

Benefício da revascularização do miocárdio em pacientes com disfunção ventricular e músculo viável: remodelamento ventricular reverso e prognóstico

The beneficial effect of revascularization on patients with severe left ventricular dysfunction and viable myocardium: reverse remodeling and prognosis

Gustavo Calado de Aguiar RIBEIRO, Ana NUNES, Fernando ANTONIALI, Mauricio Marson LOPES, Cledicyon Eloy da COSTA

RBCCV 44205-741

Resumo

Objetivo: Analisar a importância da viabilidade do miocárdio e parâmetros clínicos na melhora da função ventricular, sintomas e prognóstico, como reversão do remodelamento.

Método: Cento e quinze pacientes submetidos a revascularização do miocárdio com análise prévia da viabilidade do miocárdio com thallium-201. Fração de ejeção, volumes sistólicos e diastólicos do ventrículo esquerdo e classe funcional foram determinados, antes da cirurgia e a cada seis meses por 3 anos.

Resultados: Pacientes com ≥ 4 segmentos viáveis demonstraram melhora da fração de ejeção de 34 ± 6 para $44 \pm 4\%$ ($p < 0,001$), o volume diastólico foi de 113 ± 31 para 91 ± 22 ml/m² ($p < 0,001$) e o volume sistólico foi $78,3 \pm 11$ para 57 ± 17 ml/m² ($p < 0,001$). No grupo com < 4 segmentos viáveis, foi de $33,4 \pm 4$ vs. $35,1 \pm 5\%$ ($p = 0,19$), o volume diastólico foi de 112 ± 24 para 118 ± 16 ml/m² ($p = 0,34$), volume sistólico de 72 ± 23 para

73 ± 12 ml/m² ($p = 0,81$). Análise multivariada apontou fatores clínicos relacionados com evolução desfavorável (diabetes mellitus, mais que um infarto e longo intervalo de tempo entre infarto e operação). Melhora da classe funcional (NYHA) no grupo com mais segmentos viáveis e menor quantidade de eventos (log rank test, $p = 0,0053$).

Conclusão: O benefício da revascularização, em pacientes com músculo viável, além da melhora função ventricular, proporciona remodelamento reverso, atenua a dilatação e reduz eventos.

Descritores: Revascularização miocárdica. Remodelação ventricular. Insuficiência cardíaca congestiva.

Abstract

Objectives: To evaluate the integration of both viability and clinical parameters on the improvement in systolic

Trabalho realizado no Hospital Irmãos Penteados de Campinas, Campinas, SP.
Trabalho apresentado ao 59º Congresso Brasileiro de Cardiologia, em 26 a 29 de setembro de 2004, no Rio de Janeiro, RJ. Trabalho selecionado em os melhores temas-livre.

Endereço para correspondência: Gustavo Calado de Aguiar Ribeiro.
Rua José Teodoro de Lima 77, ap 62 – Cambuí, Campinas, SP. CEP 13015-150. Tel: (19) 3737-7049 Fax: (19)3232-3856.
E-mail: gcar@hotmail.com

Artigo recebido em fevereiro de 2005
Artigo aprovado em maio de 2005

performance, symptoms and prognosis, with post-revascularization reverse remodeling.

Method: One hundred and fifteen patients underwent thallium-201 imaging before myocardial revascularization. Left ventricular ejection fraction, left ventricular end-systolic volume index and left ventricular end-diastolic volume index were determined before and at each 6 months post-revascularization for 3 years.

Results: Patients with ≥ 4 viable segments on thallium-201 imaging demonstrated an improvement in left ventricular ejection fraction from 34 ± 6 to $44\pm 4\%$, $p<0.001$, left ventricular end-systolic volume decreased from 78.3 ± 11 to 57 ± 17 mL/m², $p<0.001$; left end-diastolic volume decreased from 113 ± 31 to 91 ± 22 mL/m², $p<0.001$. Patients with < 4 viable segments failed to demonstrate an improvement of the left ventricle ejection fraction, 33.4 ± 4 vs. $35.1\pm 5\%$ ($p=0.19$), and exhibited ongoing left ventricle end-systolic remodeling, 72 ± 23 vs. 73 ± 12 mL/m²

($p= 0.81$), and the left ventricle end-diastolic volume increased from 112 ± 24 to 118 ± 16 mL/m² ($p=0.34$), without improvement in NYHA class, and worse long-term prognosis (event; log rank test, $p=0.0053$). The multivariable analysis demonstrated clinical variables related to the unfavorable evolution showed diabetes, more than one myocardial infarction, and time interval between myocardial infarction and surgery were associated with worse prognosis.

