

Fenómeno de Raynaud

Raynaud's phenomenon

Carina Silva, Andreia Seixas, Paula Ferreira, Vítor Paixão Dias

Resumo

O fenómeno de Raynaud (FR) caracteriza-se por episódios reversíveis de vasoespasm das extremidades, associados a palidez, seguidos por cianose e rubor, que ocorrem, geralmente, após exposição ao frio ou stress. Pode originar complicações graves como a ulceração, necrose e gangrena, resultando em amputação digital.

O FR pode ser primário quando não está associado a nenhuma doença ou condição, ou secundário. A sua correcta orientação clínica é fundamental uma vez que, em muitos casos, pode tratar-se do primeiro sinal de uma doença subjacente grave. Nos últimos anos, os avanços no estudo da sua fisiopatologia permitiram o aparecimento de novas opções terapêuticas.

Neste artigo pretendemos rever a sua patogénese, orientação clínica e tratamentos disponíveis.

Palavras chave: Raynaud, Esclerose Sistémica, Capillaroscopia

Abstract

Raynaud's phenomenon is characterized by reversible vasospasm episodes affecting the extremities associated with pallor followed by cyanosis and redness, occurring usually after exposure to cold or stress. It can lead to serious complications such as ulceration, necrosis and gangrene, and ultimately digital amputation.

Raynaud's phenomenon can be primary, when it is not associated with any disease or condition, or secondary. Its correct clinical orientation is crucial since, in many cases it could be the first sign of a serious underlying disease. In recent years, advances in the study of its pathophysiology led to the emergence of new therapeutic options.

In this article we intend to review its pathogenesis, clinical guidance and available treatments.

Key words: Raynaud's, Systemic Sclerosis, Capillaroscopy

INTRODUÇÃO

Em 1862 Maurice Raynaud reconheceu que alguns indivíduos, quando expostos a baixas temperaturas, apresentavam isquemia digital transitória; este fenómeno, actualmente designado de fenómeno de Raynaud, caracteriza-se por episódios reversíveis de vasoconstrição das artérias digitais, arteríolas pré capilares e shunts cutâneos arteriovenosos. A fase isquémica do episódio traduz-se por palidez ou cianose das extremidades e ocorre, geralmente, nas mãos e pés. Em casos menos frequentes e mais severos pode atingir nariz, orelhas ou língua. Tipicamente, inicia-se num ou em vários dedos das mãos, após exposição ao frio ou a situação de stress, espalhando-se, posteriormente, de forma simétrica às outras extremidades digitais.¹ O episódio termina quando o fluxo sanguíneo retorna, cerca de 10 a 15 minutos após, manifestando-se por pele eritematosa (hiperémia reactiva).²

Assim, as alterações de coloração são classicamente descritas em três fases sucessivas: palidez (fase isquémica), cianose (causada por estase venosa e

desoxigenação) e rubor (hiperémia reactiva/reperfução). Cerca de 60% dos doentes exibem esta alteração trifásica da cor, no entanto, 14 a 40% apresentam duas fases e 10 a 30% apenas uma. Consoante as artérias digitais ficam mais constrictas, ocorrem outras alterações importantes como paroníquia, perda de pêlos, fissuras e úlceras digitais; os doentes com úlceras digitais podem evoluir para necrose e, se esta condição não for reconhecida e tratada atempadamente, pode conduzir à gangrena e posterior amputação.³ Concomitantemente, os pacientes podem apresentar dor e/ou parestesias, que se tornam fonte de desconforto importante.⁴

Em cerca de 80% dos doentes com FR que são observados por um médico internista, a condição representa apenas uma resposta fisiológica exagerada ao frio.¹ Contudo, pode representar, também, uma manifestação clínica de doença subjacente ou ser o primeiro sinal de isquemia crítica, sendo fundamental a correcta orientação diagnóstica e terapêutica.

