

Dispepsia em Pacientes com Hipertensão Porta Submetidos a Esclerose Endoscópica de Varizes Esofagianas: Relação com Aspectos Endoscópicos do estômago

Camila de Paula Orlando¹, Ernesto Quaresma Mendonça², Mateus Quaresma Mendonça², Filipe Malta dos Santos², Jose Abel A. Ximenes³, Joffre Rezende Filho⁴

Universidade Federal de Goiás, 74001-970, Brasil
camila.depo@hotmail.com; joffrerf@terra.com.br

PALAVRAS-CHAVE: Dispepsia, Endoscopia Digestiva Alta, Hipertensão Portal.

Revisado pelo orientador

1- Acadêmica Bolsista do CNPq - Faculdade de Medicina da UFG; ; 2 - Acadêmicos da Faculdade de Medicina da UFG; 3 - Professor Adjunto do Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina da UFG; Chefe do Serviço de Videoendoscopia do Hospital das Clínicas da UFG; 4 - Orientador - Professor Adjunto Doutor do Serviço de Gastroenterologia do Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina da UFG.

1 INTRODUÇÃO

A hipertensão portal é uma condição decorrente do aumento da pressão no sistema portal secundária à afecções que levam a alterações na resistência ao fluxo sanguíneo portal. As causas que levam à hipertensão portal podem ser divididas, dependendo do local em que há aumento de resistência ao fluxo portal, em três grupos distintos: pré-hepáticas (trombose de veia porta), hepáticas (cirrose, esquistossomose) e pós-hepáticas (síndrome de Budd-Chiari). Como consequência da hipertensão portal, surgem colaterais venosas no esôfago e

estômago que caracterizam as varizes esofagianas e a gastropatia congestiva da hipertensão portal (GCHP)⁽¹⁾.

Os aspectos endoscópicos da GCHP encontram-se bem estudados. Pode-se encontrar focos de hemorragia subepitelial em corpo gástrico e congestão; enantema e erosões em antro gástrico^(2,3,4). Estas alterações são sede freqüente de hemorragia digestiva alta nestes pacientes^(1,5).

Existem evidências em modelos experimentais de que na condição de hipertensão portal e, conseqüentemente de GCHP, a ocorrência de lesões de mucosa gástrica encontradas em pacientes com esse acometimento estão significativamente aumentadas^(6,7). Com relação à fisiopatologia, sabe-se que a infecção pelo *Helicobacter pylori* não é significativa para o desenvolvimento e a perpetuação da GCHP, e que o acometimento gástrico não apresenta relação com o grau de hipertensão portal, grau de doença hepática ou tamanho das varizes esofágicas⁽⁸⁾.

Por outro lado, possíveis manifestações clínicas associadas a essas alterações da mucosa gástrica tem sido pobremente avaliadas. A prevalência de sintomas dispépticos nestes pacientes é pouco conhecida. Os estudos avaliando o aspecto endoscópico e histopatológico da GCHP pouco fazem referência à presença ou ausência de dispepsia⁽¹⁾.

Conceitua-se dispepsia como um conjunto de sintomas com possível origem em trato digestivo superior, incluindo: dor epigástrica, desconforto pós-prandial caracterizado por empachamento, saciedade precoce e sensação de plenitude⁽⁹⁾. A dispepsia apresenta alta prevalência na população, se constituindo em grande demanda por procedimentos de endoscopia digestiva. O papel desempenhado por alterações de mucosa gástrica, como erosões e enantema, em pacientes submetidos à endoscopia para avaliação de sintomas dispépticos, é controverso⁽¹⁰⁾.

Os pacientes com hipertensão portal em tratamento endoscópico de varizes são submetidos à endoscopia por motivo outro que não a presença de sintomas dispépticos. Assim sendo, a avaliação da presença ou ausência de dispepsia neste grupo de pacientes poderá contribuir para melhor avaliar a associação entre o achado de lesões da mucosa gástrica com a dispepsia.