Conclusion: The benefits of myocardium revascularization in patients with viable muscle, as well as an improvement in the left ventricular ejection fraction, provide reverse remodeling, improvement in functional class and favorable long-term prognosis.

Descriptors: Myocardial revascularization. Ventricular remodeling. Heart failure, congestive.

INTRODUÇÃO

A função ventricular esquerda (VE) é um potente preditor de prognóstico em pacientes com doença arterial coronária. Na cardiomiopatia isquêmica, a revascularização do miocárdio é a melhor opção terapêutica para o incremento da função do VE [1-2]. Entretanto, deverá ser verificada a viabilidade do miocárdio no pré-operatório para prever a reversão do remodelamento e melhor prognóstico em longo prazo, a despeito do desfecho final da revascularização, a melhora da função ventricular. Com maior acesso aos métodos de identificação de áreas viáveis, houve a necessidade de critérios para selecionar pacientes que se beneficiariam da revascularização. Uma substancial quantidade de músculo disfuncional, mas viável (hibernante), tem alta probabilidade de melhora da função ventricular, redução dos sintomas e melhor prognóstico [3]. A restauração do adequado fluxo para o miocárdio viável pode prevenir dilatação do VE e remodelamento e, por conseguinte, prevenir a progressão da insuficiência cardíaca e morte, principalmente em infarto recente com residual viabilidade [4-5]. A integração entre viabilidade e parâmetros clínicos pode ser útil na definição terapêutica dos pacientes com disfunção de VE.

Neste estudo, analisamos a importância da viabilidade do miocárdio e parâmetros clínicos na melhora da função ventricular, sintomas e prognóstico. Com o uso do thallium-201, presença/ausência de músculo viável e dados clínicos analisamos: melhora da fração de ejeção (Fe%), do volume sistólico final (VSF) e diastólico final (VDF) e melhora dos sintomas de insuficiência cardíaca.

MÉTODO

Este estudo incluiu 115 pacientes (82 homens, idade 61 ± 10 anos), entre janeiro 1998 a dezembro 2000, com

cardiomiopatia isquêmica e sintomas de insuficiência cardíaca, agendados para revascularização do miocárdio com os seguintes critérios clínicos: 1) doença arterial coronária estável; 2) disfunção ventricular (Fe% do VE $< 40\%$); 3) sem doença valvar concomitante (pacientes com 3-4+ regurgitação mitral foram excluídos); 4) sem cirurgia cardíaca prévia; 5) sem infarto do miocárdio recente (< 4 semanas do estudo).

Todos os pacientes apresentavam ritmo sinusal. Cento e doze (97,5%) pacientes tinham história de infarto do miocárdio que ocorreu a > 6 meses do início da entrada no estudo. O resultado do estudo de thallium-201 não influenciou a decisão da revascularização. Para a decisão de revascularização foram usados: sintomas e dados clínicos, teste de esforço, ecocardiograma e angiograma. A indicação de operação foi insuficiência cardíaca em todos os casos.

Protocolo do estudo

Pacientes com cardiomiopatia isquêmica foram estudados prospectivamente para análise de remodelamento do VE, Fe % do VE e eventos cardíacos durante a evolução (três anos) e a relação com a viabilidade miocárdica. Antes da operação, ecocardiograma bidimensional (2D) foi realizado para análise da função miocárdica (regional e global) e geometria do VE. A viabilidade miocárdica foi avaliada com thallium-201. Após a operação, ecocardiograma 2D foi repetido a cada 6 meses até 3 anos. Exames e entrevistas clínicas foram feitas a cada 6 meses. Eventos cardíacos foram obtidos durante 3 anos da evolução. A Comissão de Ética aprovou o protocolo, assim como os pacientes estavam informados e concordantes com o protocolo.

