

LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO:

ANÁLISE DE AUTO ANTICORPOS ATIVOS E COMORBIDADES ASSOCIADAS

Vitória Maria Maciel Farias Silva¹ Ana Catarina Guimarães Gomes¹ Alisson Magno Gomes
Oliveira¹ Michele de Lima Alves¹ Juliana Meira de Vasconcelos Xavier²

¹Discente da Faculdade Maurício de Nassau-FMN, Campina Grande, PB. E-mail: vitória-maciel95@hotmail.com

¹Discente da Faculdade Maurício de Nassau-FMN, Campina Grande, PB. E-mail: catarina_jocelio@hotmail.com

¹Discente da Faculdade Maurício de Nassau-FMN, Campina Grande, PB. E-mail: alisson_magno93@hotmail.com

¹Discente da Faculdade Maurício de Nassau-FMN, Campina Grande, PB. E-mail: limaalves.michele@gmail.com

²Docente da Faculdade Maurício de Nassau-FMN, Campina Grande, PB. E-mail: juliana-mvasconcelos@hotmail.com

Resumo: O LES é uma doença crônica, rara e autoimune que pode atingir vários órgãos e sistemas do corpo, gerando diversos quadros clínicos. A prevalência maior está no gênero feminino, em destaque mulheres jovens, na sua fase reprodutiva. O presente trabalho objetivou analisar a atuação dos auto anticorpos ativos em mulheres jovens acometidas por LES e comorbidades associadas com a patologia. Assim como, explicar e determinar a atuação desses anticorpos ativos nas mulheres com LES nas diferentes etapas da vida. Utilizou-se de uma revisão integrativa, de caráter exploratório entre os anos 1995 e 2016. Baseado na avaliação da temática abordada é possível estabelecer de modo geral a incidência de mulheres acometidas pelo LES em três estágios da vida. Lúpus na gravidez onde a incidência maior em contra ponto a idosos e jovens que são menos susceptíveis a doença. Foi possível observar no desenvolvimento deste trabalho, foi possível observar a atuação dos auto anticorpos em mulheres portadoras de Lúpus nas diversas faixas etárias. Ao avaliar estudos, se pode perceber e identificar diferentes auto anticorpos com peculiaridades distintas em cada faixa etária de vida da mulher modificado.

Palavras-Chave: Doença Crônica, LES, Patologias associadas.

INTRODUÇÃO

O LES é uma doença crônica, rara e autoimune que pode atingir vários órgãos e sistemas do corpo, gerando diversos quadros

clínicos que podem ser fonte de incapacidade física e profundo sofrimento psicológico, bem como uma ameaça à vida dos portadores.

(83) 3322.3222

contato@conbracis.com.br

www.conbracis.com.br

(FILHO, 1992 apud DOBKIN et al., 2001 ; LIMA; DA SILVA, 2012)

De acordo com o Ministério da Saúde (Portaria nº 100, 2013), indivíduos de todas as raças estão susceptíveis ao LES. Entretanto a incidência consiste em diferentes locais do mundo, contendo cerca de 1 a 22 casos para 100.000 pessoas portadores da patologia. Conforme estudo realizado no Brasil estima-se que 8,7 indivíduos para cada 100.000 apresentaram o Lúpus na região do nordeste. É possível ressaltar o índice de mortalidade da doença em portadores do LES que está relacionada principalmente a atividade inflamatória nos últimos tempos. Admite-se que, a frequência maior é relacionada em torno de 3 a 5 vezes na população em geral, especialmente quando se tem o acometimento renal e no (SNC) o que acarreta uma infecção mais agravante decorrentes da imunossupressão e tardiamente as complicações da própria patologia e/ou tratamento.

Apesar de não se conhecer sua etiologia, supõe que haja diferentes fatores, que em conjunto, favoreçam o desencadeamento do LES, entre os quais se destacam: fatores genéticos, demonstrados pela maior prevalência de LES em parentes de primeiro e segundo grau; fatores ambientais, especialmente raios ultravioleta, infecções virais, substâncias químicas, hormônios

sexuais e fatores emocionais. (FREIRE; SOUTO; CICONELLI, 2011).