Para ser estabelecido o diagnóstico de FR, o doente deve ter história de hipersensibilidade ao frio com episódios momentâneos de palidez ou cianose das extremidades; por vezes os próprios doentes trazem consigo fotografias dos episódios que ajudam ao diagnóstico; estes episódios devem ser distinguidos

Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia/Espinho, EPE

Recebido para publicação a 01.11.12

Aceite para publicação a 07.02.13

da acrocianose, que é caracterizada por cianose contínua das mãos e pés, agravada pelo frio.¹

A prevalência estimada de FR na população geral flutua entre os 4 e os 20%, sendo mais frequente em mulheres jovens e em doentes com história familiar.⁵ Geralmente, manifesta-se em idade jovem, mas a sua prevalência mantém-se constante ao longo da vida.

Vários estudos demonstraram que o clima, profissão, factores hormonais, enxaqueca, tabagismo e consumo de álcool podem estar relacionados com FR; enquanto o consumo de óleos derivados de peixe melhoram o mesmo.⁶⁻¹¹

O FR pode ser primário, quando não está associado a outras doenças, ou secundário a várias patologias, sendo que em muitas situações é a sua primeira manifestação. Por esse motivo, em todos os doentes deve ser realizado rastreio de doença associada, permitindo um diagnóstico precoce e orientação clínica e terapêutica.¹²

FISIOPATOLOGIA DO FENÓMENO DE RAYNAUD

A patogénese do FR não é ainda totalmente compreendida, mas já são conhecidos uma série de mecanismos envolvidos nos eventos vasoespásticos.

O evento central no Raynaud consiste num desequilíbrio entre vasoconstrição e vasodilatação, com favorecimento da vasoconstrição, sabendo-se que, enquanto no Raynaud primário estão presentes apenas alterações funcionais, no secundário existem também alterações estruturais da parede vascular.¹³

Nos episódios de vasoespasmo induzidos pelo frio, quer no Raynaud primário, quer no secundário, verificou-se hiperreactividade dos receptores alfa 2-adrenérgicos e alteração na produção de neuropeptídeos (por exemplo, peptídeo relacionado com gene da calcitonina, CGRP).¹⁴ Para além disso, é também importante reconhecer que o endotélio participa activamente na regulação do tónus das células musculares lisas arteriais, e que as células endoteliais produzem uma série de substâncias vasoactivas como a endotelina, óxido nítrico e prostaciclina, existindo uma homeostase reguladora na libertação destas substâncias nos indivíduos normais.¹⁵

No FR, principalmente quando associado à esclerose sistémica (ES), a lesão e activação das células endoteliais provocam um desequilíbrio entre a produção de substâncias vasoconstrictoras e vasodilatadoras, com aumento na produção de endotelina-1 (potente vasoconstritor) e diminuição na produção

de óxido nítrico e prostaciclina (vasodilatadores).¹³ Também na ES, a proliferação e fibrose das pequenas artérias e arteríolas resultam em diminuição do lúmen dos vasos; essas alterações acarretam diminuição do fluxo sanguíneo e levam a um estado de isquemia crónica dos órgãos envolvidos originando alterações contrácteis e funcionais.^{16,17} Na microcirculação, a perda e dilatação capilar são as alterações mais marcantes, levado à distorção importante da arquitectura vascular capilar frequentemente observada na capilaroscopia. As alterações na microcirculação são também, frequentemente, associadas a trombose intravascular, que pode causar oclusão completa do lúmen dos vasos. Por fim, diversas anomalias intravasculares, como activação plaquetária, aumento da fibrinólise, activação leucocitária e redução da capacidade de deformação dos glóbulos rubros têm sido implicadas como factores coadjuvantes na patogénese do FR.⁴

RAYNAUD PRIMÁRIO E SECUNDÁRIO

Para efectuar a distinção entre Raynaud primário e secundário são utilizados, sobretudo, critérios clínicos; contudo, existem alguns exames complementares que devem ser usados de modo a permitir maior acuidade diagnóstica.

