

OSTEONECROSE INDUZIDA POR GLICOCORTICOIDES EM PACIENTES COM LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

GLUCOCORTICOID INDUCED OSTEONECROSIS IN PATIENTS WITH SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS: A SYSTEMATIC REVIEW

Resumo: Objetivo: Esclarecer a relação da osteonecrose (ON) induzida por glicocorticoides em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico (LES) e verificar se há uma relação dose x duração. **Métodos:** Uma busca sistemática na literatura foi realizada nos portais PubMed, LILACS, SciELO e Cochrane Library. Essa busca priorizou estudos publicados entre os anos 2009-2019, que envolvessem o uso de glicocorticoides como forma de tratamento do LES e que tinham como desdobramento, a presença de ON. **Resultados:** De 1.051 artigos previamente identificados nas bases de dados, foram selecionados 6 estudos que se adequaram aos critérios estabelecidos para esta revisão sistemática. Os artigos indicaram grande tendência da presença de ON nos pacientes em uso de corticosteroides, demonstrando que doses maiores, tendem a aumentar a chance desta manifestação. A idade de diagnóstico mais precoce do LES, mostrou maior relação com o aparecimento da ON, manifestando-se principalmente na articulação do quadril. **Conclusão:** Embora a maioria dos estudos aponte para a relação da corticoterapia no que diz respeito à dose e tempo com o surgimento da ON, um número maior de estudos precisa ser avaliado, visto que alguns dos nossos achados demonstraram esta manifestação com doses equivalentes a 7,5mg/dia, enquanto outro encontrou a possibilidade deste desdobramento ser próprio do curso da doença.

Palavras-chave: Lúpus Eritematoso Sistêmico; Osteonecrose; Glicocorticoides

Abstract: Objective: to clarify the relationship of glucocorticoid-induced osteonecrosis (ON) in patients with systemic lupus erythematosus (SLE) and to verify if there is a dose x duration relationship, using the systematic review method. **Methods:** A systematic literature search was performed on PubMed, LILACS, SciELO and Cochrane Library. This search prioritized studies published between the years 2009-2019, which involved the use of glucocorticoids as a form of treatment for SLE and which had the presence of ON as an outcome. **Results:** From 1,051 articles previously identified in the databases, 6 studies were selected that met the criteria established for this systematic review. The articles indicated a great tendency for the presence of NO in patients using corticosteroids, demonstrating that higher doses tend to increase the chance of this manifestation. The age of earlier diagnosis of SLE showed a greater relationship with the onset of ON, manifesting mainly in the hip joint. **Conclusion:** Although most studies point to the relationship of corticosteroid therapy with regard to dose and time with the onset of ON, a greater number of studies need to be evaluated, since some of our findings demonstrate this manifestation with doses equivalent to 7.5mg/day, while another found the possibility of this unfolding being typical of the course of the disease.

Keywords: Systemic Lupus Erythematosus; Osteonecrosis; Glucocorticoids.

Lauanne Beatriz Pinheiro¹ 

Andressa Torres Lima¹ 

Nilzo Antonio da Silva¹ 

1- Universidade Federal de Goiás.

E-mail: lauannepinheiro@gmail.com

10.31668/movimenta.v15i1.12828 

Recebido em: 27/01/2022

Revisado em: 22/02/2022

Aceito em: 08/03/2022



Copyright: © 2022. This is an open access article distributed under the terms of the [Creative Commons Attribution License](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

INTRODUÇÃO

Osteonecrose (ON), necrose óssea avascular, isquêmica ou asséptica são sinônimos que descrevem a morte óssea pela cessação de suprimento sanguíneo, resultando em um infarto ósseo. Sua apresentação clínica é variável, mas geralmente cursa com dor e redução da amplitude de movimento da articulação envolvida¹.

