

Dossiê “Saúde única: Democratizando ciências, aprendizados e práticas”

Eixo temático: Temas gerais com interface à Saúde Única

Incidência de infecções por *Gardnerella vaginalis* em mulheres sexualmente ativas: Um levantamento de laudos citológicos

*Incidence of infections by **Gardnerella vaginalis** in sexually active women: A survey of cytological reports*

Cláudia Rebouças da Silva; Elizabeth Amélia Alves Duarte *

Centro Universitário Maria Milza - UNIMAM, Governador Mangabeira, Bahia, Brasil, 44350-000, claudreboucas@gmail.com; elizabeth.amelia@famam.com; <http://orcid.org/0000-0002-8667-502X>

Resumo

Na microbiota vaginal humana coabitam fungos e bactérias, principalmente *Lactobacillus* spp. que são fundamentais para o equilíbrio do trato reprodutor feminino. Dinâmicas populacionais dessa microbiota oportunizam as vaginites e vaginoses que respondem por 90% do corrimento vaginal, sintomatologia típica em ambas as patologias. Entretanto, na vaginite ocorre inflamação por predominância de *Escherichia coli*, *Streptococcus agalactiae* e *S. aureus* e a vaginose bacteriana (VB) é causada por *Gardnerella vaginalis* (caracterizada pelo ‘odor de peixe podre’). Ambas são diagnosticadas pelo exame citopatológico ‘Papanicolaou’ e tratadas com antibióticos, mas as recidivas têm ampliado a automedicação e, por conseguinte, a resistência aos antimicrobianos. Neste contexto, o objetivo deste trabalho foi verificar a incidência de infecções por *G. vaginalis* em mulheres sexualmente ativas, a partir de laudos citológicos de dois laboratórios privados de duas cidades da Bahia, Brasil. Os 345 laudos citológicos eletivos neste estudo permitiram categorizar a microbiota total das pacientes em ‘normal’ (211 laudos), com predominância de *Lactobacillus* spp. e ‘alterada’ (134 laudos), com presença de *G. vaginalis*, *Candida vaginalis* e *Trichomonas vaginalis*. Considerando o período da pesquisa em pré-pandêmico (de janeiro a dezembro de 2019) e pandêmico (janeiro de 2020 até março de 2021), houve redução de 32,22% de laudos, com incidência de VB entre mulheres de 20 a 41 anos (20,32%), em ambos os laboratórios incluídos na pesquisa, durante a pandemia por COVID-19. Entretanto a frequência de laudos positivos para *G. vaginalis* aumentou em 17,97%. Estes resultados são fundamentais para farmacoterapia adequada de VB, associando a antibioticoterapia a recomposição dos *Lactobacillus* spp..

Palavras-chave: Microbiota vaginal, Vaginose bacteriana, Papanicolaou.

Abstract

In the human vaginal microbiota, fungi and bacteria cohabit, mainly *Lactobacillus* spp. that are fundamental for the balance of the female reproductive tract. Population dynamics of this microbiota provide opportunities for vaginitis and vaginosis that account for 90% of vaginal discharge, typical symptoms in both pathologies. However, inflammation occurs in vaginitis, due to the predominance of aerobic bacteria (*Escherichia coli*, *Streptococcus agalactiae* and *S. aureus*), unlike bacterial vaginosis (BV), mostly caused by *Gardnerella vaginalis* (characterized by the "fish-like" odor). Both are diagnosed by the Pap test and treated with antibiotics, but relapses have increased self-medication and, therefore, Antimicrobial Resistance (AMR). In this context, the aim of this study was to verify the incidence of infections by *G. vaginalis* in sexually active women, through the results of cytological reports from two private laboratories in two cities in Bahia, Brazil. The 345 cytological reports of elective Pap smears in this study allowed us to categorize the total microbiota of patients into 'normal', with 211 reports, indicating a predominance of *Lactobacillus* spp. and 134 reports with results of 'altered' microbiota, when pathogens are observed, such as: *G. vaginalis*, *Candida vaginalis* and *Trichomonas vaginalis*. Considering the research period in pre-pandemic (January to December 2019) and pandemic (January 2020 to March 2021), there was a 32.22% reduction in reports, with an incidence of BV among women aged 20 to 41 years (20.32%), in both laboratories included in the research, during the COVID-19 pandemic. However, the frequency of positive reports for *G. vaginalis* increased by 17.97%. These results are essential for adequate BV pharmacotherapy, antibiotic-associated with the balances of the *Lactobacillus* spp.

