

ARTIGO ORIGINAL

Série temporal da apresentação de trabalhos brasileiros no *San Antonio Breast Cancer Symposium*

Temporal series of Brazilian papers presented at San Antonio Breast Cancer Symposium

Paola Ferreira Freitas¹, Ruffo Freitas-Junior², Leonardo Ribeiro Soares³, Filipe Camargo Santos⁴, Afonso Celso Pinto Nazário⁵

Descritores

Neoplasias da mama
Educação
Pesquisa
Congressos como assunto
Brasil

Keywords

Breast neoplasms
Education
Research
Congresses as topic
Brazil

RESUMO

Objetivos: Avaliar a taxa de trabalhos brasileiros (TB) apresentados no *San Antonio Breast Cancer Symposium* (SABCS), nos últimos 11 anos; e prever a participação nos próximos 5 anos (2014–2018). **Métodos:** Os dados foram coletados manualmente nos *Abstract Books* de 2003 a 2013. Os TB foram divididos em uni-institucionais (UI) e multi-institucionais (MI), os quais foram subdivididos conforme centro primário brasileiro (MICPB) ou centro primário internacional (MICPI). Foi utilizada a regressão de Poisson, através do programa *JointPoint* para avaliar a tendência da mudança percentual anual (MPA) dos TB apresentados no SABCS. Através da MPA, foi calculado o número de trabalhos que devem ser apresentados entre 2014 e 2018. **Resultados:** O número total de trabalhos apresentados no SABCS teve aumento anual de 7,22% (IC95% 5,0–9,5), assim como os TB (MPA=11,83; IC95% 3,3–21,1). A taxa de TB em relação ao total de trabalhos mostrou tendência à estabilização. Quanto aos UI (MPA=7,22, IC95% -31,3–67,4), MI (MPA=2,8, IC95% -10,8–18,3) e MICPB (MPA=19,2, IC95% -31,1–106,1), também foi observada tendência à estabilização. Para MICPI, houve tendência de crescimento (MPA=112,6, IC95% 54,9–191,9). Estimou-se que em 2018 os TB representem 2,8% dos trabalhos apresentados, sendo 29,27% de MICPI. **Conclusões:** A taxa de trabalhos brasileiros apresentados no SABCS possui tendência à estabilização, apesar da participação de instituições brasileiras em MICPI ter aumentado consideravelmente, refletindo o aumento dos centros de pesquisa do Brasil na participação nos estudos clínicos internacionais.

ABSTRACT

Objectives: This paper aimed to verify where Brazil stands as to the amount of Brazilian papers presented at the *San Antonio Breast Cancer Symposium* (SABCS) in the last 11 years; and to predict participation in the next 5 years (2014–2018). **Methodology:** The total number of papers presented at the SABCS was manually counted from the abstract books from 2003 to 2013. From those, the Brazilian papers (BPs) were divided into uni-institutional (UI) and multi-institutional (MI), that was

Trabalho realizado na Rede Goiana de Pesquisa em Mastologia – Goiânia (GO), Brasil.

¹Discente da Faculdade de Medicina da Universidade Estácio de Sá – Rio de Janeiro (RJ), Brasil.

²Professor Adjunto e Coordenador do Programa de Mastologia da Universidade Federal de Goiás (UFG) e Médico titular do Hospital Araújo Jorge da Associação de Combate ao Câncer em Goiás (ACCG) – Goiânia (GO), Brasil.

³Médico residente de Ginecologia e Obstetria da UFG – Goiânia (GO), Brasil.

⁴Engenheiro eletrônico do Instituto Tecnológico da Aeronáutica (ITA) – São José dos Campos (SP), Brasil.

⁵Professor Livre-Docente e Chefe da Disciplina de Mastologia da Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP) – São Paulo (SP), Brasil.

Endereço para correspondência: Ruffo Freitas-Junior – Programa de Mastologia do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Goiás – 1ª Avenida, s/n – Setor Universitário – CEP 74605-050 – Goiânia (GO), Brasil – E-mail: ruffojr@terra.com.br

Conflitos de interesses: nada a declarar.