Esta condição é uma antiga conhecida nos casos de lúpus eritematoso sistêmico (LES), uma doença inflamatória crônica autoimune, sendo esta relação descrita pela primeira vez em 1960 e que vem ganhando novos relatos até aqui². A prevalência de ON no LES tem variado aproximadamente de 7,8-30%, porém esse número aumenta para cerca de 44% quando falamos nos casos assintomáticos, podendo ocorrer uma subnotificação dos casos^{3,4}. A ON é uma condição que costuma acometer mais homens jovens (20-50 anos), exceto quando sua etiologia está ligada ao LES, onde passa a ser mais comum em mulheres^{5,6}.

O tratamento do lúpus requer medicações que ajam na modulação do sistema imune, o que inclui os glicocorticoides. A dosagem deve obedecer a fase de ativação ou não da doença e suas manifestações. Recomenda-se doses mais baixas (5-20mg/dia) quando os sintomas estão mais brandos, podendo chegar até 60-80mg/dia, quando os sintomas estiverem mais exacerbados e/ou quando há acometimento de sistemas vitais, tais quais o sistema nervoso central, vascular, renal e pulmonar, por exemplo⁷.

Estudos têm demonstrado que os glicocorticoides são a principal causa não traumática de ON no lúpus^{8,9}, uma vez que o uso

deste fármaco reduz o processo de angiogênese, o que pode favorecer a necrose óssea¹⁰. Entretanto, ainda não se pode afirmar que a relação entre osteonecrose e lúpus se dá pelo uso da medicação.

Assim sendo, o objetivo desta revisão foi reunir estudos prévios que buscaram esclarecer a relação da osteonecrose induzida por glicocorticoides em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico e, mais ainda, verificar se há uma relação dose x duração que estreitam essa teoria.

MÉTODOS

Uma busca sistemática na literatura foi realizada no período entre outubro de 2019 e janeiro de 2020, nos bancos de dados da saúde PubMed, LILACS, SciELO e Cochrane Library. Essa busca priorizou estudos publicados de janeiro de 2009 a dezembro de 2019, que envolvessem os seguintes termos de busca: lúpus eritematoso sistêmico, osteonecrose, necrose asséptica, corticóide e glicocorticoides, bem como seus equivalentes na língua inglesa (*systemic lupus erythematosus AND osteonecrosis OR aseptic necrosis of bone AND corticosteroids OR glucocorticoid*) e espanhola (*lupus eritematoso sistêmico Y osteonecrosis O necrosis aséptica del hueso Y corticosteroides O glucocorticoides*). As palavras-chave utilizadas para o levantamento dos dados foram escolhidas de acordo com a lista do DeCS/MeSH.

Procuramos reunir e sintetizar resultados de pesquisas anteriores, de forma sistemática, que respondessem nossa pergunta norteadora: existe associação entre o uso de glicocorticoides e osteonecrose em pacientes

com LES e, há uma relação dose X duração em que essa alteração acontece com mais frequência?

Esta revisão sistemática foi realizada de acordo com as diretrizes do PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*) e com o objetivo de definir claramente a adequação da literatura encontrada para esse estudo de revisão, foram estabelecidos os seguintes critérios de inclusão: artigos com seres humanos, publicados nos últimos 10 anos, sem distinção de sexo e idade e artigos publicados em inglês, português e espanhol. Bem como, foram excluídos artigos que não utilizassem em sua metodologia os parâmetros acima listados, outros estudos de revisão, estudos qualitativos, relato ou série de casos, editoriais, monografias, dissertações e teses.

A pesquisa foi realizada por três pesquisadores, dois foram responsáveis, inicialmente, pelas buscas que ocorreram de forma independente e cega e o terceiro pesquisador, participou como revisor. As estratégias de busca foram padronizadas e elaboradas entre os autores, antes de iniciar o estudo.

Após os resultados encontrados em cada plataforma de busca, artigos duplicados foram excluídos, além de estudos com títulos ou resumos irrelevantes.