Estudo Ecocardiográfico

Todos os ecocardiogramas foram feitos pelo equipamento Vivid 3 (General Electric) equipado com segunda-harmônica com transdutor de 1.8- a 3.6-MHz. Imagens padrão do VE

foram obtidas em repouso (antes e seqüencialmente após a operação). Todas as medidas foram realizadas pelo mesmo profissional. Os volumes do VE foram medidos pelo método biplanar da regra de Simpson. Os volumes sistólicos e diastólicos finais do VE (VSF e VDF, respectivamente) foram indexados pela área da superfície corpórea (IVSF e IVDF). Aumento de 5% na Fe% do VE foi considerado melhora da função ventricular.

Thallium-201

Os pacientes foram submetidos a teste farmacológico com infusão de dipiridamol. Cloridato de Thallium-201 (111 MBq) foi injetado via intravenosa e imagens foram obtidas. Imagens de redistribuição foram feitas 3–4 h. Vinte quatro horas após, imagens tardias no repouso e reinjeção foram analisadas. Dividiu-se em 20 segmentos miocárdicos: seis segmentos basais, seis segmentos médio-ventriculares, e seis segmentos apicais, enquanto o ápice representa dois segmentos. Tanto isquemia quanto viabilidade foram analisadas. Segmentos no pico do exercício (stress), 3–4 h redistribuição, 24 h tardio foram classificados como sendo captação normal de thallium-201 (>75% de captação máxima), moderadamente reduzida a captação (50–75% de máxima captação) ou severamente reduzida a captação (<50% da máxima captação).

Segmentos foram classificados como isquêmicos quando o defeito de perfusão estava presente no stress e com significativa redistribuição ocorria na 3–4 h da redistribuição (>10% aumento de atividade). Segmentos foram classificados como viáveis quando a atividade na imagem tardia era normal (>75% de captação), moderadamente reduzido (>50% de captação) ou quando significativa redistribuição estava >10% de aumento na atividade da 3–4 h de redistribuição para a fase tardia. Para a evolução após a revascularização, a isquemia e a viabilidade são importantes. Além disso, os segmentos foram classificados como isquêmicos e/ou viáveis. Segmentos com defeito fixo de perfusão e atividade <50% foram classificados como cicatriz (fibrose). O paciente foi classificado como miocárdio viável quando quatro ou mais segmentos (representa >20% do VE) estavam sob risco. Dividimos os pacientes em 2 grupos: grupo A, quatro ou mais segmentos viáveis; e o grupo B, não-viável, menos de 4 segmentos viáveis.

Sintomas e evolução

A insuficiência cardíaca foi mensurada pela classe funcional de acordo com os critérios da *New York Heart Association* (NYHA). Para cada paciente, a classe funcional foi determinada antes da operação, 3-6-12-18-24-30-36 meses após, por entrevista e exame clínico. Eventos incluíram morte (cardíaca e não-cardíaca), infarto do miocárdio, hospitalização por insuficiência cardíaca e necessidade de

nova terapêutica como implante de marcapasso para resincronização ou desfibrilador implantável.

Análise estatística

Dados contínuos foram expressos em média±DP e comparados por teste *t* de Student pareado e não-pareado. Análise univariada para variáveis categóricas foi feita com teste-qui-quadrado. Análise multivariada correlacionou mortalidade hospitalar, recorrência da insuficiência cardíaca, recorrência da angina, melhora da classe funcional (NYHA) e foi feita com regressão logística. As variáveis analisadas foram: idade, sexo, insuficiência cardíaca, hipertensão, diabetes mellitus, mais que um infarto do miocárdio, intervalo de tempo entre infarto e operação (intervalo de 6/6 meses), número de enxertos utilizados, viabilidade miocárdica, fração de ejeção. Sobrevida livre de evento dos dois grupos de pacientes foram comparadas com curva de Kaplan–Meier. Diferenças na sobrevida de livre de eventos foram analisadas com log-rank qui-quadrado.

RESULTADOS

Inicialmente foram incluídos 115 pacientes no estudo; 31 (27%) destes não completaram o protocolo. Vinte e um pacientes foram perdidos e/ou desistiram do acompanhamento.

Durante o período de observação, dez (8,9%) pacientes morreram, cinco de causa cardíaca. A mortalidade hospitalar foi de 2,6%. Mortalidade de causa cardíaca ocorreu em três pacientes na fase precoce após a operação, um paciente por progressão da insuficiência cardíaca, 6 meses após a intervenção, e um paciente de morte súbita, quinze meses após. Estes pacientes foram incluídos na análise da evolução.