Recebido em: 27/09/2014. Aceito em: 02/10/2014

subdivided in multi-institutional with a Brazilian primary center (MIBPC) and multi-institutional with an international primary center (MIIPC). The Poisson's regression through JointPoint software was used to analyze the trend of the annual percentage change (APC) of Brazilian papers within the total yearly number of papers, and its rate. Through the APC, the number of papers to be submitted between 2014 and 2018 was also calculated. Results: The number of total papers in SABCS increased 7.22% per year (95%CI 5.0–9.5) so did BPs (APC=11.83, 95%CI 3.3–21.1); however when taking into account the rate of BPs over the total papers (APC=4.28, 95%CI -3.1–12.2), it indicates that the trend tends to stabilize. As for the UI (APC=7.22, 95%CI -31.3–67.4), MI (APC=2.8, 95%CI -10.8–18.3) and MIBPC (APC=19.2, 95%CI -31.1–106.1) it is observed that the trends also tend to stabilize. For MIIPC there was an increasing trend (APC=112.6, 95%CI 54.9–191.9). It was estimated that in 2018 the TB will represent 2.8% of all papers presented, being 29.27% of MICPI. Conclusions: The rates of Brazilian papers at SABCS are tending to stabilize throughout the years, although the participation of Brazilian institutions at MIIPC has increased considerably due to the Brazilian's centers being more involved in international clinical trials.

Introdução

O câncer de mama é a neoplasia maligna de maior incidência entre as mulheres, excluindo-se os carcinomas de pele não melanoma, representando um problema de saúde pública em escala global¹⁻³. Estima-se que 57.120 novos casos de câncer de mama sejam diagnosticados no Brasil em 2014⁴. No entanto, vem sendo descrita a estabilidade ou mesmo a queda da mortalidade referente ao câncer de mama¹⁻³; a qual se relaciona, entre outros fatores, aos avanços na compreensão da patologia mamária.

A apresentação de trabalhos científicos em congressos e outros eventos de relevância internacional é uma forma importante de divulgação para as novas descobertas e conhecimentos gerados em determinada área de interesse⁵. Várias condutas e informações apresentadas nesses congressos são incorporadas à prática clínica dos participantes⁵; e a evolução dos meios de comunicação possibilita o acesso dessas informações a todos que tenham interesse.

O *San Antonio Breast Cancer Symposium* (SABCS) é o maior evento mundial de pesquisa sobre o câncer de mama, e ocorre anualmente em dezembro. O simpósio reúne pesquisadores, médicos e profissionais com interesse no assunto, com abordagem da carcinogênese tumoral à reabilitação pós-operatória. O evento se divide em palestras, debates e apresentações de trabalhos científicos, com forte impacto na divulgação dos resultados obtidos. Em 2013, houve a representação de 107 países, sendo que 7.625 pessoas participaram do simpósio e foram apresentados 1.298 trabalhos⁶.

Ao considerarmos a relevância do SABCS no cenário da mastologia mundial, o estudo da participação brasileira no evento pode refletir a evolução temporal da produção científica nacional. Esse trabalho teve como objetivo avaliar a taxa de trabalhos brasileiros (TB) apresentados no SABCS, nos últimos 11 anos (2003–2013); e prever a participação nos próximos cinco anos (2014–2018).

Métodos

Foi contabilizado o número de trabalhos brasileiros apresentados no SABCS nos últimos 11 anos (2003–2013). Os *abstracts* foram manualmente contados a partir dos anais publicados pelo simpósio: *Breast Cancer Research and Treatment*, vol.82(1), 2003; *Breast Cancer Research and Treatment*, vol.88(1), 2004; *Breast Cancer Research and Treatment*, vol.96(1), 2005; *Breast Cancer Research and Treatment*, vol.100(1), 2006; *Breast Cancer Research and Treatment*, vol.106(1), 2007; *Cancer Research*, vol.69(2), 2008; *Cancer Research*, vol.69(24), 2009; *Cancer Research*, vol.70(24), 2010; *Cancer Research*, vol.71(24), 2011; *Cancer Research*, vol.72(24), 2012; e *Cancer Research*, vol.73 (Suppl. 24), 2013.

