

Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical



Todo o conteúdo deste periódico, exceto onde está identificado, está licenciado sob uma Licença Creative Commons.

Fonte: https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0037-8682200600020003&lng=pt&tlng=pt. Acesso em: 12 jan. 2021.

REFERÊNCIA

PEÑARANDA-CARRILLO, Rosaura *et al.* Estudo radiológico do esôfago de chagásicos, em 25 anos do Projeto Mambái. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, Uberaba, v. 39, n. 2, p. 152-155, mar./abr. 2006. DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/S0037-86822006000200003>. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0037-86822006000200003&lng=pt&nrm=iso. Acesso em: 12 jan. 2021.

Estudo radiológico do esôfago de chagásicos, em 25 anos do Projeto Mambai

Radiographic study of the oesophagus of chagasic patients in 25 years of the Mambai Project

Rosaura Peñaranda-Carrillo¹, Cleudson Castro¹, Jofre Rezende², Aluizio Prata³ e Vanize Macêdo¹

RESUMO

Este trabalho relata os estudos do esôfago através da abreuografia, de chagásicos do projeto Mambai no período de 25 anos. Cada indivíduo realizou duas abreuografias, em quatro períodos (1975-1976, 1980-1982, 1988-1991 e 1998-2000). A primeira abreuografia foi realizada em posição oblíqua anterior direita imediatamente após a ingestão de 75ml de sulfato de bário e a segunda um minuto após. Em todos os períodos foi utilizada a mesma metodologia, as abreuografias foram lidas pelo mesmo pesquisador e os megaesôfagos foram classificadas em quatro grupos, segundo os critérios de Rezende e colaboradores. A prevalência de megaesôfago foi 5,2%; 5%; 18,6% e 13,9% em 1975-1976, 1980-1982, 1988-1991 e 1998-2000, respectivamente. A incidência de megaesôfago no período de 1975 a 2000 foi 11,5% (51/445). Durante 25 anos, 394 (84,2%) chagásicos permaneceram com o esofagograma normal, 11 (2,3%) diagnosticados com megaesôfago em 1975-1976, não progrediram, 61 (13%) que eram normais, duvidosos ou já tinham megaesôfago em 1975-1976, progrediram e 2 (0,4%) tiveram regressão do megaesôfago grupo I, diagnosticado em estudos anteriores.

Palavras-chaves: Doença de Chagas. Estudo longitudinal do esôfago. Esvaziamento do esôfago. Megaesôfago. Brasil.

ABSTRACT

This work describes radiography studies of the esophagus in chagasic patients of the Mambai project over a 25 year period. Each person realized two radiographs in four different periods (1975-1976, 1980-1982, 1988-1991 and 1998-2000). The first radiograph was realized in the right anterior oblique position after swallowing 75ml of barium sulphate solution and another 60 seconds later. In all periods the same methodology was used. The radiographs were read by the same researcher, and the megaesophagus was classified in four groups according to Rezende and colleagues. The prevalence of megaesophagus was 5.2%; 5.0%; 18.6% and 13.9% in 1975-1976, 1980-1982, 1988-1991 and 1998-2000 respectively. The incidence of megaesophagus from 1975 to 2000 was 11.5% (51/445). During 25 year, 394 (84.2%) patients presented radiographs normal of esophagus, 11 (2.3%) diagnosed as megaesophagus in 1975-1976 did not progress, 61 (13%) that were normal, doubtful or already presented megaesophagus in 1975-1976, progressed and 2 (0.4%) presented regression of group I megaesophagus, diagnosed in previous studies.

Key-words: Chagas' disease. Longitudinal study of esophagus. Emptying of esophagus. Megaesophagus. Brazil.

O comprometimento do trato digestivo na doença de Chagas (DC) no Brasil, ocorre com frequência variável de 3,1% a 13%, dependendo da área endêmica estudada^{2 3 8 12}. Os estudos longitudinais da DC utilizando metodologia padronizada foram iniciados por Macêdo¹², em São Felipe na Bahia em 1965 e continuado por outros pesquisadores

que utilizaram a metodologia padronizada pelo CNPq⁵, para estudo em áreas endêmicas da DC no Brasil^{6 7 14}.