Key words: Vaginal microbiota, Bacterial vaginosis, Papanicolaou.

1. Introdução

A microbiota natural da vagina tem sido considerada como um ecossistema complexo que alberga diversas espécies de microrganismos comensais envolvidos com mecanismo de defesa da função reprodutora feminina, sobretudo contra patógenos. Os patógenos mais frequentes no trato vaginal são os fungos, os vírus e as bactérias (Linhares et al., 2010), com predominância da *Gardnerella vaginalis* relacionada com a vaginose bacteriana - VB, que contribui para o aumento do corrimento vaginal (Muzny et al., 2019).

Vulvovaginites e vaginoses são as causas mais comuns da queixa de corrimento vaginal, as quais correspondem a 90% das vaginites, principalmente a candidíase e tricomoníase, e vaginose bacteriana causada pela *Gardnerella vaginalis* (Dall'alba & Jaskulsk, 2014). A vaginose bacteriana (VB) tem sido uma das principais causas de infecções que acometem



mulheres, principalmente na idade reprodutiva e gestantes (40-50% dos casos), sobretudo pela influência das alterações hormonais na patogenicidade. Contudo, essas infecções são menos frequentes em crianças e mulheres na pós-menopausa. Embora não seja considerada uma doença sexualmente transmissível, a VB é interligada à atividade sexual, ao número de parceiros e ao uso do DIU – Dispositivo Intrauterino, dentre outros fatores (Gallo et al., 2016).

A (VB) é caracterizada pelo desequilíbrio na microbiota ou infecção, sem evidência de inflamação, ocasionado pela diminuição de *Lactobacillus doderlei*, que conseqüentemente leva a uma proliferação de bactérias anaeróbicas e redução de pH (Bautista et al., 2016). Tais alterações favorecem a proliferação de *G. vaginalis*, que tem sido reportada como principal patógeno causador da VB (Gomes et al., 2017), cujo diagnóstico é baseado em combinações de sintomas, exames físicos e laboratoriais, como: critérios de Amsel; coloração de Gram por meio do escore de Nugent; cultura para *G. vaginalis*, além dos testes moleculares para identificação de espécies anaeróbicas associadas (Linhares et al., 2018; Africa et al., 2014).

O esfregaço Papanicolaou também utilizado no diagnóstico da VB é o método amplamente utilizado no diagnóstico de infecções cérvico-vaginais assintomáticas ou sintomáticas, assim como no rastreamento de lesões pré-cancerígenas e do câncer inicial do colo uterino (Toninato et al., 2016).

O tratamento para VB seja em mulheres sintomáticas ou assintomáticas, com risco de aborto ou histerectomia, baseia-se em uso de antibióticos para alívio da sintomatologia e outras medidas para restabelecer o equilíbrio da microbiota vaginal (Dall'alba & Jaskulsk, 2014). O fármaco considerado com maior eficácia para o tratamento da VB trata-se dos derivados de imidazólicos, em especial o metronidazol (Gallo et al., 2016).

Uma vez que espécies de *Gardnerella* spp. compõem a microbiota do trato genital feminino (TG) e tem apresentado alta incidência e recidivas em mulheres sexualmente ativas, considera-se relevante estudar a incidência dessa bactéria através de exames citológicos, a exemplo do exame preventivo de câncer de colo do útero, conhecido como 'Papanicolaou'. Considera-se a perspectiva de diagnosticar a infecção genital (vaginite), ou desequilíbrio da microbiota local (vaginose), os quais repercutem em diferentes manifestações clínicas fundamentais no prognóstico, diagnóstico e tratamento farmacoterapêuticos, para,

consequentemente, prevenir complicações secundárias e recidivas.

Diante do exposto, o objetivo deste trabalho foi verificar a incidência de infecções por *G. vaginalis* em mulheres sexualmente ativas, através de resultados de laudos citológicos em dois laboratórios privados da mesma rede, mas de cidades distintas: Amargosa e Laje, Bahia, Brasil. Assim como verificar a frequência de resultados positivos para *G. vaginalis*, a partir de exames citopatológico cérvico-vaginal (Papanicolaou), correspondente ao período da pesquisa: pré-pandêmico e pandêmico. Na perspectiva de caracterizar a vaginose causada por *G. vaginalis* diferenciando das infecções ginecológicas (vaginítes), para tratamento farmacoterapêutico adequado e prevenção de recidivas e automedicação.

