

PERFIL DE UTILIZAÇÃO DE MEDICAMENTOS FITOTERÁPICOS PELA POPULAÇÃO DO MUNICÍPIO DE BOA ESPERANÇA – PR

Franciele Helbel Valeze¹; Mislaine Adriana Brenzan².

RESUMO

Os medicamentos fitoterápicos são amplamente utilizados em diversos países e sua utilização pela população brasileira tem crescido muito atualmente. Dessa forma, o objetivo deste trabalho foi analisar o perfil de utilização de medicamentos fitoterápicos pela população do Município de Boa Esperança, a fim de identificar a especialidade farmacêutica e a classe terapêutica de medicamentos fitoterápicos mais utilizados pela população local, estabelecer quais as plantas mais utilizadas nas formulações dispensadas e analisar se os medicamentos são utilizados com prescrição médica. Para isso, foi realizada uma pesquisa de campo quantitativa e descritiva, baseada em um levantamento de utilização de fitoterápicos durante seis meses (março a agosto de 2009) em todas as farmácias de dispensação da cidade. Durante o estudo, foram dispensados 445 medicamentos fitoterápicos formulados com 55 plantas medicinais em 38 especialidades farmacêuticas diferentes. A especialidade farmacêutica conhecida como Eparema® foi a mais dispensada, assim como os medicamentos fitoterápicos indicados como calmantes sedativos. As plantas medicinais *Passiflora incarnata*, *Crataegus oxyacantha*, *Salix alba* e *Gingko biloba* foram as mais frequentemente encontradas na composição dos medicamentos dispensados. Além disso, o estudo demonstrou que aproximadamente metade dos medicamentos fitoterápicos foram dispensados sem prescrição médica. Considerando-se que os medicamentos fitoterápicos representam uma alternativa para a terapêutica atual, seria importante o esclarecimento da população sobre o uso destes, pois além de apresentarem importantes ações farmacológicas, também podem causar riscos à saúde.

Palavras-chave: Medicamentos Fitoterápicos, Plantas medicinais, Especialidades farmacêuticas, Indicações terapêuticas.

PROFILE OF PHYTOPHARMACEUTICALS UTILIZATION BY POPULATION OF BOA ESPERANÇA - PR

ABSTRACT

The phytopharmaceuticals are widely used in many countries and their utilization by Brazilian population has been grown. Thus, this study aims to analyze the utilization profile of phytopharmaceuticals by population of Boa Esperança, to identify the pharmaceutical speciality and therapeutic purposes of the phytopharmaceuticals, establish which herbals are common in formulations and analyze if the medicines are used with a medical prescription. A quantitative and descriptive field research was performed. Data about the utilization of phytopharmaceuticals was collected in 2009 for six months in all pharmacies of the city. During the study, 445 formulated phytopharmaceuticals were sold using 55 medicine herbs in 38 different pharmaceutical specialities. The pharmaceutical speciality known as Eparema® was the most traded, as well as the phytopharmaceuticals suitable as tranquilizer sedative. *Passiflora incarnata*, *Crataegus oxyacantha*, *Salix alba* and *Gingko biloba* were frequently found in the composition of sold medicines. Furthermore, this study showed that approximately half of phytopharmaceuticals were sold without medical prescription. Considering that phytopharmaceuticals represent an alternative to current therapeutic, the explanation to the population about their utilization is important because, although phytopharmaceuticals show important pharmacological effects, they may also damage health.

Key words: Phytopharmaceutical, medicinal herbals, pharmaceutical specialities, Therapeutic purposes.

INTRODUÇÃO

As plantas medicinais vêm sendo utilizadas com finalidades terapêuticas há milhares de anos e seu uso popular tem sido propagado de geração em geração e descrito em diversas farmacopéias (1,2).

