

Apresentação Clínica e Repercussões da COVID-19 no Ciclo Gravídico-Puerperal e no Período Neonatal

Ana Paula Macedo Pereira¹; Letícia Faria Déroulède¹; Luíza de Miranda Camapum¹; Maria Eduarda Ivo dos Santos¹; Milena Lima Silva¹; Sibelle Moreira Fagundes¹; Marluce Martins Machado da Silveira².

1. Discente do curso de Medicina do Centro Universitário UniEVANGÉLICA.
2. Docente curso de Medicina do Centro Universitário UniEVANGÉLICA.

RESUMO: Um novo vírus chamado de SARS-CoV-2 foi o responsável por desencadear casos de pneumonia (COVID-19) em Wuhan, China, em 2019. O impacto da COVID-19 resultou em uma pandemia pela rápida e abrangente proliferação do vírus e atingiu o mundo todo, inclusive, mulheres grávidas e neonatos. Diante disso, muitos especialistas investigam os aspectos da doença nessa população devido a relevância e atualidade do tema. Assim, esse trabalho tem como objetivo identificar a apresentação clínica e as repercussões da COVID-19 no ciclo gravídico-puerperal e no período neonatal. Para a realização dessa mini revisão, foram selecionados, através da base de dados PubMed, 5 artigos originais em inglês publicados em 2020. As características clínicas das mulheres participantes dos estudos analisados foram similares, tais como febre e/ ou tosse. Em relação aos achados laboratoriais, não houve consenso em relação à contagem de PCR e à de linfócitos. Percebeu-se uma diminuição na contagem de leucócitos, neutrófilos e ALT e pouca variação na contagem de eosinófilos e AST. As tomografias computadorizadas (TC) de tórax características de pneumonia por SARS-CoV-2 identificaram sombras irregulares e opacidade em vidro fosco na maioria das pacientes. Quanto ao parto, o nascimento prematuro e o parto cesariano foram comuns entre as pacientes analisadas. A maioria dos neonatos testou negativo para COVID-19 e seus sintomas clínicos foram leves, sendo os mais comuns a dispneia e febre. A transmissão vertical materno-fetal ainda não foi confirmada. As revisões de tais estudos contribuem para o meio científico e para a sociedade como um todo e mostram-se de grande valia para que informações com relevância científica sejam disponibilizadas com agilidade, a fim de que muitas vidas sejam poupadas com o maior conhecimento da doença e a sua identificação precoce. Por ser uma doença emergente, novos estudos são necessários para melhor elucidar os aspectos da COVID-19 nessa população.

Palavras-chave:

Coronavirus Infections. Pregnancy. Breast Feeding. Delivery. Newborn.

INTRODUÇÃO

Um novo coronavírus foi identificado como o responsável por desencadear casos de pneumonia em Wuhan, cidade na província de Hubei, na China em dezembro de 2019. Nesse contexto, esse vírus, denominado SARS-CoV-2 (Síndrome Respiratória Aguda Grave do Coronavírus 2), foi relacionado como propulsor da enfermidade chamada de COVID-19. Como possível origem de contaminação primária por SARS-CoV-2, no início do surto, supôs-se uma associação com o mercado de frutos do mar que vendia animais vivos. Contudo, a partir de análises de sequências de RNA, verificou-se proximidade do RNA viral do SARS-CoV-2 com o material genético de dois tipos de coronavírus encontrados em morcegos. Sendo assim, é provável que morcegos sejam a fonte primária do vírus (MCINTOSH, 2020).

A rápida e abrangente proliferação do coronavírus - especialmente por meio da disseminação de pessoa para pessoa, que configura o principal modo de transmissão - resultou em uma pandemia. Nesse contexto, em 26 de fevereiro de 2020, a infecção por COVID-19 adentrou no Brasil e se espalhou por todo o país, primeiramente por São Paulo e Rio de Janeiro e, semanas depois, para outros estados do território (TANG et al., 2020). Atualmente, já se somam mais de 5.590.000 casos confirmados e de 161.000 óbitos desde o início da propagação do SARS-CoV-2 no Brasil. Além do mais, verifica-se que há um cenário de progressiva ascensão de novos casos e de óbitos (BRASIL, 2020).

