

Hipovitaminose D em pediatria: tratamento e prevenção

Hypovitaminosis D in pediatrics: treatment and prevention

Hipovitaminosis D en pediatría: tratamiento y prevención

Laís Assunção Vilefort^{1*}, Isadora Assunção Vaz Porto Campos¹, Laura Assunção Vaz Porto Campos¹, Racquel Firpe Caetano¹, João Adriel Rodrigues Gomes¹, Patrícia Pimenta Nunes¹, Lilian Cristina de Souza², Nayara Souza Borges³, Izd Sin Ril³, Noelly Silva Borburema¹.

RESUMO

Objetivo: Abordar o tratamento da hipovitaminose D e a suplementação dessa vitamina na rotina de cuidados da criança, visando seu bem-estar físico, psíquico e social. **Revisão bibliográfica:** A carência de vitamina D (VD) está associada ao surgimento de inúmeras doenças e por esse motivo se configura como um grande problema de saúde pública, constituindo um dos maiores problemas nutricionais do mundo. Foi descoberta há cerca 2.000 anos e está relacionada principalmente às doenças osteomusculares. No entanto, nos últimos anos, a deficiência dessa vitamina começou a ser associada a outros problemas que atingem os diversos sistemas do organismo humano. A melhor forma de evitar seu déficit é através da reposição vitamínica, sendo a intoxicação um evento raro. **Considerações finais:** É importante atentar-se para o fato de que a triagem para hipovitaminose D não deve ser feita de rotina, sendo solicitada apenas nos grupos de risco e a suplementação não deve ser realizada de forma indiscriminada para toda população. As evidências de que ela melhora outros desfechos de saúde em diferentes situações são insuficientes para fundamentar seu uso generalizado até o momento.

Palavras-chave: Colecalciferol, Hipovitaminose D, Pediatria, Tratamento, Suplementação.

ABSTRACT

Objective: To address the treatment of hypovitaminosis D and the supplementation of this vitamin in the child's care routine, aiming at their physical, psychological and social well-being. **Bibliographic review:** The lack of vitamin D (VD) is associated with the emergence of numerous diseases and for this reason it is a major public health problem, constituting one of the biggest nutritional problems in the world. It was discovered about 2,000 years ago and is mainly related to musculoskeletal diseases. However, in recent years, the deficiency of this vitamin began to be associated with other problems that affect the various systems of the human body. The best way to avoid its deficit is through vitamin replacement, intoxication being a rare event. **Final considerations:** It is important to pay attention to the fact that screening for hypovitaminosis D should not be performed routinely, being requested only in risk groups and supplementation should not be performed indiscriminately for the entire population. Evidence that it improves other health outcomes in different situations is insufficient to support its widespread use to date.

Key words: Cholecalciferol, Hypovitaminosis D, Pediatrics, Treatment, Supplementation.

¹ Faculdade de Minas de Belo Horizonte (FAMINAS-BH), Belo Horizonte – MG.

*E-mail: lavilefort@gmail.com

² Universidade de Guarulhos (UNG), Guarulhos – SP.

³ Universidade José do Rosário Vellano (UNIFENAS), Belo Horizonte – MG.

RESUMEN

Objetivo: Abordar el tratamiento de la hipovitaminosis D y la suplementación de esta vitamina en la rutina asistencial del niño, buscando su bienestar físico, psicológico y social. **Revisión bibliográfica:** La falta de vitamina D (VD) está asociada con la aparición de numerosas enfermedades y por ello es un gran problema de salud pública, constituyendo uno de los mayores problemas nutricionales del mundo. Fue descubierto hace unos 2.000 años y está relacionado principalmente con enfermedades musculoesqueléticas. Sin embargo, en los últimos años, la deficiencia de esta vitamina comenzó a asociarse con otros problemas que afectan a los distintos sistemas del cuerpo humano. La mejor forma de evitar su déficit es mediante el reemplazo de vitaminas, siendo la intoxicación un evento poco común. **Consideraciones finales:** Es importante prestar atención a que el cribado de hipovitaminosis D no debe realizarse de forma rutinaria, se solicita solo en grupos de riesgo y la suplementación no debe realizarse de manera indiscriminada para toda la población. La evidencia de que mejora otros resultados de salud en diferentes situaciones es insuficiente para respaldar su uso generalizado hasta la fecha.