Thallium-201

Nos 115 pacientes, um total de 2300 segmentos foi analisado pelo thallium-201 e classificados como: 777 segmentos normais (>75% de captação no stress); 431 segmentos eram isquêmicos; 576 segmentos eram viáveis; 516 segmentos eram de cicatriz. Baseado nos dados do thallium-201, os pacientes foram divididos em dois grupos. Grupo A consistiu de 71 pacientes com ≥ 4 segmentos viáveis, e o grupo B consistiu de 44 pacientes com <4 segmentos viáveis. Ambos os grupos apresentaram a mesma distribuição dos tipos de segmentos, exceto de cicatriz (fibrose): grupo A, 196 (13,08%) segmentos versus grupo B, 320 (36,6%) segmentos; $p = 0,008$.

Evolução vs. thallium-201

As características clínicas não apresentaram diferenças entre os grupos, exceto para diabetes, tempo entre infarto e a operação e mais que um infarto do miocárdio (Tabela 1). A

Fe% do VE no pré-operatório foi similar nos grupos. No grupo A, Fe% do VE aumentou significativamente de 34±6 para 44±4% (p<0,001), onde a Fe% do VE no grupo B permaneceu a mesma (33,4±4 vs. 35,1±5%, p=0,19). No pré-operatório, o índice de VDF foi comparável entre os grupos. No grupo A, o índice de VDF diminuiu significativamente de 113±31 para 91±22 ml/m² (p<0,001). Ao contrário, o índice de VDF do grupo B aumentou de 112±24 para 118±16 ml/m² (p=0,34). O mesmo com o pré-operatório do VSF que foi similar nos grupos. No grupo A, o índice de VSF diminuiu e VSF aumentou no grupo B de 72±23 para 73±12 ml/m² (p=0,81) de 78,3±11 para 57±17 ml/m² (p<0,001). As variações nos parâmetros de função e volumes estão na Tabela 2 e apontam para direções opostas: remodelamento reverso no grupo A e progressão do remodelamento no grupo B (Tabela 2). A análise multivariada identificou alguns fatores relacionados com o aparecimento de eventos (Tabela 3).

Tabela 1. Características clínicas dos pacientes.

Características clínicas	grupo A n= 71	grupo B n=44	p valor
Idade	66±7	63 ±9	ns
Sexo (m/f)	49/22	33/11	ns
HAS	32	19	ns
Diabetes	24	36	0,001
DPOC	8	5	ns
Δt IAM-cirurgia	12	27	0,002
IAM prévio	68	44	ns
> 1 IAM	13	17	0,03
aa. estenose	2,7±0,6	2,8±0,2	ns
NYHA	2,9±1,1	3,1±0,8	ns
CCS	2,2±1,2	2,0±0,9	ns

CCS: Canadian Cardiovascular Society; NYHA: classe funcional da New York Heart Association; aa estenose: estenose das artérias coronárias; > IAM: mais que um infarto agudo do miocárdio; Δt IAM-cirurgia: intervalo de tempo entre cirurgia e o infarto em meses; Diabetes: Diabetes Mellitus; HAS: hipertensão arterial sistêmica; Sexo (m/f): sexo masculino e feminino.

Tabela 2. Variação da fração de ejeção e volumes ventriculares após revascularização nos grupos A e B.

Função ventricular	Grupo A n= 59	Grupo B n=25	p valor
Variação da Fe%	9,4±2,9	-0,8±3,1	<0,001
Variação do IVSF	-21±9,8	0,8±6	<0,001
Variação do IVDF	-22±6,1	6±9,2	<0,001

Fe%: porcentagem da fração de ejeção; IVSF: índice de volume sistólico final; IVDF: índice de volume diastólico final.

Tabela 3. Fatores relacionados com eventos.

Variável	fator β	valor p
Diabetes	0,04	0,012
IAM-cirurgia(>18m)	0,02	0,03
> 1 IAM	0,69	0,02

Diabetes: presença de diabetes; IAM-cirurgia: intervalo de tempo. Analisado de 6/6 meses. > IAM: pacientes com mais que um IAM.