O novo coronavírus disseminou pelos diversos grupos etários da população, sendo um desses grupos atingidos o de mulheres grávidas e seus neonatos, o que motivou diversas pesquisas a fim de compreender a COVID-19 no ciclo gravídico-puerperal, bem como as características clínicas das gestantes e dos neonatos (SHALISH et al., 2020).

Diante desse cenário de pandemia do coronavírus, o tema escolhido se torna um imprescindível objeto de estudo, uma vez que as características e o impacto da COVID-19 no ciclo gravídico-puerperal e no período neonatal são recentes alvos de pesquisa e dignos de elucidação. Neste contexto, esse trabalho tem como objetivo identificar a apresentação clínica e as repercussões da COVID-19 no ciclo gravídico-puerperal e no período neonatal.

METODOLOGIA

Trata-se de uma mini revisão da literatura de cinco artigos encontrados através da base de dados PubMed, a partir dos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS), em inglês, “*Coronavirus Infections*”; “*Pregnancy*”; “*Breast Feeding*”; “*Perinatal Care*”; “*Delivery*”; “*Infant*”; “*Newborn*”; utilizando o operador booleano “AND”. Para a mini revisão, foram incluídos artigos publicados no ano de 2020 e redigidos em língua inglesa. Como critérios de exclusão, foram descartados artigos não enquadrados no objetivo do estudo e revisões de literatura.

RESULTADOS

As características clínicas da mulher grávida encontradas na literatura são bastante similares. São mulheres jovens, com média de 30 anos, que estão no terceiro trimestre de gravidez e foram infectadas com COVID-19 antes do parto. Os principais sintomas nessas mães foram febre e/ ou tosse e havia poucos sintomas associados. Ademais, percebeu-se que os sintomas respiratórios geralmente são leves em mulheres grávidas (PEREIRA et al., 2020; ZHU et al., 2020; LIU et al., 2020, a; LI et al., 2020).

Em relação aos achados laboratoriais das mulheres grávidas com COVID-19, enquanto um dos estudos evidenciou uma elevação na contagem de proteína C reativa (PCR) e um quadro de linfopenia na maioria das pacientes grávidas com COVID-19 (LIU et al., 2020, a), outro estudo relatou leve diminuição na contagem de PCR e contagem compatível de linfócitos, com valores no limite mínimo, em mulheres grávidas confirmadas ou com suspeita de pneumonia por COVID-19 em comparação com o grupo controle sem pneumonia (LI et al., 2020). Foi constatada, ainda, uma diminuição na contagem de leucócitos, neutrófilos e alanina aminotransferase (ALT) nos grupos caso comparados aos grupos controle, bem como pouca variação na contagem de eosinófilos e aspartato aminotransferase (AST) entre esses grupos (LI et al., 2020).

Ademais, observou-se um aumento da contagem de leucócitos, neutrófilos e PCR no primeiro exame de sangue pós-parto dos casos confirmados de infecção por COVID-19, seguido de uma diminuição no segundo exame (LI et al., 2020) e foi relatado o aumento da contagem de linfócitos e o retorno dos valores de proteína C reativa ao normal após tratamento e o teste negativo para SARS-CoV-2 entre as pacientes avaliadas (LIU et al., 2020, a).

O estudo da correlação dos aspectos clínicos com os exames da imagem verificou que – embora poucos pacientes se queixaram de sintomas respiratórios na admissão ao serviço de saúde, sendo 1 caso suspeito de COVID-19 (5,6%) com febre na admissão e 2 casos suspeitos com tosse, dor de garganta, dispneia, diarreia e vômitos –, a maioria das pacientes manifestaram imagens tomográficas computadorizadas de tórax características de pneumonia por SARS-CoV-2, fato que denota a importância da TC na identificação e no rastreamento precoces da pneumonia de COVID-19 (LI et al., 2020).

Sob uma perspectiva distinta, a literatura indicou que mesmo quando gestantes manifestaram sintomas respiratórios sugestivos de COVID-19 na admissão ao serviço de saúde – constituindo os sintomas mais comuns: febre (87% das pacientes), cuja temperatura variava entre 37,6 e 39°C; tosse (60%) e fadiga (27%) – também apresentaram achados na tomografia computadorizada indicadores de pneumonia por SARS-CoV-2 (LIU et al., 2020, a).