O número total de apresentações incluiu “*speakers*”, “*poster discussion*”, “*poster presentation*” e “*general section*”. Os trabalhos brasileiros foram divididos em uni-institucional (UI) e multi-institucional (MI), que foram subdivididos em MI com centro primário brasileiro (MICPB) e MI com centro primário internacional (MICPI).

Para análise dos dados utilizou-se a regressão de Poisson, através do programa *Jointpoint Regression*, versão 4.0.4 (*National Cancer Institute*)⁷. Para analisar a tendência dos trabalhos apresentados no evento, calculou-se a mudança percentual anual (MPA – *annual percentage change*, APC), com intervalo de confiança de 95% (IC95%) e significância estatística quando $p < 0,05$. Também foram avaliadas as subclassificações dos trabalhos, com destaque para a série temporal da produção científica brasileira.

Foi considerado aumento nas taxas quando houve aumento positivo das taxas com valor mínimo do intervalo de confiança maior que zero. Por outro lado, o decréscimo foi considerado quando houvesse uma redução na taxa e o valor máximo do intervalo de confiança fosse menor que zero. Considerou-se estabilização quando, independentemente da taxa, o intervalo de confiança fosse menor que zero e o valor máximo maior que zero.

Também foi calculada a porcentagem de trabalhos brasileiros em relação ao total de trabalhos e as taxas percentuais para cada divisão e subdivisão dos trabalhos brasileiros.

Com a informação provida pela análise do *Jointpoint*, foi possível prever o número de trabalhos que deverão ser apresentados no SABCS para os próximos cinco anos, a partir da seguinte equação: $((APC + 100\%) / 100) * (\text{estimated modeled e para aquele ano}) = \text{estimativa para o próximo ano}$; considerando que não podem haver frações os números foram arredondados para cima se o decimal fosse 0,5, e se menor foram arredondados para baixo. Por exemplo, estimativa para o total de trabalhos apresentados para 2014: $((7,2\% + 100\%) / 100) * (1355,92) = 1453,54 = 1454$.

Resultados

Em relação ao número total de trabalhos apresentados no SABCS até o ano de 2013, houve um aumento anual de 7,2%, sem significância estatística (Tabela 1). Se considerarmos o

total de trabalhos brasileiros, também houve tendência ao aumento (MPA=11,8); entretanto, os UI (MPA=7,2), MI (MPA=2,8) (Figura 1) e MICPB (MPA=19,2) mostraram uma tendência à estabilização. A exceção são os MICPI (Figura 2), que apresentaram uma tendência significativa de crescimento (MPA=112,6) (Tabela 1).

A porcentagem de trabalhos brasileiros em relação ao total de trabalhos apresentados até 2013 indicou uma tendência à estabilização (MPA=4,3). A comparação entre os UI e MI em relação aos trabalhos brasileiros indicou uma tendência ao decréscimo (MPA=-5,9%) e (MPA=-7,8). A relação entre os MICPB e o total de trabalhos brasileiros revela uma tendência à estabilização (MPA=18,8), enquanto os MICPI revelam uma tendência de crescimento (MPA=145,8) (Tabela 2).

As predições para apresentações de trabalhos nos próximos cinco anos, em relação ao número total de trabalhos e para as variáveis brasileiras estão mostradas na Tabela 3; e as porcentagens na Tabela 4. Não obstante, é esperado que mais trabalhos brasileiros sejam apresentados no SABCS a cada ano, principalmente trabalhos MICPI.

