



HDT
Hospital Estadual de
Doenças Tropicais
Dr. Anuar Auad

SES
Secretaria de
Estado da
Saúde



Boletim Epidemiológico Trimestral

Número 4º, Ano 2024.

Perfil Epidemiológico dos Casos de Mpox Notificados no Hospital Estadual de Doenças Tropicais Dr. Anuar Auad no período de 01 de Julho de 2022 a 30 de outubro de 2024.

Anna Luiza Silva Carvalho¹,

Janaina Fontes Ribeiro²,

Divina D'arc Cândida de Araújo
Bezerra³

Diogo Oliveira da Costa Lemos⁴

Karla Katiussy Vieira Neto⁵

Maysa Aparecida de Oliveira⁶

1 Farmacêutica Residente do Programa de Residência em Área Profissional da Saúde, Atenção Clínica Especializada, Modalidade Multiprofissional, Área de Concentração em Infectologia, sediado no Hospital Estadual de Doenças Tropicais Dr. Anuar Auad e no Laboratório Estadual de Saúde Pública Dr. Giovanni Cysneiros, Goiânia - GO, Brasil. Lattes: <http://lattes.cnpq.br/7003131151145640>.

2 Biomédica Residente do Programa de Residência em Área Profissional da Saúde, Atenção Clínica Especializada, Modalidade Multiprofissional, Área de Concentração em Infectologia, sediado no Hospital Estadual de Doenças Tropicais Dr. Anuar Auad e no Laboratório Estadual de Saúde Pública Dr. Giovanni Cysneiros, Goiânia - GO, Brasil. Lattes: <http://lattes.cnpq.br/7359365072037746>.

3 Farmacêutica Residente do Programa de Residência em Área Profissional da Saúde, Atenção Clínica Especializada, Modalidade Multiprofissional, Área de Concentração em Infectologia, sediado no Hospital Estadual de Doenças Tropicais Dr. Anuar Auad e no Laboratório Estadual de Saúde Pública Dr. Giovanni Cysneiros, Goiânia - GO, Brasil. Lattes: <http://lattes.cnpq.br/8004058154967306>.

4 Perito Toxicologista no Laboratório da Polícia Científica da Polícia Judiciária de Portugal, Mestre em Ciências Farmacêuticas, com ênfase em Toxicologia, pela Universidade do Porto, Mestre em Química Forense pela Faculdade de Ciências e Tecnologia da Universidade de Coimbra, Doutor em Ciências Farmacêuticas, com ênfase em Toxicologia, pela Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade de Coimbra, Fellow no Programa de Epidemiologia e Bioestatística do Imperial College London. Membro da Sociedade Brasileira de Toxicologia, da Society of Hair Testing e da The International Association of Forensic Toxicologists. Lattes: <http://lattes.cnpq.br/0871712262325073>

5 Enfermeira Especialista em Gestão e Auditoria em Serviços de Saúde, Pós-Graduada em MBA Gestão da Prática Assistencial com foco na Epidemiologia Hospitalar, Qualidade e Segurança do Paciente. Preceptora do Programa de Residência em Área Profissional da Saúde, Atenção Clínica Especializada, Modalidade Multiprofissional, Área de Concentração em Infectologia, sediado no Hospital Estadual de Doenças Tropicais Dr. Anuar Auad e no Laboratório Estadual de Saúde Pública Dr. Giovanni Cysneiros. Enfermeira no Núcleo Hospitalar de Vigilância Epidemiológica do Hospital Estadual de Doenças Tropicais

Dr. Anuar Auad, Goiânia - GO, Brasil. Lattes: <http://lattes.cnpq.br/4438158734778294>.

6 Farmacêutica Doutora em Ciências da Saúde. Tutora de Farmácia do Programa de Residência em Área Profissional da Saúde, Atenção Clínica Especializada, Modalidade Multiprofissional, Área de Concentração em Infectologia, sediado no Hospital Estadual de Doenças Tropicais Dr. Anuar Auad e no Laboratório Estadual de Saúde Pública Dr. Giovanni Cysneiros. Farmacêutica no Laboratório Estadual de Saúde Pública Dr. Giovanni Cysneiros, Goiânia - GO, Brasil. Lattes: <http://lattes.cnpq.br/6688240621805750>.

RESUMO

A Mpox é uma doença reemergente com sintomas clínicos leves. O primeiro relato de infecção em humanos se deu em 1970 e em 2022 houve o primeiro caso em um país não endêmico. O objetivo do boletim é descrever o perfil epidemiológico dos casos de Mpox notificados no Hospital Estadual de Doenças Tropicais Dr. Anuar Auad (HDT) no período de 01 de julho de 2022 a 29 de outubro de 2024. Trata-se de um estudo descritivo de caráter retrospectivo realizado a partir de dados do Núcleo Hospitalar de Vigilância Epidemiológica (NHVE) do HDT. Dos 148 casos, 91,2% (135/148) eram do sexo masculino, 83,8% (124/148) tinham entre 20 e 49 anos, 59,5% (88/148) se declararam homossexuais e os principais locais de primeira lesão foram região genital, tronco e membros superiores em 25,2% (75/298), 14,1% (42/298) e 14,1%, (42/298), respectivamente. Do total de casos, 74,3% (110/148) relataram a presença de outros sintomas, 29,7% (44/148) necessitaram de hospitalização, 52,7% (78/148) apresentaram resultado de exame positivo e 52,7% (78/148) foram classificados como confirmados. Observou-se maior prevalência entre homens e a maioria dos casos evolui para alta.

Descritores ou palavras-chave: Mpox; Epidemiologia; Doenças Transmissíveis.

INTRODUÇÃO

A Monkeypox é uma doença causada pelo vírus *monkeypox* do gênero *Orthopoxvirus*, que pertence à família Poxviridae (INTERNATIONAL COMMITTEE ON TAXONOMY OF VIRUSES, 2022). Em 28 de novembro de 2022, a Organização Mundial da Saúde renomeou a doença para Varíola M, ou no inglês, Mpox. A alteração se deu após associações racistas e estigmatizantes à nomenclatura anterior (NAÇÕES UNIDAS BRASIL, 2022).

O vírus foi identificado pela primeira vez em 1958, em macacos na Dinamarca (SINGHAL; KABRA; LODHA, 2022). O primeiro relato de infecção em humanos foi em 1970 em uma criança na República Democrática do Congo, desde então a Mpox é endêmica na África Central e Ocidental (HUANG; MU; WANG, 2022). Em 6 de Maio de 2022, no Reino Unido, foi relatado o primeiro caso de Mpox em um país não endêmico, em um homem que retornava de uma viagem à Nigéria (SINGHAL; KABRA; LODHA, 2022). Em 09 de Junho de 2022, o Ministério da Saúde confirmou o primeiro caso de Mpox no Brasil no estado de São Paulo. (PASCOM et al., 2022).

Entre Junho de 2022 e Janeiro de 2024, foram notificados no Brasil 11.540 casos confirmados

e prováveis de Mpox (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2024). Em Goiás, entre 2022 até fevereiro de 2024 foram notificados 667 casos confirmados e 2.581 foram caracterizados como suspeitos (CARNEVALLI, 2024). A Mpox foi incluída na Lista Nacional de Notificação Compulsória de doenças, agravos e eventos de saúde pública, nos serviços de saúde públicos e privados em todo o território nacional através da Portaria GM/MS Nº 3.418, de 31 de agosto de 2022.