O estudo clínico radiológico da DC em Mambai vem sendo realizado desde 1975-1976, quando 1.006 pessoas soropositivas fizeram esofagogramas⁴ pela primeira vez. Desde então, estudos radiográficos periódicos do esôfago

1. Núcleo de Medicina Tropical da Universidade de Brasília, Brasília, DF. 2. Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Goiás, Goiânia, GO. 3. Universidade Federal do Triângulo Mineiro, Uberaba, MG.

Endereço para correspondência: Prof^a Vanize Macêdo. Núcleo de Medicina Tropical/UnB, Caixa Postal 4517, 70904-970 Brasília, DF.

Fax 55 61 3273-2811

e-mail: tropical@unb.br

Recebido para publicação em 23/11/2004

Aceito em 25/1/2006

dessa população, vem sendo realizados, através da abreugrafia. Nesse Município em destaque na Figura 1, o Núcleo de Medicina Tropical (NMT), da Universidade de Brasília (UnB), mantém toda a infra-estrutura para a realização do trabalho de campo. Assim, Castro e cols² realizaram estudo longitudinal do esvaziamento do esôfago, na população desse Município, decorridos seis anos, mostrando que dos 212 chagásicos avaliados seis evoluíram, apresentando megaesôfago. Os mesmos autores estudando em 1988-1991, 382 indivíduos soropositivos, por um período médio de 13,2 anos (1975-1991), observaram que 55 indivíduos que tinham esofagogramas normais ou duvidosos em 1975-1976 evoluíram para megaesôfago. A incidência de megaesôfago encontrada nesse estudo foi 14,2%³.

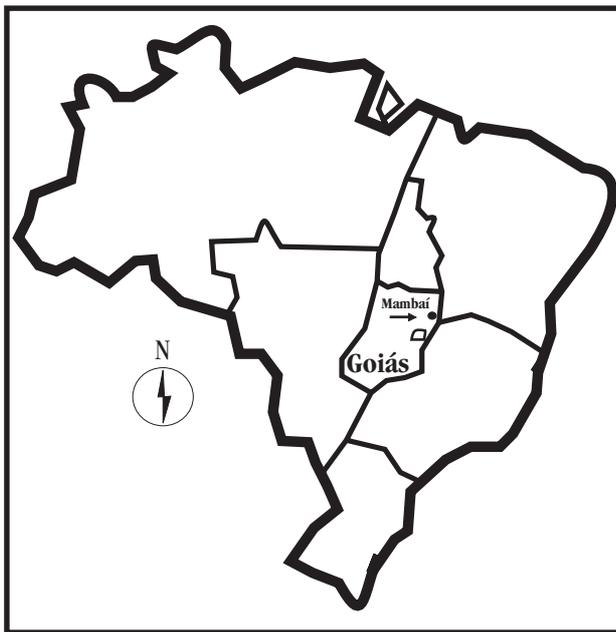


Figura 1 - Localização de Mambai no Estado de Goiás, Brasil.

Este trabalho tem como objetivo o estudo radiológico longitudinal do esôfago através da abreugrafia, em um período de 25 anos de existência do projeto Mambai.

MATERIAL E MÉTODOS

No período entre 1975 e 2000, foram realizadas quatro avaliações radiológicas do esôfago, (1975-1976, 1980-1982, 1988-1991 e 1998-2000) através da abreugrafia. Na última avaliação, entre agosto de 1998 e abril de 2000, foram examinados 876 indivíduos dos quais 512 com três diferentes sorologias positivas, desde 1975-1976 foram incluídos neste trabalho. Foram também analisados os exames radiológicos desses mesmos indivíduos realizados nos períodos anteriores, que se encontravam arquivados no NMT da UnB.

Para a realização dos exames radiológicos, utilizou-se em todos os períodos o mesmo aparelho de abreugrafia, adaptado para filme de 70mm (filme Kodak PF 470).

A abreugrafia de cada pessoa foi identificada com o número de matrícula no projeto. Para cada indivíduo, foram realizadas duas abreugrafias do esôfago, em posição oblíqua anterior direita, nos quatro estudos. A primeira foi tomada imediatamente após a ingestão de 75ml de solução baritada (celobar, laboratório enila) e, a segunda um minuto cronometrado, após a ingestão da solução de contraste¹¹.