Tabela 1. Trabalhos apresentados no *San Antonio Breast Cancer Symposium*, entre os anos de 2003 e 2013

| Trabalhos | 2003 | 2004 | 2005 | 2006 | 2007 | 2008 | 2009 | 2010 | 2011 | 2012 | 2013 | MPA | IC95% (p) |
|-----------------------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|-------|-----------------------|
| Total | 595 | 729 | 790 | 895 | 817 | 1089 | 1188 | 1064 | 1209 | 1137 | 1297 | 7,2 | 5,0–9,5 (0,00001) |
| Trabalhos brasileiros | 6 | 12 | 15 | 9 | 6 | 19 | 13 | 14 | 28 | 18 | 24 | 11,8 | 3,3–21,1 (0,00010) |
| UI | 1 | 5 | 8 | 2 | 2 | 9 | 0 | 4 | 8 | 8 | 7 | 7,2 | -31,3–67,4 (0,52000) |
| MI | 5 | 7 | 6 | 5 | 1 | 4 | 9 | 3 | 10 | 6 | 6 | 2,8 | -10,8–18,3 (0,36000) |
| MICPB | 0 | 0 | 1 | 1 | 1 | 2 | 1 | 0 | 1 | 0 | 3 | 19,2 | -31,1–106,1 (0,20000) |
| MICPI | 0 | 0 | 0 | 1 | 2 | 4 | 3 | 7 | 9 | 5 | 8 | 112,6 | 54,9–191,9 (0,030000) |

MPA: mudança percentual anual; IC95%: intervalo de confiança de 95%; UI: trabalhos brasileiros uni-institucionais; MI: trabalhos brasileiros multi-institucionais; MICPB: trabalhos multi-institucionais com centro primário brasileiro; MICPI: trabalhos multi-institucionais com centro primário internacional.

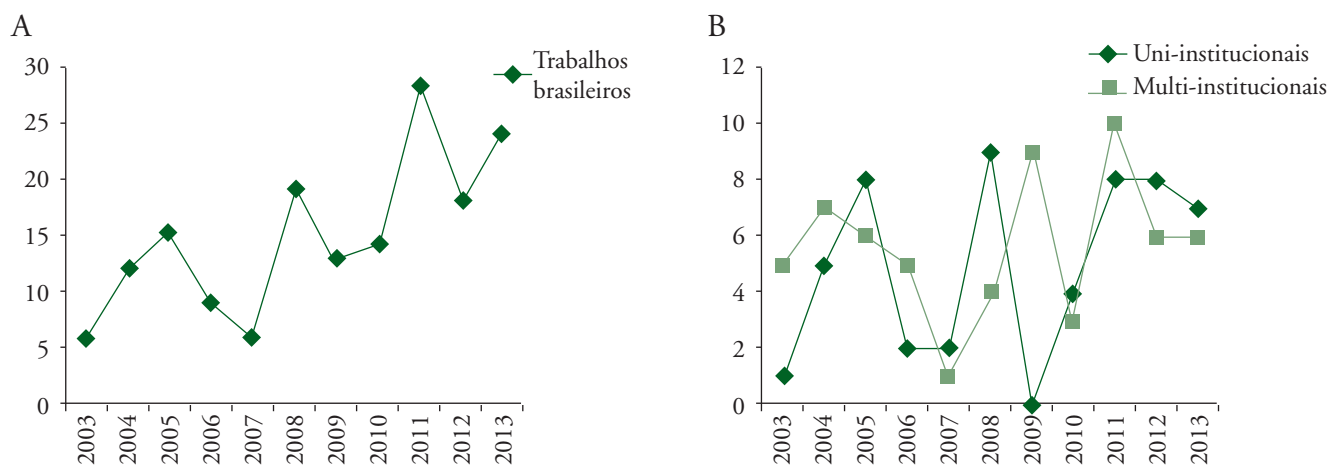


Figura 1. Trabalhos brasileiros apresentados no *San Antonio Breast Cancer Symposium*, entre os anos de 2003 e 2013. (A) Mudança percentual anual de trabalhos brasileiros = 11,8% (IC95% 3,3–21,1; p=0,0001). (B) Mudança percentual anual de trabalhos brasileiros uni-institucionais = 7,2 (IC95% -1,3–67,4; p=0,52); mudança percentual anual de trabalhos brasileiros multi-institucionais = 2,8 (IC95% -10,8–18,3; p=0,36)