A interação entre estes fatores múltiplos é adicionada à desordem imunoreguladora, pela perda da tolerância imunológica, a qual desencadeia um desenvolvimento de anticorpos autoimune, e a deficiência na remoção desses complexos, que posteriormente conduziram a ativação do sistema do complemento e outros processos inflamatórios levando a uma lesão tecidual. As manifestações clínicas de LES são variadas e podem envolver qualquer órgão ou sistema, separadamente/ simultaneamente durante o período da doença. (FILHO; et al., 2014).

Diversos anticorpos auto-reativos são encontrados em pacientes com lúpus, essas imunoglobulinas são dirigidas contra o material genético, particularmente (DNA, ribonucleico proteínas, histonas). Entretanto a imunogenicidade desses anticorpos formam um imunocomplexos que são responsáveis por muitas das manifestações clínicas observadas em pacientes com LES. (SILVA; SENA; CAVALCANTI, 2013). No LES o sistema imunológico ataca o organismo, apresentando essa enfermidade várias patologias associadas.

Dentre os sexos, a prevalência maior está no gênero feminino, em destaque

mulheres jovem, ou seja, na sua fase reprodutiva, na proporção de nove a dez mulheres para um homem. (BORBA et al., 2008). Diante disso, compreendemos que há mudanças em toda a perspectiva de vida das mesmas, principalmente no ato de ser mãe. Frente a esse panorama, as instituições governamentais vêm buscando indicadores e subsídios, baseados na evidência científica, para a adoção de políticas de saúde que possam minimizar a carga da doença.

Desse modo, o artigo proposto tem por objetivo analisar a atuação dos auto anticorpos ativos em mulheres acometidas por LES e comorbidades associadas com essa patologia.

METODOLOGIA

As buscas foram realizadas em seis bases de dados bibliográficas. Sendo selecionados artigos publicados entre 1995 e 2016, analisando – os nos idiomas inglês e português. Ao finalizar as pesquisas em cada base, as referências duplicadas foram excluídas.

A metodologia aplicada no desenvolvimento desse trabalho constou de uma revisão integrativa, de caráter exploratório. Contudo fez-se necessário uma pesquisa em bancos de dados como: SCIELO, PUBMED, GOOGLE ACADÊMICO, BVS, LILACS e MEDLINE. Para realização da

pesquisa foram utilizados como descritores de busca: Lúpus eritematoso sistêmico (LES), mulheres, anticorpos, gravidez, jovens, idosos. Foram excluídos artigos que não abordavam o tema e dando ênfase aos que tratavam a atuação dos anticorpos na LES e os que discutiam efeitos dessa doença nas mulheres. Com essa estratégia, houve uma recuperação de um número maior de referências, garantindo a detecção da maioria dos trabalhos publicados dentro dos critérios pré-estabelecidos.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Baseado na avaliação da temática abordada é possível estabelecer de modo geral a incidência de mulheres acometidas pelo LES em três estágios da vida. Para tal se resultou em um total de 25 artigos pesquisados, sendo 12 na base de dados GOOGLE ACADÊMICO, três na base PUBMED, um na base LILACS, sete na base SCIELO e dois na base MEDLINE. Contudo, a falta de acesso a alguns deles, seja na integra ou mesmo ao resumo, impossibilitou a realização de análises. Assim o estudo se compõe no total de 16 artigos estudados, dois no banco de dados PUBMED, um no banco de dados LILACS, seis no banco de dados GOOGLE ACADÊMICO e seis no banco de dados da SCIELO.

A metodologia aplicada no desenvolvimento do artigo esta relacionada, bem como a origem de sua autoria em termos de categorias selecionadas e analisadas.

Ativação de anticorpos no desenvolvimento da gravidez em portadoras de LES.

Em mulheres portadoras de LES, especialmente gestantes, foi relatado que anticorpos são ativados no desenvolvimento da gravidez. Pela prevalência da imunidade Th2 e a liberação do estrogênio que promove a maturação das células B e formação de anticorpos, além de evitar a apoptose dos macrófagos na sinóvia, e reduzir a apoptose das células do sangue, mas não das células T.