Os artigos que preencheram os critérios de inclusão (total de 6) foram organizados em tabelas e avaliados quanto à sua qualidade

metodológica específica, utilizando-se a *Case Control Studies Critical Appraisal Tool* (pontuação de 0-10) e *Critical Appraisal Checklist for Cohort Studies* (1-11), na qual cada resposta positiva gera 1 ponto. Embora não fosse um dos critérios de inclusão, os estudos selecionados eram de coorte (3) e caso controle (3). Essas escalas estão melhor detalhadas na plataforma Joanna Briggs¹¹.

Ao final do estudo a qualidade metodológica desta revisão foi avaliada pelo instrumento *AMSTAR* (*Assessment of Multiple Systematic Reviews*).

RESULTADOS

Identificamos na primeira busca, 1.020 artigos no portal PubMed, 13 na base de dados LILACS, 4 na SciELO e 14 na Cochrane, totalizando 1.051 artigos.

Dentre os 1.051 estudos, foram excluídos 4 artigos por serem duplicados, outros 611 por não estarem no período estipulado (2009-2019) e 181 foram retirados em decorrência do tipo de estudo. Para leitura de título e/ou resumo restaram 255 artigos, sendo 144 descartados, por, já no título não ter relação direta com o assunto de busca e, após leitura do resumo, 92 artigos foram excluídos por não apresentarem componentes satisfatórios para esta pesquisa.

Por fim, de 19 artigos para serem lidos na íntegra, considerando o conteúdo total, os que verdadeiramente contemplavam o tema e compuseram esta revisão foram 6 estudos, como demonstrado na figura 1.

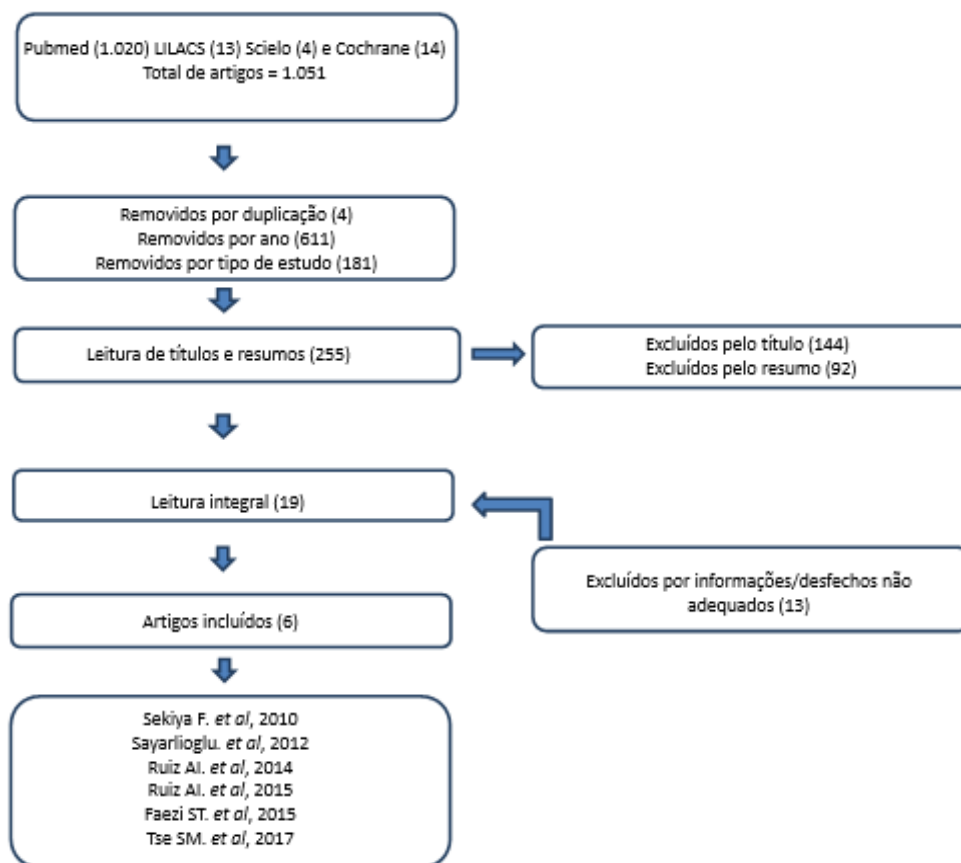


Figura 1. Fluxograma da seleção de artigos

Totalizaram-se 1.442 pacientes nos estudos selecionados, sendo estes realizados na Espanha, Japão, Irã, Reino Unido, Turquia e China.