A transmissão do vírus de pessoa a pessoa, se dá por meio do contato próximo a lesões, fluidos corporais e materiais contaminados (GALVÃO et al., 2023). O período de incubação pode variar entre 5 a 21 dias (MATHIAS et al., 2023). Os principais sintomas são: erupções cutâneas, adenomegalia, linfonodomegalia, febre e dores no corpo, os casos mais graves, podem apresentar infecções secundárias como: broncopneumonia, sepse, encefalite e infecção de córnea (GALVÃO et al., 2023).

MÉTODOS

Trata-se de um estudo descritivo de caráter retrospectivo com abordagem quantitativa, realizado a partir dos casos notificados de Mpox no Hospital Estadual de Doenças Tropicais Dr. Anuar Auad (HDT) no período de 01 de julho de 2022 a 29 de outubro de 2024.

Os dados foram extraídos do Núcleo Hospitalar de Vigilância Epidemiológica (NHVE) do HDT e tabulados em planilha no Microsoft® Office Excel 2013 para confecção dos gráficos. As variáveis investigadas foram: idade, sexo, orientação sexual, município de residência, presença de febre, presença de adenomegalia e outros sintomas, local da primeira lesão, contato com caso suspeito ou confirmado, contato íntimo com caso suspeito ou confirmado, vacina para varicela, infecção prévia por vírus varicela-zoster, internação hospitalar, tempo de internação, resultado do exame, classificação final e evolução do caso. Os dados obtidos foram armazenados em forma de gráfico pelo Microsoft® Office Powerpoint para melhor visualização.

A pesquisa foi realizada por meio de dados secundários, dessa forma não foi necessária a submissão ao Comitê de Ética em Pesquisa, estando em conformidade com a Resolução nº 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde, que regulamenta as pesquisas envolvendo seres humanos.

RESULTADOS E DISCUSSÕES

No período analisado, foram notificados 148 casos de Mpox no HDT (Figura 1), dos quais o ano de 2022 se destacou com maior número de notificações, correspondendo a 102 (68,9%). No entanto, ao analisar a figura 1, percebe-se uma queda constante do número de casos do período analisado, tal premissa tem relação com campanhas de combate a desinformação sobre a doença, com o objetivo de interromper a transmissão, e esta mesma redução de casos é acompanhada em outros estados brasileiros, como São Paulo e Rio de Janeiro, que foram os maiores índices de casos notificados de Mpox no país (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2024).

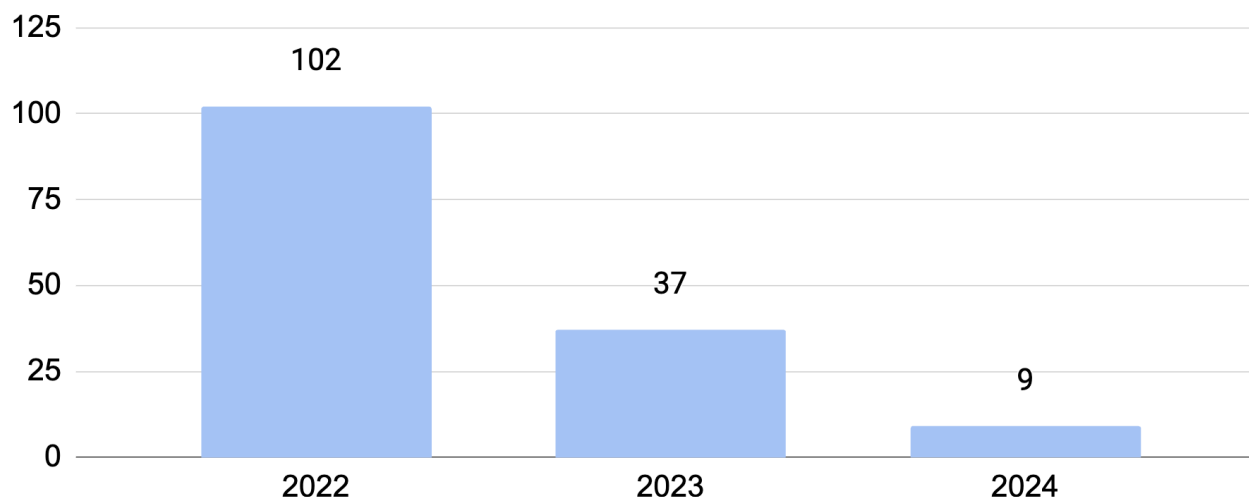


Figura 1 – Números de casos de Mpox, por ano, entre 01 de Junho de 2022 e 29 de Outubro de 2024.

O sexo masculino foi prevalente em todos os anos analisados com total de 135 casos (91,2%) no período (Figura 2), corroborando com os estudos de Pascom et al. (2022), Stephen et al. (2022) e Núñez et al. (2023).

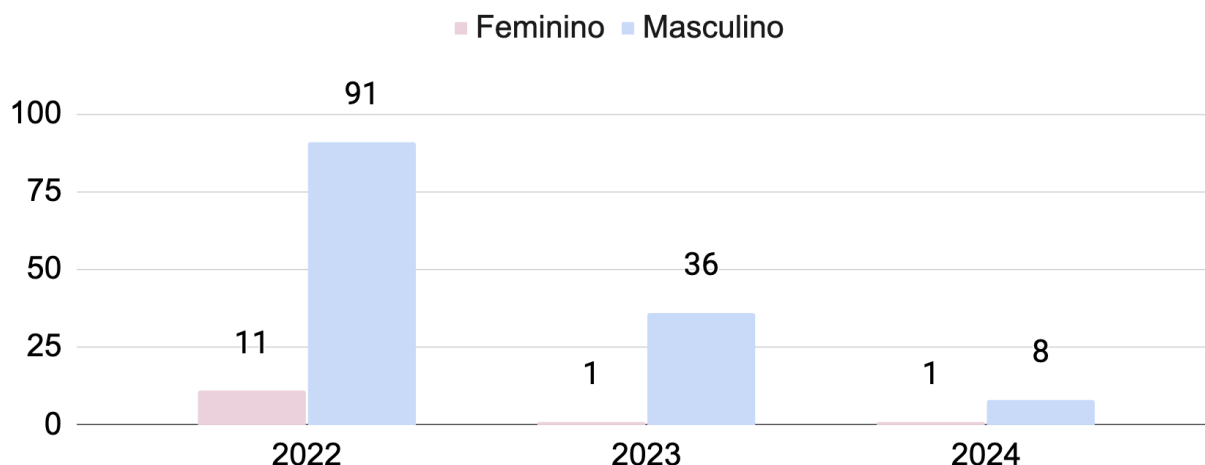


Figura 2 – Casos de Mpox por sexo de nascimento, por ano, entre 01 de Junho de 2022 e 29 de outubro de 2024.

A mediana de idade dos casos foi de 32 anos. Observou-se que a faixa etária (Figura 3) predominante foi entre 30 a 39 anos, com 52 casos (35,1%). No estudo de Ribeiro et al. (2024), os achados foram discordantes, em que 91,3% (847/928) dos casos ocorreram na faixa etária entre 20 e 29 anos.