2 OBJETIVOS

O objetivo deste estudo foi avaliar a associação entre dispepsia e alterações endoscópicas do estômago em pacientes com hipertensão portal em tratamento endoscópico de varizes esofágicas.

3 METODOLOGIA

3.1 Casuística

A casuística foi formada a partir da demanda espontânea do programa de tratamento endoscópico de varizes esofágicas do Serviço de Endoscopia do Hospital das Clínicas da UFG. Neste programa, os pacientes são submetidos, periodicamente, à endoscopia digestiva alta (EDA) para tratamento endoscópico das varizes, independente da presença de sintomas dispépticos. Os pacientes, previamente agendados, que compareceram para a endoscopia, foram convidados a participar do estudo. Ao todo, 65 pacientes foram avaliados em um período de nove meses, sendo 42 homens (64,6%) e 23 mulheres (35,4%). A média de idade foi de 50,86 anos (mínimo: 16; máximo: 79). Os diagnósticos etiológicos da hipertensão portal foram: cirrose idiopática em 16 (24,6%) pacientes; cirrose de etiologia alcoólica em 13 (10,8%); cirrose por infecção pelo vírus B em 8 (12,3%); cirrose por infecção pelo vírus C em 7 (10,2%); esquistossomose em 12 (18,5%); trombose portal em 4 (6,2%); colangite esclerosante, hepatite auto-imune, Doença de Wilson e secundário à quimioterapia em apenas 1 caso cada uma (1,5%).

O critério de inclusão, além de estar em tratamento de varizes esofágicas por escleroterapia no Serviço de Endoscopia do Hospital das Clínicas da UFG, foi a concordância em participar do estudo, com assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido. Os critérios de exclusão foram: o uso de anti-inflamatórios e corticóides nos últimos 3 meses; sangramento ativo; pacientes sabidamente portadores de doença ulcerosa péptica; pacientes inaptos à comunicação verbal e pacientes com grau > I de encefalopatia hepática.

3.2 Procedimentos

O estudo foi aprovado pelo comitê de ética do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Goiás, Goiânia, Brasil (protocolo CEPMHA/HC/UFG N° 067/09).

Foram analisados dados demográficos de cada participante do estudo (gênero, idade e diagnóstico etiológico da causa de hipertensão portal do paciente).

Todos os pacientes responderam a um questionário validado (PADYQ)⁽⁹⁾ sobre sintomas dispépticos, cuja confiabilidade e reprodutibilidade já foram constatadas. Os seguintes sintomas foram avaliados: dor epigástrica, náuseas, vômitos, plenitude abdominal e saciedade precoce. O questionário registrou a frequência e a intensidade dos sintomas ocorridos no último mês. Considerou-se como presença de dispepsia um escore no PADYQ maior que sete. Este valor (sete) representou o escore máximo de um grupo controle de voluntários assintomáticos em estudo de validação do PADYQ⁽⁹⁾.

A endoscopia digestiva alta foi realizada no Serviço de Endoscopia do Hospital das Clínicas, por endoscopista (JRF) que não teve acesso a informações sobre os sintomas dos pacientes.

A avaliação da GCHP foi feita empregando-se a classificação proposta por Tanoue et al⁽¹¹⁾, sendo o Grau 0 uma mucosa sem alterações; o Grau I apresentando enantema leve e mucosa congesta, o Grau II apresentando enantema intenso e padrão reticular fino separando áreas elevadas de mucosa edemaciada; e o Grau III sendo o Grau II mais sangramento em pontos (**Tabela 1**).

Os achados endoscópicos do antro foram divididos em 3 grupos: o grupo 1 com aspecto do antro sem alterações significativas (normal ou presença de cicatriz ou enantema); o grupo 2 com erosão(ões) na mucosa; e o grupo 3 com úlcera(s) antral(is).

A presença de *H. pylori* foi avaliada por meio de exame histológico, bem como os aspectos histopatológicos da mucosa antral e corporal.