Dentre os selecionados, dois estudos foram compostos apenas por mulheres e os demais (4), por ambos os sexos. Dentre os estudos, cinco avaliaram a idade de diagnóstico do LES, resultando em uma média de 25,3 anos para os que desenvolveram ON e 24,9 anos para o grupo sem ON.

Quanto ao uso de glicocorticoides, a Prednisona foi a medicação mais utilizada, num total de 4 estudos. Os outros 2 avaliaram pacientes em uso da *Prednisolona*.

A maioria dos artigos utilizou o instrumento SLEDAI (*Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index*) para avaliação da atividade da doença e SLICC/ACR (*Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology*) para cálculo dos danos provocados pelo LES.

Os dados da tabela 1 mostram as características dos 6 estudos encontrados no que diz respeito ao número de participantes ("n"), idade em anos, sexo, idade de diagnóstico (em anos) e instrumento utilizado para avaliar a doença.

Tabela 1. Características dos estudos selecionados.

Autor	"N"	Idade		Idade diagnóstico		Duração do estudo	
		(anos)	Sexo	(anos)	(anos)	(anos)	IAD
Arruza	52	43,8/ 37,2	52 ♀	38,8/ 32,2		5	SLEDAI
Arruza	230	----	230♀	35,7		5	SLICC
Sekiva	17	30,6/ 35,1	14♀/ 3♂	----		1	SLEDAI
Faez	665	24,3	374♀/ 99♂	18,5/ 17,7		1	SLEDAI
Sayarlioglu	203	30,4/ 25,7	179♀/ 24♂	31,7/ 26,4		0,3	ACR
Tse	275	----	240♀/ 35♂	----		0,5	ACR

SLEDAI: Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index; SLICC/ACR: Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology). Os autores com dupla informação de variável, dizem respeito a estudos que possuem grupo intervenção e controle

DISCUSSÃO

O uso de glicocorticoides é um dos fatores mais fortemente associados ao surgimento da osteonecrose (ON). Embora esse e algumas outras condições como alcoolismo, tabagismo, fraturas, quimio e radioterapia, hemoglobinopatias, síndrome da descompressão e até o próprio curso do lúpus não estejam totalmente elucidados, há fortes indícios destas relações encontradas na literatura^{12, 13}.

No caso da etiologia relacionada à corticoterapia, o que se tem até o momento é que as manifestações de ON geralmente incidem em pacientes que utilizam doses cumulativa acima de 2g no caso da prednisona, ou em média 6g de prednisolona durante um tempo de aproximadamente 2-3 meses. Nesses casos, o diagnóstico tende a ser confirmado dentro de 1 ano após o paciente iniciar uso da medicação¹⁴.

Arruza et al.¹⁵ realizaram um estudo de coorte longitudinal observacional com 230

mulheres de um hospital espanhol com objetivo de analisar a relação do uso de corticosteroides e o acúmulo de danos no LES, após 6 meses e após 5 anos do uso de prednisona (PDN). A coorte foi dividida em pacientes sem uso de medicação, dose baixa ($\leq 7,5$ mg/dia), dose média (≤ 30 mg/dia) e dose alta (>30 mg/dia). Ao fim do estudo, 188 pacientes fizeram uso de corticóide e destes, 87 apresentaram algum dano geral, especialmente àqueles com doses mais altas, destacando 4 pacientes nos seis primeiros meses e 10 no fim do estudo. Verificou-se que os pacientes que não fizeram uso da medicação, bem como os que utilizaram doses baixas e/ou pulsoterapia não apresentaram potencial para desenvolver ON.

