

## Fatores Prognósticos de Sobrevida Pós-Reanimação Cardiorrespiratória Cerebral em Hospital Geral

### *In-Hospital Post-Cardiopulmonary-Cerebral Resuscitation Survival Prognostic Factors*

André Mansur de Carvalho Guanaes Gomes, Ari Timerman, Carlos Alfredo Marcílio de Souza, Carlos Maurício Cardeal Mendes, Heitor Portella Póvoas Filho, Adriano Martins de Oliveira, José Antonio de Almeida Souza

*Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da FMUSP,*

*Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, Hospital da Cidade - São Paulo, SP;*

*Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública, Universidade Federal da Bahia, Instituto Sócrates Guanaes - Salvador, BA*

#### **OBJETIVO**

Analisar as características clínicas e demográficas dos pacientes que receberam reanimação cardiorrespiratória e detectar fatores prognósticos de sobrevivência a curto e longo prazo.

#### **MÉTODOS**

Analisamos, prospectivamente, 452 pacientes que receberam reanimação em hospitais gerais de Salvador. Utilizou-se análise uni, bivariada e estratificada nas associações entre as variáveis e a curva de sobrevida de Kaplan-Meier e a regressão de Cox para análise de nove anos de evolução.

#### **RESULTADOS**

A idade variou de 14 a 93 anos, média de 54,11 anos; predominou o sexo masculino; metade dos pacientes tinha ao menos uma doença de base, enfermidade cardiovascular foi etiologia responsável em metade dos casos. Parada cardíaca foi testemunhada em 77% dos casos e em apenas 69% dos pacientes foi iniciada imediatamente a reanimação. O ritmo cardíaco inicial não foi diagnosticado em 59% dos pacientes. Assístolia foi o ritmo mais freqüente (42%), seguida de arritmia ventricular (35%). A sobrevida imediata foi de 24% e sobrevida à alta hospitalar de 5%. Foram identificados como fatores prognósticos em curto prazo: etiologia da parada; diagnóstico do ritmo cardíaco inicial; fibrilação ou taquicardia ventricular como mecanismo de parada; tempo estimado pré-reanimação menor ou igual a 5 minutos e, tempo de reanimação menor ou igual a 15 minutos. Os fatores prognósticos de sobrevivência em nove anos de evolução foram: não ter recebido epinefrina; ser reanimado em hospital privado e tempo de reanimação menor ou igual a 15 minutos.

#### **CONCLUSÃO**

Os dados observados podem servir de subsídios para os profissionais de saúde decidir quando iniciar ou parar uma reanimação no ambiente hospitalar.

#### **PALAVRAS-CHAVE**

ressuscitação cardiopulmonar, parada cardíaca, prognóstico, hospitais gerais

#### **OBJECTIVE**

To assess clinical and demographic characteristics of patients who had cardiopulmonary resuscitation and identify short- and long-term survival prognostic factors.

#### **METHODS**

Four hundred and fifty-two (452) resuscitated patients in general hospitals from Salvador were prospectively assessed through bivariate and stratified analysis in associations between variables and survival curve for a nine-year evolution assessment.

#### **RESULTS**

Age ranged from 14 to 93 years old, mean of 54.11 years old. Male gender patients prevailed and half of them had at least a base disease. Cardiovascular disease was the responsible etiology in 50% of cases. Cardiac arrest was observed in 77% of cases and only 69% of patients were immediately resuscitated. Initial cardiac rhythm was not diagnosed in 59% of patients. Asystole was the most frequent rhythm (42%), followed by ventricular arrhythmia (35%). Immediate survival was 24% and hospital discharge survival 5%. Cardiac arrest etiology, initial cardiac rhythm diagnosis, ventricular fibrillation or tachycardia as arrest mechanism, pre-resuscitation estimated time lower than or equal to 15 minutes and resuscitation time lower than or equal to 5 minutes were recognized as short-term prognostic factors. Non-administration of epinephrine, being resuscitated in private hospital and resuscitation time lower than or equal to 15 minutes were nine-year evolution survival prognostic factors.

#### **CONCLUSION**

Data may help healthcare professionals decide when start or stop in-hospital resuscitation.

#### **KEY WORDS**

cardiopulmonary resuscitation, cardiac arrest, prognosis, general hospitals

**Correspondência:** André Guanaes Gomes • Instituto Sócrates Guanaes - Rua Saldanha Marinho, 77-A - 40323-010 • Salvador, BA  
E-mail: andreguanaes@hospitaldadacidade.com.br

Recebido em 09/01/04 • Aceito em 30/03/05

Apesar dos grandes avanços tecnológicos ocorridos nas últimas décadas, a morte prematura por enfermidade cardiovascular ainda é um grande desafio para a medicina intensiva, em todo o mundo. Nos EUA, esta tem sido a principal causa de morte desde 1900, à exceção de 1918<sup>1</sup>. No Brasil, ocorrem 820 mortes por dia devido à enfermidade cardiovascular, sendo seis vezes maior que a mortalidade da síndrome da imunodeficiência adquirida<sup>1</sup>. A mortalidade por infarto agudo do miocárdio é de aproximadamente 30%, sendo que a maioria de forma súbita e mais da metade não consegue chegar ao hospital a tempo. Os pacientes que conseguem ter acesso ao tratamento adequado de suporte avançado de vida, têm uma mortalidade reduzida de 30% para 10%<sup>2</sup>.

O prognóstico da reanimação cardiorrespiratória cerebral (RCRC) em hospitais é mais sombrio que o que ocorre fora do ambiente hospitalar. Apesar de nos hospitais se ter acesso a recursos do suporte avançado de vida, os pacientes têm maior co-morbidade e severidade das doenças, comparados àqueles que apresentam uma parada cardíaca em ambiente extra-hospitalar<sup>3</sup>.

A perspectiva de sobrevivência imediata a uma reanimação hospitalar é de 30% a 50%<sup>4-6</sup>, enquanto a sobrevivência à alta do hospital varia de 5% a 35%<sup>5,7</sup>, com média de 11% a 20%<sup>4,8-10</sup>.

Este estudo foi conduzido com o propósito de analisar as características clínicas e demográficas dos pacientes que receberam RCRC em hospitais gerais, procurando identificar fatores prognósticos de sobrevivência a curto e em longo prazo, de modo a poder fornecer subsídios aos profissionais de saúde para decidirem quando iniciar ou parar uma reanimação.

## MÉTODOS

Analisamos prospectivamente 452 pacientes que receberam RCRC entre 1º de julho e 31 de dezembro de 1994, em um dos seis hospitais gerais que completaram o estudo na cidade de Salvador. Para a proposta do estudo excluímos os pacientes com idade inferior a 14 anos ou que tenham sido reanimados antes da admissão no hospital.

Parada cardiorrespiratória cerebral (PCRC) foi considerada como a cessação abrupta das funções circulatória, respiratória e cerebral, comprovadas pela ausência de pulso central (carotídeo e/ou femoral), ausência de movimentos ventilatórios (apnéia) ou respiração agônica e estado de inconsciência<sup>11</sup>.