Tabela 1. CLASSIFICAÇÃO DE Tanoue et al⁽¹¹⁾

Grau 0	Sem alterações
Grau I	Enantema leve e mucosa Congesta
Grau II	Enatema intenso e padrão reticular fino separando áreas elevadas de mucosa edemaciada
Grau III	Grau II + sangramento em pontos

3.3 Métodos Estatísticos

Foi feita uma análise univariada através de Qui Quadrado (χ^2), teste de Fischer com ou sem correção de Yates e riscos relativos, das seguintes variáveis: sexo, idade, *H. pylori* e intensidade da GCHP (Classificação de Tanoue). Esta análise foi realizada pelo programa Epi InfoTM e permitiu a caracterização da amostra, bem como demonstrou se houve significância estatística entre alguma dessas variáveis com a sintomatologia apresentada pelos pacientes da amostra, sendo esta representada pelo escore do PADYQ. Os resultados foram

considerados estatisticamente significativos quando $p < 0,05$. O teste de Kruskal-Wallis foi utilizado para comparar as médias dos escores obtidos com o PADYQ referentes aos achados endoscópicos do antro. Através do programa SPSS, foram feitos gráficos de correlação (utilizando o coeficiente de correlação de Spearman) entre o escore do PADYQ e o aspecto endoscópico do antro e entre o escore do PADYQ e a o grau de GCHP, avaliada pela classificação de Tanoue, o que nos permitiu elucidar se há correlação entre essas variáveis.

4 RESULTADOS

4.1 Sintomas

Dos 65 participantes, 25 (38,4%) apresentaram escore no questionário de sintomas dispépticos (PADYQ) abaixo de 8. 40 pacientes (61,5%) apresentaram pontuação superior a 7, e, portanto, com dispepsia. A média para o total de pacientes foi de 11,3 pontos (máximo: 30; mínimo:0), com uma mediana de 10,0 pontos.

4.2 Achados Endoscópicos

Em relação à avaliação da GCHP, 30 pacientes (46,2%) foram estadiados como Grau 0, 8 pacientes (12,3%) como Grau 1, 14 (21,5%) como Grau 2 e 13 pacientes (20,0%) como Grau 3 (**Tabela 2**).

Os achados endoscópicos do antro revelaram cicatriz em apenas 1 paciente (1,5%), enantema em 18 (27,7%), 5 erosões ou menos em 24 pacientes (36,9%), mais de 5 erosões em 4 pacientes (6,2%) e úlcera antral em 3 pacientes (4,6%). 15 pacientes (23,1%) não apresentaram nenhuma anormalidade endoscópica em antro gástrico.

	n	%
Grau 0	30	46,2
Grau 1	8	12,3
Grau 2	14	21,5
Grau 3	13	20

GCHP = Gastropatia Congestiva da Hipertensão Portal

4.3 Infecção por *H. pylori*

A frequência de *Helicobacter pylori* nos achados de biópsia da mucosa gástrica foi de 40,0% (26 pacientes), sendo que em 6 pacientes (9,2%) a bactéria não foi pesquisada. 33 pacientes (50,8%) não tiveram achado de *H. pylori*.

4.4 Associação entre dispepsia e características dos pacientes da amostra

Ao comparar o escore de dispepsia (PADYQ) com a idade, obtivemos um valor de p igual a 0,75 ($>0,05$), o que demonstra que a idade não tem relação com o escore de dispepsia (PADYQ). O valor de p para a comparação entre o escore de dispepsia e a intensidade da GCHP, avaliada pela classificação de Tanoue foi de 0,84, traduzindo que a sintomatologia apresentada pelo paciente independe da intensidade da GCHP. Ao observar o valor de p para a comparação entre o escore de dispepsia (PADYQ) e a presença ou não de *H. pylori* (0,65), observamos que não há relação entre essas duas variáveis. A sintomatologia apresentada pelo paciente também independe do gênero, visto que o valor de p para a comparação entre o PADYQ e o sexo foi de 0,13. A **Tabela 3** mostra as características dos pacientes da amostra em relação ao escore obtido no PADYQ.