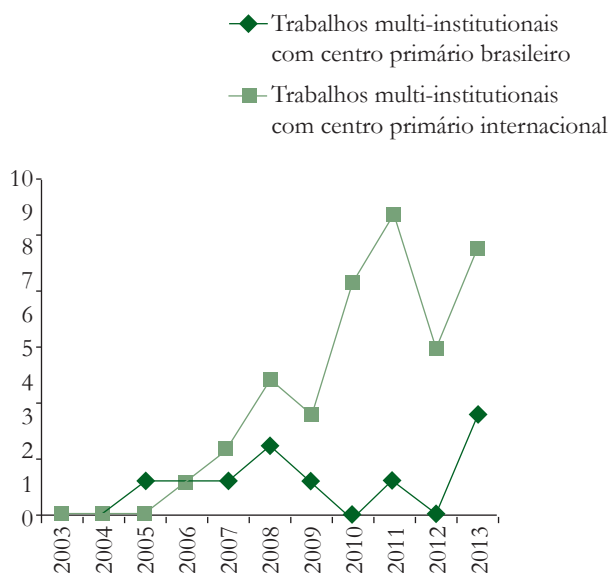


Figura 2. Mudança percentual anual para trabalhos multi-institucionais com centro primário brasileiro =19,2 (IC95% -31,1–106,1; p=0,20) e com centro primário internacional =112,6 (IC95% 54,9–191,9; p=0,03)

Discussão

A avaliação da produção bibliográfica de um determinado país possibilita a discussão acerca da evolução temporal da produção científica e de sua participação internacional, além de possibilitarem a formação de estratégias para incentivo e divulgação de pesquisas nacionais e de colaboração internacional.

Uma avaliação da produção científica de Portugal entre 1995 e 2005, na área de patologia mamária, evidenciou tendência de publicação em periódicos de maior fator de impacto e pesquisas de colaboração internacional, indicando evolução positiva da investigação científica no tema⁸. No Brasil, existem poucos dados referentes à produção científica acerca da patologia mamária; e o estudo atual representa uma nova perspectiva sobre essa investigação.

De uma forma geral, a produção científica no Brasil tem aumentado desde a década de 1980, com aumento de quatro vezes no número de artigos publicados^{9,10}. Desse total, as áreas da saúde e ciências biológicas representam a maioria dos artigos, sendo a área médica responsável por

Tabela 2. Taxa percentual de trabalhos apresentados no *San Antonio Breast Cancer Symposium* entre os anos de 2003 e 2013

| Porcentagens | 2003 | 2004 | 2005 | 2006 | 2007 | 2008 | 2009 | 2010 | 2011 | 2012 | 2013 | MPA | IC95% (p) |
|------------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|--------|--------------------|
| Brasil /Total | 1,01 | 1,65 | 1,90 | 1,01 | 0,73 | 1,75 | 1,09 | 1,32 | 2,32 | 1,67 | 1,85 | 4,30 | -3,1–12,2 (0,48) |
| UI/Brasil | 16,67 | 41,67 | 53,33 | 22,22 | 33,33 | 47,37 | 0,00 | 28,57 | 28,57 | 42,11 | 29,17 | -5,90 | -46,1–64,4 (0,54) |
| MI/Brasil | 83,33 | 53,33 | 40,00 | 55,56 | 16,67 | 21,05 | 69,23 | 21,43 | 35,71 | 31,58 | 25,00 | -7,80 | -16,8–2,2 (0,34) |
| MICPB/ Brasil | 0,00 | 0,00 | 6,67 | 11,11 | 16,67 | 10,53 | 7,69 | 0,00 | 3,57 | 0,00 | 12,50 | 18,80 | -45,2–157,5 (0,11) |
| MICPI/Brasil | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 11,11 | 33,33 | 21,05 | 23,08 | 50,00 | 32,14 | 26,32 | 33,33 | 145,80 | 49,3–304,8 (0,02) |

MPA: mudança percentual anual; IC95%: intervalo de confiança de 95%; UI: trabalhos brasileiros uni-institucionais; MI: trabalhos brasileiros multi-institucionais; MICPB: trabalhos multi-institucionais com centro primário brasileiro; MICPI: trabalhos multi-institucionais com centro primário internacional.