2. Material e Métodos

O estudo foi conduzido em dois laboratórios privados da mesma rede que estão situados em Laje e Amargosa, ambos no Recôncavo da Bahia, Brasil. Estes municípios distam 151 km e 162 km da capital Salvador e, no último censo (IBGE, 2010), apresentavam população de 22.201 e 34.351, ambas com estimativas de 24.214 e 37.635 habitantes, respectivamente no ano de 2021.

Como critério de inclusão foram considerados os exames realizados por mulheres sexualmente ativas e maiores de 18 anos, assim como os períodos denominados de: pré-pandêmico (de janeiro a dezembro de 2019) e pandêmico: janeiro de 2020 até março de 2021, em decorrência da Pandemia por COVID-19 em curso no período da pesquisa.

Os laudos positivos para o patógeno em questão de mulheres sexualmente não ativas foram considerados como critério de exclusão.

Os dados foram coletados, tabulados, analisados e posteriormente convertidos em porcentagens e representados em gráficos e tabelas.

3. Resultados

No total de laudos citológicos realizados em ambos os laboratórios participantes da pesquisa houve redução de 32,22% (164 laudos) entre os períodos pré-pandêmico e pandêmico (Tabela 1).

Tabela 1. Frequência de laudos citológicos nos períodos Pré-pandêmico e Pandêmico incluídos na pesquisa, com resultados positivos para *G. vaginalis* entre os laboratórios das cidades participantes da pesquisa.

Laboratório/ Cidade	Nº total de laudos / Laudos <i>G. vaginalis</i> (+) por período (%)	
	Pré-pandêmico	Pandêmico
Laje	246/25 (10,16%)	187/38 (20,32%)
Amargosa	263/21 (7,98%)	158/25 (15,19%)
Total	509/46 (9,04%)	345/63 (17,97%)

Os laudos citológicos eletivos neste estudo permitiram categorizar a microbiota das pacientes, como: ‘normal’, quando há predominância de *Lactobacillus* spp. ou ‘alterada’, quando são observados microrganismos patogênicos a exemplo da *G. vaginalis*, *Candida vaginalis* e *Trichomonas vaginalis* (Figura 1).

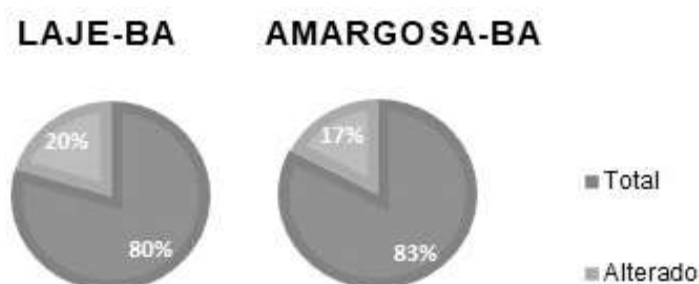


Figura 1. Percentagem de laudos com microbiota total ‘normal’ e ‘alterada’ (quanto a presença de patógenos), coletados no período pandêmico nas cidades participantes da pesquisa.

Quanto à distribuição de exames por faixa etária (Tabela 2), entre as mulheres que declaram ser sexualmente ativas, o número de laudos citológicos foi maior entre a faixa etária de 21 a 41 anos (52,63 %) e em menor número entre as mulheres na faixa etária 18 a 20 anos (7,89 %).

Tabela 2. Distribuição da faixa etária das pacientes com laudos positivos para *G. vaginalis* realizados durante período pandêmico nos laboratórios coparticipantes da pesquisa

Faixas Etárias	Nº de laudos Laje/Amargosa	%
18-20 anos	3/1	7,89%
21 a 41 anos	20/13	52,63%
42 a 69 anos	15/10	39,48%
Total	38/24	-

4. Discussão

Comparando a quantidade total de laudos em ambas as cidades incluídas no estudo e os períodos pré-pandêmico e pandêmico houve redução de aproximadamente 50% de exames realizados. Entretanto, o número de resultados positivos para *G. vaginalis*, praticamente dobrou no mesmo período (Tabela 1). Portanto, mesmo em períodos de crise sanitária como a pandemia por COVID-19 é imprescindível a realização dos exames ginecológicos anuais recomendados pela OMS e Ministério da Saúde do Brasil, como estratégia de prevenção e diagnóstico precoce de infecções vaginais, sobretudo o câncer de colo do útero (Baka et al, 2013).