Com a realização de TCs em gestantes com ou suspeitas de COVID-19, identificou-se que as sombras irregulares e a opacidade em vidro fosco único ou em ambos os pulmões, que são indicativos de pneumonia por SARS-CoV-2, estavam presentes na grande maioria das pacientes. A pneumonia em apenas um pulmão abrangeu 50% dos casos confirmados (8 de 16) e 55,6% dos casos suspeitos de COVID-19 (10 de 18), enquanto a pneumonia bilateral englobou 43,8% dos casos confirmados e 38,9% dos casos suspeitos (LI et al., 2020).

Outrossim, a pesquisa de Liu et al. (2020, a) constatou resultados convergentes aos do artigo de Li et al. (2020), na medida em que, a partir de imagens de tomografia computadorizada de 15 grávidas com COVID-19, os primeiros achados nesse exame foram opacidades em vidro fosco (GGOs). À medida em que a doença progrediu, as TCs de tórax indicaram, além de GGOs, padrão de pavimentação em mosaico e consolidações, seguidas de absorção gradual. Além disso, averiguou-se também que a maioria das lesões pulmonares se localizava nos lobos inferiores de ambos os pulmões.

A COVID-19 teve uma grande repercussão no parto das mulheres grávidas que adquiriram a doença. Essa realidade é evidenciada no estudo de Zhu et al. (2020), no qual 6 dos 10 bebês nasceram prematuros, além disso, 7 das 9 mulheres grávidas deram à luz por cesariana. Consoante ao estudo citado, outra análise também relata que 16 das 18 mulheres grávidas fizeram cesárias, porém apenas 6 das 18 mães tiveram parto prematuro (PEREIRA et al., 2020). Nessa perspectiva, em um outro estudo foram apontados 3 bebês com COVID-19 que tiveram indicação de cesariana devido a presença de mecônio no líquido amniótico, além de outros sinais de sofrimento fetal, além da confirmação da pneumonia materna por COVID-19 (ZENG et al., 2020).

Na pesquisa de Li et al. (2020), a pneumonia suspeita ou confirmada em grávidas com COVID-19 foi um critério indicativo de cesariana. Em relação aos recém-nascidos, foram evidenciados baixo peso e casos de partos prematuros. Tanto para Li et al. (2020) quanto para Zhu et al. (2020), as amostras de esfregaço faríngeo mostraram que todos os recém-nascidos testaram negativo para SARS-CoV-2. Em relação às manifestações da infecção nos recém-nascidos, majoritariamente, os sintomas clínicos dos neonatos foram leves, sendo o mais comum a dispneia (ZENG et al., 2020). Similarmente, Zhu et al. (2020) também observou a frequente dificuldade respiratória nos neonatos, além de febre, sintomas gastrointestinais e taquicardia que também foram relatados.

Ocorreram algumas anormalidades em neonatos na admissão, que incluíram infecções e síndrome do desconforto respiratório neonatal. Foi relatada apenas 1 morte em neonato, sendo decorrente de complicações relacionadas à trombocitopenia (ZHU et al., 2020), em contrapartida, os demais bebês se mantiveram com estabilidade no hospital ou já haviam recebido alta, estando recuperados (LI et al., 2020; LIU et al., 2020, a; ZENG et al., 2020).

Em relação à transmissão vertical materno-fetal, essa ainda não foi confirmada. De acordo com um estudo, todos os recém-nascidos testaram negativo para COVID-19, porém apresentaram apenas febre, falta de ar, vômitos e pneumotórax (ZHU et al.; 2020). Entretanto, em outro artigo, tiveram 3 neonatos que contraíram COVID-19, mesmo com medidas de segurança aplicadas durante o parto (ZENG et al.; 2020).

Logo, a transmissão vertical materno-fetal, não pode ainda ser descartada, mesmo que o estudo tenha mostrado que os recém-nascidos não contraíram a infecção. Nesse sentido, é imprescindível que medidas de controle de infecção e de segurança para as mães e para os neonatos sejam aplicadas, bem como o monitoramento desse grupo (ZENG et al.; 2020).