Palabras clave: Colecalciferol, Hipovitaminosis D, Pediatría, Tratamiento, Suplementación.

INTRODUÇÃO

No século passado foi descoberta a vitamina D, a qual logo foi reconhecida como uma molécula fundamental para o tratamento e prevenção do raquitismo por desempenhar papel fundamental no desenvolvimento e na manutenção do tecido ósseo, além de manter um equilíbrio importante de cálcio e fósforo séricos. A sua principal fonte é a síntese cutânea obtida por meio da exposição solar, mas suas metas diárias também podem ser alcançadas por suplementação exógena ou através da dieta (MAIA JAV, et al., 2019).

Apesar de o Brasil ser um país tropical, com adequada exposição solar na maior parte de seu território, a hipovitaminose D é um problema comum entre lactentes, crianças e adolescentes (SOCIEDADE DE PEDIATRIA DE SÃO PAULO, 2019). A insuficiência/deficiência de vitamina D suscita preocupação para a saúde pública, uma vez que foi demonstrado que está independentemente associada a um maior risco de mortalidade por todas as causas (CACCAMO D, et al., 2018).

Os níveis séricos de 25(OH)D podem ser interpretados de forma prática da seguinte maneira: a deficiência é definida por valores plasmáticos inferiores a 20 ng/mL e a sua insuficiência está associada a níveis inferiores a 30 ng/mL. Os valores considerados ideais pela maioria das sociedades médicas estão entre 30 e 50 ng/mL, mas estes são influenciados por diversos fatores, como idade, raça, dentre outros (MATSUI MS, 2020).

O raquitismo em bebês, assim como a osteomalácia em adultos, pode ser causado por uma grave deficiência de vitamina. A osteoporose, por sua vez, assim como a maior incidência de fraturas e quedas em pacientes idosos, está associada à deficiência subclínica dessa vitamina, o que é mais prevalente. A deposição óssea de VD começa na gestação, sendo mais prevalente no terceiro trimestre. Desde o nascimento até a idade adulta, a massa óssea aumenta cerca de 40 vezes, sendo seu maior pico, cerca de 90%, alcançado no final da segunda década de vida. O período entre a infância e à adolescência é o mais crítico para a deposição mineral óssea, o que torna muitas vezes necessária a suplementação pediátrica dessa vitamina (CHANG S e LEE H, 2019).

A VD é um pró-hormônio, possuindo papel fundamental na homeostase do cálcio e vitalidade dos ossos, além de auxiliar no funcionamento dos sistemas imunológico, cardiovascular, musculoesquelético e endócrino. Estima-se que essa vitamina esteja relacionada à coordenação de mais de 1.000 genes, o que mostra que está envolvida em outros processos fisiológicos além da manutenção óssea (KAMBOJ P, et al., 2018).

Estudos recentes descreveram a ação imunomoduladora dessa vitamina e também outras ações extraesqueléticas, correlacionando a sua deficiência a uma maior propensão ao desenvolvimento de doenças

metabólicas como diabetes, hipertensão e obesidade (MAIA JAV, et al., 2019). Outras pesquisas sugerem que sua carência no organismo possa estar associada ao surgimento de asma, dermatite atópica, alergias alimentares, doença inflamatória intestinal, artrite reumatóide, esquizofrenia, depressão e diversas neoplasias (SOCIEDADE DE PEDIATRIA DE SÃO PAULO, 2019).

A prevenção da deficiência de VD está dentre as principais metas da puericultura, portanto, o presente estudo teve por objetivo abordar o tratamento da hipovitaminose D e a suplementação dessa vitamina na rotina de cuidados da criança, visando seu bem-estar físico, psíquico e social.

REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Fisiologia da vitamina D

A vitamina D é lipossolúvel e pode ser obtida através da dieta, suplementação vitamínica ou exposição ao sol, sendo esta responsável por 90% de sua produção, ocorrendo por síntese cutânea (ALMEIDA ACF, et al., 2017). A ação fotoquímica dos raios ultravioleta B (UVB) sob a pele é capaz de converter o 7-deidrocolesterol em pré-vitamina D3 e posteriormente em colecalciferol. Alguns alimentos são fontes naturais de seus precursores, podendo ser encontrados na forma de ergocalciferol (vitamina D2), derivado das plantas ou colecalciferol (vitamina D3), derivado dos animais (MIGLIACCIO S, et al., 2019).