No contexto do desequilíbrio da microbiota total consideradas ‘normal’ e ‘alterada’ a partir dos laudos analisados neste estudo, foram observadas frequência de resultados com presença de patógenos ou microbiota mista (composta por cocos e outros bacilos), seguido de *G. vaginalis*, *Candida* spp., e *Trichomonas vaginalis*. Em decorrência, da diminuição de *Lactobacillus* spp. que são reportados no controle do pH vaginal, equilíbrio da microbiota por meio da liberação de ácido láctico e pela geração de peróxido de hidrogênio inibem o crescimento de vários outros microrganismos patogênicos na mucosa vaginal (Barbosa et al., 2021; Falconi-McCahill, 2019).

G. vaginalis, *T. vaginalis* e *Candida* spp. além de estarem associados as vaginites e vaginoses, são considerados os principais microrganismos de interesse clínico evidenciados em amostras cervicais e vaginais relacionados ao maior risco de infecção pelo HPV (Kalantari et al., 2014; Duarte, 2020). Outros estudos têm demonstrado associação entre a presença de vaginoses e anormalidades no exame citológico com DSTs - Doenças Sexualmente Transmissíveis, como: tricomoníases, gonorreia, clamídia e HPV (Liu et al., 2015).

A infecção característica da VB apresenta potencial de adesão nas células epiteliais, fato este que pode provocar o desequilíbrio da microbiota vaginal e mudança no pH, que irá culminar no desenvolvimento de um corrimento vaginal de apresentação e odor desagradável. Este fator se agrava durante menstruação e após coito, pois o ambiente se torna oportuno e volátil para aminas na microbiota vaginal (Soares et al., 2017).

Sobre os dados obtidos através dos laudos laboratoriais das cidades analisadas é possível

verificar a maior prevalência de infecções por *G. vaginalis*, *T. vaginalis* e *Candida* spp. no município de Laje-BA. Os dados podem ser explicados pela faixa etária das mulheres entre 21 a 41 anos incluídas na pesquisa e com a maior incidência das infecções (Tabela 3). De maneira geral, tal faixa etária compreende, período de atividade sexual, inclusive sem parceiros únicos com possível associação a fatores socioculturais como: educação sexual inadequada e grau de escolaridade, que não foram objeto de estudo, dentre outros. Apesar de não serem dados levantados nesta pesquisa outros estudos correlacionam as vaginose à prática de múltiplos parceiros, relação sexual entre mulheres, o não uso de preservativo masculino, início precoce da atividade sexual e uso frequente de duchas (Marconi et al., 2015).

Contudo, o diagnóstico clínico somente ocorre mediante consulta das mulheres ao ginecologista, que via de regra, ocorre no início da vida sexual ou mais frequentemente quando ocorrem sintomatologias na prática sexual. Neste contexto, apesar de não ser considerada uma doença sexualmente transmissível (DST), os resultados positivos para *G. vaginalis* têm sido associados a idade sexual, número de parceiros e o uso do DIU, com pouca relação a escolaridade, paridade e estado civil (Giraldo et al., 2007; Tanaka et al., 2007).

Quanto a prática sexual entre mulheres, a prevalência de VB tem sido associada ao uso de acessórios sexuais que funcional como veículo de transmissão de fluidos sexuais na prática vaginal, oral e/ou anal que ampliam as chances de contaminação e recidivas da doença (Ignacio, et al., 2018).

5. Conclusão

Houve redução na procura por exames preventivos (Papanicolaou) em ambos os laboratórios participantes da pesquisa no período de Pandemia pelo COVID-19 em comparação com o período pré-pandêmico. Contudo, a frequência de resultados positivos para *Gardnerella vaginalis* aumentou entre as mulheres sexualmente ativas na faixa etária de 21 a 41 anos.

Diante deste cenário e considerando que as vaginoses bacterianas (VB) e vaginites estão incluídas entre as Doenças Não Transmissíveis - DNTs, diretamente relacionadas a doenças oportunistas. Torna-se relevante ampliar as discussões no âmbito da Saúde Única entre as

doenças que acometem a Saúde da Mulher, sobretudo por envolverem o comprometimento imunológico com estreita relação a infecções por vírus, a exemplo do Covid-19 e respondem por recidivas e uso de antibióticos, sobretudo por automedicação que comprometem direta e indiretamente o meio ambiente e animais incluídos neste ecossistema.

Referências

Africa, C. W., Nel, J., & Stemmet, M. (2014). Anaerobes and bacterial vaginosis in pregnancy: virulence factors contributing to vaginal colonisation. *International journal of environmental research and public health*, v. 11, n. 7, p. 6979-7000. <https://doi.org/10.3390/ijerph110706979>

Baka, S., Tsirmpa, I., Chasiakou, A., Tsouma, I. et al. (2013). Inflammation on the cervical papanicolaou smear: evidence for infection in asymptomatic women? *Infectious diseases in obstetrics and gynecology*. v. 2013. <https://doi.org/10.1155/2013/184302>

Barbosa, I. R., Rodrigues, D. S., Ferreira, L. H. A., Borges L. L. et al. (2021). Associação entre Vaginose Bacteriana e Anormalidades Citológicas nos Exames Citopatológicos Analisados em um Laboratório Escola de Goiânia-GO. *Revista Brasileira de Cancerologia*, v. 67, n. 1. <https://doi.org/10.32635/2176-9745.RBC.2021v67n1.1080>

Bautista, C. T., Wurapa, E., Saterén, W. B., Morris, S. et al. (2016). Bacterial vaginosis: a synthesis of the literature on etiology, prevalence, risk factors, and relationship with chlamydia and gonorrhoea infections. *Military Medical Research*, v. 3, n. 1, p. 1-10. <https://doi.org/10.1186/s40779-016-0074-5>

Dall'Alba, M. P., & Jaskulski, M. R. (2014). Prevalência de vaginose bacterianas causadas por *Gardnerella vaginalis*, em um laboratório de análises clínicas na cidade de Santo Expedito do Sul, RS. *Revista Perspectiva*, v. 38, p. 91-9.

Duarte, S. M. D. S. (2020). Incidência do papilomavírus humano em mulheres com vaginose bacteriana recorrente. Incidência do papilomavírus humano em mulheres com vaginose bacteriana recorrente. In: Castro, L. H. A.; Pereira, T. T.; Oesterreich, S. A. (orgs.). *Ciências da saúde: campo promissor em pesquisa* 5. Atena, p. 87-100. <https://doi.org/10.22533/at.ed.87520110211>

Falconi-McCahill, A. (2019). A Bacterial Vaginosis: A Clinical Update with a Focus on Complementary and Alternative Therapies. *Journal of midwifery & womens health*, v.64, p. 578-591. <https://doi.org/10.1111/jmwh.13013>

Gallo, G. E., & Fabião, C. D. (2016). Prevalência de vaginose bacteriana em mulheres

<https://doi.org/10.22479/texturav15n2p64-73>

sexualmente ativas atendidas em unidade básica de saúde de Pelotas, RS. *Ensaio e Ciência*, v. 20, n. 3, p. 172-174. <https://doi.org/10.17921/1415-6938.2016v20n3p172-174>

Gomes, A. C. G., Pimentel, K. G. B., Silva, T. L., Silva, N. P. S. et al. (2017). Vaginose bacteriana (vb) ocasionada por *Gardnerella vaginalis*: características e possíveis complicações na gestação. Anais II Congresso Brasileiro de Ciências da Saúde. Disponível em: <https://editorarealize.com.br/artigo/visualizar/29709> . Acessado em: 10/09/2021.

Giraldo, P. C., Passos, M. R. L., Bravo, R., Varella, R. Q., et al. (2007). O frequente desafio do entendimento e do manuseio da vaginose bacteriana. *Jornal Brasileiro de Doenças Sexualmente Transmissíveis*, v. 19, n. 2, p. 84-91. <http://www.dst.uff.br/revista19-2-2007/5.pdf>

IBGE - Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Censo 2010: cidades e estados. Disponível em: <https://www.ibge.gov.br/cidades-e-estados/ba/laje.html> <https://cidades.ibge.gov.br/brasil/ba/amargosa/panorama>. Acessado em 09 de julho de 2021.

Ignacio, M. A. D. O., Andrade, J., Freitas, A. P. F. D., Pinto, G. V. D. S. et al. (2018). Prevalencia de vaginosis bacteriana y factores asociados en mujeres que tienen sexo con mujeres. *Revista Latino-Americana de Enfermagem*, v. 26. <https://doi.org/10.1590/1518-8345.2491.3077>.