DISCUSSÃO

Os estudos demonstraram consenso em relação às características clínicas das pacientes grávida. Os principais sintomas encontrados nas pacientes foram febre e tosse, respectivamente, com sintomas secundários, como dispneia, menos frequentes e de pequena intensidade (YU et al., 2020; WU et al., 2020; LIU et al., 2020, b). Portanto, foi demonstrado que os achados clínicos das pacientes gestantes com COVID-19 não são conclusivos para fechar o diagnóstico, uma vez que são atípicos e inespecíficos, sendo comuns em muitas outras doenças, o que dificulta o diagnóstico.

Não há consenso na literatura em relação a contagem de PCR e de linfócitos nas mulheres grávidas com COVID-19. Em comparação, outros autores constataram como características laboratoriais a prevalência do nível de PCR elevado e do quadro de linfopenia nas mulheres grávidas com COVID-19 (YU et al., 2020; LIU et al., 2020, b). Dessa maneira, os resultados do artigo revisado de Liu et al. (2020, a) são validados, visto que eles apontam para o aumento da PCR e para o quadro de linfopenia nos casos analisados.

A diminuição na contagem de PCR nas mulheres grávidas com pneumonia por COVID-19 em comparação com as mulheres grávidas sem pneumonia, relatada por Li et al. (2020), não foi reafirmada por nenhum dos outros artigos analisados. Tais resultados podem ter sido uma consequência das limitações do estudo de Li et al. (2020), como a inclusão de pacientes com apenas suspeita de COVID-19 no grupo caso, a seleção de pacientes de um único local e o tamanho limitado da amostra para os grupos caso (n=34) em comparação com os controle (n=242).

Outros estudos evidenciaram contagem de leucócitos normal ou acima do valor de referência na grande maioria das pacientes grávidas com COVID-19 incluídas nas pesquisas (WU et al., 2020; YU et al., 2020). O aumento da contagem de neutrófilos e da razão de neutrófilos também foi descrito por outras literaturas (YU et al., 2020; LIU et al., 2020, b). Por outro lado, para Yang et al. (2020) não houve diferença significativa na contagem de leucócitos, neutrófilos, linfócitos e PCR entre o grupo com COVID-19 e grupo controle sem COVID-19 antes e após o parto. Yang et al. (2020) ainda relata – em concordância

com nossa mini revisão – o aumento da contagem de leucócitos, neutrófilos e PCR nas pacientes com COVID-19 após o parto.

Quanto ao âmbito dos exames de imagem empregados no diagnóstico e no acompanhamento de gestantes com ou suspeitas de COVID-19, distintos estudos revisados indicaram achados convergentes e complementares aos desta revisão. Nas tomografias computadorizadas de mulher grávidas, as opacidades em vidro fosco (GGOs) correspondem ao achado mais comum em casos suspeitos ou confirmados de infecção por SARS-CoV-2, estando presente em 46,2% das gestantes no estudo de Yang et al. (2020), em consonância aos estudos de Li et al. (2020) e Liu et al. (2020, a).

Além do mais, foram obtidos outros resultados menos prevalentes, em relação às TCs identificadas por Li et al. (2020) e Liu et al. (2020, a); contudo, também significativos na identificação e no diagnóstico de pneumonia por SARS-CoV-2, tais como: sombras semelhantes a manchas em 38,5% das gestantes, derrame pleural (38,5%) e sombra de fibra (23,1%) no estudo de Yang et al. (2020); e consolidações pulmonares mista ou completa em 43% das grávidas com confirmação laboratorial de COVID-19 (70 de 161) e em 48% das gestantes com diagnóstico clínico de infecção por SARS-CoV-2 (LIU et al., 2020, b).