TABELA 3. Características dos pacientes da amostra em relação ao escore obtido no PADYQ

Variáveis	PADYQ \leq 7	PADYQ $>$ 7	P
Gênero			NS
Masculino	19	23	
Feminino	6	17	
Idade (anos)			NS
\leq 49	9	16	
$>$ 49	16	24	
<i>H. pylori</i>			NS
Positivo	8	18	
Negativo	12	21	
Não pesquisado	6	0	
GCHP			NS
Grau 0	12	18	
Grau 1	3	5	
Grau 2	4	10	
Grau 3	6	7	
Antro			NS
Grupo 1	12	22	
Grupo 2	11	17	
Grupo 3	2	1	

H. pylori = Helicobacter pylori; NS = não significante; GCHP = Gastropatia Congestiva da Hipertensão Portal

A associação entre o escore de dispepsia (PADYQ) e as alterações endoscópicas do antro gástrico demonstrou média da pontuação para o primeiro grupo (normal ou presença de

cicatriz ou enantema), composto por 34 pacientes, de 34,03. O segundo grupo (presença de erosão(ões) na mucosa) com 28 pacientes, apresentou uma média de 32,73. A média do terceiro grupo (úlceras) antral(is), composto por 3 pacientes, foi de 23,83. Não houve uma diferença significativa entre essas 3 médias ($p=0,56$), portanto, os achados do antro à endoscopia não tiveram relação com a sintomatologia apresentada pelo paciente. Vale destacar que 13 (41,9%) dos 31 participantes com achados endoscópicos do antro pertencentes aos grupos 2 ou 3, não possuíam escore de dispepsia significativo. Por outro lado, 22 pacientes (64,7%) dos 34 participantes sem achados endoscópicos do antro significativos (grupo 1) apresentavam dispepsia significativa (escore superior a 7 no questionário PADYQ).

Em relação às alterações de corpo gástrico, dos 38 participantes que apresentaram mucosa normal ou com leve enantema (graus 0 e 1), 23 (60,5%) obtiveram um escore significativo (maior que 7) no questionário de sintomas dispépticos, enquanto dos 27 participantes que apresentaram enantema intenso ou sangramento em pontos em mucosa gástrica (graus 2 e 3), 10 (37,0%) não apresentaram dispepsia significativa (escore menor que 8 no questionário PADYQ).

Foi feita a correlação entre o escore do PADYQ e os achados endoscópicos do antro, bem como a correlação entre a pontuação do PADYQ e o grau da GCHP. Como resultado, obtivemos um coeficiente de correlação negativo (-0,039) e $p=0,756$ para a correlação entre PADYQ e antro; já para a correlação entre PADYQ e GHP, o valor de p foi de 0,895, e o coeficiente de correlação foi também negativo (-0,017). Isso demonstra que não há correlação estatisticamente significativa entre essas variáveis (**Figuras 1a e 1b**).

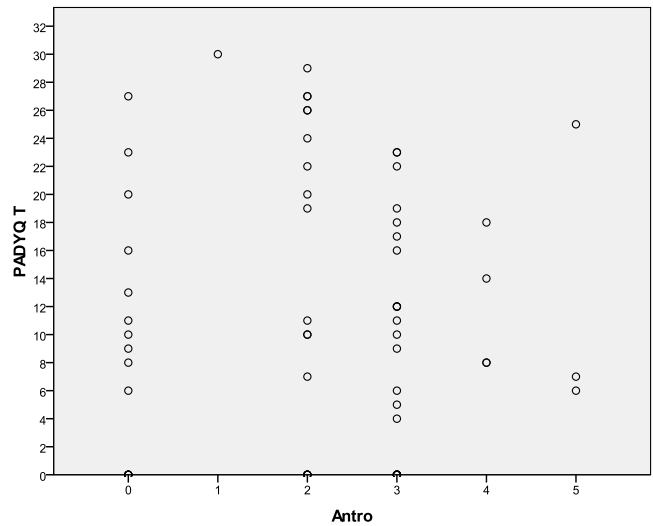


Figura 1a - Correlação entre o escore obtido no PADIQ e os achados endoscópicos do antro.