A RCRC foi considerada toda vez que o paciente recebeu assistência sob a forma de suporte básico ou avançado de vida pelas recomendações vigentes da *American Heart Association*, com o objetivo de fazer retornar a circulação espontânea<sup>11</sup>.

Sobrevivência imediata foi considerada ao tempo em que se obtinha o retorno a circulação espontânea, a qual foi considerada, para propósito do estudo, como ritmo

cardíaco que mantivesse pulso e/ou pressão sanguínea mensuráveis por palpação e/ou ausculta, ou quando possível monitorar pressão sistólica maior ou igual a 60 mmHg, através de canulação intra-arterial, durante pelo menos uma hora na ausência de massagem cardíaca externa<sup>9,12</sup>.

Sobrevivência tardia foi considerada na alta hospitalar e a sobrevivência de longo prazo quando se completou um ano de sobrevivência pós PCRC<sup>13</sup>. Os dados eram registrados em fichas-questionário próprias, similares ao estilo Utstein<sup>13</sup>, sendo analisadas as seguintes variáveis: 1) as variáveis do paciente que antecedem a PCRC: a) demográficas: sexo, idade; b) clínicas: doença de base e etiologia. 2) variável da PCRC propriamente dita: se testemunhada ou não, tempo estimado pré-reanimação, tempo de reanimação, acesso a medicamentos, uso e dose de adrenalina, ritmo cardíaco inicial, uso de desfibrilação, suporte ventilatório oferecido, intervenções realizadas. 3) variáveis dos resultados: sobrevivência imediata/retorno a circulação espontânea; sobrevivência tardia (alta hospitalar) e sobrevivência a longo prazo (um ano ou mais).

Os sobreviventes foram acompanhados no hospital pelo médico assistente e pelo grupo da pesquisa, sendo avaliados por meio de entrevistas diretas e/ou com os familiares toda vez que a condição clínica não permitia. Após terem alta hospitalar eram acompanhados através de entrevistas pessoais e diretas, sempre que possível, ou por telefone, cartas, informações do médico assistente ou com familiares.

Por se tratar de um estudo epidemiológico, observacional, sem nenhum tipo de intervenção diagnóstica ou terapêutica, solicitamos a não aplicação do consentimento informado. Os dados foram coletados diretamente pela equipe com perguntas simples e diretas sobre o estado de saúde do paciente e seu bem estar, sem nenhuma evidência de risco ou dano, e/ou constrangimento físico ou psicológico para o paciente ou seus familiares.

Nesse contexto é que o projeto foi submetido e aprovado pela Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa-CAPPesq da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas e da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, e concedida à não-aplicação do consentimento informado em formulário específico.

Realizamos análise univariada para descrever as características dos pacientes reanimados, utilizando a análise descritiva para médias e proporções, e o cálculo do intervalo de confiança exato, binomial, para estimativa das populações amostrais. Em seguida foi utilizada a análise bivariada, para avaliarmos a associação entre as diversas características dos pacientes e da parada (variáveis independentes) com a sobrevivência imediata (retorno a circulação espontânea).

Realizamos análise estratificada para avaliarmos associação entre retorno a circulação espontânea e as duas principais variáveis independentes prognósticas,

apontadas na análise bivariada: tempo estimado pré-reanimação e tempo de reanimação, e controlando-se por uma terceira variável de interesse. Calculados os riscos relativos bruto, combinados e por estrato, e testada a homogeneidade dos riscos relativos entre os estratos por meio da estatística de teste de Mantel-Haenszel.

A regressão multivariada de Cox, "Proportional Hazards Regression", foi empregada para estimarmos o modelo de riscos proporcionais das variáveis de estudo, conjuntamente, sobre o tempo de sobrevivência e para a escolha das variáveis que foram incluídas na análise de sobrevivência de Kaplan-Meier. Pela técnica de Kaplan-Meier calculamos a densidade de incidência, a razão de densidade de incidência e os respectivos intervalos de confiança para as variáveis pré-selecionadas, assim como construímos as curvas de sobrevivência, a partir das funções de sobrevivência de Kaplan-Meier, para estimarmos a probabilidade de sobrevida em longo prazo.

Adotamos o nível de significância de 5% ( $\alpha = 0,05$ ), em todas as etapas do estudo. O banco de dados utilizado foi Epidata versão 2,1 b (Epidata Association, Denmark) e o pacote estatístico empregado foi o STATA versão 7.0 (Stata Corporation, Texas-EUA).

## RESULTADOS

Dos 452 pacientes submetidos à RCRC, 345 (76,3%) tiveram morte imediata e 107 (23,7%) tiveram retorno a

circulação espontânea. Dos 107 sobreviventes, 31 (6,9%) pacientes faleceu nas primeiras 24 horas pós-reanimação. Dos 76 (16,8%) pacientes que sobreviveram por mais de 24 horas, 51 (11,3%) faleceram no primeiro mês. Apenas 25 (5,5%) pacientes sobreviveram mais de um mês após PCRC e desses, nove (2%) vieram a falecer até um ano após a PCRC. Ao final de um ano apenas 16 (3,5%) pacientes da coorte inicial estavam vivos (fig. 1).

As principais características clínicas e demográficas dos pacientes que receberam RCRC estão demonstradas nas tabelas I e II. Quanto ao local de parada, a emergência foi o local mais freqüente com 155 (34,3%) RCRC, seguido de 138 (30,53%) RCRC, na unidade de cuidados intensivos e 97 (21,46%) RCRC na enfermaria. Apesar de se tratar de ambiente hospitalar, 101(23,17%) das PCRC não foram presenciadas. Dos 452, pacientes, apenas 106 (23,3%) receberam desfibrilação e, desses, 60 (67,4%) receberam um total de joules inferior e/ou igual a 750, e 29 (32,6%), com carga total superior a 750 joules. A grande maioria dos pacientes, 311 (71,5%), recebeu prótese ventilatória com oxigênio e ventilação com AMBU (*Automatic Mobile Breathing Unit*), e 91 (20,9%) foram colocados em ventilação mecânica. A via de acesso para medicamentos foi feita por veia periférica em 223 (57,5%) pacientes, sendo usada a veia central, em 166 (42,8%) e medicação viam tubo orotraqueal em 20 (5,1%) pacientes. A adrenalina foi utilizada na RCRC de 319 (87,2%) pacientes, sendo