Uma pesquisa realizada em ratos mostrou como resultado o aumento do estrogênio e a diminuição do androgênio que acarreta o desenvolvimento e gravidade do lúpus, enquanto que a supressão do estrogênio retarda o desenvolvimento da doença. Segundo (PEREIRA et al., 2005)

É importante se destacar a relação mãe e feto na gravidez na presença de LES, pois no desejo de engravidar se tem riscos de uma exacerbação severa da doença que poderá ser fatal para ambos, pela utilização de fármacos de caráter teratogênicos ou fetotóxicos. A presença desse risco pode ser minimizada por uma escolha do momento apropriado para engravidar e otimização da

terapia previamente à concepção. Alguns autores suportam a ideia que a gravidez não é a causa das exacerbações da doença, outros encontraram exacerbações em 74% dos casos, sendo os estrogênios o potencial grande causa.

Entre os vários efeitos do LES sobre a mãe destaca-se a pré-eclâmpsia/eclâmpsia ou morte materna. Todavia, essas complicações podem se assimilar com as complicações vista numa gravidez normal, tornando assim uma dificuldade na resolução. Contudo, as consequências sobre o feto são relatadas e encontradas em grande número de abortos espontâneos, morte fetal, restrição do crescimento intrauterino (RCIU), prematuridade e morte perinatal.

Estes achados estão largamente relacionados com a presença de anticorpos anti-fosfolipídeos (aPL).É relatado que quando existe uma doença renal ativa, uma função renal debilitada e hipertensão no momento da concepção os resultados fetais são piores.(CRUZ, 2011).

Em busca de artigos que abordassem a temática sobre o período gestacional nas portadoras de LES obtivemos dados de pesquisas que teve como investigação os anos de 2003 a 2015. Com o objetivo proposto na comprovação se anticoagulante lúpico (LAC) é o principal preditor do resultado de uma

gravidez pobre em antifosfolipideo (APL) em um grupo de pacientes selecionados entre idades 18 -45 anos para procedimento da pesquisa.

As gestantes recrutadas para a avaliação foram acompanhadas mensalmente até o nascimento da criança. Entretanto, no desenvolvimento gestacional entre os estágios primeiro, segundo e terceiro trimestre de gravidez foram testados em cada mãe à presença da APL. E posteriormente após 12 semanas pós-parto. Foi observado nos resultados efeitos adverso da gravidez com presença de APOs (marcador para identificação de efeitos.). Dentre essas adversidades tem-se: morte fetal após 12 semanas de gestação, morte neonatal, nascimento antes das 36 semanas que pode ter sido decorrente a uma pré-eclâmpsia ou insuficiência placentária. Porém, das 44 pacientes APL- positivas que foi incluída nos estudos, treze delas apresentaram após, que ocorreu em 80 % dos casos durante o segundo trimestre de gravidez. Já a LAC estava presente em 69% dos pacientes com APOs em comparação com 27% dos pacientes sem APOs foi encontrado síndrome antifosfolípido definido (história de trombose e/ou morbidade na gravidez e APL) com percentual de 92 % em pacientes com após em comparação com 45 % dos pacientes sem APOs. Todavia, a frequência de LES não foi encontrada

estatisticamente diferente entre aqueles com e sem APOs. Por outro lado, uma análise feita em 2012 relatou que LAC, mas não aCL ou abeta2GPI, foi um forte predito independente de APOs em pacientes APL positivos.

Concluiu-se que o estudo confirmou de forma independente que a LAC é o único preditor APL de gravidez que teve como resultados pobres após o primeiro trimestre de gravidez em pacientes APL-positivos. (YELNIK et. al., 2016).

Para outros autores, o sistema de avaliação de LES na gestação está voltado ao envolvimento de determinadas citocinas a receptores solúveis na resposta humoral de pacientes no período gestacional. Para a conduta foi coletado soro de 17 pacientes com lúpus e oito em mulheres saudáveis como grupo de controle, durante a gestação. Com objetivo que o procedimento não apresentasse erros, os soros deveriam ser obtidos até três meses antes da gestação, e nas semanas 9, 17 e 29 no período gestacional e um mês após o parto. A finalidade da dosagem sorológica e de se obter a presença da Inter leucina IL-10, IL-6, e os receptores solúvel de TNF p55 (sTNFR I) e p75 (sTNFR II). Para tal avaliação se deu pela utilização do ECLAM como medida da atividade da doença.