Tanto, o colecalciferol quanto o ergocalciferol vão para o fígado através da proteína ligadora da vitamina D (DBP: vitamin D binding protein), ou transcalferrina e são hidroxilados no carbono 25 para formar calcidiol (25-OH-vitamina D2 e 25-OH-vitamina D3), gerando a forma de depósito da vitamina D. Ambas as formas são equivalentes do ponto de vista biológico (CESAREO R, et al., 2019).

Posteriormente, o calcidiol é transportado pela DBP até os rins, local onde ocorrerá nova hidroxilação pela enzima 1-alfa-hidroxilase, gerando o calcitriol (1,25-OH-vitamina D), forma metabolicamente ativa da vitamina D. Os principais locais de atuação da VD são: intestino delgado, promovendo o aumento da absorção de cálcio e fósforo; ossos, atuando na formação do osso endocondral, estimulando a multiplicação e diferenciação dos condrocitos e a mineralização da matriz óssea; e rins, ampliando a reabsorção tubular de cálcio (BOUILLON R, et al., 2018).

Diagnóstico da hipovitaminose D

Atualmente várias são as situações responsáveis por impedir a recepção de níveis adequados de luz solar: trabalhar em ambientes fechados, viver em grandes cidades e modo de se vestir. O uso de filtros solares também contribui para a menor eficiência da luz do sol como sua fonte. A baixa ingestão de alimentos ricos nessa vitamina também representa um fator de risco para desenvolvimento dessa deficiência (ALMEIDA ACF, et al., 2017).

A redução dos níveis de VD é comum nos lactentes em amamentação exclusiva, com destaque para prematuros, nos filhos de mãe que tiveram sua dosagem baixa na gravidez ou em crianças de pele negra (HAIJZADEH S, et al., 2019). Os lactentes entre 0-12 meses e os adolescentes entre 9-18 anos passam por um período de crescimento acelerado, o que os tornam predispostos a desenvolverem um quadro de hipovitaminose D (MATSUI MS, 2020).

A dosagem do metabólito 25(OH)D, que corresponde à fração de maior quantidade de VD no organismo e também a que possui a maior meia-vida, cerca de 2-3 semanas, é utilizada para diagnóstico de hipovitaminose D. Os valores de referência que definem a deficiência variam entre os diversos consensos, porém, para pacientes saudáveis, os níveis de 25(OH)D considerados normais pela Sociedade Brasileira de Patologia Clínica (SBPC) e pela Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM) devem ser superiores a 20ng/ml. Já em pacientes que possuem fatores de risco para quadros de hipovitaminose D, a exigência mais rigorosa, com valores esperados entre 30 e 60ng/ml. Os valores acima de 100ng/ml costumam ser raros, mas apresentam risco de toxicidade (SEMPOS CT, et al., 2018).

O Global Consensus Recommendations on Prevention and Management of Nutritional Rickets de 2016 considera valor igual para suficiência (superior a 20ng/ml), mas inclui uma subdivisão nos valores reduzidos

dos níveis séricos de 25(OH) D, separando-os em insuficiência (entre 12 e 20ng/ml) e deficiência (abaixo de 12 ng/ml). Além disso, é considerada toxicidade valores plasmáticos superiores a 100ng/ml (SOCIEDADE DE PEDIATRIA DE SÃO PAULO, 2019).

Existem pessoas que possuem maior chance de desenvolver hipovitaminose D e por isso fazem parte do grupo de risco. Gestantes com hipovitaminose D e prematuros possuem como principal causa a diminuição da transferência desta vitamina por via materno-fetal. Indivíduos de pele escura e com exposição solar inadequada sofrem da redução de sua síntese cutânea. A diminuição da ingestão é uma causa importante dessa deficiência em crianças em aleitamento materno exclusivo, lactentes que ingerem menos de 1litro/dia de fórmula láctea fortificada com VD e crianças com dieta pobre em vitaminas ou vegetarianas (SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA, 2016).

Crianças com síndromes de má absorção como doença celíaca, doença inflamatória intestinal, fibrose cística, síndrome do intestino curto e cirurgia bariátrica possuem redução na absorção de VD a nível intestinal. Hepatopatia e nefropatia crônicas, por sua vez, levam à redução da síntese. O sequestro dessa vitamina no tecido adiposo é a principal causa da deficiência em pacientes obesos. Existem alguns medicamentos, como por exemplo, os anticonvulsivantes e corticoesteroides que podem levar a essa carência por diminuir a absorção ou aumentar a degradação da VD (SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA, 2016).

A triagem de hipovitaminose D é recomendada pelos principais consensos apenas para pacientes dos grupos de risco e não é recomendada para população de uma forma geral (SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA, 2016). Existem algumas condições clínicas que constituem indicações para que seja realizada a dosagem de VD, são elas: fraqueza muscular, níveis de fósforo ou cálcio reduzidos, sinais e sintomas de raquitismo ou osteomalácia, fosfatase alcalina aumentada, sinais radiológicos sugestivos de osteopenia, raquitismo ou fraturas patológicas, comorbidades ou doenças ósseas e uso de medicamentos que podem modificar a forma da VD ser metabolizada (D'AMELIO P e QUACQUARELLI L, 2020).

São solicitados alguns exames quando os níveis de 25-OH-vitamina D da criança são inferiores a 20ng/mL, tendo como objetivo principal investigar raquitismo. Solicita-se cálcio, fósforo, magnésio, fosfatase alcalina, proteínas totais e frações e paratormônio (PTH) (SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA, 2016). Se houver raquitismo os exames podem mostrar hipocalcemia, hipofosfatemia, elevação da fosfatase alcalina e elevação do PTH. A criança pode variar em um quadro clínico desde assintomática até uma manifestação grave de osteomalácia ou raquitismo, a depender do grau e duração da deficiência. As manifestações mais comuns envolvem atraso do crescimento e desenvolvimento motor, irritabilidade, sudorese, alterações ósseas típicas e atraso da erupção dentária (SOCIEDADE DE PEDIATRIA DE SÃO PAULO, 2019).

Tratamento da hipovitaminose D

O tratamento está indicado para todos os pacientes com deficiência, sintomáticos ou não. Pacientes considerados insuficientes podem ser tratados caso pertençam a grupos de risco e caso não seja possível adequar dieta e atividades físicas ao ar livre. É baseado na reposição de colecalciferol, uma vez que ele é um metabólito mais ativo do que o ergocalciferol. A 1,25-OH-Vitamina D (calcitriol) é indicada apenas em casos especiais como: hipoparatiroidismo, insuficiência renal crônica, raquitismo dependente da vitamina D tipo 1 ou tipo 2, ou em síndromes de má absorção intestinal grave (CHANG S e LEE H, 2019).

São várias as recomendações para o tratamento da hipovitaminose D, que variam de acordo com as sociedades médicas. É fundamental ressaltar que a dose cumulativa é mais importante do que a frequências das doses. Segundo o Global Consensus Recommendations on Prevention and Management of Nutritional Rickets (2016) o tratamento inicial é dividido por faixa etária e possui duração de 12 semanas, seguido por uma etapa de manutenção. As doses diárias são de 2.000 UI, 3.000 a 6.000 UI e 6.000 UI para crianças menores de um ano, entre 1 e 12 anos e maiores de 12 anos, respectivamente. Já as doses de manutenção, ainda nesta ordem crescente e respectiva de idade são de, no mínimo, 400UI/dia, 600UI/dia e 600 UI/dia (SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA, 2016).

Já de acordo com o Endocrine Society Clinical Practice Guidelines (2011) o tratamento inicial para crianças menores de um ano e entre 1 e 12 anos tem duração média de 8 a 12 semanas, ambos com dose diária de

2.000 UI ou por um período de 6 a 8 semanas com dose semanal de 50.000 UI. Ele também é seguido de uma etapa de manutenção com doses de 400 a 1.000UI/dia para os pacientes menores de um ano e de 600 a 1.000UI/dia para pacientes entre 1 a 12 anos. O tratamento inicial para maiores de 12 anos, por sua vez, se estende por um período de 6 a 8 semanas com dose diária de 600 UI ou dose semanal de 50.000 UI, sendo a dose de manutenção utilizada de 1.500 a 2.000 UI/dia (SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA, 2016).