Entretanto, no grupo A, oito pacientes não apresentaram melhora da Fe% do VE. Estes pacientes tinham o índice de VSF maior que os tiveram melhora da função cardíaca (68±22 versus 92±5 ml/m², p = 0,003). Também, no grupo B, seis pacientes tiveram melhora da função cardíaca (Fe%). Estes pacientes tinham volumes menores do que os que não apresentaram melhora da Fe% do VE.

Evolução e classe funcional

A classe funcional (NYHA) no pré-operatório foi comparável em ambos os grupos A e B (2,9±0,7 vs. 3,1±0,5, respectivamente). No grupo A, a classe funcional melhorou de 2,9±0,7 para 2,1±0,6 nos 3 meses pós-cirurgia (p<0,001), e continuou a melhoria na evolução para 1,6±0,6 (p<0,001) em longo prazo. Em contraste, no grupo B, a classe funcional (NYHA) não variou nos 3 meses pós-revascularização ou a longo prazo (2,7±0,6 vs. 2,5±0,7 vs. 2,7±0,7, NS). Os eventos cardíacos foram menos freqüentes no grupo de pacientes viáveis (log rank test, p = 0,0053) - Figura 1.



Fig. 1 - Curva Kaplan-Meier para eventos

COMENTÁRIOS

Pacientes com cardiomiopatia isquêmica e miocárdio hibernante apresentam melhora da função ventricular, alívio de sintomas e melhor prognóstico quando submetidos a revascularização do miocárdio [1,3,6]. Provavelmente, o benefício da cirurgia de coronária em pacientes com músculo viável se estende muito além da simples prevenção da isquemia recorrente e envolve diretamente a função ventricular global. Os dados do presente estudo indicam que estes pacientes, com quantidade razoável de miocárdio hibernante, apresentam regressão e prevenção do processo de remodelamento instalado após a operação, estando associado com melhora dos sintomas e bom prognóstico em longo prazo. Revelam também que o intervalo de tempo entre a operação e o infarto é um fator importante, como foi mostrado pela análise multivariada, como a presença de diabetes e infartos de repetição. Estes dados corroboram os achados de Haas et al. [7], que encontraram maior normalização da função ventricular em miocárdio atordoado comparado ao hibernante. Diferentes graus de lesão miocárdica coexistem nos mesmos pacientes, e a melhor recuperação após revascularização é tempo-dependente.

Estudos têm demonstrado que a revascularização em pacientes com cardiomiopatia isquêmica e áreas viáveis melhora a função regional e global do ventrículo [8]. Uma quantidade substancial ($\geq 25\%$ do VE) de miocárdio viável é necessária para resultar em incremento da fração de ejeção do VE e melhora da função ventricular [2,4-6]. Entretanto, em alguns pacientes com < 4 segmentos viáveis, observou-se aumento da fração de ejeção. Estes pacientes tinham angina intensa e, ao ecocardiograma, volumes ventriculares pequenos. Nestes pacientes com severa sintomatologia anginosa e preservada geometria ventricular, Di Carli et al. [2] sugerem que a viabilidade miocárdica é relativamente menos importante. Dados recentes sugerem em que pacientes com cardiomiopatia isquêmica, a preservação da geometria ventricular e a freada do processo de remodelamento após revascularização são objetivos adicionais importantes [5]. De acordo com este estudo, a revascularização resultou em melhoria da fração de ejeção ($>5\%$ de aumento da Fe% do VE do pré-operatório) em somente 79,6% dos pacientes com > 4 segmentos viáveis, enquanto remodelamento reverso do ventrículo ocorreu em 89% destes pacientes “viáveis”. Seis pacientes deste grupo, > 4 segmentos viáveis, não apresentaram melhora do processo de remodelamento. Estes pacientes apresentavam maiores volumes ventriculares do que os que mostraram regressão do remodelamento. Yamaguchi

et al. [9] já apresentaram que grande volume sistólico final no pré-operatório ($>100\text{ml/m}^2$) e ausência de insuficiência cardíaca são fatores preditivos de recorrência da insuficiência cardíaca em 39 pacientes revascularizados seguidos por 3,6 anos. Por esta razão, após revascularização, alguns pacientes com músculo hibernante apresentam melhora do processo de remodelamento, embora sem incremento da fração de ejeção.