Kalantari, N., Ghaffari, S., & Bayani, M. (2014). *Trichomonas*, *Candida*, and *Gardnerella* in cervical smears of Iranian women for cancer screening. *North American Journal of Medical Sciences*, v. 6, n. 1, p. 25-9. <https://doi.org/10.4103/1947-2714.125861>.

Linhares, I. M.; Giraldo, P. C.; Baracat, E. C. (2010). Novos conhecimentos sobre a flora bacteriana vaginal. *Revista da Associação Médica Brasileira*, v. 56, n. 3, p. 370-4, 2010. <https://doi.org/10.1590/S0104-42302010000300026>

Linhares, I. M. et al. Vaginite e Vaginose. (2018). Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia, São Paulo. Comissão Nacional Especializada em Doenças Infectocontagiosas. Disponível em: <https://www.febrasgo.org.br/>. Acessado em: 10/09/2021.

Liu, J., Liu, W., Liu, Y., Zhou, X. et al. (2015). Prevalence of microorganism's co-infections in human papillomavirus infected women in Northern China. *Archives of gynecology and obstetrics*, v. 293, n. 3, p. 595-602. <https://doi.org/10.1007/s00404-015-3826-7>

Marconi, C.; Duarte, M. T.; Silva, D. C.; Silva, M. G. et al. (2015). Prevalence of and risk factors for bacterial vaginosis among women of reproductive age attending cervical screening in southeastern Brazil. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*, v. 131, p.137-141. <https://doi.org/10.1016/j.ijgo.2015.05.016>

Muzny, C. A.; Taylor, C. M.; Swords, W. E.; Tamhane, A. et al. (2019). An updated conceptual

<https://doi.org/10.22479/texturav15n2p64-73>

model on the pathogenesis of bacterial vaginosis. *The Journal of infectious diseases*, v. 220, n. 9, p. 1399-1405. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiz342>

Peebles, K.; Velloza, J.; Balkus, J. E., McClelland, R.S. et al. (2019). *High Global Burden and Costs of Bacterial Vaginosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. Sexually Transmitted Diseases*, v. 46, n. 5, p. 304-311. <https://doi:10.1097/OLQ.0000000000000972>

Soares, R., Vieira-Baptista, P., & Tavares, S. (2017). Cytolyticvaginosis: an under diagnosed pathology that mimics vulvovaginal candidiasis. *Acta Obstetrica e Ginecologica Portuguesa*, v. 11, n. 2, p. 106-12. <http://www.scielo.mec.pt/pdf/aogp/v11n2/v11n2a07.pdf>

Tanaka, V., Fagundes, L. J., Catapan, A., Gotlieb, S. L. D. et al. (2007). Perfil epidemiológico de mulheres com vaginose bacteriana, atendidas em um ambulatório de doenças sexualmente transmissíveis, em São Paulo, SP. *Anais Brasileiros de Dermatologia*, v. 82, n. 1, p. 41-46. <https://doi.org/10.1590/S0365-05962007000100005>

Toninato, L. G. D., Irie, M. M. T., Consolaro, M. E. L., Teixeira, J. J. V. et al. (2016). Vaginose bacteriana diagnosticada em exames citológicos de rotina: prevalência e características dos esfregaços de Papanicolaou. *Revista Brasileira de Análises Clínicas*, v. 48, n. 2, p. 165-174. http://www.rbac.org.br/wp-content/uploads/2016/06/ARTIGO-12_RBAC-48-2-2016-ref.-1205.pdf

Direitos Autorias (copyrights)

Financiamento: Esta pesquisa não recebeu nenhum financiamento.

Conflitos de interesse: Os autores declaram não haver conflito de interesse.

Aprovação do comitê de ética: Aprovado pelo Comitê de ética da FAMAM, sob o número CAAE CAEE: 44636221.2.0000.5025

Disponibilidade dos dados de pesquisa: Os laudos analisados neste estudo não estão disponíveis publicamente por serem de domínio privativo dos laboratórios coparticipantes da pesquisa.

Contribuição dos autores: Idealização e escrita do manuscrito: Da Silva, C.R. & Duarte, E. A.A. Condução do experimento: Da Silva, C.R. Coordenação do projeto: Duarte, E. A.A