Tabela 3. Predição do número de trabalhos que deverão ser apresentados no *San Antonio Breast Cancer Symposium* entre os anos de 2014 e 2018

| Trabalhos | 2014 | 2015 | 2016 | 2017 | 2018 |
|-----------------------|------|------|------|------|------|
| Total de trabalhos | 1454 | 1559 | 1671 | 1792 | 1921 |
| Trabalhos brasileiros | 26 | 29 | 33 | 37 | 41 |
| UI | 4 | 4 | 4 | 5 | 5 |
| MI | 6 | 6 | 6 | 6 | 6 |
| MICPB | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| MICPI | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 |

UI: trabalhos brasileiros uni-institucionais; MI: trabalhos brasileiros multi-institucionais; MICPB: trabalhos multi-institucionais com centro primário brasileiro; MICPI: trabalhos multi-institucionais com centro primário internacional.

Tabela 4. Predição da taxa percentual de trabalhos a serem apresentados no *San Antonio Breast Cancer Symposium* entre os anos de 2014 e 2018

| | 2014 | 2015 | 2016 | 2017 | 2018 |
|--------------|-------|-------|-------|-------|-------|
| Brasil/Total | 1,79 | 1,86 | 1,97 | 2,06 | 2,13 |
| UI/Brasil | 15,38 | 13,79 | 12,12 | 13,51 | 12,2 |
| MI/Brasil | 23,08 | 20,69 | 18,18 | 16,12 | 14,63 |
| MICPB/Brasil | 3,85 | 3,45 | 3,03 | 2,7 | 2,44 |
| MICPI/Brasil | 30,77 | 31,03 | 30,3 | 29,73 | 29,27 |

UI: trabalhos brasileiros uni-institucionais; MI: trabalhos brasileiros multi-institucionais; MICPB: trabalhos multi-institucionais com centro primário brasileiro; MICPI: trabalhos multi-institucionais com centro primário internacional.

quase um quarto dessa produção⁹. A evolução da produção científica nacional é associada à consolidação e crescimento dos programas de pós-graduação, principalmente em ciências da saúde; além da contribuição de agências públicas e privadas no financiamento de projetos de pesquisa e de bolsas de estudo⁹⁻¹¹.

No Brasil, os avanços no diagnóstico e no tratamento do câncer de mama ainda sofrem interferência das condições geográficas e sociais, devido, principalmente, a questões econômicas^{2,12-14}. Os pacientes de classes sociais mais baixas são, geralmente, diagnosticados com tumores mais avançados^{1,12,14}; e têm menos acesso aos tratamentos através do sistema de saúde pública^{12,13}. Assim, o ambiente científico representa uma nova alternativa, disponibilizando esquemas terapêuticos de alto custo através de pesquisas clínicas e estudos com novas drogas.

O SABCS é, atualmente, o maior evento anual sobre pesquisa em câncer de mama, reunindo médicos e pesquisadores de todo o mundo para a discussão de todos os aspectos relacionados ao câncer de mama. A participação no evento pode refletir a tendência da pesquisa e dos pesquisadores brasileiros no contexto mundial sobre o tema, conforme demonstrado nas Tabelas 1 e 2.

A taxa de trabalhos brasileiros apresentados no SABCS possui tendência à estabilização, o que indica a necessidade de políticas públicas de incentivo à pesquisa e de divulgação dos resultados obtidos em congressos e periódicos de relevância científica. Contudo, a participação de instituições brasileiras em MICPI tem aumentado consideravelmente, refletindo o aumento dos centros de pesquisa do Brasil na participação dos estudos clínicos internacionais, os quais despertam maior interesse científico e possuem maior relevância acadêmica.