O estudo teve como resultado uma prevalência maior de interleucinas IL-10 nas

pacientes portadoras de LES antes da concepção e durante o estágio de gestação sem variação no trimestre. Embora, o outro tipo de leucina (IL-6) investigado não apresentou nenhum aumento no terceiro semestre das gestações das portadoras, como ocorrido nas gestantes de controle. Para determinação final, não houve diferença estatisticamente significativa nos níveis de sTNFR I e sTNFR II entre as pacientes com lúpus e as gestantes do grupo controle, mas nas pacientes lúpicas com maior atividade da doença os níveis de sTNFR I e IL-10 foram significativamente maiores em comparação com as pacientes com menor atividade inflamatória. Portanto, alguns autores entendem que a elevação de IL-10 seria constitutiva no lúpus, reforçando a ideia de polarização para padrão de citocinas TH2 ainda maior na gestação. (CRUZ, 2005).

As consequências imunológicas citadas acima pode vir acarretar danos que podem ser observados na mãe e no feto. Tais acometimentos ligados à gestação se destacam as possíveis manifestações clínicas, como a nefrite (inflamação nos néfrons), hipertensão durante a gravidez, pré-eclampsia, ou a própria eclampsia, acidente vascular cerebral, síndrome de HELLP, ou mesmo a morte materna. (STEVEN et al., 2009).

Contudo, a morte do feto está associada com a presença de hipocomplementemia de CD3 e CD4, nefrite Lúpica e hipertensão arterial na hora do parto. Já o nascimento prematuro teve a presença considerável de APL, e a ingestão de prednisona durante a gravidez. (AMADATSU; ANDRADE; ZUGAIB, 2009).

Porém, além se evidenciar a presença da patologia na gestante ainda existe mais dois parâmetros a ser discutidos relacionados à LES ligada ao sexo feminino. O primeiro parâmetro se destaca com o lúpus na fase tardia que se apresenta com frequência de 26% no total que são portadores de lúpus, apesar de apresentarem índices mais baixos em relação a outras faixas etárias, vale ressaltar a ação do LES no organismo dos idosos, cujo diagnóstico se torna mais complexo devido a processos neoplásicos, e outros fatores ligados ao estado de um indivíduo em idade avançada, o que influencia justamente no processo sorológico, onde os anticorpos mais prevalentes no exame são anti Ro e anti La, além de índices menores de anti DNA.

A ação da LES em mulheres com a idade avançada pode estar diretamente relacionada à perda da tolerância imunológica, que acarreta o acionamento anticorpos policlonal de linfócito B e também

a fabricação de auto anticorpos antinucleares. Entre esses achados identificou-se uma subpopulação de linfócitos T CD4+ com propriedades supressoras. (MEINÃO; SATO, 2008).

Prevalência do Lúpus na fase tardia, consistindo em manifestações corporais e agravos a saúde do idoso portador.

Mais adiante, algumas pesquisas avaliam as manifestações clínicas nos indivíduos da terceira idade, como por exemplo: fraqueza muscular, serosites, inflamações envolvendo a pleura, pericárdio e peritônio, detecção de anemia hemolítica, além de manifestações a nível renal, onde os pacientes apresentam proteinúria elevada e presença de cristais cilíndricos na urina, que em pouco mais de 10% dos casos pode resultar em insuficiência renal. Entretanto em relação do sistema neuropsiquiátrico, podem-se destacar convulsões e outras desordens que se tem como frequência a porcentagem de 20 e 15 % ao sistema nervoso do paciente. Em seguida, foi avaliado o sistema cardiopulmonar, em que cerca de 10% dos pacientes apresentam miocardite e outras complicações ligadas ao miocárdio e endocárdio, bem como o comprometimento do parênquima pulmonar que pode resultar em pneumonite e hemorragia pulmonar severa. Todavia outra complicação do sistema respiratório pode aparecer como, a

hipertensão pulmonar por uma decorrência nos portadores de LES devida à vasoconstrição, de um território vascular hiperresponsivo ou micro trombos, e secundariamente à síndrome do anticorpo antifosfolípide.