As plantas medicinais podem ser utilizadas

popularmente de diversas maneiras, na forma de infusos, decoctos ou macerados, sendo os chás as formas mais popularmente utilizadas (1). As substâncias naturais extraídas dos vegetais são utilizadas para o tratamento de diversas enfermidades, demonstrando-se como uma manifestação do homem para compreender e aproveitar a natureza (3).

Atualmente a fitoterapia continua sendo

¹ Acadêmica do Curso de Farmácia da Faculdade Integrado de Campo Mourão - PR.

² Pós-doutoranda em Ciências Farmacêuticas pela Universidade Estadual de Maringá.

muito empregada, devido a sua importância na melhoria da qualidade de vida (3). Dados da literatura indicam que cerca de 80% das pessoas utilizam plantas para tratamento de suas enfermidades, sendo que a maioria da população de baixa renda recorre às plantas medicinais como única fonte terapêutica (4).

A planta medicinal utilizada na produção de um fitoterápico é um xenobiótico, isto é, um produto estranho ao organismo nele introduzido com finalidades terapêuticas (5).

Entretanto, a partir da década de 1980, foram desenvolvidos novos métodos de isolamento de substâncias ativas, tornando-se possível identificar substâncias em amostras complexas, como os extratos vegetais. Dessa forma, ressurgiu o interesse por compostos de origem vegetal que pudessem ser utilizados como protótipos para o desenvolvimento de novos fármacos, tornando as plantas medicinais muito importantes para a medicina moderna (6).

Atualmente, os medicamentos fitoterápicos são amplamente utilizados em diversos países e sua utilização pela população brasileira tem crescido muito (6,7). Alguns fatores que explicam o aumento do uso desses medicamentos são os avanços ocorridos na área científica que permitiram o desenvolvimento de produtos fitoterápicos reconhecidamente seguros e eficazes, assim como, a tendência de busca, pela população, por terapias menos agressivas destinadas ao atendimento à saúde (6). Dessa forma, os fitoterápicos são considerados uma modalidade de terapia complementar ou alternativa em saúde (8).

Os medicamentos fitoterápicos são definidos, segundo a resolução da RDC nº 48 de 16 de março de 2004, como medicamentos obtidos empregando-se exclusivamente, matérias-primas vegetais, sendo caracterizados pelo conhecimento de sua eficácia e dos riscos associados ao seu uso, assim como, pela reprodutibilidade e constância de qualidade, tendo a eficácia e segurança validadas, por meio de levantamentos etnofarmacológicos de utilização (7,5).

Com relação ao registro de medicamentos fitoterápicos no Brasil, a partir da publicação da RDC nº 17 de fevereiro de 2000, a indústria farmacêutica passou a respeitar novas normas para garantir a qualidade, eficácia e segurança desses medicamentos (7).

É importante ressaltar que alguns estados e municípios brasileiros vêm realizando nas últimas décadas a implantação de programas de Fitoterapia na atenção primária à saúde, com intuito de suprir as carências medicamentosas de suas comunidades (9).

Quanto à comercialização de medicamentos fitoterápicos, as principais classes terapêuticas de fitoterápicos comercializados no Brasil são os fitoterápicos indicados como psicoléticos (sedativos, ansiolíticos e antidepressivos), como antivaricosos e antihemorroidários, auxiliares digestivos e hepáticos, anti-espasmódicos, tônicos, laxantes, descongestionantes, anti-gripais e para circulação cerebral. No Brasil, as especialidades farmacêuticas mais comercializadas são Tebonin® e Tanakan® (*Gingko biloba*) e o Laitan® (*Piper methysticum*) indicados para distúrbios vestibulares e cerebrais e como ansiolíticos, respectivamente (10).

Assim é importante ressaltar que mesmo com o desenvolvimento de grandes laboratórios farmacêuticos de fármacos sintéticos, as plantas medicinais permaneceram como forma alternativa de tratamento em várias partes do mundo. Dessa forma, nas últimas décadas, alguns grupos farmacêuticos investiram no aprimoramento dos medicamentos fitoterápicos (6).

O objetivo do presente trabalho foi estabelecer um perfil de utilização de medicamentos fitoterápicos nas farmácias do Município de Boa Esperança - PR, com o intuito de avaliar, quais as especialidades farmacêuticas e as indicações farmacológicas de medicamentos fitoterápicos mais utilizados pela população local, assim como, estabelecer quais as plantas mais utilizadas nas formulações dispensadas. Além disso, foi possível analisar se os medicamentos fitoterápicos são utilizados pela população por indicação médica, sendo importante ressaltar que esse foi o primeiro estudo dessa natureza realizado na região.

MATERIAL E MÉTODOS

O estudo de utilização de medicamentos fitoterápicos foi realizado no Município de Boa Esperança – PR, com 5.449 habitantes segundo o senso do IBGE, por meio de uma

pesquisa de campo quantitativa e descritiva, baseada na coleta de dados de utilização de medicamentos fitoterápicos nas três farmácias de dispensação do município, sendo os farmacêuticos os responsáveis pela coleta dos dados.

Antes da coleta de dados foi ministrado um treinamento para os auxiliares de farmácia, a fim de esclarecer o conceito de medicamento fitoterápico e quais os medicamentos fitoterápicos disponíveis em cada farmácia. Após o treinamento iniciou-se a coleta dos dados de acordo com a venda desses medicamentos. Além disso, no momento da dispensação dos medicamentos foi anotada a quantidade dispensada, nome comercial e se a venda era realizada com prescrição médica ou não.

Os dados foram coletados durante seis meses (março a agosto de 2009), a fim de estabelecer um perfil de utilização de medicamentos fitoterápicos pela população de acordo com a frequência de utilização. Os dados foram analisados de acordo com as principais indicações farmacológicas dos medicamentos fitoterápicos (ansiolíticos, antidepressivos, carminativos, expectorantes, calmante sedativo, laxantes etc.), de acordo com a planta medicinal que compõem estes medicamentos, especialidade farmacêutica, assim como, se o uso dos medicamentos era realizado por indicação médica. Para o cálculo da frequência de utilização foi utilizado o Software Epi-Info versão 3.5.1.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Durante o levantamento de dados nas farmácias do Município de Boa Esperança – PR foram dispensados 445 medicamentos fitoterápicos formulados com 55 plantas medicinais em 38 especialidades farmacêuticas diferentes.

A análise dos dados coletados demonstrou que entre os medicamentos fitoterápicos utilizados pela população local, a especialidade farmacêutica conhecida como Eparema® foi a mais dispensada, representando 9,4% dos medicamentos fitoterápicos comercializados (Tabela 1). Essa especialidade farmacêutica apresenta na sua composição *Peumus boldus*, *Rheum palmatum* e *Rhamnus purshiana*, sendo indicada como auxiliar digestivo e

hepático, devido as suas ações coleréticas e colagogas (10,11). Além disso, o Pasalix®, Passaneuro®, Funchicória®, Tamarine®, Naturetti® e Gingko biloba® (Tabela 1) respondem por aproximadamente 40,0% dos medicamentos fitoterápicos dispensados nas farmácias da cidade de Boa Esperança - PR. Vários estudos de utilização têm demonstrado que essas especialidades farmacêuticas são as mais comercializadas entre as principais classes terapêuticas comercializadas no Brasil (7,10). O grande número de estudos científicos realizados com as drogas vegetais presentes nas composições dessas especialidades farmacêuticas explica o fato delas estarem entre as especialidades farmacêuticas mais utilizadas no mercado fitoterápico brasileiro (10). No entanto, é importante ressaltar que a especialidade farmacêutica mais comercializada no Brasil é o Tebonin® produzido a partir do extrato de *Gingko biloba*, com ação sobre a circulação cerebral (10).

Tabela 1 – Frequência de utilização de medicamentos fitoterápicos por especialidades farmacêuticas no Município de Boa Esperança – PR, no período de março a agosto de 2009.

ESPECIALIDADE FARMACÊUTICA	FREQUÊNCIA
Eparema®	9,4%
Pasalix®	8,0%
Funchicória®	7,0%
Tamarine®	7,0%
Gingko biloba®	6,7%
Passaneuro®	6,5%
Naturetti®	5,6%
Total de medicamentos fitoterápicos dispensados	445

Analisando os medicamentos fitoterápicos comercializados por classe terapêutica, foi possível observar que os medicamentos mais procurados pela população foram os calmantes sedativos, medicamentos para vaso circulação cerebral, os auxiliares digestivos e hepáticos e os laxantes (Tabela 2). Dentro desse contexto, 30,8% dos medicamentos fitoterápicos dispensados nas farmácias apresentavam ação calmante sedativa (Tabela 2). Esse resultado corrobora com os resultados encontrados por Ribeiro et al. (7) em um estudo realizado em farmácias comunitárias de Belo Horizonte. Atualmente, estudos têm demonstrado que o nervosismo e

a insônia afetam aproximadamente um quinto da população mundial (10). Assim, atualmente o tratamento farmacológico tem sido realizado empregando-se as benzodiazepinas, as quais podem causar alguns efeitos colaterais, tais como, sonolência, letargia, insônia de retrocesso, depressão respiratória e principalmente dependência da droga (10,12). Considerando-se os efeitos colaterais, a taxa de risco-benefício do uso das benzodiazepinas é provavelmente questionável para a maioria dos pacientes. Nesse contexto, os medicamentos fitoterápicos com ação calmante sedativa representam uma alternativa de baixo risco para o tratamento farmacológico de nervosismo e insônia, além disso, apresentam menos efeitos colaterais e não existem evidências de que causem dependência, a isso se deve o aumento das indicações e da utilização desta classe de medicamentos (10).

Tabela 2 – Frequência de utilização de medicamentos fitoterápicos por classes terapêuticas no Município de Boa Esperança – PR, no período de março a agosto de 2009.

CLASSE TERAPÊUTICA	FREQUÊNCIA
Calmantes/sedativos	30,8%
Vaso Circulação Cerebral	20,6%
Auxiliar Digestivo e Hepático	17,5%
Laxantes	15,5%
Antiespasmódicos	8,3%
Expectorante	4,5%
Ansiolítico	2,0%
Anti-inflamatório	0,9%
Antivaricosos	0,4%
Total de medicamentos fitoterápicos dispensados	445

No estudo também foi observado que as plantas medicinais *Passiflora incarnata*, *Crataegus oxyacantha*, *Salix alba* (21,5%) e *Gingko biloba* (20,6%) estavam presentes na maioria das formulações de medicamentos fitoterápicos dispensadas (Figura 1). Estudos anteriores também demonstraram que a *Passiflora incarnata* estava presente na

formulação da maioria dos medicamentos fitoterápicos comercializados no Brasil entre 1999 e 2002, em farmácias comunitárias de Belo Horizonte (6;7).

A *Passiflora incarnata* é uma planta medicinal indicada para agitação nervosa devido a sua ação ansiolítica e sedativa (10;13), estando estas atividades possivelmente associadas à afinidade de substâncias presentes nos extratos de maracujá sobre o receptor GABA-A (14). A espécie medicinal *Crataegus oxyacantha* apresenta ação comprovada para doenças cardíacas e distúrbios circulatórios, pois diminui a frequência cardíaca estabilizando o ritmo cardíaco (10) e a *Salix alba* apresenta principalmente ação analgésica e anti-inflamatória. O *Gingko biloba* é uma planta cuja utilização tem sido difundida em vários países do mundo, pois, atua como agente nootrópico eficaz no tratamento cognitivo, melhora a circulação periférica e principalmente a cerebral (7,10). Além disso, muitos ensaios clínicos têm demonstrado que o *G. biloba* pode ser uma alternativa para prevenção e tratamento da doença de Alzheimer, pois melhora a função cognitiva em pacientes com esta patologia (10; 15-17).