Por meio dos resultados constatou-se que a COVID-19 teve uma significativa repercussão no parto das gestantes com o vírus, na medida em que a grande maioria das mães fizeram o parto prematuramente e por cesariana (ZHU et al., 2020; PEREIRA et al., 2020). Nesse sentido, a cesariana é prevalente na maioria dos estudos, o que é justificado por ser uma prevenção para evitar a transmissão intrauterina do COVID-19 (CHEN et al., 2020). No entanto, os estudos de Zhu e Pereira têm divergências quanto ao parto a prazo ou prematuro, visto que no estudo de Zhu e de Schwartz conclui-se que a infecção de corona vírus pode causar parto prematuro, tendo em vista que aproximadamente 60% dos casos clínicos tiveram esse resultado, mas no estudo de Pereira a maioria nasceu a termo, além disso, no estudo de Wu e Chen todos os bebês do caso clínico nasceram a termo. Essa divergência revela uma limitação nos estudos de Zhu e Schwartz, pois as amostragens dos estudos de Pereira, Wu e Chen são maiores, o que promove a constatação de que o COVID não causa partos prematuros, e em uma outra análise promove a constatação de que a maioria dos médicos recomendam o parto cesariano para evitar infecções.

Conforme os resultados obtidos nas análises neonatais, os testes de esfregaço faríngeo para COVID-19 nos recém-nascidos participantes dos estudos foram negativos em sua totalidade para SARS-CoV-2 (LI et al., 2020; ZHU et al., 2020). Contrapondo a isso, o estudo de coorte de Schwartz et al. (2020) identificou 19 neonatos com infecção por SARS-CoV-2, além disso, alguns dos bebês primeiramente testados como negativos, receberam alta e após apresentar complicações voltaram ao hospital e foram testados novamente, sendo diagnosticados como positivos para a infecção. São observadas algumas limitações nos estudos em decorrência da baixa quantidade de neonatos participantes, além disso, 21% dos recém-nascidos na pesquisa de Schwartz et al. (2020) só foram diagnosticados no segundo teste e este não foi realizado nos artigos revisados. Quanto aos sintomas clínicos, tanto os bebês testados negativos

na pesquisa de Zeng et al. (2020) quanto os positivos de Schwartz et al. (2020) apresentaram principalmente desconforto respiratório. Ambos os estudos necessitam de novas pesquisas para avaliar a validade dos resultados e investigar a transmissão vertical e a possibilidade de contaminação por contato com pessoas externas e pelo próprio ambiente.

Segundo os resultados obtidos sobre a amamentação, todos os recém-nascidos que foram amamentados por mães infectadas por COVID-19 não contraíram a infecção (ZHU et al.; 2020; PEREIRA et al.; 2020). Entretanto, no estudo de Zeng et al. (2020) tiveram 3 nascidos testados positivos para o coronavírus. Ademais, o estudo de Patil et al. (2020) também relatou que, em um total de 118 nascidos vivos, 3 testaram positivo para COVID-19. Isso mostra que, apesar da existência de divergência entre os estudos realizados, não é possível afirmar que ocorre ou não transmissão vertical materno-fetal, bem como não é possível dizer se há transmissão pelo leite materno. Assim, pode-se perceber limitações nos estudos, primeiramente pelo fato de o COVID-19 ainda um acontecimento recente, além do fato dos estudos abrangerem uma pequena quantidade de participantes. Portanto, é perceptível a existência da necessidade de mais estudos em relação a esses temas, a fim de que se tenha resultados mais confiáveis e certos sobre a transmissão materno-fetal e sobre os efeitos do COVID-19 no aleitamento materno.

CONCLUSÃO

A partir da análise do conjunto de artigos coletados, foram identificados como principais achados clínicos em mulheres grávidas com COVID-19 a presença de sintomas leves, sendo tosse e/ou febre os mais comuns. Não houve consenso em relação à contagem de PCR e à de linfócitos, porém a literatura tem apontado para a tendência do aumento da contagem de PCR e o quadro de linfopenia nas pacientes grávidas com COVID-19. Quanto ao parto, a ocorrência de prematuros e da opção por parto cesariano foram comuns. A maioria dos neonatos testou negativo para SARS-CoV-2 e seus sintomas clínicos foram leves, sendo os mais comuns a dispneia e febre. A transmissão vertical materno-fetal ainda não foi confirmada.

Diante desses resultados, possibilitou-se a resposta da pergunta de partida deste estudo, que buscou identificar a apresentação da COVID-19 no ciclo gravídico-puerperal e no período neonatal, bem como seus impactos nessa população, à luz do conhecimento atual.

Considera-se que a revisão de tais artigos e os dados obtidos são de grande valia para a sociedade e para o meio científico, pois permitem que informações com relevância científica sejam disponibilizadas com agilidade, a fim de que muitas vidas sejam poupadas com o maior conhecimento da doença e a sua identificação precoce.