Os critérios actualmente usados para o diagnóstico do FR primário são:

- episódios simétricos;
- ausência de doença vascular periférica;
- ausência de gangrena, úlcera ou perda tecidual;
- capilaroscopia normal;
- anticorpos antinucleares (ANA) negativos e velocidade de sedimentação (VS) normal.¹⁸

A idade média de aparecimento do Raynaud primário é de 14 anos, e apenas 27% dos casos se iniciam depois dos 40 anos, sendo que habitualmente os sintomas são ligeiros.¹⁹ Apesar dos doentes com FR primário serem habitualmente saudáveis, algumas comorbidades podem agravar os episódios, nomeadamente, hipertensão arterial, aterosclerose, doença cardiovascular e diabetes mellitus.¹⁸

O FR secundário é sugerido pelos seguintes aspectos:

- idade de aparecimento > 30 anos;
- episódios intensos, dolorosos e assimétricos;
- associação a lesões cutâneas isquémicas;
- outros sintomas acompanhantes sugestivos de doença auto-imune (como por exemplo, artrite);

- presença de autoanticorpos específicos;
- evidência de doença microvascular na capilaroscopia.¹

As doenças mais frequentemente associadas ao fenómeno de Raynaud são as do foro auto-imune (está presente em mais de 90% dos doentes com ES e em 85% dos doentes com doença mista do tecido conjuntivo⁴ (DMTC) mas outras entidades nosológicas ou eventos podem também estar relacionados.

As causas mais frequentes de Raynaud secundário são:

- doenças auto-imunes: ES, lupus eritematoso sistémico, DMTC, síndrome de *overlap*, polimiosite, dermatomiosite, artrite reumatóide, síndrome de Sjögren, doença indiferenciada do tecido conjuntivo e vasculites
- doenças vasculares oclusivas: arteriosclerose, ateroembolia, tromboangeíte obliterante;
 - induzido por fármacos ou drogas: beta bloqueadores, bleomicina, cisplatina, ciclosporina, nicotina, vinblastina, anfetaminas, cocaína;
 - trauma vascular;
 - induzido por vibrações (por exemplo, martelos pneumáticos);
 - queimaduras pelo frio;
 - outras doenças: como policitemia, paraproteinemias, crioglobulinemia.

É também importante referir que, o hipotireoidismo pode predispor ao FR, e que o seu tratamento melhora o mesmo.¹⁸

A taxa de doentes inicialmente diagnosticados como Raynaud primário que, posteriormente, desenvolve doença secundária permanece ainda incerta. Uma meta-análise de 10 artigos, envolvendo cerca de 640 doentes diagnosticados com Raynaud, revelou que 81 (13%) desses doentes desenvolveu uma doença do foro auto-imune.²⁰ Nesses casos, o melhor preditor de transição foi um padrão anormal na capilaroscopia, sendo que a transição demorou em média cerca de 10,4 anos. Aproximadamente cerca de 1% dos doentes inicialmente diagnosticados como Raynaud primário transitam para secundário em cada ano.²¹

O FR pode estar presente vários anos antes do paciente desenvolver uma doença do foro auto-imune. A ES é a doença mais frequentemente envolvida e há, normalmente, um longo e significativo período entre o aparecimento do FR e a próxima manifestação clínica da doença. Geralmente precede a fibrose cutânea e visceral em anos ou até décadas. O FR

secundário a ES está associado a episódios vasoespásticos mais intensos e frequentes, muitos resultando em úlceras isquémicas e progressiva reabsorção das extremidades.²²

AVALIAÇÃO DOS DOENTES COM FENÓMENO DE RAYNAUD

Todos os pacientes com FR devem ser avaliados de forma a ser excluída uma causa secundária, com base na história clínica e exame físico minuciosos.

O internista deve ser capaz de determinar sinais e sintomas de doenças auto-imunes, como por exemplo, artralguas, mialgias, febre ou *rash* (exantema). É também fundamental determinar se houve exposição recente a drogas ou fármacos, especialmente agentes antineoplásicos, bem como excluir trauma repetido das mãos pelo uso de determinadas ferramentas.¹

Todos os doentes com FR devem ser submetidos a avaliação laboratorial (que inclui anticorpos anti-nucleares (ANA) e marcadores inflamatórios – VS e proteína C reactiva) e capilaroscopia periungueal.⁴

A pesquisa de ANA é, regra geral, negativa, sendo importante lembrar que 10% da população em geral apresenta positividade para este anticorpo. Por esse motivo, as características do título e o padrão morfológico dos ANA são aspectos importantes a serem avaliados. Na maioria dos doentes com FR primário os títulos são baixos (até 1:160),⁴ enquanto que a presença de autoanticorpos em títulos altos e com determinados padrões, leva à suspeita de um fenómeno secundário.²³ Mais especificamente, a presença de ANA anti centrómero ou anti topoisomerase (anti SCL70) prediz a possibilidade de estarmos perante uma ES.