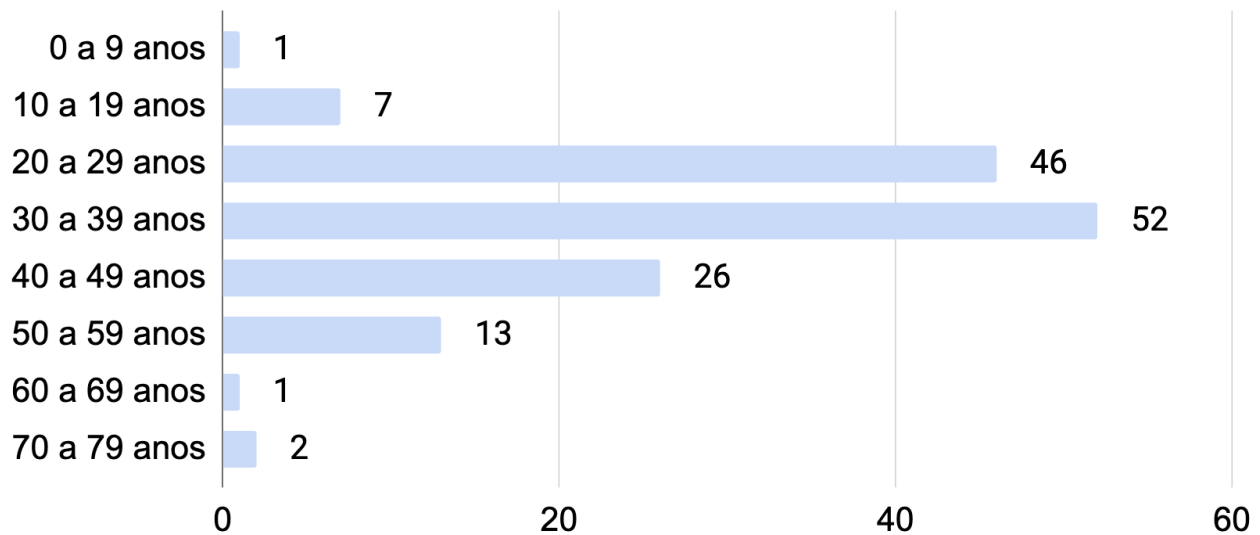


Figura 3 – Frequência dos casos notificados por faixa etária, entre 01 de Junho de 2022 e 29 de Outubro de 2024.

Quando analisada a distribuição dos casos segundo a faixa etária e o sexo (Figura 4), observa-se que a maior frequência de casos entre o sexo masculino se concentra na faixa etária entre 30 e 39 anos ($n=49/135$; 36,3%), seguida daqueles entre 20 e 29 anos ($n=39/135$; 28,9%), enquanto os casos no sexo feminino concentraram-se em indivíduos entre 20 e 29 anos ($n=7/13$; 53,8%). Tais resultados prevalentes das variáveis demográficas, são semelhantes aos observados no território brasileiro no último boletim epidemiológico (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2024).

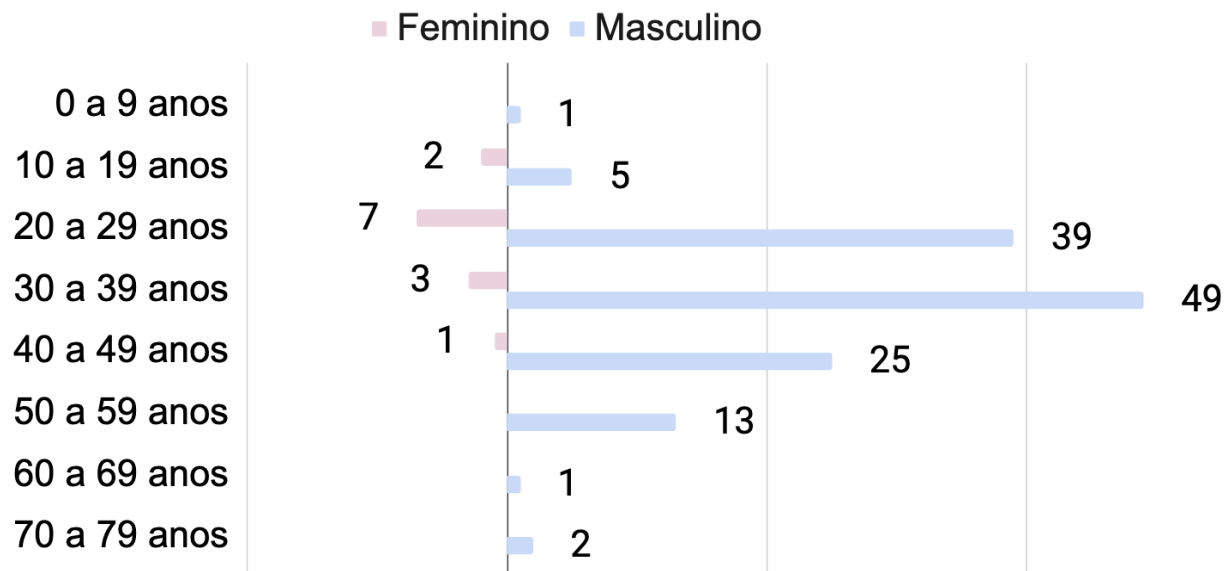


Figura 4 – Frequência dos casos notificados por sexo e faixa etária, entre 01 de Junho de 2022 e 29 de outubro de 2024.

A Figura 5 apresenta os casos notificados de Mpox segundo a orientação sexual, esta variável apresentou incompletude de preenchimento de 13,5% ($n=20$). Entre os casos, 88 (59,5%) declararam-se homossexuais, 36 (24,3%) heterossexuais e 4 (2,7%) bissexuais. Entre os casos do sexo masculino,

o qual foi mais prevalente, 87 (64,4%) declararam-se homossexuais, e 26 (19,3%) declararam heterossexuais e 3 bissexuais (2,2%).

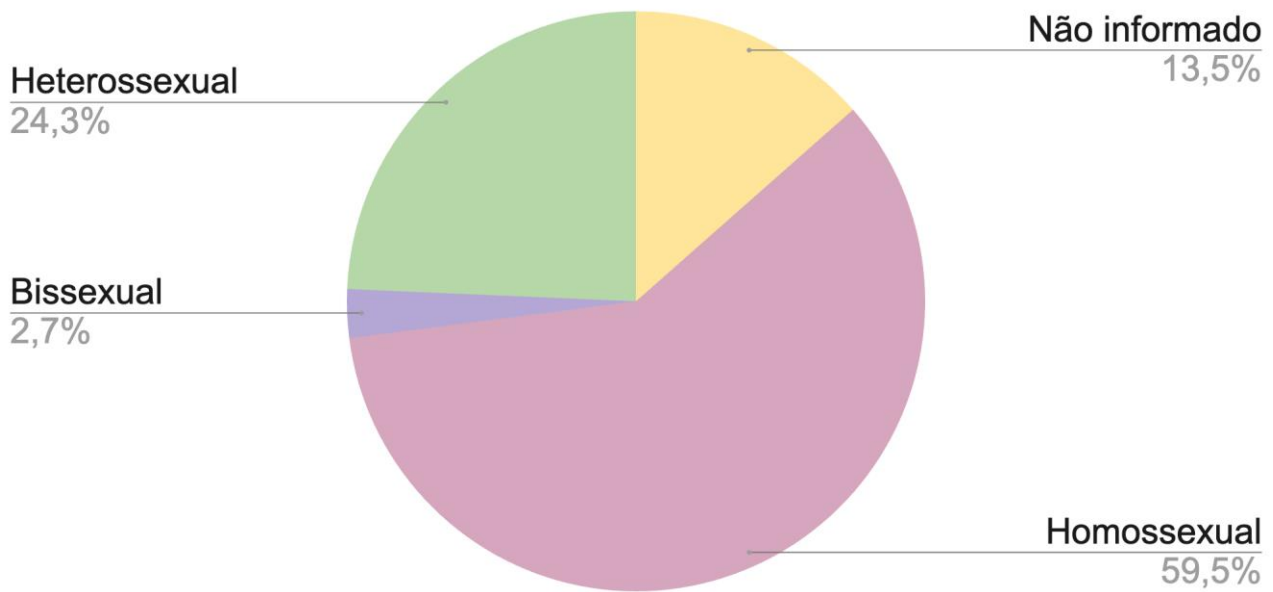


Figura 5 – Casos de Mpox por orientação sexual, entre 01 de Junho de 2022 e 29 de outubro de 2024.