Entretanto, por tratar-se de uma doença emergente na humanidade, novos estudos sobre essa temática ainda estão sendo produzidos, e estes serão de extrema necessidade para melhor elucidar

as diferentes formas com que se apresenta a COVID-19 nas mulheres grávidas e nos neonatos, assim como seu impacto e suas repercussões para esses grupos.

REFERÊNCIAS

BRASIL. Ministério da Saúde. **Coronavírus (COVID-19)**. Brasília, 2020. Disponível em: <<https://covid.saude.gov.br/>>. Acesso em: 7 nov. 2020.

CHEN, Y. et al. Infants Born to Mothers With a New Coronavirus (COVID-19). **Front in Pediatrics**, v. 8, n. 104, p. 1-5, 2020. DOI: <https://doi.org/10.3389/fped.2020.00104>

LI, N. et al. Maternal and Neonatal Outcomes of Pregnant Women With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Pneumonia: A Case-Control Study. **Clinical Infectious Diseases**, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa352>

LIU, D. et al. Pregnancy and Perinatal Outcomes of Women With Coronavirus Disease (COVID-19) Pneumonia: A Preliminary Analysis. **American Journal of Roentgenology**, v. 215, n. 1, p. 127-132, 2020 (a).

LIU, H. et al. Clinical and CT imaging features of the COVID-19 pneumonia: Focus on pregnant women and children. **Journal of Infection**, v. 80, n. 5, p. e7-e13, 2020 (b).

MCINTOSH, K. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): Epidemiology, virology, and prevention. **UpToDate**, 2020. Disponível em: <<https://www.uptodate.com/contents/coronavirus-disease-2019-covid-19-epidemiology-virology-and-prevention#H1299415271>>. Acesso em: 3 nov. 2020.

PATIL, U. et al. Newborns of COVID-19 mothers: short-term outcomes of colostrum and breastfeeding from the pandemic's epicenter. **Journal of Perinatology**, v. 40, n. 10, p. 1455-1458, 2020.

PEREIRA, A. et al. Breastfeeding Mothers With COVID-19 Infection: A Case Series. **International Breastfeeding Journal**, v. 15, n. 69, p. 1-8, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13006-020-00314-8>

SCHWARTZ, D. A. et al. Spectrum of neonatal COVID-19 in Iran: 19 infants with SARS-CoV-2 perinatal infections with varying test results, clinical findings and outcomes. **The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine**, p. 1-10, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1080/14767058.2020.1797672>

SHALISH, W. et al. COVID-19 and Neonatal Respiratory Care: Current Evidence and Practical Approach. **Am J Perinatol**, New York, v. 37, n. 8, p. 780-731, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1055/s-0040-1710522>

TANG, Y. et al. Epidemiology of COVID-19 in Brazil: using a mathematical model to estimate the outbreak peak and temporal evolution. **Emerging Microbes & Infections**, v. 9, n. 1, p. 1453-1456, 2020.

WU, Y. et al. Neonatal Outcome In 29 Pregnant Women With COVID-19: A Retrospective Study In Wuhan, China. **Plos Medicine**, v. 17, n. 7, p. 1-19, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1003195>

YANG, H. et al. Clinical Features And Outcomes Of Pregnant Women Suspected of Coronavirus Disease 2019. **Journal of Infection**, v. 81, n. 1, p. e40-e44, 2020.

YU, N. et al. Clinical Features And Obstetric And Neonatal Outcomes of Pregnant Patients With COVID-19 in Wuhan, China: A Retrospective, Single-Centre, Descriptive Study. **The Lancet Infectious Diseases**, v. 20, n. 5, p. 559-564, 2020.

ZENG, L. et al. Neonatal Early-Onset Infection With SARS-CoV-2 in 33 Neonates Born to Mothers With COVID-19 in Wuhan, China. **JAMA Pediatrics**, v. 174, n. 7, p. 722-725, 2020.

ZHU, H. et al. Clinical Analysis of 10 Neonates Born to Mothers with 2019-nCoV Pneumonia. **Translational Pediatrics**, v. 9, n. 1, p. 51-60, 2020. DOI: 10.21037/tp.2020.02.06.