A capilaroscopia periungueal consiste numa técnica de imagem, não invasiva e segura, utilizada para observação da microcirculação in vivo.²⁴ É um instrumento valioso na distinção de FR primário e secundário e permite estabelecer, através do reconhecimento dos diferentes padrões microvasculares, um diagnóstico precoce de ES. Trata-se de uma ferramenta dinâmica para explorar o sistema microvascular e é considerada útil na monitorização da progressão da microangiopatia, na avaliação da severidade da doença, e na predição do risco de evolução para doença mais agressiva, como ocorre na ES.²⁵

Quando o fenómeno de Raynaud é primário, a capilaroscopia apresenta um padrão semelhante ao normal, com presença de ansas capilares de tamanho,

forma e cor homogêneas dispostas transversalmente ao longo das cutículas⁴. Nos casos de FR secundário, os capilares podem ser largos, dilatados, distorcidos e edemaciados, com ansas irregulares, podendo existir microhemorragias e áreas avasculares.³

Todos estes elementos devem ser tidos em conta na avaliação dos doentes com FR. No caso de esta avaliação ser indicativa de fenómeno secundário o doente deverá ser referenciado para consulta apropriada.

TRATAMENTO

O objectivo do tratamento do FR é melhorar a qualidade de vida dos doentes e prevenir a isquemia.

Nos doentes com FR primário a primeira abordagem consiste no tratamento conservador e muitas vezes não farmacológico, mas alguns destes doentes podem necessitar de terapêutica medicamentosa. Os doentes com Raynaud secundário têm maior probabilidade de ter episódios severos e o tratamento é geralmente feito com base em agentes farmacológicos.

A) Tratamento não farmacológico: educação do doente e medidas gerais

Todos os doentes com FR devem ser ensinados a reconhecer os factores precipitantes do mesmo e a instituir medidas preventivas. Alguns estudos demonstraram uma redução de 10 a 40% na frequência e severidade dos episódios nos doentes que sabiam reconhecer estes factores. Várias medidas gerais são úteis, nomeadamente a evicção da exposição ao frio. É recomendado que o doente evite mudanças extremas de temperatura e que use estratégias para manter a temperatura corporal, sobretudo a das extremidades (uso fundamental de luvas).

A abstinência tabágica é também recomendada, bem como a evicção dos fármacos simpaticomiméticos (descongestionantes nasais, anfetaminas) e agonistas serotoninérgicos (como a ergotamina).

Todos os doentes com Raynaud devem evitar trauma repetido das extremidades, e aqueles com Raynaud induzido por ferramentas vibratórias devem evitar o uso das mesmas.

O papel dos estrogénios não está ainda claramente definido, mas parece existir um agravamento do Raynaud nas mulheres em pós-menopausa, sob terapia hormonal de substituição.²⁶

O stress emocional pode também, por si só, despoletar vasoespasmos digitais e a ansiedade pode exacerbar os ataques induzidos pelo frio.¹

Alguns produtos naturais têm também demonstrado

resultados favoráveis, nomeadamente a associação de ácido gama-linolénico (análogo da prostaciclina) à vitamina E - óleo de onagra.¹²

B) Tratamento farmacológico

Dentro das classes de fármacos disponíveis, os mais utilizados quer no FR primário, quer no secundário, são os bloqueadores dos canais de cálcio.²⁷

A primeira opção passa pela nifedipina de acção prolongada, matinal, em doses de 20-60 mg/dia. Devido à elevada incidência de efeitos laterais deve iniciar-se com doses baixas e aumentar gradualmente até encontrar a dose tolerada pelo doente com o mínimo de efeitos adversos. