muito aquecido, barulho, exercício, comida), alteração do sono associada ao uso de hipnóticos, álcool e estimulantes, síndrome da bulimia noturna, ou

medicamentos.

Os seguintes medicamentos podem provocar distúrbio do sono:

- Antidepressivos (inibidores selectivos da recaptação da serotonina, imipramina, bupropiom)
- Anti-hipertensivos (clonidina, bloqueadores adrenérgicos β , propanolol, atenolol, pindolol, metildopa, reserpina, diuréticos)
- Antiepiléticos (fenitoína)
- Anticolinérgicos (brometo de ipratrópio)
- Estimulantes do Sistema Nervoso Central (metilfenidato)
- Hormonas (contracetivos orais, tiroideias, cortisona, progesterona)
- Aminas simpaticomiméticas (broncodilatadores, por exemplo teofilina, derivados das xantinas por exemplo nicotina, descongestionantes nasais por exemplo pseudoefedrina)
- Antiarrítmicos (quinidina)
- Antineoplásicos (interferão alfa)
- Medroxiprogesterona
- Anti-inflamatórios esteroides
- Antiparkinsonianos (levodopa)
- Nicotina
- Laxantes estimulantes
- Benzodiazepinas

6) Distúrbios do sono-vigília do ritmo circadiano:

Este tipo de distúrbio é causado por alterações do sistema de manutenção do tempo circadiano, existindo desfasamento entre o ritmo circadiano endógeno e o ambiente externo.

Ou seja, estes distúrbios surgem quando o ritmo do indivíduo está desfasado do ritmo da vida laboral ou social, o doente não consegue dormir quando pode e ocorrem múltiplos episódios de sonolência ou mesmo adormecimento em alturas "inadequadas". Estas alterações podem ser:

Distúrbio do sono de ritmo circadiano, do tipo jet lag (Distúrbio de jet lag): é causado por viagens rápidas por mais que 2 fusos horários. A viagem em direção ao leste (avançando o ciclo de sono) causa sintomas mais graves que a viagem para oeste (retardando o sono).

Distúrbio do sono de ritmo circadiano, do tipo turno de trabalho (Distúrbio de turno de trabalho): neste caso a gravidade dos sintomas é proporcional à frequência das mudanças de turno, magnitude de cada mudança, número de noites consecutivas trabalhadas, duração dos turnos, frequência das mudanças no sentido anti-horário (avanço do sono).

Distúrbio do atraso das fases do sono-vigília: os utentes dormem e acordam tarde regularmente (p. ex., adormecem às 3 da madrugada e acordam às 10 da manhã). Esse padrão é mais comum durante a adolescência. Podem ser distinguidos das pessoas que ficam acordadas até tarde, pois não conseguem dormir mais cedo, mesmo que queiram.

Distúrbio do avanço das fases do sono-vigília: este síndrome (dormir cedo e levantar-se cedo) é mais comum entre os idosos e responde ao tratamento com luz brilhante ao anoitecer e com a utilização de óculos de sol pela manhã.

Distúrbio do ritmo do sono-vigília de não 24 h: muito menos comum, esta síndrome é caracterizada por um ritmo livre de sono-vigília. No ciclo de sono-vigília existe alteração da proporção do sono noturno versus sono diurno. Esta doença é mais comum entre indivíduos cegos.

Distúrbio do sono-vigília circadiana não especificado (NOS): neste tipo de distúrbio o utente apresenta alteração do ritmo circadiano, mas não se enquadra em nenhum dos distúrbios do sono-vigília do ritmo circadiano acima referidos. Muitas vezes as alterações nos padrões circadianos de sono-vigília são devidas a problemas médicos, neurológicos e psiquiátricos.

Distúrbio do ritmo irregular de sono-vigília: definido como a desorganização temporal do padrão sono-vigília, com episódios variáveis de sono e vigília durante todo o ciclo de 24 horas, pode causar insónia, excessiva sonolência, ou ambos. Este distúrbio é frequente nos idosos com doenças neurodegenerativas (Alzheimer, Parkinson, Doença de Huntington), mas também em crianças com distúrbios do neurodesenvolvimento.

7) Outros distúrbios do sono

Enquadram-se neste grupo os distúrbios do sono sem enquadramento nos grupos anteriormente descritos.

Perturbações do sono associadas a doenças somáticas e mentais:

- a) Doenças neurológicas (demências, doença de Parkinson, epilepsia, doenças degenerativas)
- b) Alterações psiquiátricas (ansiedade, depressão, psicoses);
- c) Outras doenças: doença pulmonar obstrutiva crónica, asma, bronquite, rinite, refluxo gastro esofágico, doença cardíaca, doenças reumatológicas

Outras causas de distúrbios de sono, relacionadas com comportamentos, tais como:

- Consumo de cafeína, chá preto e outros estimulantes (em geral, próximo à hora de dormir, mas também à tarde para pessoas particularmente sensíveis).
- Exercício ou atividades estimulantes (ver filmes de terror ou ação) tarde à noite.
- Estilo de vida
- Problemas pessoais, por exemplo, luto
- Stress
- Dormir durante o dia pode aumentar a dificuldade de dormir à noite

Em Portugal, de acordo com os resultados obtidos num estudo epidemiológico sobre as perturbações do sono, 28,1% da população de idade igual ou superior a 18 anos sofre de sintomas de insónia, pelo menos três noites por semana.

A difenidramina é eficaz na redução do início do sono (isto é, o tempo necessário para adormecer) e no aumento da profundidade e quantidade do sono.

Foram reportados casos de abuso e dependência com difenidramina em adolescentes ou adultos jovens para o uso recreativo e/ou em utentes com transtornos psiquiátricos e/ou história de transtornos de abuso, pelo que é fundamental o despiste destas situações pelo farmacêutico e o encaminhamento do utente para o médico, sem dispensa da difenidramina.

Recomendações relacionadas com a dispensa e toma da difenidramina:

- Não ingerir bebidas alcoólicas durante o tratamento
- Não tome comprimidos adicionais se acordar durante a noite
- Não deve conduzir ou utilizar máquinas durante pelo menos 8 horas após a toma do comprimido
- Evitar o uso simultâneo de outros medicamentos contendo anti-histamínicos (tópicos e orais)
- Não utilizar se estiver a tomar inibidores da monoaminoxidase ou se tiver tomado nas 2 últimas semanas.
- Caso os sintomas persistam após 7 dias, o doente deve recorrer ao seu médico.
- Não tome comprimidos adicionais se acordar durante a noite

	<p><u>Recomendações não farmacológicas</u></p> <p>O sono é um dos elementos-chave para uma boa saúde física e mental. Enquanto dormimos, os nossos cérebros processam e reorganizam as memórias. A falta de sono traz consequências conhecidas no dia seguinte, mas uma insuficiência frequente de sono pode aumentar o risco de condições médicas graves.</p> <p>O sono é um processo altamente ativo durante o qual os eventos do dia são processados e a energia é restaurada. A quantidade de sono exigida varia de pessoa para pessoa. Uma quantidade “normal” de sono para um adulto saudável é considerada em torno de 7 a 9 horas por noite. No entanto, as pessoas não devem ficar obcecadas em dormir oito horas, mas sim em encontrar a quantidade de sono necessária para si, a quantidade de sono que permite sentir-se desperto no dia seguinte.</p> <p>São importantes as medidas adequadas de higiene de sono (Higiene do sono), que permitem uma melhoria da rotina do sono, tais como:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Utilização de terapias de relaxamento - Evitar sestas superiores a 45 minutos durante o dia - Evitar o consumo de álcool (sobretudo nas 4 horas antes de deitar), cafeína e tabaco - Evitar refeições pesadas, picantes e excesso de açúcar nas 4 horas antes de deitar - Manter o quarto com temperatura adequada, sem ruído e sem luminosidade - Criar uma rotina, deitando-se e acordando às mesmas horas todos os dias, incluindo os fins-de-semana - Poderá ser útil a criação e manutenção de um diário do sono - Evitar a utilização do telemóvel, computador ou tablet nas horas antes de deitar - Evitar ver televisão no quarto - Praticar exercício físico regular (mas deve ser evitado exercício intenso no final do dia) - Ter um ambiente do quarto de dormir adequado: manter o quarto com temperatura adequada, sem ruído e sem luminosidade <ul style="list-style-type: none"> - Adotar hábitos que facilitem o sono, como ler um livro, ouvir música ou tomar um banho quente. - Os utentes que sofrem de insónia devem obedecer a um horário regular de despertar e evitar dormir durante o dia, independentemente da quantidade de sono noturno <p>Recomendações não farmacológicas para o Distúrbio do sono de ritmo circadiano, do tipo jet lag (distúrbio de jet lag):</p> <ul style="list-style-type: none"> - Antes de viajar deve alterar gradualmente seu horário de sono-vigília de acordo com aquele aproximado do local de destino - Depois de chegar no novo local, maximizar a exposição à luz do dia (em particular pela manhã), bem como exposição à escuridão antes da hora de dormir. <p>Recomendações não farmacológicas para o Distúrbio do sono de ritmo circadiano, do tipo turno de trabalho (Distúrbio de turno de trabalho):</p> <ul style="list-style-type: none"> - Turnos fixos de trabalho (i. e., durante a tarde ou durante a noite) são preferíveis; turnos alternados devem ocorrer a favor do relógio (i. e., do dia para a tarde para a noite). - Os trabalhadores em turnos devem maximizar sua exposição à luz brilhante (luz do dia ou, para trabalhadores noturnos, luz artificial) enquanto estão despertos e assegurar que, quando possível, o quarto esteja escuro e silencioso durante o sono. - Usar óculos escuros durante o trajeto até a casa como uma antecipação do sono também é útil. - Pode ajudar a utilização de venda para os olhos quando for dormir
<p>Patologias ou situações em que é contraindicada ou não recomendada a dispensa</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Gravidez e amamentação - Indivíduos com idade inferior a 18 anos - Hipersensibilidade à substância ativa ou aos excipientes - Indivíduos com úlcera péptica estenosante - Indivíduos com obstrução piloroduodenal - Indivíduos com feocromocitoma - Indivíduos com prolongamento do intervalo QT adquirido ou congénito

	<p>ex: doença cardiovascular, desequilíbrio eletrolítico, bradicardia, etc.)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Indivíduos com fatores de risco conhecidos para o prolongamento do intervalo QT - Indivíduos com insuficiência hepática moderada a grave - Indivíduos com insuficiência renal moderada a grave - Indivíduos com problemas de alcoolismo - Indivíduos com transtornos psiquiátricos e/ou história de transtorno de abuso - Indivíduos com asma, bronquite ou doença pulmonar obstrutiva crônica - Indivíduos com glaucoma - Indivíduos com hiperplasia da próstata ou retenção urinária - Indivíduos com miastenia grave, epilepsia ou convulsões - Idosos (especialmente idosos com perturbações psiquiátricas ou doenças neuro degenerativas) - Toma de outros medicamentos contendo anti-histamínicos
<p>Interações medicamentosas</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Medicamentos para a depressão como por exemplo os antidepressivos tricíclicos ou inibidores da monoaminoxidase (IMAOs), em doentes que atualmente estejam medicados com estes medicamentos, ou que tenham recebido tratamento com estes medicamentos durante as 2 últimas semanas - Medicamentos que contenham anti-histamínicos (incluindo os de utilização tópica) - Medicamentos que possam provocar alteração do ritmo cardíaco - Medicamentos que prolonguem o intervalo QT do ECG (tal como antiarrítmicos de classe Ia e III) - Outros depressores do SNC (por exemplo, tranquilizantes, sedativos, hipnóticos) - Outros medicamentos com propriedades anticolinérgicas (por ex: Atropina) - Inibidores da CYP2D6 (por ex: metoprolol e venlafaxina)
<p>Referências</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Resumo das Características do Medicamento (RCM) do medicamento alvo do referido protocolo;- https://www.medicines.org.uk/emc/medicines/19778 - Zhang, D., et al.. Next-day residual sedative effect after night time administration of an over-the counter antihistamine sleep aid, diphenhydramine, measured by positron emission tomography. J Clin Psychopharmacol 2010; 30(6): 694-701. - Benca RM. Diagnosis and Treatment of Chronic Insomnia: A Review. Psychiatric Services, 2005; 56:332-343. - Ringdahl EN, Pereira SL, Delzell JE. Treatment of primary insomnia. J Am Board Fam Pract 2004;17(3): 212-219. - Manuila L., Manuila A., et al. Dicionário médico. 2004.3ª Edição - Manual MSD [internet]. Transtorno do sono. [acedido a 05/04/2018] Disponível em: https://www.msmanuals.com/pt-pt/casa/dist%C3%BArbi%C3%B3s-cerebrais,-da-medula-espinal-e-dos-nervos/transtornos-do-sono/ins%C3%B4nia-e-sono%C3%A2ncia-excessiva-durante-o-dia-eds - Manual MSD [internet]. Transtorno do sono do ritmo circadiano. [acedido a 05/04/2018] Disponível em: https://www.msmanuals.com/pt-pt/profissional/dist%C3%BArbi%C3%B3s-neurol%C3%B3gicos/transtornos-de-sono-e-vig%C3%ADlia/transtornos-do-sono-do-ritmo-circadiano - Manual MSD [internet]. Parassonias. [acedido a 05/04/2018] Disponível em: https://www.msmanuals.com/pt-pt/profissional/dist%C3%BArbi%C3%B3s-neurol%C3%B3gicos/transtornos-de-sono-e-vig%C3%ADlia/parassonias - Michael J. Thorpy; Classification of Sleep Disorders; [acedido a 17/04/2018] Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3480567/ - Luciano Ribeiro Pinto Jr; Os distúrbios do sono em neurologia Comportamentos anormais. [acedido a 17/04/2018] Disponível em: http://www.neom-rb.com.br/arquivos/42.pdf - Eleonora Paixão e col.; Uma observação sobre a prevalência de perturbações do sono, em Portugal Continental, Observatório Nacional de Saúde, Janeiro 2006 - Luís Filipe Cavadas e col., Abordagem Da Insónia Secundária Do Adulto Nos Cuidados de Saúde Primários, Acta Med Port 2011; 24: 135-144 - Resumo das Características do Medicamento (RCM) de medicamentos com a mesma substância ativa e indicação nas bases de dados de medicamentos de outros países (EMC – Reino Unido, CIMA – Agemed, Espanha); - DIPHENHYDRAMINE. DRUGDEX® System (electronic version). Truven Health Analytics, Greenwood Village, Colorado, USA. [acedido a 27/04/2018]; - Brayfield A. ed. Martindale The Complete Drug Reference, 39th ed. London, The Pharmaceutical Press, 2017; - Diphenhydramine. MedlinePlus. [acedido a 26/04/2018]. Disponível em: https://medlineplus.gov/druginfo/meds/a682539.html;

	<ul style="list-style-type: none">- Krinsky DL. et al. eds. Handbook of Nonprescription Drugs, 17th ed. Washington, American Pharmacists Association, 2012;- Aronson JK. ed. Meyler's Side Effects of Drugs, 15th ed. Amsterdam, Elsevier, 2006. British National Formulary N° 68. London, BMJ Group and Pharmaceutical Press, 2014;- Baxter K. ed. Stockley's Drug Interactions, 9th ed. London, The Pharmaceutical Press, 2010;- DRUGDEX® System (electronic version). Truven Health Analytics, Greenwood Village, Colorado, USA. [acedido a 24/04/2018];- Michael J. Sateia, MD, International Classification of Sleep Disorders-Third Edition, Highlights and Modifications, Chest 2014; 146 (5): 1387 – 1394;- 8 medidas para uma boa higenes do sono, Clínicas CUF. [Acedido 23-04-2018]. Disponível em ://www.saudecuf.pt/mais-saude/artigo/doencas-do-sono-acorde-para-este-problema.
--	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------