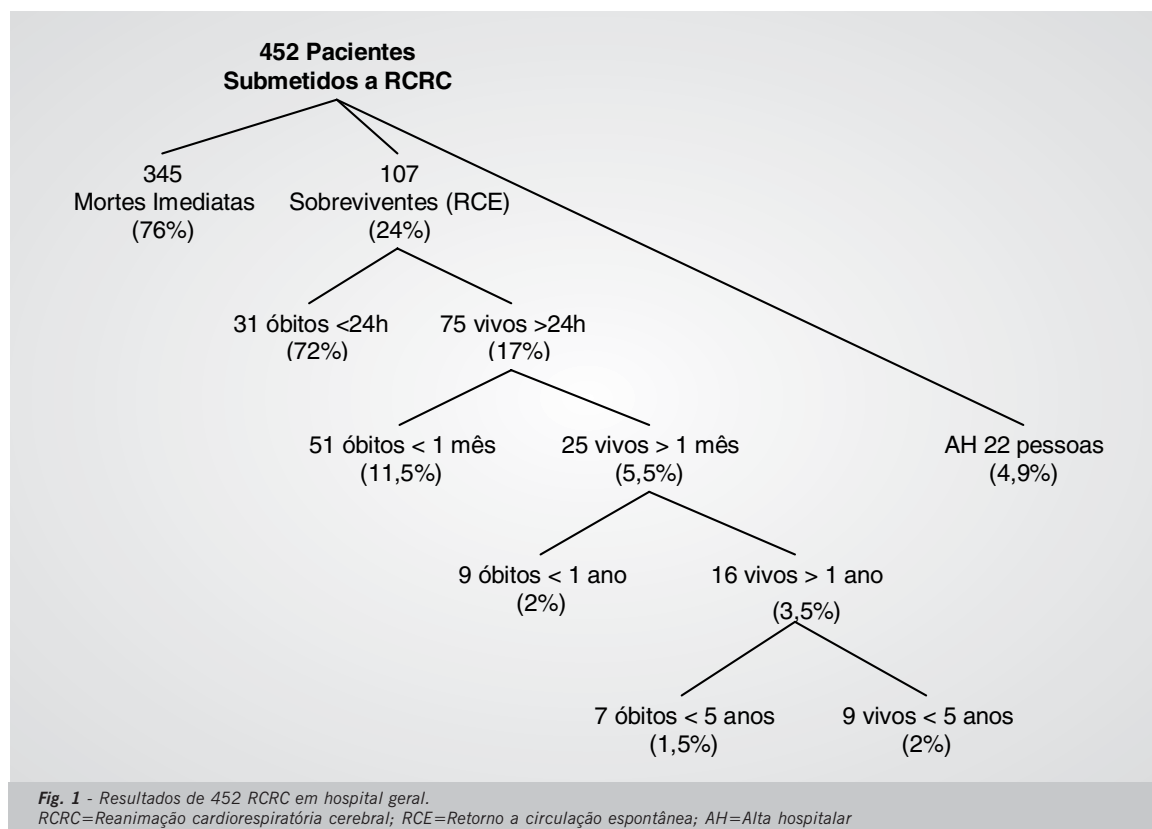


Fig. 1 - Resultados de 452 RCRC em hospital geral. RCRC=Reanimação cardiopulmonar cerebral; RCE=Retorno a circulação espontânea; AH=Alta hospitalar

**Tabela I - Características clínicas e demográficas dos pacientes que receberam RCRC**

Características	n	%	% acum.
<b>Demográficas</b>			
<b>Sexo</b>			
Masculino	248	54,87	54,87
Feminino	204	45,13	100
<b>Clínicas</b>			
<b>Doença de Base</b>			
Nenhuma	63	15	15
Uma	229	54,52	69,52
Duas	92	21,9	91,43
Três	27	6,43	97,86
Quatro	7	1,67	99,52
Cinco	2	0,48	100
Indeterminada*	32	7,08	
<b>Etiologia</b>			
Cardiovascular	214	49,31	49,31
Trauma	77	17,74	67,05
Pneumopatia	75	17,28	84,33
Outra	34	7,83	92,17
Infecção/sepse	21	4,84	97,01
Neoplasia	11	2,53	99,54
Intoxicação	2	0,46	100
Indeterminada*	18	0,44	
<b>Faixa Etária</b>			
14-19	30	6,9	6,9
20-29	43	9,89	16,79
30-39	43	9,89	26,67
40-49	52	11,95	38,62
50-59	65	14,94	53,57
60-69	85	19,54	73,11
70-79	72	16,55	89,66
>80	45	10,34	100
Indeterminada*	17	3,76	
Total	452*	100	

*Nota: análise descritiva univariada; \*percentual em relação ao total de pacientes (n=452); RCRC=Reanimação cardiorrespiratória cerebral*

que em 196 (70,3%) a dose foi inferior a 5 mg; tendo 65 (22,9%) pacientes recebidos entre 5 e 10 mg e 11(3,9%), de 11 a 15 mg. Em 8 (2,9%) das RCRC, a dose de adrenalina foi superior a 16 mg.

Os resultados da análise bivariada, para avaliação da associação das variáveis clínicas e demográficas dos pacientes que receberam RCRC e a sobrevida imediata (retorno a circulação espontânea), estão sumarizados na tabela III.

A tabela IV mostra os resultados da associação entre sobrevida imediata (retorno a circulação espontânea) e o tempo estimado de pré-reanimação como principal variável, controlada por uma terceira variável de interesse. Os resultados para o tempo de reanimação, como a variável principal da análise da associação com a sobrevida imediata (retorno a circulação espontânea), estão demonstrados na tabela V.

Os resultados mostram que, de todas as variáveis independentes, estudadas na análise multivariada pela regressão proporcional de Cox, demonstrada na tabela VI, as que tiveram valor prognóstico estatisticamente

significante para risco de morte foram: ter recebido adrenalina, tempo de reanimação superior a 15 minutos e ser reanimado em hospital público. Observamos que quem usou adrenalina teve 58% a mais de risco de morrer, sendo estatisticamente significante ( $p=0,02$ ); tempo de reanimação superior a 15 minutos foi prognóstico de maior risco de morte em 37% (risco relativo 1,37;  $p=0,01$ ); RCRC em hospital público representou risco de morrer aumentado em 37% ( $p=0,007$ ). Estas três variáveis foram encaminhadas para avaliação da curva de sobrevida. Os 107 pacientes que sobreviveram a RCRC foram acompanhados para se avaliar o tempo de sobrevivência, o mesmo ocorrendo com os 22 pacientes que tiveram alta hospitalar. Foram avaliados três períodos de tempo: de zero a 30 dias após PCRC; de um mês a um ano após PCRC e no tempo de zero a nove anos, sobre o qual foram construídas as curvas de sobrevivência de acordo com tipo de hospital (fig. 2-A), com uso de adrenalina (fig. 2-B) e com tempo de reanimação (fig. 2-C).

**Tabela II - Características da PCRC e das intervenções na RCRC**

Variável da PCRC	n	%	% acum.
<b>PCRC Presenciada</b>			
Não	101	23,17	23,17
Sim	335	76,83	100
<b>Indeterminado*</b>			
16	3,54		
<b>Tempo estimado pré-reanimação</b>			
0 a 1'	286	68,92	68,92
1'a 5'	82	19,76	88,68
5' a 10'	26	6,27	94,94
10'a 15'	16	3,86	98,8
15' a 30'	5	1,2	100
<b>Indeterminado*</b>			
37	8,19		
<b>Ritmo Inicial</b>			
Assistolia	78	41,71	41,71
Fibrilação ventricular	65	34,76	76,47
AESP	31	16,58	93,05
Taquicardia ventricular	13	6,95	100
<b>Indeterminado*</b>			
265	58,63		
<b>Tempo de reanimação</b>			
0 a 1'	9	2,23	2,23
1 a 5'	28	6,95	9,18
5 a 10'	49	12,16	21,34
10 a 15'	79	19,6	40,94
15 a 30'	142	35,24	76,18
30 a 60'	76	18,86	95,03
>60	20	4,96	100
<b>Indeterminado*</b>			
49	10,84		
<b>Desfibrilação</b>			
Não	297	73,7	
Sim*	106	23,3	
<b>Indeterminado</b>			
49	10,84		
<b>Uso de Adrenalina</b>			
Sim	319	87,16	
Não	47	12,84	
<b>Indeterminado</b>			
86	23,5		
Total	366	100	

*\* Percentual em relação ao total de pacientes (n=452); PCRC=Parada cardiorrespiratória cerebral; RCRC=Reanimação cardiorrespiratória cerebral; AESP= Atividade elétrica sem pulso.*

**Tabela III - Associação das variáveis clínicas e demográficas e das intervenções nos pacientes que receberam RCRC com sobrevida imediata (Retorno a Circulação Espontânea)**

	Sobrevida Imediata		Total	Inc.	RR	IC 95%
	RCE +	RCE -				
Sexo	n	n	n			
Masculino	52	195	248	0,2096	0,78	0,56 1,09
Feminino	55	149	204	0,2696		
Faixa etária					1	0,72 1,40
≤ 60 anos	55	177	232	0,237		
> 60 anos*	52	167	219	0,2344		
Doença de base					0,4	0,20 0,78
Ausente	8	66	74	0,1081		
Presente*	98	263	361	0,2714		
Etiologia					2,3 1,24 1,6	1,25 4,25 0,79 1,96 0,97 2,71
Cardiovascular	64	150	214	0,299		
Trauma *	10	67	77	0,1298		
Pneumopatia *	18	57	75	0,24		
Outros *	14	61	75	0,1866		
Uso de adrenalina	(n)	(n)	(n)		1,36	0,87 — 2,11
Não	16	31	47	0,3404		
Sim*	80	239	319	0,2507		
Dose de adrenalina					1,68	0,95 — 2,97
≤ 5 mg	66	152	218	0,3027		
> 5 mg*	11	50	61	0,1803		
Tempo estimado de pré-reanimação					2,53	1,09 — 5,9
≤ 5'	99	268	367	0,2697		
> 5'*	5	42	47	0,1063		
Determinação ritmo inicial					2,2	1,56 — 3,10
Sim	65	122	187	0,3475		
Não*	40	213	253	0,1581		
Ritmo inicial					1,94	1,38 — 2,73
TV/FV	31	47	78	0,3974		
AESP/assistolia*	74	208	374	0,2044		
Tempo de reanimação					2,43	1,71 — 3,44
≤ 15'	64	101	165	0,3878		
> 15'*	38	200	238	0,1596		

\*Estrato referencial - ao qual se refere o risco relativo (denominador) – análise bivariada;  
 RCRC=Reanimação cardiorrespiratória cerebral; RCE=Retorno a circulação espontânea; TV=Taquicardia ventricular; FV=Fibrilação ventricular;  
 AESP=Atividade elétrica sem pulso

**Tabela IV - Associação entre sobrevida imediata (retorno a circulação espontânea) e tempo estimado pré-reanimação, como principal variável, controlada por uma terceira variável de interesse (co-variáveis)**

Variáveis Independentes (co-variáveis)	Estrato Referencial Risco Relativo(*)	Estrato Favorável Risco Relativo (**)	Risco Relativo(***) Combinado	Risco Relativo Associação Bruta (****)	Valor de p
Dose adrenalina	> 5mg 5,96	≤ 5mg 1,54	2,39	2,52	0,1822
Perfil hospital	Público 2,26	Privado 1,73	2,04	2,52	0,75
Tempo de Reanimação	> 15' 0,83	≤ 15' 10,79	2,71	2,52	0,004
Determinação do Ritmo	Não 3,68	Sim 1,05	2,02	2,52	0,1094
Usou adrenalina	Sim 1,35	Não -	1,6	2,52	-
Ritmo inicial	> 2 AESP/ASSIS 3,68	≤ 2 FV/ TV 1,05	2,02	2,52	0,1094
Etiologia	Outras 2,03	ECV 2,95	2,4	2,52	0,6727

Nota: Calculados os riscos relativos brutos e combinados e por estrato através do teste Mantel-Haenszel. (\*) estrato referencial; (\*\*) estrato favorável; (\*\*\*) ajustado/combinado; (\*\*\*\*) associação bruta (bi-variada); AESP=Atividade elétrica sem pulso; ASSIS=Assistolia; FV=Fibrilação ventricular; TV=Taquicardia ventricular; ECV= Enfermidade Cardiovascular

**Tabela V - Associação entre sobrevida imediata (retorno a circulação espontânea) e tempo de reanimação, principal variável, controlada por uma terceira variável de interesse (co-variáveis)**

Variáveis Independentes	Estrato Referencial Risco Relativo (*)	Estrato Favorável Risco Relativo (**)	Risco Relativo (***) Combinado	Risco Relativo Associação Bruta (****)	Valor de p
Dose adrenalina	> 5mg 2,34	≥ 5mg 2,49	2,44	2,43	0,8709
Hospital	Público 2,24	Privado 2,87	2,61	2,43	0,4972
Determinação do ritmo	Não 3,09	Sim 2,65	2,80	2,43	0,6848
Usou adrenalina	Sim 2,67	Não 7,28	2,92	2,43	0,2993
Ritmo inicial	> 2 AESP/ ASSIS 3,09	≤ 2 FV/ TV 2,64	2,80	2,43	0,6848
Etiologia	OUTRAS 2,10	ECV 2,84	2,50	2,43	0,3999

Nota: Calculados os riscos relativos brutos e combinados e por estrato através do teste Mantel-Haenszel. (\*) estrato referencial; (\*\*) estrato favorável; (\*\*\*) ajustado/ combinado; (\*\*\*\*) associação bruta (bivariada). AESP=Atividade elétrica sem pulso; ASSIS=Assistolia; FV=Fibrilação ventricular; TV=Taquicardia ventricular; ECV= Enfermidade Cardiovascular

**Tabela VI - Estimativa do risco proporcional das variáveis independentes (prognósticas) em estudo conjuntamente sobre o tempo de sobrevivência pela regressão proporcional de Cox**

Variável Estudo	Hazard ratio	IC 95 %	Erro padrão	Valor de p
Adrenalina	1,58	1,08 – 1,75	0,31	0,02
(usou) Tempo de reanimação >15'	1,37	1,08 – 2,31	0,17	0,01
Categoria hospital (público)	1,37	1,09 – 1,72	0,16	0,007

Nota: utilizado o gráfico Log-Log para atender os pressupostos da regressão de Cox

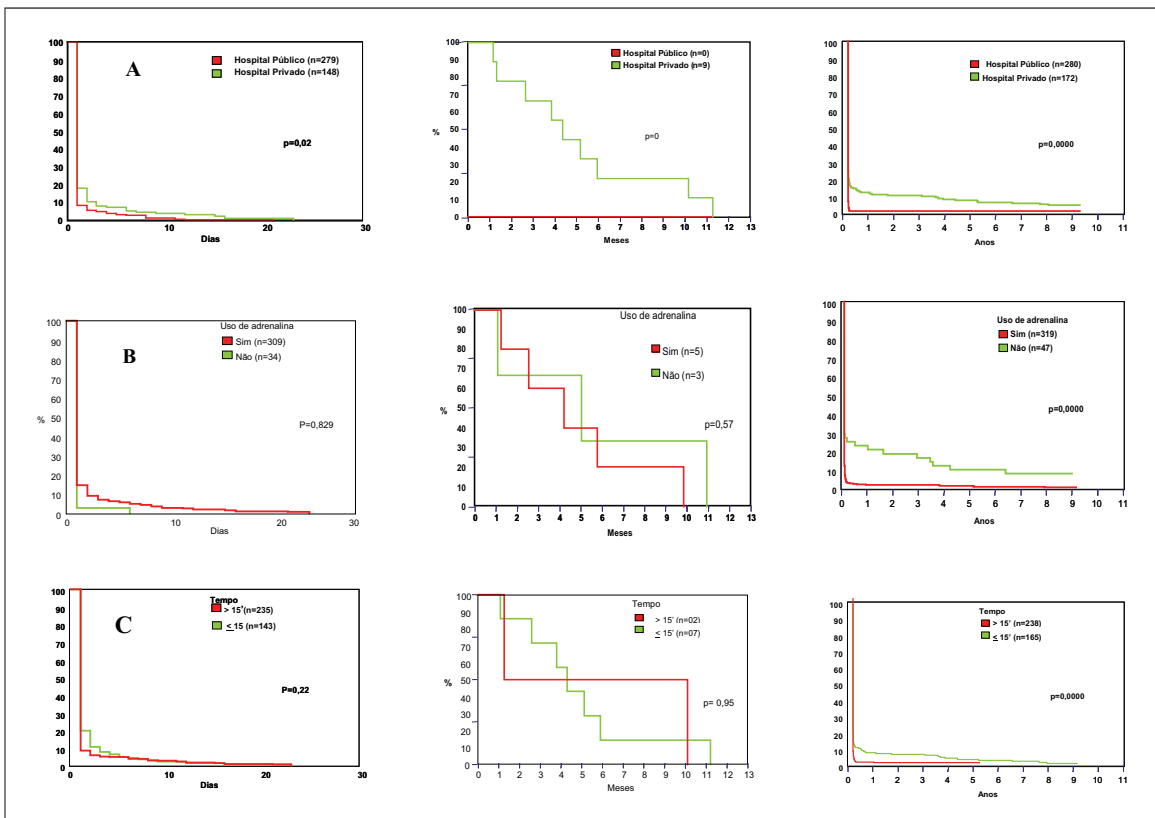


Fig. 2 - Curvas de sobrevivência de acordo com tipo de hospital (A), uso de adrenalina (B) e tempo de reanimação (C) nos primeiros 30 dias, no período de 1 mês a 1 ano e no período de 0 a 9 anos (utilizada a técnica Kaplan-Meier)

## DISCUSSÃO

A despeito dos avanços tecnológicos da RCRC, o retorno à circulação espontânea e de sobreviventes à alta hospitalar ainda continua desolador, não tendo sofrido mudanças significativas nos últimos 30 anos. A RCRC intra-hospitalar carece de estudos para melhor entender as suas características, resultados e peculiaridades<sup>8, 13, 14</sup>, ao contrário das RCRC extra-hospitalares, que já se encontram melhor estudadas<sup>15-22</sup>.

Em nosso meio, a situação ainda é mais preocupante, visto que existem pouquíssimos trabalhos publicados sobre o assunto e apenas dois relatos na literatura nacional a respeito dos resultados e prognóstico dos pacientes reanimados nos hospitais<sup>23, 24</sup>.

Este estudo avaliou, prospectivamente, as variáveis mais importantes apontadas na literatura e que têm sido comumente analisadas por diversos autores, no sentido de estudar o seu valor prognóstico. Não há outro estudo, entre aqueles mais citados, que tenha, ao mesmo tempo, avaliado tantas características dos pacientes vítimas de paradas cardíacas intra-hospitalar e, destes, apenas dois são prospectivos<sup>6, 8</sup>. Esta amostragem constitui-se no oitavo maior número de pacientes estudados, vítimas de PCRC, que receberam reanimação, quando comparado aos 33 estudos de RCRC intra-hospitalar de maior citação<sup>5, 6, 24-26</sup>.

A nossa amostra apresentou uma população que variou de 14 a 93 anos, com média de idade de 54 anos, com desvio padrão de 21,5%. Não existem evidências de que idade, isoladamente, seja fator prognóstico importante na sobrevivida pós-reanimação extra-hospitalar, não sendo critério isolado para contraindicar reanimação nos pacientes idosos que apresentem parada cardíaca extra-hospitalar. Idade já foi atribuída como prognóstico de sobrevivida isoladamente. Atualmente, a grande maioria dos estudos conclui que a idade não interfere diretamente na sobrevivida<sup>6, 27</sup>. Timerman e cols.<sup>23</sup> observaram prognóstico desfavorável nos extremos, abaixo de 10 anos e acima de 70 anos. No entanto, esta observação não se manteve na análise multivariada. Em nosso estudo, igualmente a idade não se mostrou, isoladamente, como variável preditora, visto que não houve diferença estatisticamente significativa na análise bivariada (risco relativo: 1,0; 0,72 - 1,40; intervalo de confiança: 95%), e também na análise multivariada de Cox. O que vários autores defendem é que a doença de base pode atuar como fator de confusão, haja vista que existe uma tendência dos pacientes mais idosos terem maior comorbidade.

Avaliando-se o sexo dos pacientes que receberam RCRC, observamos que os nossos dados coincidem com os da literatura, mostrando uma incidência discretamente maior do sexo masculino. Essa variável, sabidamente, não interfere na sobrevivida. Em nosso estudo as mulheres tiveram, aproximadamente, 30% a mais de chance de sobrevivida imediata em relação aos homens, não sendo, no entanto, estatisticamente significativa<sup>7, 8, 23</sup>.

A enfermidade cardiovascular é a causa mais freqüente de parada cardíaca<sup>4, 8</sup>, sendo, também a que melhor responde a terapêutica, devido à maior freqüência de arritmia ventricular neste grupo, sabidamente, de melhor prognóstico.

Em nosso estudo, a enfermidade cardiovascular foi a principal causa de parada, representando quase 50% dos casos, seguida de trauma (17%) e pneumopatia (17%). Na análise bivariada, tomando-se enfermidade cardiovascular como estrato favorável à sobrevivida, observamos, em relação a trauma, uma chance de sobrevivida imediata quase duas vezes e meia a mais, tendo sido estatisticamente significativa. Bedell e cols.<sup>8</sup> em seus estudos, observaram que nenhum paciente que teve pneumonia ou sepse, como etiologia da parada, sobreviveu à alta hospitalar.

Quanto à doença de base (subjacente), é tida na literatura como a variável que isoladamente tem a maior força prognóstica na sobrevivida dos pacientes<sup>4, 23</sup>. Estudos têm demonstrado uma melhor sobrevivência daqueles pacientes que não tinham doença de base associada, clinicamente diagnosticada, quando comparados aos pacientes que tinham. Alguns autores observaram que o percentual de sobrevivência decresce de acordo com o número de doenças associadas. Nos estudos de Hershey e Fisher<sup>7</sup>, observou-se que quase 50% dos sobreviventes não tinham nenhuma doença de base associada, contra 6,5% de sobreviventes daqueles que tinham três doenças subjacentes. O mesmo foi descrito por Timerman e cols.<sup>23</sup>, doença de base foi também a variável de maior poder prognóstico na determinação de sobrevivida. Em nosso estudo, no entanto, não observamos esta tendência reportada na literatura. A incidência de sobrevivida imediata nos pacientes sem doença de base aparente foi de 10%, contra uma incidência de 27% naqueles que apresentavam ao menos uma doença de base (risco relativo = 0,40; 0,20 a 0,78; intervalo de confiança 95%), sendo estatisticamente significativa. Esta discordância dos resultados com os da literatura pode ser explicada, parcialmente, por algumas razões, que têm chamado atenção de alguns pesquisadores: a grande complexidade de avaliação da reanimação; a diversidade das populações estudadas; as variadas etiologias com os mais diferentes graus de severidade; as diversas causas de internamento no hospital, muitas vezes subestimadas e não notificadas<sup>13</sup>.

Na avaliação do tipo de suporte ventilatório aos pacientes reanimados, observamos que a abordagem inicial mais freqüente foi a intubação orotraqueal (71,5%), e apenas 26,4% tiveram como primeira abordagem, o uso de suporte ventilatório com bolsa reservatório-máscara, o que pode ser uma deturpação de prioridades, de acordo com os protocolos de atendimento de emergência<sup>11</sup>. Neste estudo, aproximadamente 21% dos pacientes que receberam reanimação foram intubados e colocados em ventilação mecânica. Isto pode representar uma maior gravidade destes pacientes diante das manobras ressuscitatórias, visto que, no estudo de Bedell

e cols.<sup>8</sup>, a mortalidade dos pacientes que necessitaram ser intubados foi cinco vezes maior quando comparada aos que não necessitaram ser intubados. Resultados similares foram também observados por Robson e Hess<sup>5</sup>.

Em estudo de campo realizado em Seattle, no ano de 1976, envolvendo 927 pacientes, 123 (22%) dos 569 pacientes com PCRC testemunhada sobreviveram, contra apenas 14 (4%) dos 358 com PCRC não testemunhada<sup>28</sup>. Quando a RCRC é iniciada na rua, no local da PCRC, por alguém que presencia e presta socorro à vítima, as taxas de sobrevivência são superiores quando comparadas àquelas sem atendimento imediato de um socorrista<sup>18,20,28-31</sup>. Mostrou-se também que pacientes com PCRC testemunhada apresentavam melhores taxas de retorno a circulação espontânea e alta hospitalar que aqueles com PCRC não testemunhada<sup>8,13,20,28,31</sup>.

Vários estudos têm demonstrado que quanto menor forem os tempos, maior as chances de sobrevivência da vítima. Quando o suporte básico de vida é oferecido com menos de 4 minutos e o suporte avançado de vida com menos de 8 minutos, a sobrevivência à alta hospitalar pode variar de 36% a 70%<sup>20,29, 32,33</sup>.

A variável tempo, sabidamente de grande importância para os estudos de RCRC extra-hospitalar, vem sendo, atualmente, cada vez mais valorizada na avaliação dos resultados das RCRC intra-hospitalar. Vários estudos têm demonstrado que nas PCRC testemunhadas, em que o tempo estimado de pré-reanimação tende a ser menor, a sobrevivência é maior em relação às não testemunhadas. No estudo BRESUS<sup>6</sup>, foram avaliadas 2.838 PCRC; pacientes com PCRC que tiveram sua parada testemunhada tiveram 48% de retorno a circulação espontânea, *versus* 32% dos que já foram encontrados em PCRC.

Em nosso estudo, incluímos na avaliação uma variável comumente utilizada nos estudos extra-hospitalares e que não se avalia nos hospitais, que é o tempo estimado de pré-reanimação. Este tempo mede o intervalo entre o colapso e/ou reconhecimento da PCRC até o início da RCRC. Este intervalo de tempo pode ser real, quando passível de mensuração, ou ser estimado, como habitualmente ocorre devido à complexidade, imprevisibilidade e o estresse determinado pela situação da PCRC. Em nosso estudo, das 452 paradas cardíacas, 335 (76,83%) foram presenciadas, no entanto, apenas em 286 (68,92%) foram iniciadas de imediato as reanimações, ou seja, tempo estimado de pré-reanimação menor que 1 minuto. Observamos, claramente, que houve um lapso de tempo entre o reconhecimento da parada e uma tomada de conduta para prestação do atendimento adequado, numa parcela significativa da amostra: 49 PCRC (7,91%). Há de se perguntar o porquê? As pessoas não estavam aptas para atendimento? Faltou estrutura? Observamos, também, que nos pacientes que tiveram tempo estimado de pré-reanimação inferior ou igual há 5 minutos, a chance de sobreviver foi de 2,53 (1,09–5,0; intervalo de confiança de 95%) vezes maior à de quem

teve tempo estimado superior a 5 minutos, o que foi bastante significativo, tanto do ponto de vista clínico como estatístico. Os dados observados e os disponíveis na literatura mostram que esta variável de determinar o tempo que se levou para iniciar uma reanimação é mais eficiente para prever prognóstico de sobrevivência em estudos intra-hospitalares, do que simplesmente analisar se a parada foi ou não testemunhada, como é comumente avaliada nos estudos.

Tempo de reanimação é tido como a variável de maior força prognóstica sobre os resultados da reanimação. No estudo de Bedell e cols.<sup>8</sup>, nos pacientes que tiveram tempo de PCRC superior a 15 minutos, a sobrevivência caiu de 65% para 5%, e acima de 30 minutos de reanimação, nenhum sobreviveu. Em nosso estudo, dos 165 pacientes com tempo de reanimação menor ou igual a 15 minutos, 64 (38,78%) pacientes tiveram retorno a circulação espontânea, sendo a chance de sobrevivência 2,43 vezes maior que o estrato com tempo superior, sendo de grande significância estatística e clínica. Essas variáveis mantiveram seu valor de prognóstico, quando avaliadas no modelo multivariado estratificado, analisando-se conjuntamente com outras co-variáveis de interesse.

Quanto ao ritmo do mecanismo de parada sabemos que fibrilação ventricular é o ritmo mais freqüente de PCRC observado na maioria dos estudos e, também, o que melhor responde à terapêutica, tendo as melhores taxas de sobrevivência<sup>8,9,34-36</sup>. Quanto mais precocemente abordado for o paciente que apresente PCRC em fibrilação ventricular, melhores as chances de sobrevivência, visto que, com o passar do tempo, à reversibilidade do miocárdio diminui, devido à hipoxemia e a acidemia.