Um segundo estudo deste mesmo autor, derivado da coorte anterior foi publicado um ano depois, desta vez com uma coorte de 52 mulheres divididas em 2 grupos, cada um com 26 participantes, sendo o grupo H (tratado com altas doses de PDN: >30 mg/dia) e grupo M (tratado com baixa/média doses: ≤ 30 mg/dia).

Foram novamente calculados os danos do uso de PDN no LES após 6 meses e após 5 anos. A média da dose no grupo H foi de 25 mg/dia versus 4mg/dia do grupo M. No grupo H, cinco pacientes apresentaram ON, enquanto no grupo com doses menores (M) não houve tal manifestação. Os danos referentes à osteonecrose apresentaram-se já no 1º ano. Em contrapartida, o uso da medicação pode ter sido responsável pela melhora clínica do lúpus, avaliado através do SLEDAI 2K. A média de idade ao diagnóstico de LES nesta coorte de mulheres foi 35,75 anos¹⁶.

No Japão, um estudo com objetivo semelhante foi traçado com foco específico em encontrar ON na cabeça femoral (ONCF). Desta vez, 17 pacientes (14 mulheres e 3 homens) com LES em pelo menos 1 ano de uso de PDN foram selecionados no Hospital de Juntendo. Através de um exame de ressonância magnética (RM) atestou-se que nenhum dos pacientes tinham ONCF prévia, além de exame de sangue para verificar perfil lipídico. Em seguida, foi aumentada a dose da medicação, compatível a necessidade do paciente, em pelo menos 0,5 mg/dia e/ou pulsoterapia, sendo a nefrite lúpica, a condição mais justificável desse aumento. Os exames foram repetidos após 6 e 12 meses a partir do aumento da dose. Ao final de 1 ano, cinco pacientes, todas mulheres, com idade média de 30,6 anos, apresentaram ONCF. Percebeu-se que houve também aumento dos níveis lipídicos, não se podendo afirmar com certeza a etiologia advinda exclusivamente da medicação¹⁷.

Faezi et al.¹⁸ realizaram um estudo de caso-controle com 665 pacientes de um hospital no Irã, onde participantes de ambos os

sexos foram incluídos em dois subgrupos: corticóide via oral (344 pacientes) e o outro, pulsoterapia (351 pacientes). Foram observados os resultados referentes há 1 ano de tratamento com corticoides. No grupo de corticóide oral, 66 pacientes apresentaram ON e na pulsoterapia, 39. Os subgrupos foram comparados por pareamento. Os pacientes que desenvolveram ON foram os que tiveram diagnóstico de LES mais precoce quando comparados aos que não tiveram tal manifestação. Outros danos além da ON, como psicose, erupção malar e úlcera oral foram significativamente observados nos participantes em uso de medicação oral. O tempo entre o diagnóstico da doença para a manifestação do infarto ósseo foi muito semelhante. No grupo oral foi em média de 4,7 anos e no grupo da pulso, 4,9 anos. A articulação do quadril foi a mais acometida em ambos os grupos, com mais de 90% dos casos, predominando a manifestação bilateral. Nos dois grupos houve redução do SLEDAI, porém essa diferença foi melhor reduzida nos pacientes que receberam pulsoterapia.

O quadril também foi a articulação mais acometida no estudo de Sayarlioglu et al¹⁹. Em sua coorte de 203 pacientes, 49 tinham ON, sendo 85% na cabeça femoral e 83% dos casos, bilateral, seguido do acometimento nos joelhos (27%). A dose oral média de pacientes com ON foi de 29,1mg/dia, enquanto que nos pacientes com LES e sem necrose óssea foi de 15,1mg/dia. Os dados foram analisados no 1º e 4º mês após data de início do estudo, sendo que já na primeira análise, foi possível verificar o início dos danos, verificados através de Raio X, RM ou densitometria óssea. Observou-se ainda que o grupo que manifestou ON era discretamente

mais jovem ao diagnóstico do LES (25,7 versus 26,4 anos), além da predominância do sexo feminino (79,6%).