Entre as outras plantas medicinais mais frequentemente presentes nas formulações dos medicamentos fitoterápicos comercializados estavam as plantas utilizadas nos distúrbios do trato gastrointestinal e respiratório. Assim, foram comercializados medicamentos contendo *Peumus boldus* para o tratamento de distúrbios digestivo e hepático, laxantes irritantes contendo *Rhamnus purshiana*, *Cassia fistula*, *Cassia angustifolia*, *Rheum palmatum* e *Tamarindus indica*; e carminativos contendo *Coriandrum sativum*. Além disso, foram comercializados medicamentos com atividade expectorante e anti-inflamatória contendo *Glycyrrhiza glabra* (Figura 1) (10; 18).

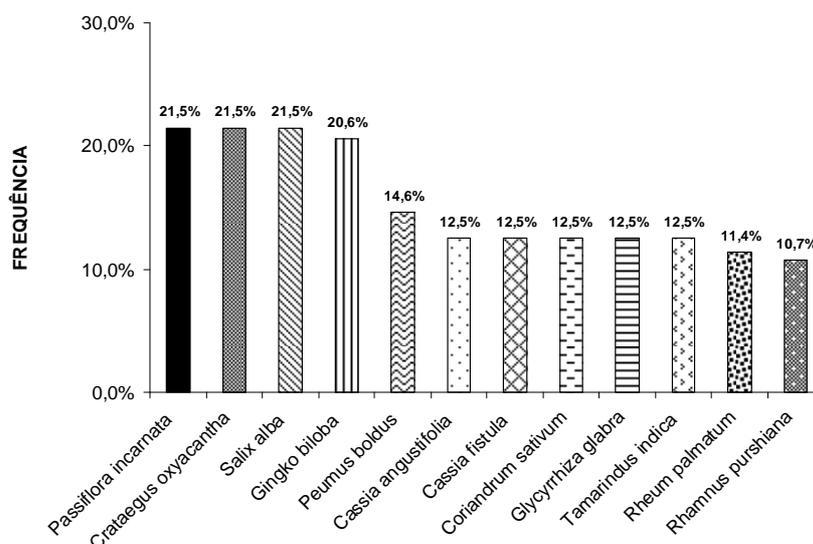


Figura 1. Plantas medicinais mais frequentemente presentes na composição dos 445 medicamentos fitoterápicos dispensados nas farmácias do Município de Boa Esperança - PR, no período de março a agosto de 2009.

Além disso, o estudo também demonstrou que 51% dos medicamentos foram utilizados mediante prescrição médica e 49% sem prescrição médica (Figura 2). Isso demonstra que aproximadamente metade da população do município se automedica com medicamentos fitoterápicos. Esse fato pode estar relacionado com a crença da população de que os fitoterápicos por serem produtos de origem natural, sejam seguros e não possuam efeitos colaterais. No entanto, muitos estudos têm demonstrado o contrário e atualmente, sabe-se que muitas plantas medicinais e medicamentos fitoterápicos podem provocar reações adversas, toxicidade, interações medicamentosas e apresentar contra-indicações de uso (5;10;15;19-20).

Dentro desse contexto, o uso de medicamentos fitoterápicos sem orientação de profissionais capacitados pode trazer danos à saúde, isto devido na sua composição estar presente uma mistura complexa de muitas substâncias químicas, capaz de agir em diferentes sítios de ação, em diferentes órgãos e tecidos, podendo ser responsáveis por ações polivalentes (21). Considerando-se que algumas reações adversas devido ao uso de plantas medicinais têm sido reportadas, tais como, reações de hipersensibilidade, anemia, diarreia crônica, nefropatias, colite e hepatite aguda (22), é importante ressaltar a importância da prescrição e orientação de um profissional quanto à indicação terapêutica e associações indevidas entre os medicamentos.

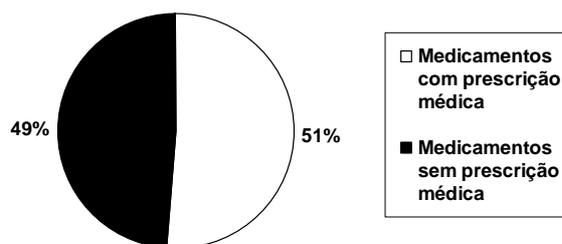


Figura 2- Perfil de utilização de medicamentos fitoterápicos sob prescrição médica no Município de Boa Esperança - PR, no período de março a agosto de 2009.

CONCLUSÕES

Nesse trabalho verificou-se que os medicamentos fitoterápicos com ação calmante sedativa foram os mais comercializados, a preferência por esses medicamentos pode ser devida, aos menores efeitos colaterais apresentados pelos calmantes sedativos naturais quando comparados aos medicamentos sintéticos. Ainda, foi possível notar que a maioria dos medicamentos fitoterápicos foram comercializados sem prescrição médica, indicando a necessidade de um esclarecimento da população. Todavia, convém observar que além das importantes ações farmacológicas, os fitoterápicos também podem causar reações adversas e efeitos colaterais.

Franciele Helbel Valeze
Mislaine Adriana Breznan

Endereço para correspondência: Universidade Estadual de Maringá, pós-graduação em Ciências Farmacêuticas, Av. Colombo, 5.790, Jd. Universitário, Maringá - Paraná - Brasil, CEP 87020-900. E-mail: mbreznan@gmail.com

Recebido em 15/12/09
Revisado em 22/06/10
Aceito em 30/09/10

REFERÊNCIAS

- (1) MORAES, A. C. S.; SILVA, K. A. M.; COELHO, M. C.; et al. Uso e consumo de fitoterápicos na localidade Tinguís, na cidade de Altos-PI. In: II CONGRESSO DE PESQUISA E INOVAÇÃO DA REDE NORTE NORDESTE DE EDUCAÇÃO TECNOLÓGICA, João Pessoa, 2007, **Anais...** João Pessoa, 2007.
- (2) SCHENKEL, E.P.; GOSMANN, G.; PETROVICK, P. R. Produtos de origem vegetal e o desenvolvimento de medicamentos. In: SIMÕES, C. M. O.; SCHENKEL, E. P.; GOSMANN, G.; et al. **Farmacognosia: da planta ao medicamento**. 5. ed. Porto Alegre: UFRGS; Florianópolis:UFSC, 2007. cap. 15, p. 371-400.
- (3) AZEVEDO, M. A. M. Análise da valorização dos impactos ambientais e da demanda de fitoterápicos oriundos do maracujá no Brasil. **Revista FAE**, v. 11, n. 1, p. 19-32, Janeiro de 2008.
- (4) CALIXTO, J. B. Medicamentos fitoterápicos. In: YUNES, R. A.; CALIXTO, J. B. **Plantas Medicinais sob a ótica da Química Medicinal moderna**. Chapecó:Ed. Argos, 2001, parte II, cap. 8, p. 297-315,
- (5) SANTANA, I. C. et al. Perfil de utilização de fitoterápicos por estudantes universitários da Universidade do Grande Rio (UNIGRANRIO). **Revista Brasileira de Farmácia**, Rio de Janeiro, v. 89, n. 4, p. 311-314, maio, 2008.
- (6) TUROLLA, M. S. R.; NASCIMENTO, E. S. Informações toxicológicas de alguns fitoterápicos utilizados no Brasil. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, São Paulo, v. 42, n. 2. p. 291-306, abr. 2006.
- (7) RIBEIRO, A. Q.; LEITE, J. P. V.; DANTAS-BARROS, A. M. Perfil de utilização de fitoterápicos em farmácias comunitárias de Belo Horizonte sob influência da legislação nacional. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, Curitiba, v. 15, n. 1, p. 65-70, Jan. 2005.
- (8) MARLIÈRE, L. D. P. et al. Utilização de fitoterápicos por idosos: resultados de um inquérito domiciliar em Belo Horizonte (MG), Brasil. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, Curitiba, v. 18, Dez. 2008.
- (9) SILVA, M. I. G. et al. Utilização de fitoterápicos nas unidades básicas de atenção à saúde da família no município de Maracanaú (CE). **Revista Brasileira de Farmacognosia**, Curitiba, v. 16, n. 4, p. 455-462, Out. 2006.
- (10) SCHULZ, V.; HANSEL, R.; TYLER, V. E. **Fitoterapia Racional**. 1 ed. Editora: Manole, São Paulo, 2002.
- (11) VADE-MÉCUM: FARMACOLOGIA. **Produtos Farmacêuticos**. São Paulo:Soriak, 2008-2009.
- (12) GILMAN, A. G. **As bases farmacológicas da terapêutica**. 10. ed. Rio de Janeiro: McGrawHill. Cap. 17, 2005.
- (13) ZUANAZZI, J. A. S.; MONTANHA, J.A. Flavonóides. In: SIMÕES, C. M. O.; SCHENKEL, E. P.; GOSMANN, G.; et al. **Farmacognosia: da planta ao medicamento**. 5. ed. Porto Alegre: UFRGS; Florianópolis:UFSC, 2007. cap. 23, p. 578-614.
- (14) COSTA, A. M.; TUPINAMBÁ, D. D. O maracujá e suas propriedades medicinais-estado da arte. **Revista de Ciência e**

tecnologia de Alimentos. Campinas, v. 26, n. 4, p. 921-926, Abr. 2005.

(15) ALEXANDRE, R. F. A.; GARCIA, F. N.; SIMÕES, C. M. O. Fitoterapia baseada em evidências. Parte 1. Medicamento fitoterápicos elaborados com ginkgo, hipérico, kava e valeriana. **Acta Farmacêutica Bonaerense**, Buenos Aires, v. 24, n. 2, p. 300-310, Jun. 2005.

(16) VITOLLO, O. et al. Protection against _-amyloid induced abnormal synaptic function and cell death by Ginkgolide J. **Revista Neurobiology of Aging**, San Diego, v. 30, n. 2, p. 257-263, Jan. 2007.

(17) KALARIA, R. N.; MAESTRE, G. E.; ARIZAGE R.; et al. Alzheimer's disease and vascular dementia in developing Countries: prevalence, management, and risk factors. **The lancet/neurology**, London, v. 7, p. 812-826, Sept. 2008.

(18) FALKENBERG, M. B. Quionas. In: SIMÕES, C. M. O.; SCHENKEL, E. P.; GOSMANN, G.; et al. **Farmacognosia: da planta ao medicamento**. 5. ed. Porto Alegre: UFRGS; Florianópolis:UFSC, 2007. cap. 25, p. 657-684.

(19) ALEXANDRE, R. F. A.; GARCIA, F. N.; SIMÕES, C. M. O. Fitoterapia baseada em evidências. Parte 2. Medicamento fitoterápicos elaborados com alcachofra, castanha-da-Índia, ginseg e maracujá. **Acta Farmacêutica Bonaerense**, Buenos Aires, v. 24, p. 310-314, Jan. 2005.

(20) ALEXANDRE, R. F. A.; BAGATINI, F.; SIMÕES, C. M. O. Interações entre fármacos e medicamentos fitoterápicos a base de ginkgo ou ginseg. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, Curitiba, v. 18, n. 1, p. 117-126, Dez. 2007.

(21) WILLIAMSON, E. M. Interactions between herbal and conventional medicines. **Experimental Opininion Drugs Safety**, Canadá, v. 4, p. 355-378, March. 2005.

(22) ERNST, M. D. E. Harmless Herbs? A review of the recent literature. **The American Journal of Medicine**, Tucson, v. 104, p. 171-178, Feb. 1998.