Além dos níveis de manifestação que são consideradas mais agressivas em relação ao LES em outras etapas da vida, abordam-se ainda evidências a respeito da foto sensibilidade, e outros problemas relacionados à visão do paciente, como vasculite e hemorragias da retina, e outras retinopatias que podem ser demonstrados em cerca de 9% dos casos, como náuseas e problemas voltados ao sistema digestório, e as hepatoesplenomegalia e pancreatite que estão entre 10 e 30% dos casos (porém, problemas a nível digestório podem estar relacionados ao tratamento a base de corticoides), artrite, exantema malar, que são sintomas comuns em portadores de LES, apresentam índices de ocorrência muito semelhantes em qualquer faixa etária ao contrário do que estudos constatavam em décadas passadas.

Devemos considerar que a idade do portador de lúpus tardio é capaz de alterar os padrões sintomáticos da doença de maneira acentuada num ponto de vista clínico, que se correlaciona com a menor sobrevivência dos pacientes acima de 50 anos com LES, tendo em vista sua saúde já debilitada por conta da

idade. (SOUSA, 1995; MEINÃO; SATO, 2008).

LES na fase infanto-juvenil e sua consequência no desenvolvimento do jovem portador.

Em seguida o segundo parâmetro está relacionado a portadores do LES na fase infanto-juvenil, como uma evolução da patologia mais rara. Então análises feitas em estudos sobre esse estágio se pode dizer que o lúpus eritematoso sistêmico Juvenil (LESJ) é por fato caracterizado como menos recorrentes em jovens adolescentes, sua manifestação clínica são variáveis, podendo acometer os órgãos ou sistemas do corpo, como, pele, pulmão, articulação, rins, sangue, sistema nervoso, vasos, entre outros. Crianças e adolescentes que apresentam o lúpus estão mais susceptíveis ao agravo da doença diferentemente dos adultos. Tendo em vista complicações cardiovasculares, devendo receber atenções maiores para que não possa acarretar morte precocemente. (CAETANO; ORTIZA; TERRERI; SARNI; SILVA; SOLZA; HILÁRIO 2009).

(LESJ) se trata de uma doença autoimune, caracterizando inflamação generalizada crônica e difusa em todo o corpo. Sua patologia ainda não é conhecida. Fatores desencadeantes hormonais (estrógeno), imunológicos, genéticos,

infecciosos (vírus, bactérias etc.), emocionais, medicamentosos (como anticonvulsivantes, hidralazina, isoniazida etc.) e ambientais (luz ultravioleta) podem estar envolvidos. Suspeitam que um componente genético se predisponha em indivíduo respondendo inadequadamente e exacerbadamente fatores desencadeantes. Conseqüentemente o indivíduo produz anticorpos direcionados contra seus próprios tecidos, por isso é uma doença autoimune. (ALMEIDA; FIGUEIRINHA; RIBEIRO; SEABRA, 2009).

Contudo o aparecimento do LES na adolescência acarreta uma série de dificuldades que influênciam o desenvolvimento cognitivo e emocional do jovem, prejudicando a escolaridade, podendo ter o afastamento pelo fator do tratamento, como pela própria evolução da doença que interfere o desempenho em geral. (SATO; SANTO ANTONIO; YAZIGI, 2004).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Percebe-se que a atuação dos auto anticorpos em mulheres, foi possível observar a atuação dos auto anticorpos em mulheres portadoras de Lúpus nas diversas faixas etárias. Ao avaliar estudos, se pode perceber e identificar diferentes auto anticorpos com peculiaridades distintas em cada faixa etária de vida da mulher modificado. Nas mulheres grávidas foi possível avaliar que a atuação

desses anticorpos traz complicações tanto para a mãe quanto ao bebê, ambos terão que ser acompanhados de perto por um profissional da saúde.

Embora se tenha complicações existentes nas gestantes portadoras de LES que por consequências graves apresentam manifestação clínicas do tipo ligada aos rins, um dos órgãos afetado na patologia que se tem por finalidade regular a maioria dos metabólitos do nosso corpo, tornando assim uma exacerbação à vida da mãe e do filho, ocasionando até a morte de ambos.

Com relação ao LES no indivíduo da terceira idade pode se ocasionar complicação ao idoso, como, fraqueza muscular serosites, inflamações envolvendo a pleura, pericárdio e peritônio, detecção de anemia hemolítica, além de manifestações a nível renal entre outras patologias. Tendo em vista que o lúpus tardio é capaz de alterar os padrões sintomáticos em idosos principalmente com 50 anos acima pelo fato de sua saúde já seja debilitada.