É sabido que o remodelamento após infarto agudo do miocárdio é o maior determinante de prognóstico desfavorável [10]. Mule et al. [5] mostraram que a diminuição dos volumes ventriculares 3 meses após a cirurgia só ocorre em pacientes com bastante músculo hibernante determinado por Thallium-201 e, simultaneamente, observaram aumento dos volumes ventriculares em 24 pacientes sem miocárdio viável após revascularização. Neste estudo, um grande número de pacientes foi incluído, e mais importante, a determinação dos volumes ventriculares foi feita seqüencialmente ao longo do tempo. Isto nos mostrou que a mudança destes volumes ocorreu em direções opostas em relação à presença ou não de segmentos viáveis. Em pacientes com ausência de viabilidade e naqueles com poucos segmentos viáveis, os volumes (VSV e VDF) do ventrículo continuaram a aumentar, indicando progressão do remodelamento, oposto aos pacientes com mais segmentos viáveis que apresentaram atenuação e reversão da dilatação ventricular. O benefício da revascularização do miocárdio hibernante e a alteração do processo de remodelamento têm importante implicação prognóstica. Neste estudo, pacientes com vários segmentos viáveis de miocárdio, juntamente com melhora da geometria ventricular, tiveram melhora persistente dos sintomas de insuficiência cardíaca e poucos eventos na evolução tardia.

CONCLUSÃO

Pacientes com miocárdio viável submetidos a revascularização do miocárdio exibem melhora da função ventricular, com diminuição dos volumes sistólicos e diastólicos, indicando reversão do processo de remodelamento. Também, ocorre melhora dos sintomas de insuficiência cardíaca e apresentam melhor prognóstico. O benefício da revascularização em miocárdio viável se estende além da melhora da função ventricular.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Wijns W, Vatner SF, Camici PG. Hibernating myocardium. *N Engl J Med*. 1998;339(3):173–81.
2. Di Carli MF, Maddahi J, Rokhsar S, Schelbert HR, Bianco-Batlles D, Brunken RC et al. Long-term survival of patients with coronary artery disease and left ventricular dysfunction: implications for the role of myocardial viability assessment in management decisions. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1998;116(6):997–1004.
3. Bax JJ, Poldermans D, Elhendy A, Cornel JH, Boersma E, Rambaldi R et al. Improvement of left ventricular ejection fraction, heart failure symptoms and prognosis after revascularization in patients with chronic coronary artery disease and viable myocardium detected by dobutamine stress echocardiography. *J Am Coll Cardiol*. 1999;34(1):163–9.
4. Bolognese L, Cerisano G, Buonamici P, Santini A, Santoro GM, Antonucci D et al. Influence of infarct-zone viability on left ventricular remodeling after acute myocardial infarction. *Circulation*. 1997;96(10):3353–9.
5. Mule JD, Bax JJ, Zingone B, Martinelli F, Burelli C, Stefania A et al. The beneficial effect of revascularization on jeopardized myocardium: reverse remodeling and improved long-term prognosis. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2002;22(3):426–30.
6. Di Carli MF, Asgarzadie F, Schelbert HR, Brunken RC, Laks H, Phelps ME et al. Quantitative relation between myocardial viability and improvement in heart failure symptoms after revascularization in patients with ischemic cardiomyopathy. *Circulation*. 1995;92(12):3436–44.
7. Haas F, Jennen L, Heinzmann U, Augustin N, Wottke M, Schwaiger M et al. Ischemically compromised myocardium displays different time-courses of functional recovery: correlation with morphological alterations? *Eur J Cardiothorac Surg*. 2001;20(2):290–8.
8. Bonow RO. Myocardial viability and prognosis in patients with ischemic left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol*. 2002;39(7):1159–62.
9. Yamaguchi A, Ino T, Adachi H, Murata S, Kamio H, Okada M et al. Left ventricular volume predicts postoperative course in patients with ischemic cardiomyopathy. *Ann Thorac Surg*. 1998;65(2):434–8.
10. Allman KC, Shaw LJ, Hachamovitch R, Udelson JE. Myocardial viability testing and impact of revascularization on prognosis in patients with coronary artery disease and left ventricular dysfunction: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2002;39(7):1151–8.