Um estudo dos congressos anuais da Sociedade Canadense de Radioterapia revelou que 51,2% dos trabalhos apresentados foram publicados em periódicos científicos, sendo a metade desses artigos provenientes de apenas duas universidades¹⁵. Esse predomínio, provavelmente, é decorrente de maiores incentivos financeiros para pesquisa, do número de profissionais associados e da população atendida, além de características próprias de cada Serviço¹⁵. No Brasil, tradicionalmente, existe predomínio de instituições da região Sudeste na produção científica nacional⁹⁻¹¹, embora o presente estudo não tenha categorizado a participação brasileira no SABCS. A taxa de publicação dos trabalhos brasileiros apresentados no SABCS será fonte de um novo estudo, o qual deverá analisar as instituições envolvidas e a sua distribuição geográfica, além de outras variáveis de interesse.

Referências

1. Freitas-Junior R, Gonzaga CMR, Freitas NMA, Martins E, Dardes RCM. Disparities in female breast cancer mortality rates in Brazil between 1980 and 2009. *Clinics (Sao Paulo)*. 2012;67(7):731-7.
2. Gonzaga CMR, Freitas-Junior R, Souza MR, Curado MP, Freitas NMA. Disparities in female breast cancer mortality rates between urban centers and rural areas of Brazil: ecological time-series study. *Breast*. 2014;23(2):180-7.
3. DeSantis C, Ma J, Bryan L, Jemal A. Breast cancer statistics, 2013. *CA Cancer J Clin*. 2014;64(1):52-62.
4. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA). Estimativa 2014: incidência de câncer no Brasil [Internet]. 2014 [cited 2014 Feb 12]. Available from: <http://www.inca.gov.br/estimativa/2014/>
5. Ejnisman L, Gomes GS, Oliveira RG, Malavolta EA, Gobbi RG, de Camargo OP. Publication rates of papers presented at the Brazilian Orthopedic Meeting. *Acta Ortop Bras*. 2013;21(5):285-7.
6. Markow R. About SABCS. San Antonio Breast Cancer Symposium, San Antonio, Texas [Internet]. 2014 [cited 2014 Aug 31]. Available from: <http://www.sabcs.org/AboutSABCS/index.asp>
7. United States of America. National Cancer Institute. Joinpoint Regression Program. Version 4.0.4. Bethesda [internet]. 2014 [cited 2014 Aug 31]. Available from: <http://surveillance.cancer.gov/joinpoint/>
8. Donato HM, Oliveira CF. Patologia mamária: avaliação da atividade científica nacional através de indicadores bibliométricos (1995 Julho 2005). *Acta Med Port*. 2006;19(3):225-34.
9. Zorzetto R, Razzouk D, Dubugras MT, Gerolin J, Schor N, Guimaraes JA, et al. The scientific production in health and biological sciences of the top 20 Brazilian universities. *Braz J Med Biol Res*. 2006;39(12):1513-20.
10. Cardoso SC, Gattás GJF. The scientific production of full professors of the Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo: a view of the period of 2001-2006. *Clinics*. 2009;64(9):903-9.
11. Rocha FF, Fuscaldi T, Castro V, Carmo W, Amaral D, Correa H. Produção científica brasileira nas 40 revistas de psiquiatria com maior fator de impacto no ano de 2006. *Rev Assoc Med Bras*. 2007;53(6):543-6.
12. Lee BL, Liedke PER, Barrios CH, Simon SD, Finkelstein DM, Goss PE. Breast Cancer in Brazil: present status and future goals. *Lancet Oncol*. 2012;13(3):95-102.
13. Goss PE, Lee BL, Badovinac-Crnjevic T, Strasser-Weippl K, Chavarri-Guerra Y, St Louis J, et al. Planning cancer control in Latin America and the Caribbean. *Lancet Oncol*. 2013;14(5):391-436.
14. Liedke PE, Finkelstein DM, Szymonifka J, Barrios CH, Chavarri-Guerra Y, Bines J, et al. Outcomes of Breast Cancer in Brazil Related to Health Care Coverage: A Retrospective Cohort Study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2014;23(1):126-33.
15. Meissner A, Delouya G, Marcovitch D, Donath D, Taussky D. Publication rates of abstracts presented at the 2007 and 2010 Canadian Association of Radiation Oncology meetings. *Curr Oncol*. 2014;21(2):e250-4.