Neste estudo, quase 60% dos pacientes não tiveram o ritmo da parada cardíaca determinada e, dos pacientes em que se pôde determinar o ritmo, o mais freqüente foi assistolia. Dos 106 pacientes que receberam desfibrilação, em apenas 78 casos o ritmo era de arritmia ventricular e, portanto, passível de serem desfibrilados, o que evidencia que houve um número superestimado de desfibrilações, que pode ter sido um fator deletério a influenciar nossos resultados. Avaliamos o valor prognóstico de se determinar ou não o ritmo cardíaco inicial da PCRC, haja visto o grande percentual de indeterminação que foi observado, 265 RCRC em 452 RCRC (58,63%). Observamos que os pacientes que tiveram seu ritmo determinado tiveram 2,2 (1,55-3,1; intervalo de confiança: 95%) vezes mais chances de sobreviver à PCRC, sendo significativo do ponto de vista clínico e estatístico.

Tivemos, em nossos dados, uma taxa de retorno à circulação espontânea quase duas vezes maior para quem teve arritmia ventricular como ritmo inicial de PCRC, sendo estatisticamente e clinicamente significativa (risco relativo: 1,94; 1,38-2,73). Estes dados observados corroboram totalmente com os da literatura<sup>9,13,37</sup>.



Assistolia foi o ritmo inicial mais freqüentemente observado em nosso estudo e isso, talvez, seja reflexo da demora no atendimento inicial que observamos. Esta observação pode ter feito cair o número de fibrilação ventricular constatado, diante da demora no início do atendimento, que evoluiu para assistolia, que é, sabidamente, o ritmo mais desfavorável à reversão.

A epinefrina foi, por muito tempo, a mais importante droga na abordagem da PCRC<sup>38,39</sup>, no entanto, vem sendo questionada ultimamente quanto aos seus efeitos b-adrenérgicos deletérios na RCRC<sup>40</sup>. Já se reconhece a importância de se procurar alternativa mais eficaz e segura que a epinefrina na dosagem clássica de 0,1 mg/kg, recomendada nos protocolos da *American Heart Association*<sup>11,41,42</sup>. Essa tendência se concretizou recentemente, quando das últimas recomendações da *American Heart Association*: a epinefrina saiu da sua confortável posição de classe I para a classe indeterminada<sup>32</sup>, apontando para a necessidade de ensaios clínicos melhor controlados, para determinar o real papel desta droga e suas indicações. Analisando associação de sobrevivida com quem utilizou ou não epinefrina, observamos uma chance de sobrevivida favorável de 36% para quem não utilizou epinefrina; (risco relativo: 1,36; 0,87-2,11; intervalo de confiança: 95%), no entanto, não se traduziu estatisticamente significativa, talvez por conta da amostra. Quando comparamos quem usou epinefrina considerando a dose administrada, observamos uma incidência favorável de sobrevivida imediata para quem utilizou dose inferior ou igual a 5 mg da referida droga, chegando próximo de 70 %, sendo clinicamente e estatisticamente significativa.

Kyff e cols.<sup>4</sup> encontraram os piores resultados de sobrevivida nos pacientes que foram reanimados na enfermaria (4,5%). Vários outros estudos mostraram, também, que a PCRC ocorrida na enfermaria, além de mais freqüente, tinha piores resultados. Outro estudo, analisando 79 pacientes em hospital geral, observou que a sobrevivida dos que foram reanimados na enfermaria foi menor, quando comparada com os outros locais do hospital, tendo sido de apenas 3%<sup>7</sup>. Estes dados vão ao encontro dos nossos, podendo contribuir para explicar resultados de 5% de alta hospitalar.

Acompanhamos, prospectivamente, esta coorte ao longo de nove anos. Na evolução, não tivemos nenhuma perda de segmento (nenhuma observação censurada) entre os 22 pacientes reanimados que tiveram alta hospitalar, o que faz aumentar em muito o poder de análise<sup>23,43</sup>. Achamos relevante destacar este fato, porquanto, na literatura, raros são os estudos de RCRC intra-hospitalar prospectivos<sup>6,8</sup>. Assim sendo, a partir da análise de regressão multivariada de Cox, foram selecionadas as variáveis com maior poder de análise de sobrevivência, que foram: tempo de reanimação, tipo de hospital e o uso ou não de epinefrina, avaliados em curto prazo, médio (um mês a um ano) e em longo prazo (nove anos).

Analisando a sobrevivida dos pacientes em curto e longo prazo, observamos: 1) a taxa de mortalidade no hospital privado (0,5%) foi 15 vezes menor, comparada com hospital público (7,5%) para período total de nove anos, sendo estatisticamente significativa ( $p=0,0000$ ). Houve também diferença estatisticamente significativa favorável para menor mortalidade em, aproximadamente, 20% no hospital privado nos primeiros 30 dias; 2) quem não usou epinefrina teve 12,5 vezes mais chance de sobreviver, comparando-se com quem a usou ( $p=0,0000$ ), estatisticamente significativa; 3) a avaliação de nove anos para quem teve tempo de reanimação menor ou igual a 15 minutos mostrou quase 20 vezes mais chance de sobrevivida.

Alguns pesquisadores demonstraram que certas características clínicas e demográficas dos pacientes, que apresentam parada cardíaca e são reanimados, estão associadas a maior chance de sobrevivida. No entanto, até o momento, não existe nenhum modelo prognóstico eficiente que subsidie os profissionais de saúde. Todos esses aspectos realçam a relevância da necessidade de novos estudos, com objetivo de tentar esclarecer valor prognóstico das principais variáveis da RCRC e suas conseqüências nos resultados imediatos e em longo prazo, da reanimação.

Os dados apresentados podem oferecer subsídios úteis aos profissionais de saúde, que estão envolvidos na linha de frente com pacientes potencialmente graves e/ou de risco para morte súbita, envolvidas, portanto com possibilidade de ter que reanimar, de poderem decidir quando iniciar e quando abandonar os esforços ressuscitatórios, diante de uma parada cardíaca.

## REFERÊNCIAS

- Zheng ZJ, Croft JB, Giles WH, Mensah GA. Sudden cardiac death in the United States, 1989 to 1998. *Circulation* 2001; 104: 2158-63.
- Lown B, Wolf M. Approaches to sudden death from coronary heart disease. *Circulation* 1971; 44: 130-142.
- Chamberlain D, Cummins RO. Recommended guidelines for uniform reporting of data from out-hospital cardiac arrest: the "Utstein Style". The European Resuscitation Council. American Heart Association, Heart and Stroke Foundation of Canada and Australian Resuscitation Council. *Eur J Anesthesiol.*, v 9, p.245-56, 1992
- Kyff J, Puri VK, Raheja R, Ireland T. Cardiopulmonary resuscitation in hospitalized patients: continuing problems of decision-making. *Crit Care Med* 1987; 15: 41-3.8
- Robinson Gr, Hess D. Postdischarge Survival And Functional Status Following In-Hospital Cardiopulmonary Resuscitation. *Chest* 1994; 105: 991-996.
- Tunstall-Pedoe H, Bailey L, Chamberlain DA, Marsden AK, Ward ME, Zideman DA. Survey of 3,765 cardiopulmonary resuscitations in British Hospitals (The Bresus Study): Methods and overall results. *Br Med J* 1992; 304: 1347-51.
- Hershey CO, Fisher L. Why Outcome of cardiopulmonary resuscitation in general wards is poor. *Lancet* 1982; 1: 31-4.
- Bedell SE, Delbanco TL, Cook EF, Epstein FH. Survival after cardiopulmonary resuscitation in the hospital. *N Engl J Med* 1983; 309: 569-76.