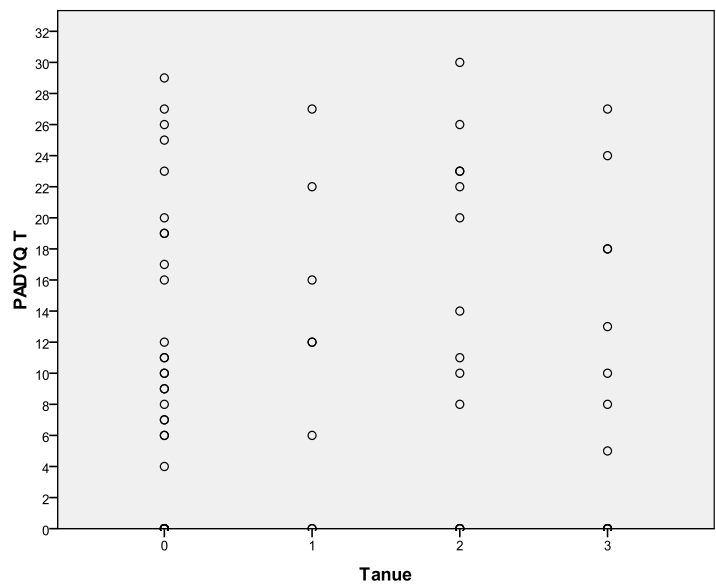


Figura 1b – Correlação entre o escore obtido no PADIQ e o grau da Gastropatia Congestiva da Hipertensão Portal (representada pela classificação de Tanoue).

5 DISCUSSÃO

Este estudo demonstrou não haver relação entre a presença de sintomas dispépticos e lesões da mucosa gástrica em pacientes com hipertensão portal.

Os dados disponíveis na literatura que relacionam sintomas dispépticos com alterações endoscópicas gástricas pouco fazem referência ao papel da GCHP no desenvolvimento da dispepsia. Mesmo em pacientes dispépticos, o papel desempenhado por alterações da mucosa gástrica na patogênese dos sintomas são pouco elucidativos.

Os resultados desta casuística estão de acordo com os resultados encontrados por SAMPAIO⁽¹²⁾ que, estudando 49 pacientes com dispepsia não ulcerosa, não observou correlação entre as alterações endoscópicas e os sintomas apresentados. TAHARA et al⁽¹³⁾ também não encontraram correlação entre achados endoscópicos e sintomas dispépticos em um estudo caso-controle realizado com 87 pacientes dispépticos e 93 pacientes assintomáticos.

Em seu estudo, ZAGARI⁽¹⁴⁾ et al observaram que, de uma amostra de 1,533 pacientes, quase três quartos dos pacientes com sintomas dispépticos não tiveram achados endoscópicos importantes. Já AL-HUMAYED⁽¹⁵⁾ et al encontraram 215 endoscopias normais de 1.607 realizadas em pacientes dispépticos, o que corresponde a apenas 14% da amostra. Nestes estudos, as endoscopias foram realizadas para esclarecer sintomas dispépticos, o que difere deste, no qual as endoscopias foram realizadas para tratamento endoscópico de varizes esofágicas, independente da presença de sintomas dispépticos, o que exclui o viés de seleção. Em nossa casuística, 22 pacientes (33,84%) com sintomas dispépticos (escore no PADIQ superior a 7) não tiveram achados endoscópicos com alterações significativas, isto é, foi observada uma mucosa antral normal, com cicatriz ou enantema. Por outro lado, foram demonstradas alterações na mucosa antral (erosões ou úlcera) em 13 pacientes (20,0%) que não apresentavam sintomas dispépticos significativos (escore no PADIQ inferior a 8), demonstrando que pacientes assintomáticos podem apresentar uma endoscopia com achados positivos. Esta análise não pode ser feita por estudos em que a avaliação endoscópica seja realizada somente em pacientes dispépticos.