Prevenção da hipovitaminose D

Não é indicada a suplementação generalizada de VD para toda população. Ela é sugerida pela Sociedade Brasileira de Pediatria (SBP), pela Academia Americana de Pediatria (AAP) e pelo Global Consensus Recommendations on Prevention and Management of Nutritional Rickets logo após o nascimento, para todas as crianças de 0-12 meses, na dose de 400UI/dia, independentemente do tipo de alimentação. Para prematuros, recomenda-se esta mesma dose, quando o peso for superior a 1.500 gramas e houver tolerância à ingestão oral. A dose recomendada entre 12 e 24 meses é de 600UI/dia (SOCIEDADE DE PEDIATRIA DE SÃO PAULO, 2019).

As necessidades nutricionais de crianças maiores assim como as dos adultos devem ser supridas por exposição solar, pela alimentação ou por suplementação de 600 UI/dia. A exposição solar deve ser cautelosa uma vez que não existem estudos que correlacionem níveis seguros dela para produção suficiente de vitamina D sem aumentar o risco de câncer de pele, mesmo que haja estudos de que em apenas 10 a 15 minutos de exposição direta sejam geradas de 10.000 a 20.000 UI de colecalciferol. A suplementação dessa vitamina é recomendada para crianças com fatores de risco, mas sua duração ainda não é bem definida. Em crianças saudáveis com ausência de fatores de risco e exposição solar limitada ela deve ser avaliada individualmente (LIPS P, et al., 2019).

A suplementação deve ser realizada, obrigatoriamente, nos seguintes grupos: aleitamento materno exclusivo; uso de fórmula láctea fortificada com vitamina D se ingestão menor que 1000 mL/dia; prematuros quando peso maior que 1500g e houver tolerância à ingestão enteral; crianças e adolescentes que não ingerem no mínimo 600 UI de vitamina D/dia através da dieta e que não se expõem ao sol regularmente; gestantes e lactantes; vegetarianos rigorosos, casos de doenças hepáticas e/ou renais; doenças que cursam com má absorção intestinal; hiperparatireoidismo; uso de medicamentos anticonvulsivantes, glicocorticoides, antifúngicos e antirretrovirais (ALMEIDA ACF, et al., 2017).

A VD pode ser obtida pelo organismo através da luz solar (principal fonte), alimentação ou suplementação vitamínica. O diagnóstico de sua deficiência é determinado por níveis plasmáticos de 25-OH-vitamina D inferiores a 20ng/ml (SEMPOS CT, et al., 2018). Apesar da exposição solar ainda ser a principal fonte de produção dessa vitamina, algumas diretrizes a estimulam de forma mínima ou que não aconteça levando em consideração, principalmente, o risco aumentado de câncer de pele diante da exposição ao sol, sendo inclusive indicadas proteção solar diante do uso de roupas adequadas ao se expor, o uso de protetor solar e o uso de chapéus (MATSUI MS, 2020).

Como ainda existem crenças de que os raios ultravioletas podem estar intimamente ligados ao desenvolvimento de neoplasias cutâneas, essa exposição acaba sendo muitas vezes desencorajada por não terem estudos suficientes que determinem que seja feita forma segura. Sendo assim, para que sejam atingidos os níveis séricos necessários de vitamina D ainda é muito incentivada a adequação a dietas saudáveis, com alimentos ricos nessa vitamina e bebidas fortificadas. A sua ingestão satisfatória é, infelizmente, muito dificultada sendo por muitas vezes necessária à sua suplementação (MATSUI MS, 2020).