As abreugrafias foram reveladas em Mambai, em uma câmara escura adaptada às condições existentes. O material utilizado para a revelação e fixação eram da marca Kodak, solução para preparar 13 litros. Os filmes revelados foram acondicionados e transportados para o Núcleo de Medicina Tropical em Brasília, onde ficaram arquivados e, posteriormente encaminhados a Goiânia para serem analisados. As abreugrafias foram interpretadas sempre por um dos autores (JR), em todas as quatro avaliações, segundo os critérios de Rezende e cols¹⁶, que classifica a aperistalse do esôfago em quatro grupos I, II, III, IV.

Para a análise estatística, além das medidas descritivas, foi usado o teste de associação de atributos (qui-quadrado) considerando a rejeição da hipótese nula quando $p \leq 0,05$. Também, foi estimado o intervalo de confiança (95%IC) quando se considerou pertinente. Este trabalho foi realizado seguindo as normas da resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde e foi aprovada pelo Comitê de Ética da Faculdade de Ciências da Saúde da UnB.

RESULTADOS

Das 512 abreugrafias realizadas em 1998-2000, 43 foram descartadas pela má qualidade e uma porque o paciente apresentou estenose esofágica. Para fins de análise, foram considerados os 468 exames tecnicamente satisfatórios. Os 468 chagásicos que participaram do trabalho tinham idades de 26 a 92 anos, sendo a média de $49,7 \pm 13,2$ anos. Foi observado que 275 (58,8%) eram do sexo feminino, com idade entre 27 e 92 anos, e 193 (41,2%) do sexo masculino, com idade entre 26 e 84 anos.

A análise dos esofagogramas realizados em 1998-2000 mostrou que 65 (13,9%), (95% IC 10,9-17,4) chagásicos apresentaram algum grau de retardo no esvaziamento do esôfago, dos quais, 35 (53,8%) foram classificados no grupo I, 14 (21,5%) no grupo II, 6 (9,2%) no grupo III e 10 (15,4%) no grupo IV. Dos 403 sem megaesôfago, 31 (7,7%) indivíduos mesmo tendo abreugrafias de boa qualidade, apresentaram esofagogramas duvidosos. Na Tabela 1, observa-se a distribuição do esvaziamento do esôfago dos 468 chagásicos segundo a faixa etária. Nos menores de 30 anos, um foi classificado no grupo II e outro no grupo IV. Na faixa etária de 30-39 anos, foram evidenciados 9 (7,6%) chagásicos com megaesôfago, seis do grupo I e três do grupo II. Entre 40 e 49 anos, houve 13 (12,7%) com megaesôfago. Entre 50 e 59 anos, 16 (13,1%); entre 60 e 69 anos 15 (21,1%) tinham megaesôfago e nos maiores de 69 anos, 10 (33,3%) mostraram retardo no esvaziamento do esôfago.

A Tabela 1 mostra que a frequência do megaesôfago aumentou com a idade, sendo significativamente maior, após 69 anos, que

Tabela 1 - Resultado do esvaziamento do esôfago pela abreugrafia, de 468 chagásicos avaliados no período de 1998 a 2000, de acordo com a faixa etária. Mambai (GO).

Faixa etária (anos)	Esvaziamento do esôfago						Total
	N	D	GI	GII	GIII	GIV	
< 30	22	1	0	1	0	1	25
30-39	103	6	6	3	0	0	118
40-49	83	6	8	3	1	1	102
50-59	98	8	10	4	0	2	122
60-69	49	7	5	1	5	4	71
>69	17	3	6	2	0	2	30
Total	372	31	35	14	6	10	468

N=normal, D=duvidoso, GI a GIV = Grupos I a IV

na faixa etária de 30 a 39 anos ($X^2=19,02$; $p=0,0019$). Nessa mesma Tabela, em análise 2x2, excluindo aqueles com laudos duvidosos, foi encontrado que dos 232, com até 49 anos, e dos 205, com mais de 49 anos, 24 (10,3%) e 41 (20%), respectivamente, tinham megaesôfago ($X^2=8,01$; $p=0,0046$) e (OR =2,17; 95%IC 2,17 - 3,87).

A Tabela 2 mostra a distribuição dos resultados das abreugrafias dos 468 chagásicos de acordo com o sexo. O megaesôfago foi mais freqüente no sexo masculino 16,6% (32/193) que no feminino 12% (33/275). Porém, sem diferença estatística significativa ($X^2=2,55$; $p=0,110$) e (OR=0,65; 95%IC 0,37 - 1,14).

Tabela 2 - Resultado do esvaziamento do esôfago pela abreugrafia de 468 chagásicos avaliados no período de 1998-2000, de acordo com o sexo, Mambai (GO).