Quanto aos casos de Mpox por município de residência (Figura 6), 66,9% (99) dos casos residiam em Goiânia, os demais casos, a maioria residia no estado de Goiás, e um dos casos residia em Brasília - Distrito Federal.

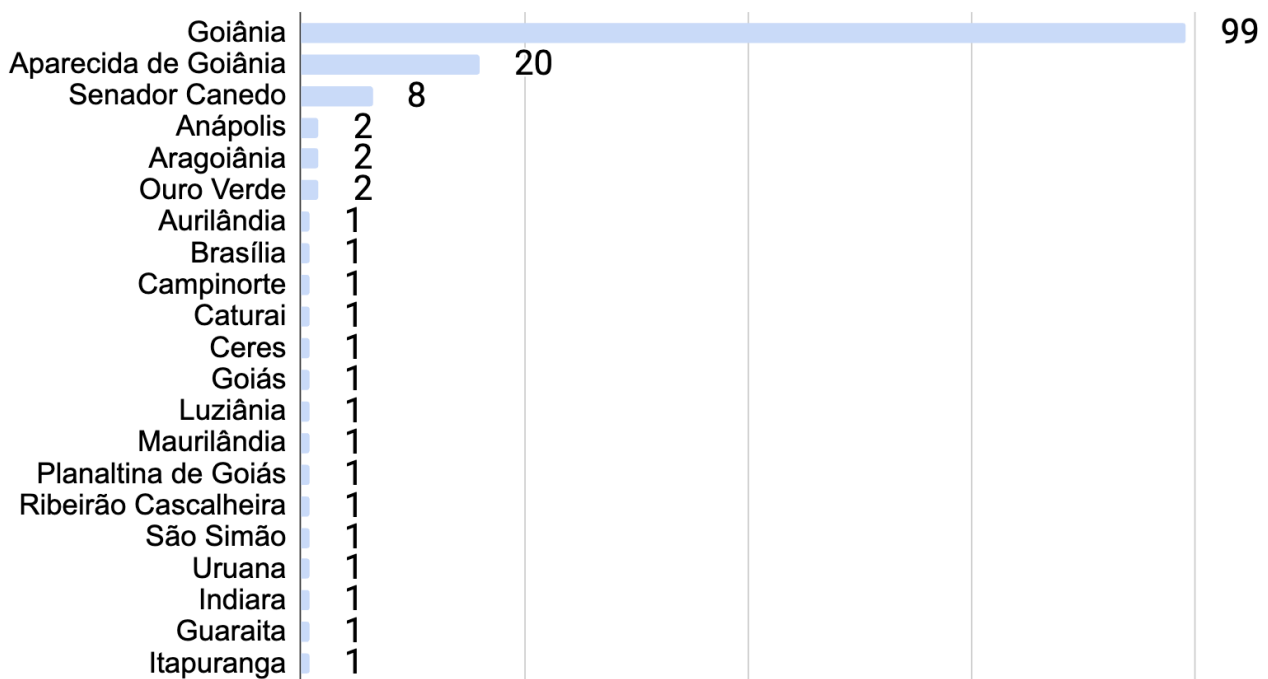


Figura 6 – Casos de Mpox por município de residência, entre 01 de Junho de 2022 e 29 de outubro de 2024.

Em relação ao contato com caso suspeito ou confirmado (Figura 7), 65,5% (97/148) afirmaram que não tiveram contato com caso suspeito ou confirmado, entretanto ao serem questionados a respeito do contato íntimo, 41,9% (62/148) referiram contato íntimo com caso suspeito ou confirmado.

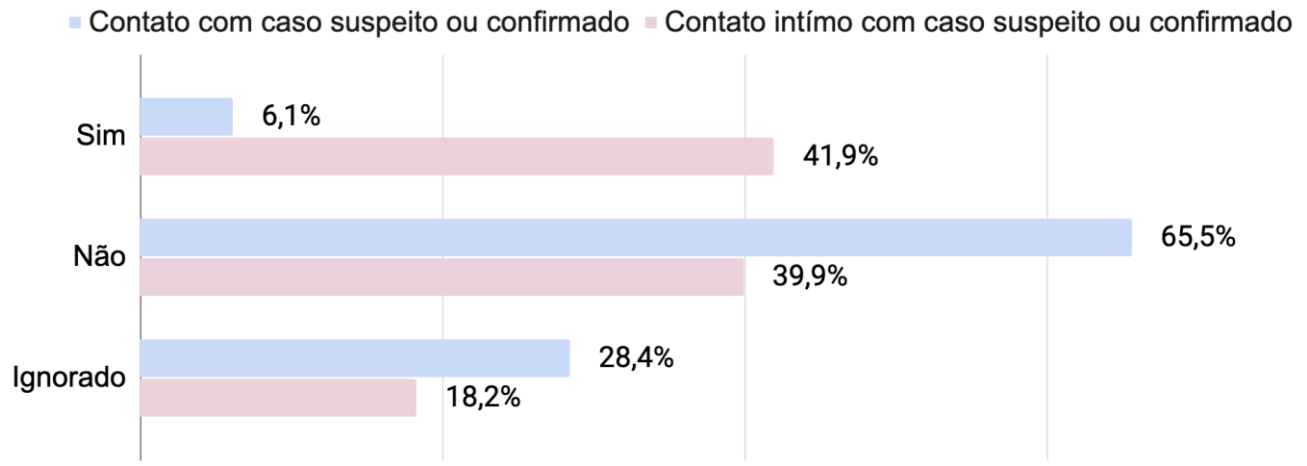


Figura 7 – Casos notificados de Mpox por contato ou contato íntimo com caso suspeito ou confirmado, entre 01 de Junho de 2022 e 29 de outubro de 2024.

Dentre os casos notificados, apenas 1,4% (2/148) foram vacinados para varicela, 13,5% (20/148) não foram vacinados e 56,1% (83/148) não sabiam afirmar se haviam sido vacinados (Figura 8).

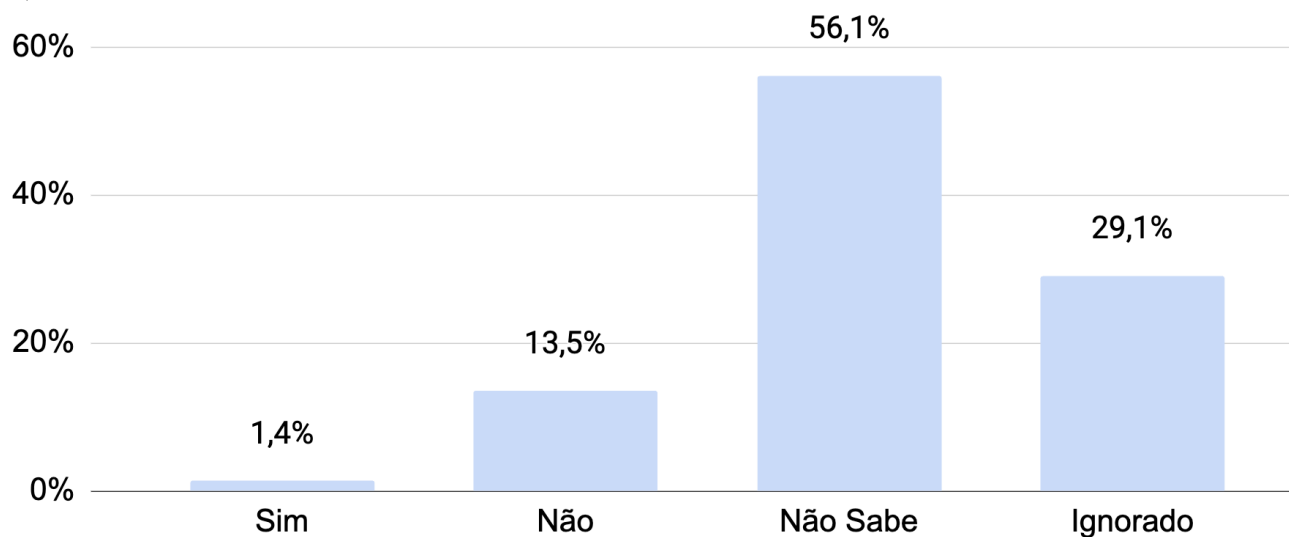


Figura 8 – Frequência dos casos notificados que foram vacinados contra varicela, entre 01 de Junho de 2022 e 29 de outubro de 2024.

A respeito da infecção prévia por vírus varicela-zoster (Figura 9), 43,9% (65/148) não sabiam afirmar se já tiveram a infecção, 23,6% (35/148) estavam com o exame em andamento, 2,0% (3/148) não tiveram infecção prévia e 0,7% (1/148) já teve a infecção.

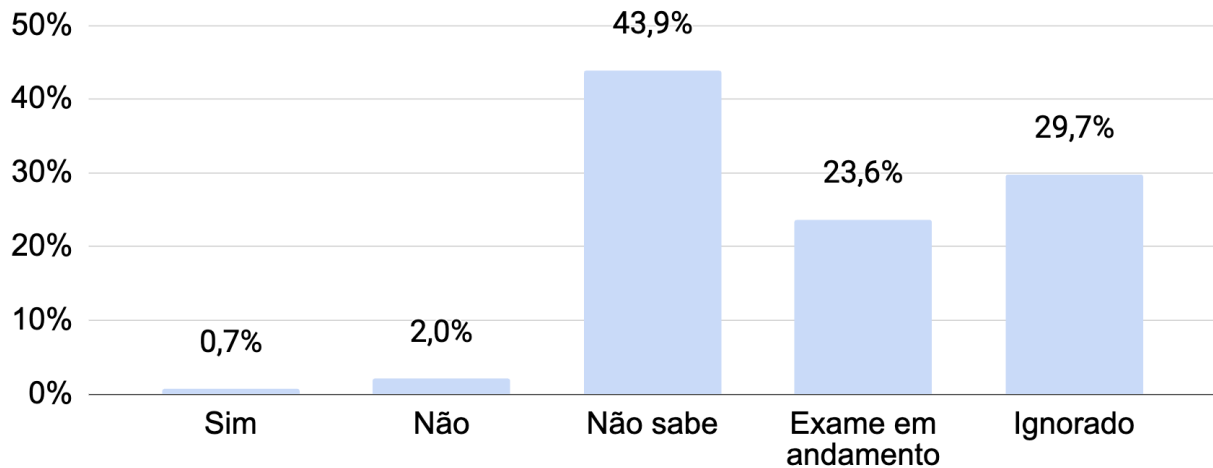


Figura 9 – Frequência dos casos notificados que já tiveram infecção prévia por vírus varicela-zoster, entre 01 de Junho de 2022 e 29 de outubro de 2024.

Acerca do local de primeira lesão (Tabela 1), foram identificados 298 locais de primeira lesão, sendo os principais locais região genital com 25,2% (75/298), face 15,1% (45/298), tronco 14,1% (42/298) e membros superiores (MMSS) 14,1% (42/298).

Tabela 1 – Casos notificados de Mpox, segundo local de primeira lesão, entre 01 de Junho de 2022 e 30 de Outubro de 2024.

Local de primeira lesão	n= 298	%
Assintomático	1	0,3%
Face	45	15,1%
MMII	25	8,4%
MMSS	42	14,1%
MMSSII	1	0,3%
Mucosa	1	0,3%
Ombro	2	0,7%
Região Abdominal	3	1,0%
Região Anal	26	8,7%
Região Cutânea	10	3,4%
Região Dorsal	1	0,3%
Região Genital	75	25,2%
Região Lateral do Pescoço	1	0,3%
Região Oral	21	7,0%
Região Pélvica	2	0,7%
Tronco	42	14,1%

MMII: Membros inferiores. MMSS: Membros superiores. MMSSII: Membros superiores e inferiores.

A maioria dos casos relatou a presença de febre (59,5%) e em contrapartida a maioria negou ter apresentado adenomegalia (62,8%).

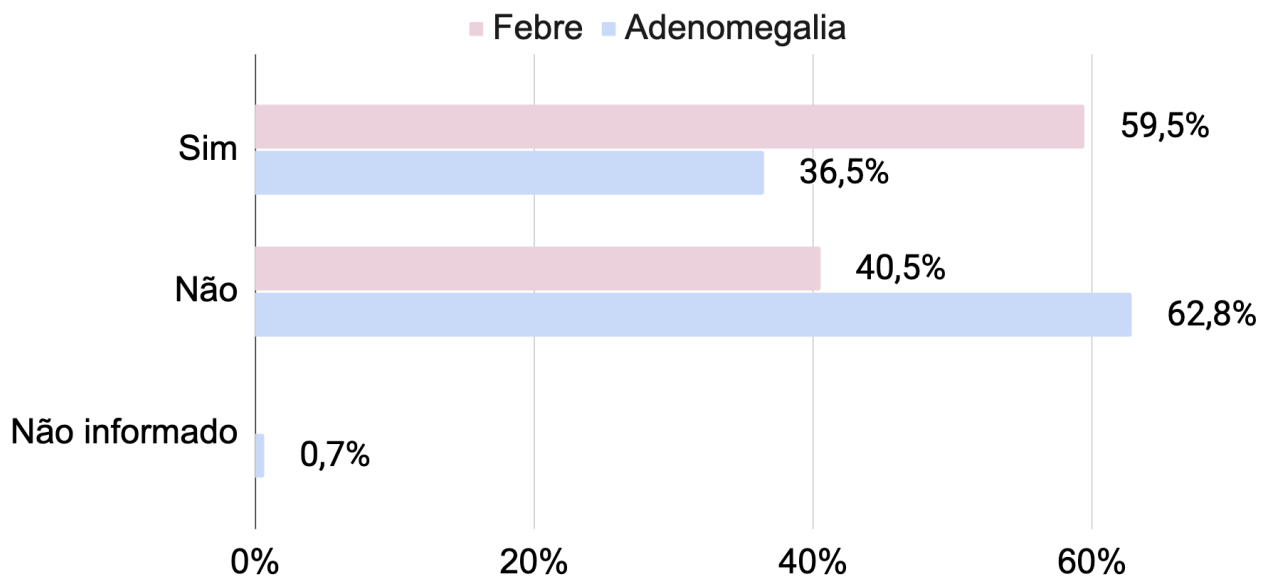


Figura 10 – Casos notificados de Mpox, segundo a presença de febre e adenomegalia, entre 01 de Junho de 2022 e 29 de outubro de 2024.

Quanto à presença de outros sintomas (Figura 11), 74,3% (110/148) confirmaram a presença de outros sintomas e 25,0% (37/148) negaram. A tabela 2 detalha os outros sintomas.