Feita a análise comparativa entre o padrão clínico da dispepsia e os achados endoscópicos, estabeleceu-se a pobre relação entre eles, o que nos leva a refletir sobre a excessiva valoração de achados endoscópicos, como enantema e erosões antrais, em pacientes com dispepsia. MEIRELLES⁽¹⁶⁾ et al concluiu que EDA não deveria ser prioritária nos pacientes com dispepsia do tipo dismotilidade com menos de 41 anos de idade, devido à alta taxa de endoscopias normais ou com lesões inflamatórias mínimas neste grupo. Isso acarretaria diminuição importante na demanda por serviços de endoscopia.

Ao realizar a EDA de 346 pacientes dispépticos, GEAR⁽¹⁷⁾ et al encontraram o seguinte resultado: 180 apresentaram doença específica do esôfago, estômago, duodeno ou vesícula biliar, incluindo 6 pacientes que apresentaram carcinoma. 67 apresentaram doença limitada à mucosa, e apenas 99 pacientes apresentaram exame sem anormalidades. Concluíram que a EDA deve ser realizada afim de prover um diagnóstico de alta acurácia da dispepsia apresentada pelo paciente.

Apesar de contar com uma amostra pequena, o que pode ser uma limitação referente a este trabalho, o presente estudo acrescenta informação importante sobre a relação entre dispepsia e achado endoscópico da mucosa gástrica em pacientes com hipertensão portal.

6 CONCLUSÃO

O presente estudo sugere não haver interação significativa entre os achados endoscópicos do antro gástrico e sintomas dispépticos. A ocorrência de sintomas dispépticos em pacientes com hipertensão portal independe da intensidade de alterações endoscópicas na mucosa gástrica. Estes dados sugerem que o encontro de alterações endoscópicas em mucosa gástrica em pacientes que se queixam de sintomas dispépticos não deva ser supervalorizado.

Estudos posteriores com uma casuística mais ampla poderão ratificar os resultados encontrados, fortalecendo o que a literatura, embora escassa neste assunto, vem demonstrando nos últimos anos.

AGRADECIMENTOS

Agradecemos a Adriano Augusto Peclat de Paula pela ajuda na análise estatística deste trabalho.

REFERÊNCIAS

1. THULUVATH, P. J.; YOO, H. Y. Portal Hypertensive gastropathy. **Am J Gastroenterol**, v 97, n. 12, p. 2973-8, 2002.
2. YOO, H. Y.; EUSTACE, J. A.; VERMA, S.; ZHANG, L.; HARRIS, M.; KANTSEVOY, S.; LEE, L. A.; KALLOO, N. A.; RAVICH, W. J.; THULUVATH, P. J. Accuracy and reliability of the endoscopic classification of portal hypertensive gastropathy. **Gastrointest Endosc**, v 56, n. 5, p. 675-80, 2002.