9. Castagna J, Weil MH, Shubin H. Factors determining survival in patients with cardiac arrest. *Chest* 1974; 65: 527-9.
10. Lemire JG, Johnson AL. Is cardiac resuscitation worthwhile? A decade of experience. *N Engl J Med* 1972; 286: 970-2.
11. Guidelines For Cardiopulmonary Resuscitation And Emergency Cardiac Care. *JAMA* 1992; 268: 2199-2241.
12. Stiell IG, Hebert PC, Weitzman BN et al. High-dose epinephrine in adult cardiac arrest. *N Engl J Med* 1992; 327: 1045-50.
13. Cummins RO, Chamberlain D, Hazinski MF et al. Recommended Guidelines For Reviewing, Reporting, and Conducting Research on In-Hospital Resuscitation: The In-Hospital 'Utstein Style'. *Resuscitation* 1997; 34: 151-83.
14. Cummins RO, Chamberlain DA, Abramson NS et al. Recommended Guidelines for Uniform Reporting of Data from out-of-Hospital Cardiac Arrest: The Utstein Style. A Statement for Health Professionals from a Task Force of The American Heart Association, The European Resuscitation Council, The Heart and Stroke Foundation of Canada, and The Australian Resuscitation Council. *Circulation* 1991; 84: 960-75.
15. Becker L, Eisenberg M, Fahrenbruch C, Cobb L. Public locations of cardiac arrest. Implications for public access defibrillation. *Circulation* 1998; 97: 2106-109.
16. Kudenchuk PJ, Cobb LA, Copass MK et al. Amiodarone for resuscitation after out-of-hospital cardiac arrest due to ventricular fibrillation. *N Engl J Med* 1999; 341: 871-8.
17. Stults KR, Brown DD, Schug VL, Bean JA. Prehospital defibrillation performed by emergency medical technicians in rural communities. *N Engl J Med* 1984; 310: 219-223.
18. Tweed WA, Bristow G, Donen N. Resuscitation from cardiac arrest: assessment of a system providing only basic life support outside of hospital. *Can Med Assoc J* 1980; 122: 297-300.
19. Valenzuela TD, Roe DJ, Nichol G, Clark LI, Spaite DW, Hardman RG. Outcomes of rapid defibrillation by security officers after cardiac arrest in casinos. *N Engl J Med* 2000; 343: 1206-09.
20. Weaver WD, Copass MK, Bufi D, Ray R, Hallstrom AP, Cobb LA. Improved neurologic recovery and survival after early defibrillation. *Circulation* 1984; 69: 943-8.
21. Weaver WD. Resuscitation outside the hospital-what's lacking? *N Engl J Med* 1991; 325: 1437-9.
22. White RD, Hankins DG, Bugliosi TF. Seven years' experience with early defibrillation by police and paramedics in an emergency medical services system. *Resuscitation* 1998; 39: 145-51.
23. Timerman A, Piegas LS, Sousa JE. Results of cardiopulmonary resuscitation in a cardiology hospital. *Resuscitation* 1989; 18: 75-84.
24. Timerman A, Sawaia N, Piegas LS et al. Prognostic factors of the results of cardiopulmonary resuscitation in a cardiology hospital. *Arq Bras Cardiol* 2001; 77:152-60
25. Goldberg RJ, Gore JM, Haffajee CI, Alpert JS, Dalen JE. Outcome after cardiac arrest during acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1987; 59: 251-5.
26. Tortolani AJ, Risucci DA, Powell SR, Dixon R. In-hospital cardiopulmonary resuscitation during asystole. Therapeutic factors associated with 24-hour survival. *Chest* 1989; 96: 622-6.
27. Burns R, Graney MJ, Nichols LO. Prediction of in-hospital cardiopulmonary arrest outcome. *Arch Intern Med* 1989; 149: 1318-21.
28. Eisenberg MS, Bergner L, Hallstrom A. Cardiac resuscitation in the community. importance of rapid provision and implications for program planning. *JAMA* 1979; 241: 1905-07.
29. Cummins RO, Eisenberg M, Bergner L, Murray JA. Sensitivity, accuracy, and safety of an automatic external defibrillator. *Lancet* 1984; 2: 318-20.
30. Cummins RO, Eisenberg MS. Prehospital cardiopulmonary resuscitation. Is it effective? *JAMA* 1985; 253: 2408-12.
31. Eisenberg MS, Copass MK, Hallstrom AP et al. Treatment of out-of-hospital cardiac arrests with rapid defibrillation by emergency medical technicians. *N Engl J Med* 1980; 302: 1379-83.
32. Guidelines 2000 for cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiovascular care. *Circulation* 2000; 102: 186-9.
33. Lund I, Skulberg A. Cardiopulmonary resuscitation by lay people. *Lancet* 1976; 2: 702-04.
34. Landry FJ, Parker JM, Phillips YY. Outcome of cardiopulmonary resuscitation in the intensive care setting. *Arch Intern Med* 1992; 152: 2305-08.
35. Murphy DJ, Murray AM, Robinson BE, Campion EW. Outcomes of cardiopulmonary resuscitation in the elderly. *Ann Intern Med* 1989; 111: 199-205.
36. Peatfield RC, Sillett RW, Taylor D, Mcnicol MW. Survival After Cardiac Arrest In Hospital. *Lancet* 1977; 1: 1223-5.
37. Hollingsworth JH. The Results Of Cardiopulmonary Resuscitation. A 3-year University Hospital Experience. *Ann Intern Med* 1969; 71: 459-66.
38. Barton C, Callaham M. High-dose epinephrine improves the return of spontaneous circulation rates in human victims of cardiac arrest. *Ann Emerg Med* 1991; 20: 722-5.
39. Safar P. History of cardiopulmonary resuscitation. *Acute Care* 1986; 12: 61-2.
40. Tang W, Weil MH, Sun S, Noc M, Yang L, Gazmuri RJ. Epinephrine increases the severity of postresuscitation myocardial dysfunction. *Circulation* 1995; 92: 3089-93.
41. Standards and Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation (Cpr) and Emergency Cardiac Care (Ecc). *JAMA* 1980; 244: 453-509.
42. Standards and Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation (Cpr) and Emergency Cardiac Care (ECC). *JAMA* 1986; 255: 2989-2905.
43. O'keeffe S, Ebell MH. Prediction of failure to survive following in-hospital cardiopulmonary resuscitation: comparison of two predictive instruments. *Resuscitation* 1994; 28: 21-5.