Tse et al.²⁰ também utilizaram o método de pareamento em seu estudo de caso controle para verificar os fatores de risco de ON em pacientes com LES. De 275 pacientes do Hospital Tuen Mun na China, 55 apresentaram necrose asséptica, sendo a maioria (87%), mulheres. O uso da medicação oral foi analisado após 3 e 6 meses de estudo. No primeiro trimestre, a dose cumulativa da prednisolona foi de 2,9 mg/dia no grupo que tinha ON e 2mg/dia no grupo sem a manifestação. Após 6 meses essas doses foram equivalentes à 4mg/dia e 2,8mg/dia, respectivamente.

A idade média do início da manifestação dos sintomas de necrose teve diferença mínima (28,4 anos no grupo ON e 28,1 no grupo sem ON). Novamente o quadril foi a articulação de maior acometimento (83%), seguido do cômulo femoral (9%) e logo após, cabeça do úmero (5%). Notou-se que o uso de glicocorticoides foi o fator que apresentou maior evidência, sendo mais comum no paciente jovem (< 19 anos). Os danos neurológicos e renais parecem estar também mais presentes neste grupo²⁰.

A associação do lúpus eritematoso sistêmico e osteonecrose vêm ganhando cada vez mais evidências desde os primeiros relatos inicialmente documentados por Dubois e Cozen² em 1960, porém até aquele momento, o uso de glicocorticoides como forma de tratamento não foi considerado como agente etiológico. Na ocasião, o próprio curso do LES pareceu ser o possível fator causal.

Desta forma, parece ser cada vez mais necessário uma abordagem mais profunda e precisa para validar essa relação.

Assim como referido, os estudos desta revisão trouxeram um acometimento de ON no LES mais prevalente em mulheres. Além disso, como esperado, cinco artigos demonstraram que doses maiores geraram os maiores danos. O estudo de Sekiya¹⁷ foi o único que não conseguiu confirmar esta relação, haja vista que doses baixas ou apenas ter LES foram capazes de gerar danos. A menor dose cumulativa encontrada com potencial de infarto ósseo foi de 7,5mg/dia, já no 1º ano de uso¹⁶ e a maior, 29,1 mg/dia após 4 meses¹⁹.

A idade média dos participantes também não apresentou larga diferença em relação à idade do diagnóstico até a manifestação da necrose. Segundo o que a literatura sugere, diagnóstico mais precoce do LES confere com maiores incidências em pacientes com ON.

CONCLUSÃO

Esta revisão estreita ainda mais o caminho entre o uso dos glicocorticoides e o desenvolvimento de ON em pacientes lúpicos, entretanto o tema ainda continua demonstrando algumas inconsistências, especialmente no que diz respeito às dosagens que podem causar ON.

REFERÊNCIAS

1. Gurion R, Tangpricha V, Yow E, Schanberg LE, McComsey, Robinsons. Avascular necrosis in pediatric systemic lupus erythematosus: a brief report and review of the literature. *Pediatr Rheumatol Online J* 2015; 13(1):3-13.
2. Dubois EL, Cozen L. Avascular (aseptic) bone necrosis associated with systemic lupus erythematosus. *JAMA* 1960; 174(8): 966-71.

3. Long Y, Shangzhu Z, Jiuliang Z, Hanxiao Y, Li Z, Jing L, et al. Risk of osteonecrosis in systemic lupus erythematosus: An 11-year Chinese single-center cohort study. *Lupus* 2021; 30(9):1-10.
4. Nakamura J, Harada Y, Oinuma K, Lida S, Kishida S, Takahashi K. Spontaneous repair of asymptomatic osteonecrosis associated with corticosteroid therapy in systemic lupus erythematosus: 10-year minimum follow-up with MRI. *Lupus* 2010; 19:1307-14.
5. Borba EF, Latorre LC, Brenol JCT, Kayser C, Silva NA, Zim-mermann AF, et al. Consenso de Lúpus Eritematoso Sistêmico. *Rev Bras Reumatol*; julho/agosto 2008; 48(4):196-207.
6. Aaron RK, Gray RRL. Osteonecrosis: Etiology, Natural History, Pathophysiology, and Diagnosis, pp 463-476. In *The Adult Hip*, John J Callaghan, Aaron G Rosenberg, Harry E Hubash (Ed) 2-nd ed. 2007 Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia (PA).
7. Sociedade Brasileira de Reumatologia. O Tratamento do Lúpus Eritematoso Sistêmico. [publicação online]. São Paulo; 2011 [acesso em 26 fev. 2020]. Disponível em: <https://www.reumatologia.org.br/orientacoes-ao-paciente/o-tratamento-do-lupus-eritematoso-sistemico/>.
8. Gladman DD, Dhillon N, Su J, Urowitz MB. Osteonecrosis in SLE: prevalence, patterns, outcomes and predictors. *LUPUS* 2017; 27(1):76-81.
9. Mont MA, Pivec R, Banerjee S, Issa K, Elmallah RK, Jones LC. High-dose corticosteroid use and risk of hip osteonecrosis: meta-analysis and systematic literature review. *J Arthroplasty* 2015; 30(9):1506-12.
10. Smith DW. Is avascular necrosis of the femoral head the result of inhibition of angiogenesis? *Med Hypotheses* 1997; 49(6):497-500.
11. Joana Briggs Institute. Critical Appraisal Tools. Austrália; 2017 [acesso em 27 fev. 2020]. Disponível em: https://joannabriggs.org/ebp/critical_appraisal_tools.
12. Gomes LSM. Osteonecrose da Cabeça Femoral. Etiopatogenia, Diagnóstico e Estadiamento. 1nd ed. Brasil: Atheneu, 2014. P. 105-24.
13. Matsuo K, Hirohata T, Sugioka Y, Ikeda M, Fukuda A. Influence of alcohol intake, cigarette smoking, and occupational status on idiopathic osteonecrosis of the femoral head. *Clin Orthop Relat Res* 1988; (234)115-23.
14. Griffith JF, Antonio GE, Kumta SM, Hui DSC, Wong JKT, Joynt GM et al. Osteonecrosis of hip and knee in patients with severe acute respiratory syndrome treated with steroids. *Radiology* 2005; 235(1):168-75.
15. Ruiz-Arruza IR, Ugarte A, Rodriguez IC, Medina JA, Moran MA, Irastorza GR. Glucocorticoids and irreversible damage in patients with systemic lupus erythematosus. *Rheumatology* 2014; 53(8):1470-6.
16. Arruza IR, Barbosa C, Ugarte A, Irastorza GR. Comparison of high versus low-medium prednisone doses for the treatment of systemic lupus erythematosus patients with high activity at diagnosis. *Autoimmun. Rev* 2015; 14(10):875-79.
17. Sekiya F, Yamaji K, Yang K, Tsuda H, Takasaki Y. Investigation of occurrence of osteonecrosis of the femoral head after increasing corticosteroids in patients with recurring systemic lupus erythematosus. *Rheumatol Int* 2010; 30(12):1587-93.
18. Faezi ST, Hoseinian AS, Paragomi P, Akbarian M, Esfahanjan F, Gharibdoost F, et al. Non-corticosteroid risk factors of symptomatic avascular necrosis of bone in systemic lupus erythematosus: A retrospective case-control study. *Mod. Rheumatol.* 2015; 25(4):590-4.
19. Sayarlioglu M, Yuzbasioglu N, Inanc M, Kamali S, Cefle A, Karaman O, et al. Risk factors for avascular bone necrosis in patients with systemic lupus erythematosus. *Rheumatol Int* 2012; 32(1):177-82.
20. Tse SM, Mok CC. Time trend and risk factors of avascular bone necrosis in patients with systemic lupus erythematosus. *LUPUS* 2017; 26(7):715-22.