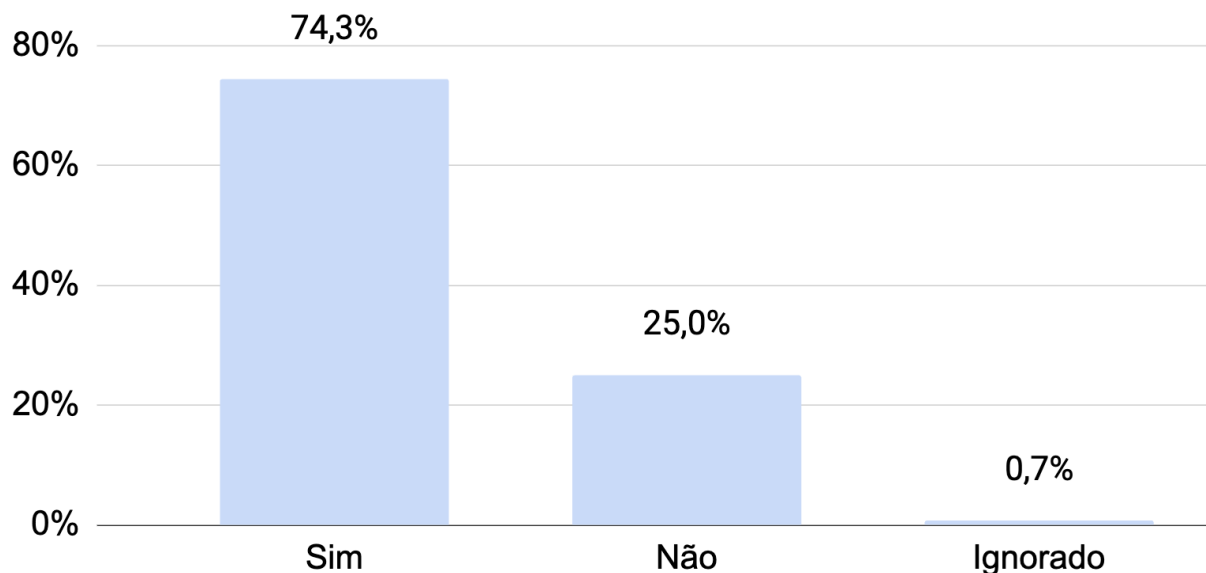


Figura 11 – Casos notificados de Mpox, segundo a presença de outros sintomas, entre 01 de Junho de 2022 e 29 de Outubro de 2024.

Acerca da presença de outros sintomas, os principais sintomas relatados foram astenia (16,8%), cefaléia (12,3%) e erupção cutânea (11,5%).

Tabela 2 – Casos notificados de Mpox, segundo outros sintomas, entre 01 de Junho de 2022 e 29 de Outubro de 2024.

Outros sintomas	n = 244	%
Adenopatia	1	0,4%
Afta	1	0,4%
Amigdalite	1	0,4%
Artralgia	9	3,7%
Astenia	41	16,8%
Calafrios	7	2,9%
Cefaleia	30	12,3%
Dificuldade para urinar	1	0,4%
Dor abdominal	1	0,4%
Dor de garganta	21	8,6%
Dor inguinal	1	0,4%
Dor nas costas	8	3,3%
Edema peniano	1	0,4%
Erupção cutânea	28	11,5%
Febre	3	1,2%
Fotossensibilidade	2	0,8%
Linfadenopatia	22	9,0%
Linfonodomegalia	3	1,2%
Melena	1	0,4%
Mialgia	26	10,7%
Náuseas	7	2,9%
Nódulos	1	0,4%
Odinofagia	1	0,4%
Perda de peso	1	0,4%
Proctite	7	2,9%
Rash cutâneo	1	0,4%
Refluxo	1	0,4%
Tosse	4	1,6%
Úlceras em orofaringe	1	0,4%
Vômito	12	4,9%

Quanto a hospitalização (Figura 12), 29,7% (44/148) dos casos foram hospitalizados.

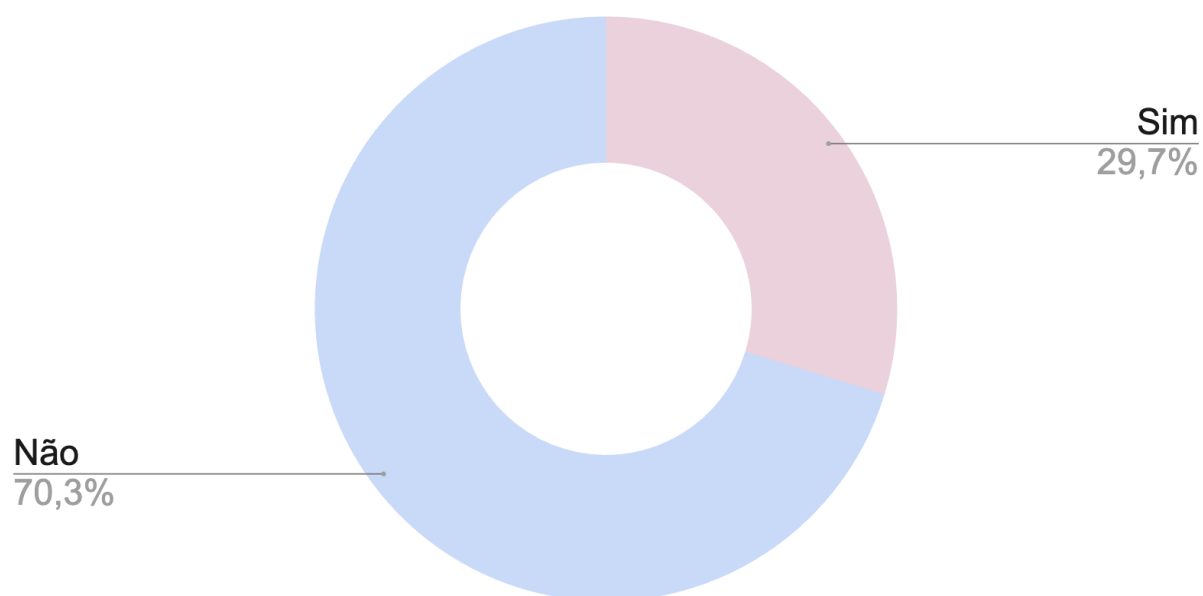


Figura 12 – Casos notificados de Mpox, segundo hospitalização, entre 01 de Junho de 2022 e 29 de Outubro de 2024.

Acerca do tempo de hospitalização (Figura 12), a maioria 40,9% (18/44) ficou internada por menos de 7 dias, seguida de 36,4% (16/44) que ficaram internadas entre 8 e 14 dias.

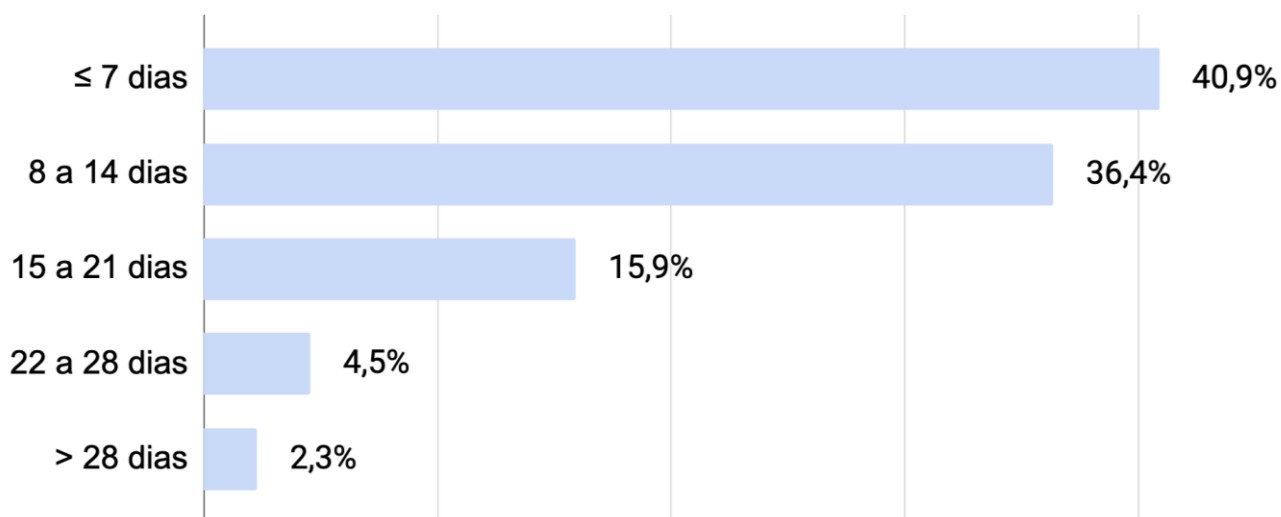


Figura 13 – Casos notificados de Mpox, segundo tempo de hospitalização entre, 01 de Junho de 2022 e 29 de Outubro de 2024.

A respeito do tratamento proposto (Tabela 3), os principais fármacos utilizados foram Amoxicilina + Clavulanato em 8,1% (12/148), Ceftriaxona em 7,4% (11/148) e Aciclovir em 5,4% (8/148) dos casos. A maioria dos casos não teve tratamento específico 71,6% (106/148).

Tabela 3 – Casos notificados de Mpox, segundo tratamento proposto, por classe, entre 01 de Junho de 2022 e 29 de Outubro de 2024.

Tratamento Proposto	n=168	%
Antibióticos Penicílicos	15	8,9%
Amoxicilina	1	0,6%
Amoxicilina + Clavulanato	12	7,1%
Piperacilina + Tazobactam	2	1,2%
Antibióticos Cefalosporinas	14	8,3%
Ceftriaxona	11	6,5%
Cefadroxila	1	0,6%
Cefalotina	1	0,6%
Cefalexina	1	0,6%
Antibióticos Fluoroquinolonas	5	3,0%
Ciprofloxacino	3	1,8%
Levofloxacino	2	1,2%
Antibióticos Macrolídeos	6	3,6%
Azitromicina	6	3,6%
Antibióticos Nitroimidazólicos	4	2,4%
Metronizadol	4	2,4%
Antibióticos Sulfonamidas	2	1,2%
Sulfametoxazol + Trimetoprima	2	1,2%
Antibióticos Lincosaminas	2	1,2%
Clindamicina	2	1,2%
Antibióticos Fosfônicos	1	0,6%
Fosfomicina	1	0,6%
Antibióticos Carbapenêmicos	1	0,6%
Meropenem	1	0,6%
Antibióticos Tetraciclina	1	0,6%
Doxiciclina	1	0,6%
Antiviral	8	4,8%
Aciclovir	8	4,8%
Anti-inflamatórios não esteróides	4	2,4%
Dipirona	2	1,2%
Paracetamol	1	0,6%
Tenoxicam	1	0,6%
Anti-inflamatórios esteróides	1	0,6%
Dexametasona	1	0,6%
Sem tratamento específico	104	61,9%

Acerca do resultado do exame (Figura 14), 52,7% (78/148) foram positivos, seguido de 46,6% (69/148) negativos.

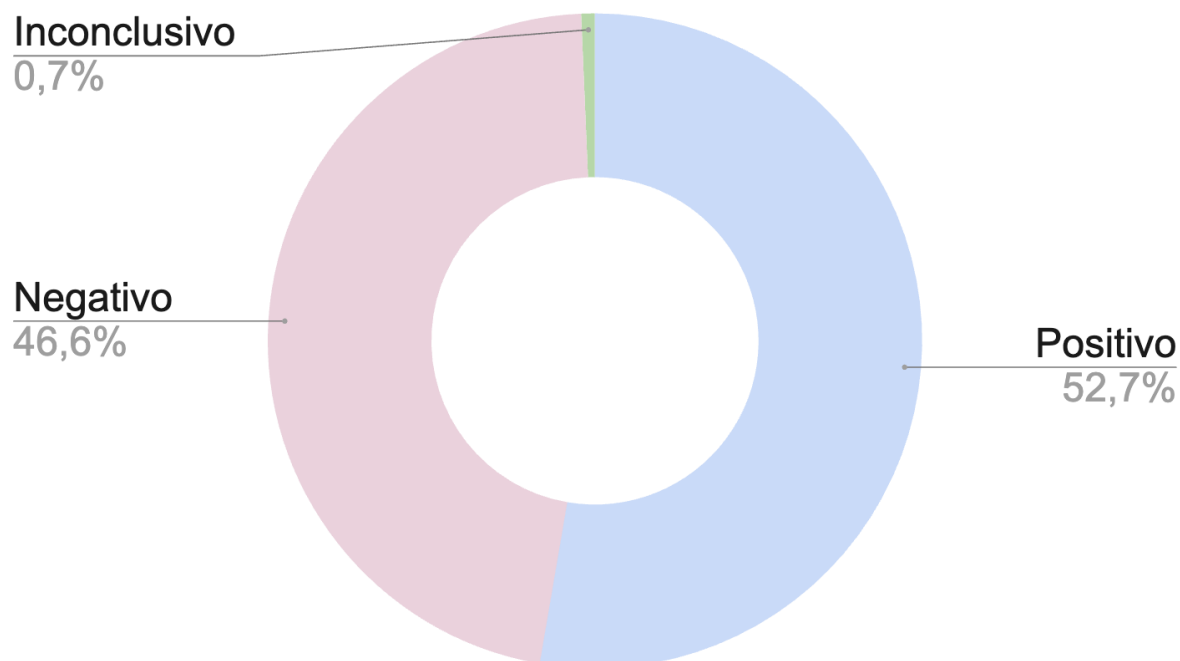


Figura 14 – Casos notificados de Mpox, por resultado do exame, entre 01 de Junho de 2022 e 29 de Outubro de 2024.

Sobre a classificação final (Figura 15), 78 (52,7%) dos casos foram classificados como confirmados e 69 (46,6%) foram descartados.

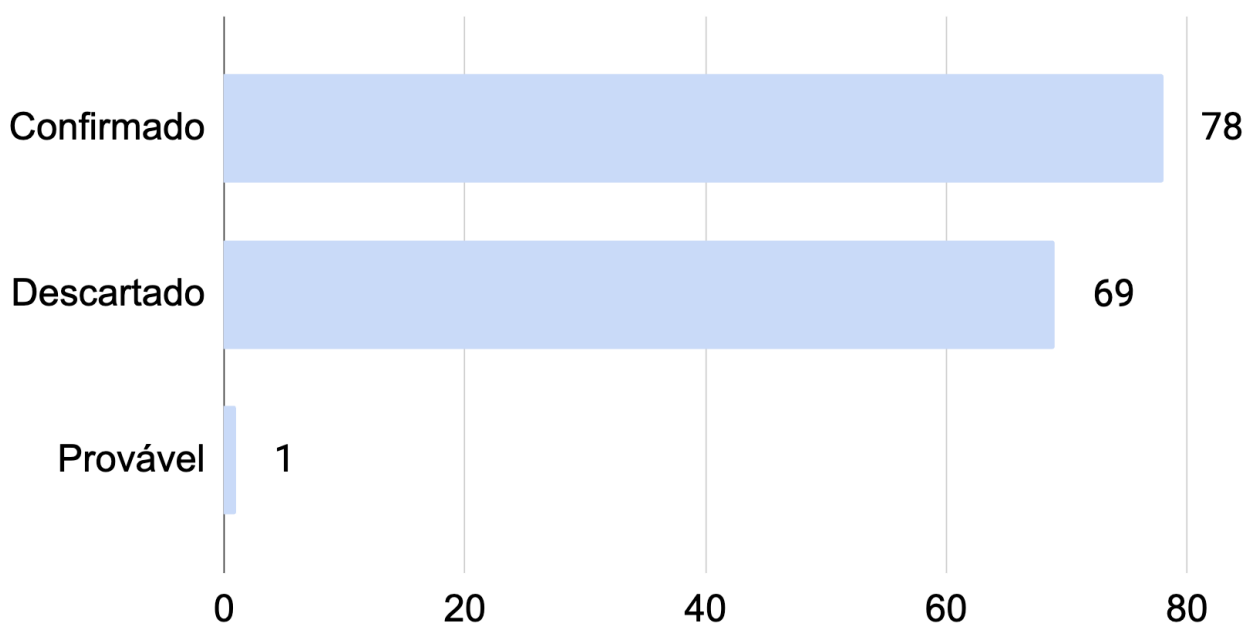


Figura 15 – Casos notificados de Mpox, segundo classificação final, entre 01 de Junho de 2022 e 29 de Outubro de 2024.

Quanto ao desfecho dos casos, 141 (95,3%) receberam alta, 3 (2,0%) casos evadiram e 3 (2,0%) evoluíram para óbito. No estudo realizado por Ribeiro et al. (2023), a maioria dos indivíduos evoluiu para a cura sendo 89,3% (829/928) dos casos.

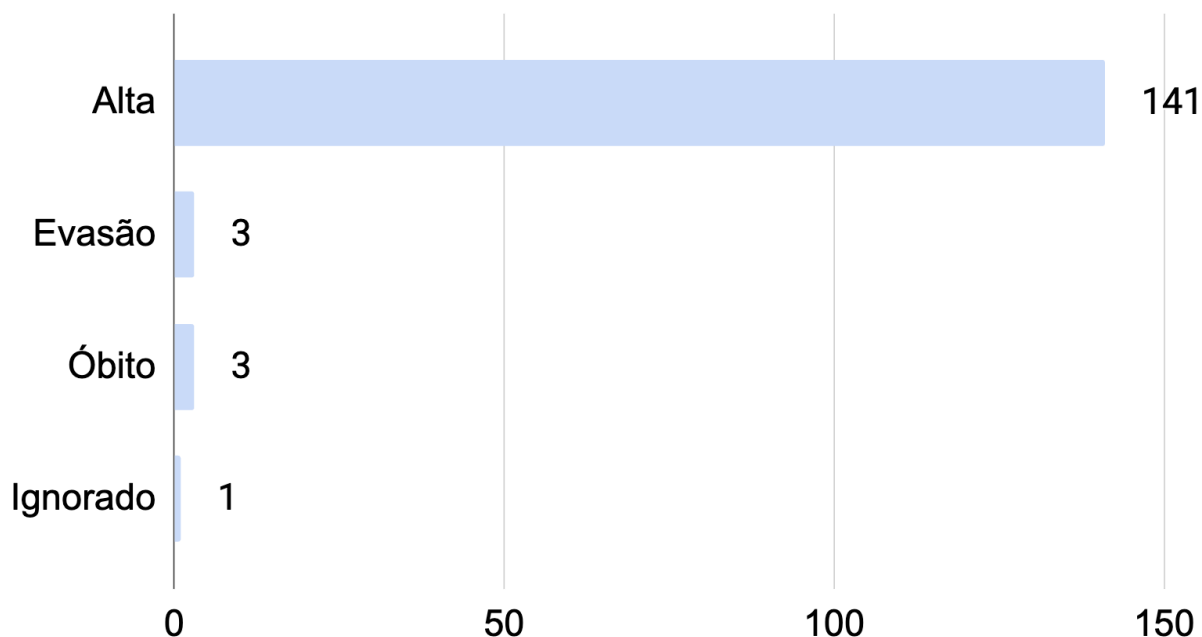


Figura 16 – Casos notificados de Mpox, segundo desfecho, entre 01 de Junho de 2022 e 29 de Outubro de 2024.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O perfil epidemiológico dos casos de Mpox notificados no HDT evidenciou maior prevalência da doença entre pessoas do sexo masculino, com idade entre 30 e 39 anos e que se declararam homossexuais. Embora a prevalência da doença seja maior em um público específico, é fundamental reforçar a educação na comunidade com informações claras, a fim de mitigar preconceitos e estigmas. Além disso, tais análises são de suma importância para promover a disseminação de informações em saúde pública e para o planejamento de estratégias de promoção e prevenção em saúde.

REFERÊNCIAS

- CARNEVALLI, J. **Goiás alerta para esquema vacinal completo contra monkeypox.** Disponível em: <<https://agenciakoradenoticias.go.gov.br/112765-goias-alerta-para-esquema-vacinal-completo-contr-monkeypox#:~:text=Os%20dados%20da%20SES%2DGO>>.
- CONSELHO NACIONAL DE SAÚDE. **Resolução Nº 466 de 12 de Dezembro de 2012.** Disponível em: <<https://conselho.saude.gov.br/resolucoes/2012/Reso466.pdf/>>.
- GALVÃO, I. L. S. et al. **ESTUDO SOBRE PREVALÊNCIA DE CASOS DE MONKEYPOX NO BRASIL EM 2022.** Revista Contemporânea, v. 3, n. 8, p. 10214–10238, 2 ago. 2023.
- HUANG, Y.; MU, L.; WANG, W. **Monkeypox: epidemiology, pathogenesis, treatment and prevention. Signal Transduction and Targeted Therapy.** Springer Nature, , 1 dez. 2022.
- INTERNATIONAL COMMITTEE ON TAXONOMY OF VIRUSES. **Taxon Details. Monkeypox virus.** Disponível em: <https://ictv.global/taxonomy/taxondetails?taxnode_id=202204771&taxon_name=Monkeypox%20virus>.
- MATHIAS, A. S. et al. Monkeypox: uma emergência de saúde pública. **Research, Society and Development**, v. 12, n. 6, p. e9712642096, 10 jun. 2023.
- MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Boletim Epidemiológico Especial Mpox Nº 25.** Brasília, Brasil. 2024.
- MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Portaria GM/MS nº 3.418, de 31 de agosto de 2022.** Disponível em: <https://bvs.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2022/prt3418_01_09_2022.html/>.
- MOURA, A. P. V. **CASOS DE MONKEYPOX - HDT.** Hospital Estadual de Doenças Tropicais Dr. Anuar Auad. Google Drive. 2022-2024.
- NAÇÕES UNIDAS BRASIL. **Varíola M: OMS recomenda novo nome para varíola dos macacos.** Disponível em: <<https://brasil.un.org/pt-br/209342-var%C3%ADola-m-oms-recomenda-novo-nome-para-var%C3%ADola-dos-macacos/>>.
- NÚÑEZ, I. et al. **Epidemiological and clinical characteristics of patients with human monkeypox infection in Mexico: a nationwide observational study.** The Lancet Regional Health - Americas, v. 17, 1 jan. 2023.

PASCOM, A. R. P. et al. **Epidemiological and clinical characteristics of monkeypox cases in Brazil in 2022: a cross-sectional study.** Epidemiologia e Serviços de Saúde, v. 31, n. 3, 2022.

RIBEIRO, C. L. P. et al. **Casos notificados de mpox na cidade do Rio de Janeiro, Brasil: estudo descritivo, 2022.** Epidemiologia e Serviços de Saúde, v. 33, 2024.

SINGHAL, T.; KABRA, S. K.; LODHA, R. **Monkeypox: A Review.** Indian Journal of Pediatrics Springer, , 2022.

STEPHEN, R. et al. **The epidemiological trend of monkeypox and monkeypox-varicella zoster viruses co-infection in North-Eastern Nigeria.** Frontiers in Public Health, v. 10, 15 dez. 2022.