3. PIÑERO, R.; OLAVARRÍA, R.; URQUIOLA, G.; YARAURE, M.; RAMÓN, P. J. Portal hypertensive gastropathy: histologic and endoscopic correlation. **G E N**, v 48, n 1, p. 7-9, 1994.
4. URSO, G.; INTERLANDI, D.; PUGLISI, M.; ABATE, G.; BERTINO, G.; RACITI, C.; SCIACCA, C.; BRUNO, M.; PANARELLO, A.; DI PRIMA, P.; LA ROSA, G. Role of Helicobacter pylori in patients with portal hypertensive gastropathy by liver cirrhosis hepatitis C virus-related. **Minerva Gastroenterol Dietol**, v 52, n. 3, p. 303-8, 2006.
5. PRIMIGNANI, M.; CARPINELLI, L.; PREATONI, P.; BATTAGLIA, G. Natural history of portal hypertensive gastropathy in patients with liver cirrhosis. The New Italian Endoscopic Club for the study and treatment of esophageal varices (NIEC). **Gastroenterology**, 119, n. 1, p. 181-7, 2000.
6. SARFEH, I. J.; TARNAWSKI, A., HAJDUCZEK, A. ; STACHURA, J. ; BUI, H. X.; KRAUSE, W. J. The portal hypertensive gastric mucosa: histologic, ultrastructural, and functional analysis after aspirin-induced damage. **Surgery**, 104, n. 1, p. 79-85, 1988.
7. SARFEH, I. J.; TARNAWSKI, A.; MAEDA, R.; RAYMONT K, MASON GR, IVEY KJ. The gastric mucosa in portal hypertension: effects of topical bile acid. **Scand J Gastroenterol Suppl**, v 92, p. 189-94, 1984.
8. BELLIS, L.; NICODEMO, S.; GALOSSO, A.; GUARISCO, R.; SPILABOTTI, L.; DUROLA, L.; DELL'UNTO, O.; PUOTI, C. Hepatic venous pressure gradient does not correlate with the presence and the severity of portal hypertensive gastropathy in patients with liver cirrhosis. **J Gastrointestin Liver Dis** 16, n. 3, p. 273-277, 2007.
9. SANDER, G. B.; MAZZOLENI, L. E.; FRANCESCONI, C. F.; WORTMANN, A. C.; OTT, E. A.; THEIL, A.; PICCOLI, V. C.; SILVA, A. C.; OLIVEIRA, L.; BEHEREGARAY, S.; MATIOTI, S. Somm G, Goldim JR. Development and validation of a cross-cultural questionnaire to evaluate nonulcer dyspepsia: the Porto Alegre Dyspeptic Symptoms Questionnaire (PADYQ). **Dig Dis Sci**, v 49, n. 11-12, p. 1822-9, 2004.
10. JOHNSEN, R.; BERNERSEN, B.; STRAUME, B.; FØRDE, O.H.; BOSTAD, L.; BURHOL, P. G. Prevalences of endoscopic and histological findings in subjects with and without dyspepsia. **British medical journal**, v 302, n. 677, p. 749-5, 1991.
11. TANOUE, K.; HASHIZUME, M.; WAD, H.; OHTA, M.; KITANO, S.; SUGIMACHI, K.; Effects of endoscopic injection sclerotherapy on portal hypertensive gastropathy: prospective study. **Gastrointest Endosc**, v 38, p. 582-5, 1992.
12. SAMPAIO, M. C. G. **Dispepsia não ulcerosa: estudo de correlação clínica, endoscópica e histológica e pesquisa de bactérias tipo campylobacter**. 1990. Tese (Mestrado em Medicina) – Universidade Federal da Bahia, Salvador, 1990.

13. TAHARA, T.; ARISAWA, T.; SHIBATA, T.; NAKAMURA, M.; OKUBO, M.; YOSHIOKA, D.; WANG, F.; NAKANO, H.; HIRATA, I. Association of endoscopic appearances with dyspeptic symptoms. **J Gastroenterol** 43, n. 3, p. 208-15, 2008.
14. ZAGARI, R. M.; LAW, G. R.; FUCCIO, L.; POZZATO, P.; FORMAN, D.; BAZZOLI, F. Dyspeptic symptoms and endoscopic findings in the community: the Loiano-Monghidoro study. **Am J Gastroenterol**, v 105, n. 3, p. 565-71, 2010.
15. AL-HUMAYED, S. M.; MOHAMED-ELBAGIR, A. K.; AL-WABEL, A. A.; ARGOBI, Y. A. The changing pattern of upper gastro-intestinal lesions in southern Saudi Arabia: an endoscopic study. **Saudi J Gastroenterol** v 16, n. 1, p. 35-7, 2010.
16. MEIRELLES, G. S. P.; ORNELLAS, L. C.; MATTOS, N. L. B.,; ORNELLAS, A. T.; SOUZA, A. F. M.; Emprego da endoscopia digestiva alta em pacientes dispépticos. **Arq Gastroenterol**, São Paulo, v 35, n. 3, p. 181-5, 1998.
17. GEAR, M. W. L.; BARNES, R. J.; Endoscopic studies of dyspepsia in a general practice. **British medical journal**, v 4, p. 214–216, 1980.