Diversos estudos comprovam que a vitamina D está envolvida na manutenção óssea e também em inúmeros processos extraesqueléticos no organismo humano. Portanto, sabe-se que a sua deficiência pode ter impacto ainda maior na saúde da criança do que era imaginado há algum tempo atrás. Tanto o tratamento da hipovitaminose D, quando presente, quanto sua suplementação do 0 aos 2 anos de idade são de extrema importância na prevenção do raquitismo e de outras doenças relacionadas a deficiência dessa vitamina na faixa etária pediátrica (SOCIEDADE DE PEDIATRIA DE SÃO PAULO, 2019).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

No decorrer deste estudo foi possível evidenciar que a triagem para hipovitaminose D não deve ser feita de rotina, sendo solicitada apenas para os grupos de risco ou em crianças com evidências clínicas para raquitismo. Quando são encontrados valores plasmáticos inferiores a 20ng/ml, o que significa que existe uma deficiência, o tratamento com a reposição vitamínica está fortemente recomendado e deve ser iniciado de forma precoce, evitando dessa forma que a criança tenha prejuízos decorrentes da hipovitaminose D. A suplementação na ausência de deficiências não está indicada para a população em geral e seu uso indiscriminado pode trazer complicações, apesar de raras. As evidências de que ela melhora outros desfechos de saúde em diferentes situações clínicas ainda são insuficientes para fundamentar seu uso generalizado até o momento.

REFERÊNCIAS

1. ALMEIDA ACF, et al. Vitamina D em pediatria. *International Journal of Nutrology*, 2017; 10(4): 123-135.
2. BOUILLON R, et al. Skeletal and Extraskelatal Actions of Vitamin D: Current Evidence and Outstanding Questions. *Endocrine Reviews*, 2019; 40(4): 1109-1151.
3. CACCAMO D, et al. Health Risks of Hypovitaminosis D: A Review of New Molecular Insights. *International Journal Molecular Sciences*, 2018; 19(3): 892.
4. CESAREO R, et al. Hypovitaminosis D: Is It Time to Consider the Use of Calcifediol? *Nutrients*, 2019; 11(5): 1016.
5. CHANG S, LEE H. Vitamin D and health - The missing vitamin in humans. *Pediatrics and Neonatology*, 2019; 60(3):237-244.
6. D'AMELIOP, QUACQUARELLI L. Hypovitaminosis D and Aging: Is There a Role in Muscle and Brain Health? *Nutrients*, 2020; 12(3): 628.
7. HAJIZADEH S, et al. The prevalence of hypovitaminosis D and its risk factors in pregnant women and their newborns in the Middle East: A systematic review. *International Journal of Reproductive BioMedicine*, 2019; 17(10): 685-708.
8. KAMBOJ P, et al. Prevalence of hypovitaminosis D in India & way forward. *Indian Journal of Medical Research*, 2018; 148(5):548-556.
9. LIPS P, et al. Vitamin D: Give to Those Who Needeth. *JBMR Plus*, 2019; 4(1): e10232.
10. MAIA JAV, et al. Suplementação de vitamina d na puericultura: Revisão de literatura. *Revista Científica Escola de Saúde Pública do Ceará Paula Marcelo Martins Rodrigues*, 2019; 13(1): 1-8.
11. MATSUI MS. Vitamin D Update. *Current Dermatology Reports*, 2020; 1-8.
12. MIGLIACCIO S, et al. Obesity and hypovitaminosis D: causality or casualty? *International Journal of Obesity Supplements*, 2019; 9(1): 20-31.
13. SEMPOS CT, et al. Vitamin D assays and the definition of hypovitaminosis D: results from the First International Conference on Controversies in Vitamin D. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 2018; 84(10): 2194-2207.
14. SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA. Hipovitaminose D em pediatria: recomendações para o diagnóstico, tratamento e prevenção. Guia Prático de Atualização. Departamento Científico de Endocrinologia. Brasil, 2016; 1. Disponível em: https://www.sbp.com.br/fileadmin/user_upload/2016/12/Endcrino-Hipovitaminose-D.pdf. Acesso em: 27 jul. 2021.
15. SOCIEDADE DE PEDIATRIA DE SÃO PAULO. Suplementação de nutrientes Página. As crianças representam um grupo de grande vulnerabilidade para deficiências de macro e micronutrientes. *Pediatria atualize-se. Boletim da Sociedade de Pediatria de São Paulo*, São Paulo, 2019; 4(5). Disponível em: <https://www.spsp.org.br/site/asp/boletins/AtualizeA4N5.pdf>. Acesso em: 27 jul. 2021.