Esvaziamento do esôfago	Feminino		Masculino		Total	
	nº	%	nº	%	nº	%
Normal	228	61,3	144	38,7	372	79,5
Duvidoso	14	4,2	17	4,8	31	6,6
Grupo I	17	4,8	18	5,4	35	7,5
Grupo II	9	6,4	5	3,7	14	3,0
Grupo III	2	3,3	4	6,7	6	1,3
Grupo IV	5	50,0	5	50,0	10	2,1
Total	275	58,8	193	41,2	468	100,0

O estudo do esvaziamento do esôfago realizado nos quatro períodos compreendidos entre 1975 e 2000 é mostrado na Tabela 3. Dos 512 chagásicos que fizeram abreugrafia em 1998-2000, foram considerados nesta análise, 444 que realizaram o esofagograma em 1975-1976, 161 em 1980-1982, 296 em 1988-1991 e 468 em 1998-2000. A prevalência

Tabela 3 - Esvaziamento do esôfago de chagásicos em quatro períodos diferentes entre 1975 a 2000, Mambai (GO).

Esvaziamento do esôfago	Esvaziamento do esôfago nos diferentes períodos de avaliação							
	1975-1976		1980-1982		1988-1991		1998-2000	
	nº	%	nº	%	nº	%	nº	%
Normal	406	91,4	149	92,5	224	75,7	372	79,5
Duvidoso	15	3,3	4	2,5	17	5,7	31	6,6
Grupo I	12	2,7	4	2,5	29	9,8	35	7,5
Grupo II	7	1,6	2	1,3	11	3,7	14	3,0
Grupo III	2	0,5	1	0,6	8	2,7	6	1,3
Grupo IV	2	0,5	1	0,6	7	2,4	10	2,1
Total	444	100,0	161	100,0	296	100,0	468	100,0

de megaesôfago encontrada foi 5,2% (23/444), 5% (8/161), 18,6% (55/296); e 13,9% (65/468), respectivamente, em cada período de estudo. Foi observado que o número de indivíduos que apresentaram megaesôfago do grupo I aumentou progressivamente, em 25 anos de seguimento (Tabela 3). Quinze chagásicos tiveram os esofagogramas duvidosos em 1975-1976, 4 em 1980-1982, e 17 e 31 em 1988-1991 e 1998-2000, respectivamente.

A Tabela 4 mostra a evolução dos esofagogramas avaliados de 1975 a 2000, podendo ser observado que 394 (84,2%) permaneceram com o exame normal nos 25 anos de estudo, 11 (2,3%) que apresentavam megaesôfago em 1975, permaneceram no mesmo grupo radiológico. Quarenta e cinco (9,6%) pessoas que em 1975-1976 tinham esôfago normal, evoluíram com megaesôfago, sendo dois em 1980-1982, 17 em 1988-1991 e 26 em 1998-2000. Dez indivíduos que apresentaram megaesôfago em 1975-1976 evoluíram para grupos superiores, sendo uma em 1980-1982, sete em 1988-1991 e dois em 1998-2000. Seis que tiveram esofagogramas duvidosos em 1975-1976, desenvolveram megaesôfago em exames posteriores e, dois com megaesôfago do grupo I em 1975-1976, tiveram os exames normais nas avaliações posteriores. A incidência de megaesôfago em 25 anos de estudo foi 11,5% (51/445). Desses 51, 45 tinham esofagogramas normais e seis, apresentavam esofagogramas duvidosos em 1975-1976 (Tabela 4). Os esofagogramas duvidosos que não evoluíram foram computados como normais.

Tabela 4 - Evolução do esvaziamento do esôfago de 468 chagásicos de acordo com o sexo, entre 1975 e 2000, Mambai (GO).

Evolução do esofagograma entre 1975 e 2000	Feminino		Masculino		Total	
	nº	%	nº	%	nº	%
Esofagograma normal #	240	87,3	154	80,0	394	84,2
Normal em 1975, com progressão	24	8,7	21	10,8	45	9,6
Mega em 1975, sem progressão	4	1,4	7	3,6	11	2,3
Mega em 1975, com progressão	4	1,4	6	3,1	10	2,1
Duvidosos* em 75 com progressão	3	1,1	3	1,5	6	1,3
Regressão do megaesôfago	0	0,0	2	1,0	2	0,4
Total	275	58,6	193	41,4	468	100,0

($X^2=4,66$; $p=0,03$) (OR=1,73; 95%IC 1,02-2,93)

* Duvidosos que não evoluíram foram computados como normais

Foi observado que 394 (84,2%) chagásicos continuaram com esofagogramas normais, em 25 anos de seguimento e 11 (2,3%) permaneceram no mesmo grupo de megaesôfago. Sessenta e um (13%) evoluíram com megaesôfago ou agravaram o megaesôfago já existente e dois (0,4%) tiveram regressão do megaesôfago grupo I, pré-existente (Tabela 4).

Comparativamente, aos homens, houve maior percentagem de mulheres, 60,9% (240/394), ($X^2=4,66$; $p=0,03$), com esôfago normal nesses 25 anos, havendo uma relação feminino/masculino de 1,6:1 (OR=1,73; 95%IC 1,02-2,93).

DISCUSSÃO

O Projeto Mambai, iniciado em 1975, permitiu o acompanhamento de uma coorte de indivíduos chagásicos e não chagásicos durante 25 anos. Neste Município, o Núcleo de Medicina Tropical da Universidade de Brasília realizou

estudo longitudinal sobre a doença de Chagas que permitiu importante informação sobre o megaesôfago^{2,3}. Este trabalho resgata as informações relativas ao acompanhamento radiológico desses indivíduos desde 1975-1976 até 1998-2000, quando as médias de idade, nesses dois períodos foram 25,7 e 49,7 anos, respectivamente. Nas quatro oportunidades em que a coorte foi avaliada, a metodologia seguida foi a mesma, com duas abreuografias para cada indivíduo, permitindo a comparabilidade dos dados gerados em cada avaliação para a construção do conhecimento sobre a evolução da forma digestiva alta da doença de Chagas a longo prazo.

A prevalência de megaesôfago, em áreas endêmicas, tem sido pouco estudada, devido as dificuldades operacionais. Haddad e Godoy, em 1963, padronizaram a técnica de estudo do trânsito esofágico, facilitando a pesquisa desta alteração¹⁰.

Neste trabalho, a frequência de megaesôfago diagnosticado radiologicamente, entre 1998-2000 foi 13,9%, índice considerado dentro dos valores referidos em outras áreas endêmicas no Brasil^{1,9,12,13}. Não foi encontrada diferença significativa na frequência de megaesôfago em relação ao sexo⁸. Contudo, outros autores mostraram que o megaesôfago é mais freqüente no sexo masculino^{1,4,13}. Rezende¹⁵ estudando em hospital 1.592 pacientes com megaesôfago de diferentes procedências, também, encontrou maior frequência no sexo masculino. Para conhecer de maneira mais acurada o processo de evolução natural da doença durante 25 anos de seguimento realizou-se a análise dos dados de estudos anteriores iniciado em 1975. A evolução do megaesôfago foi evidenciada pelo aumento da prevalência de 5,2% em 1975 para 18,6% em 1988-1991 e 13,9% em 1998-2000.

Foi observado que o número de chagásicos do grupo I aumentou com o tempo de evolução da doença. Em 1975, havia apenas dois indivíduos classificados no grupo IV e em 1998 esse número aumentou para 10. A progressão do megaesôfago é de modo geral lenta já que foram registrados poucos casos do grupo IV nestes 25 anos.

Raramente, a evolução para uma forma avançada de megaesôfago ocorre em curto espaço de tempo. Apenas dois chagásicos evoluíram assim, no período entre cinco e dez anos. Um deles, criança de seis anos que em 1975-1976 apresentou esofagograma normal, em 1980-1982 evoluiu para megaesôfago do grupo III, e uma senhora de 32 anos, com exame normal em 1988-1991, evoluiu em 1998-2000 para megaesôfago grupo IV.

Registram-se dois casos de megaesôfago, um em cada gênero, que desenvolveram carcinoma do esôfago nestes 25 anos de estudo. Também, é digno de nota que o tratamento específico da doença de Chagas, não impediu a evolução para megaesôfago³. Entre os indivíduos sem megaesôfago, radiografados em 1998-2000, houve 31 que apresentaram esofagogramas duvidosos, aliás muito freqüentes no projeto Mambai^{2,3,4}. Os esofagogramas duvidosos não preenchem os requisitos característicos do megaesôfago grupo I, 75% são de indivíduos soropositivos para doença de Chagas e com o passar do tempo muitos evoluem para megaesôfago³. Tudo indica que esses esofagogramas significam o início da esofagopatia, que precede ao grupo I.

Em relação à regressão do megaesôfago do grupo I, há precedentes nos trabalhos do Projeto Mambai^{2,3}, quando indivíduos com megaesôfago apresentaram abreuografia normal no exame seguinte, mostrando ser possível a reversão da esofagopatia na fase inicial, embora isso deva ser melhor estudado.

Observou-se neste estudo, que chagásicos do sexo feminino podem permanecer mais tempo com esôfago normal. Porém, uma vez instalado o megaesôfago a progressão para grupos superiores não mostrou diferença estatística significativa em relação ao sexo.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Castro C. Estudo Longitudinal da Parasitemia na Doença de Chagas e sua Correlação com a Evolução Clínica. *Revista de Patologia Tropical* 24:323-432, 1995.
2. Castro C, Macêdo V, Rezende JM, Prata A. Estudo radiológico longitudinal do esôfago, em área endêmica de doença de Chagas, em um período de seis anos. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical* 25: 225-230, 1992.
3. Castro C, Macêdo V, Rezende JM, Prata A. Estudo radiológico longitudinal do esôfago, em área endêmica de doença de Chagas, em um período de 13 anos. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical* 27: 227-233, 1994.
4. Castro C, Rezende JM, Camargo M, Prata A, Macêdo V. Prevalência de esofagopatia chagásica no Município de Mambai, Goiás – Brasil. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical* 20: 13-17, 1987.
5. Conselho Nacional de Pesquisas. Epidemiologia da Doença de Chagas Objetivos e Metodologia dos Estudos Longitudinais. Relatório Técnico Nº 1: p. 46, 1974.
6. Coura JR, Abreu LL, Pereira JB, Willcox HP. Morbidade da doença de Chagas. IV. Estudo longitudinal de dez anos em Pains e Iguatama, Minas Gerais, Brasil. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz* 80: 73-80, 1985.
7. Dias JCP. Doença de Chagas em Bambuí - Minas Gerais, Brasil. Estudo clínico epidemiológico a partir da fase aguda, entre 1940 e 1982. Belo Horizonte. Tese de Doutorado - Universidade Federal de Minas Gerais. Belo Horizonte, 1982.
8. Dias JCP, Camacho LAB, Silva JC, Magalhães JS, Krieger H. Esofagopatia chagásica na área endêmica de Bambuí, M.G., Brasil. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical* 16:46-57, 1983.
9. Dubois L. Morbidade da doença de Chagas. Estudo seccional em uma área endêmica. Tese de Mestrado. Universidade Federal de Rio de Janeiro. Rio de Janeiro, 1977.
10. Haddad N, Godoy RA. Valor da medida do tempo de trânsito esofágico como meio de diagnóstico precoce da dispepsia do esôfago em indivíduos chagásicos. *Revista Goiana de Medicina* 9: 45-60, 1963.
11. Lauer KM, Oliveira AR, Rezende JM. Valor do tempo de esvaziamento esofágico no diagnóstico da esofagopatia chagásica (prova de retenção). *Revista Goiana de Medicina* 5: 97-102, 1959.
12. Macêdo VO. Influência da exposição à reinfecção na evolução da doença de Chagas. (Estudo longitudinal de cinco anos). *Revista de Patologia Tropical* 5: 33-116, 1976.
13. Pereira JB, Coura JR. Morbidade da doença de Chagas. Estudo seccional em uma área endêmica, Virgem da Lapa, Minas Gerais. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical* 19: 139-148, 1986.
14. Pereira JB, Willcox HP, Coura JR. Morbidade da doença de Chagas. III. Estudo longitudinal de seis anos, em Virgem da Lapa, MG, Brasil. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz* 80: 63-71, 1985.
15. Rezende JM. Exploração da motilidade do esôfago e do intestino grosso na forma indeterminada da doença de Chagas. *In: Resumo dos Anais do Congresso Internacional de Doença de Chagas, Rio de Janeiro, p 1-4, 1979.*
16. Rezende JM, Lauer KM, Oliveira AR. Aspectos clínicos e radiológicos da aperistalsis do esôfago. *Revista Brasileira de Gastroenterologia* 12: 247-262, 1960.