E por fim, o LES na Juventude (LESJ) é caracterizado como uma patologia rara em jovens. Contudo o LES nessa faixa etária se faz como o mais grave e prejudicial à saúde do jovem acarretando órgãos e tecido, não só por este motivo, mas, pelo fato de prejudicar tanto a escolaridade, como

autoestima, agravando cada vez mais a doença.

REFERÊNCIAS

AMADATSU, C. T; ANDRADE: J. Q; ZUGAIB, M. Atividade lúpica durante a gestação. **FEMINA**, v. 37, n.2, p. 115-119, 2009.

ARAÚJO, A. D. ; YÉPEZ, M. A. T. Expressões e sentidos do lúpus eritematoso sistêmico (LES). **Estudos de Psicologia**, v. 12, n. 2, p. 119-127, 2007.

BRASIL, Ministério da Saúde. Portaria nº 100, de 7 de fevereiro de 2013. Aprova o Protocolo Clínicas e Diretrizes Terapêuticas do Lúpus Eritematoso Sistêmico. Disponível em: <http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/sas/2013/prt0100_07_02_2013.html>.

Acesso em 20 de abr. de 2016.

BORBA, E. F., et al. Consenso de Lúpus Eritematoso Sistêmico. **Rev. Bras. Reumatol.** , v. 48, n.4, p. 196-207, 2008.

CAETANO; T. O. , et al. Inadequação do Consumo alimentar de Crianças e Adolescentes com Atrite Idiopática Juvenil e Lúpus Eritematoso Sistêmico. **Jornal Pediátrico**, v. 85, n.6, 2009.

CRUZ, B. A. Atualização em Lúpus Eritematoso Sistêmico, Síndrome

Antifosfolípide e Gravidez. **Rev. Bras. Reumatol**, v. 45, n. 3, p. 169-173, 2005.

CRUZ, D. E. L. A. **Lúpus eritematoso sistêmico na gravidez impacto mãe e filho**. 2011. Dissertação (Mestrado integrado em Medicina). Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, Centro Hospital do Porto.

GOBBO, A. **Manual de metodologia do trabalho acadêmico**. 2011. Disponível em: <http://www.avantis.edu.br/files/biblioteca/manual_de_metodologia_do_trabalho_academico.pdf> Acesso em: 22 de abr. de 2016.

LIMA, S. M.; SILVA, W. D. L. Lúpus Eritematoso Sistêmico: Revisão Literária. In: Congresso Norte e Nordeste de Pesquisa e Inovação, CONNEPI, 7., 2012. Palmas. *Anais...* Palmas: ISBN 97-85-62830, 2012. p. 5-10.

MEINÃO, I. M. SATO, E. I. Lúpus eritematoso sistêmico de início tardio. **einstein**, v. 6, n.1, p.S40-S47, 2008.

PEREIRA, A. C., et al. Imunidade na Gestação Normal e na Paciente com Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES). **Rev. Bras. Reumatol.**, v. 45, n. 3, p. 134-140, 2005.

PRODANOV, C. **Métodos e Técnicas da Pesquisa e do Trabalho Acadêmico**. 2013. Disponível em: <<http://www.faatensino.com.br/wp-content/uploads/2014/11/2.1-E-book->

[Metodologia-do-Trabalho-Cientifico-2.pdf](#)>.

Acesso em: 22 de abr. de 2016.

SEABRA, D. , et al. O conhecimento do adolescente portador de lúpus acerca de sua doença: um instrumento para o cuidado. **Rev. Adolescência & Saúde**, v. 6, n. 2, 2009.

SOUSA, C. A. et al. Lúpus eritematoso sistêmico no idoso. **ACTA Médica Portuguesa**, v.8, p.165-167, 1995.

STEVEN, J. W., et al. Maternal and Fetal Outcomes in Pregnant Patients with Active Lupus Nephritis. **J. HSS Public Access**, v. 18, n. 4, p. 342-347, 2009.

YEINIK, C. M, et al. Lupus anticoagulant is the main predictor of adverse pregnancy outcomes in aPLpositive patients: validation of PROMISSE study results. **Lupus Science & Medicine**, v. 3, n. 1, 2016.

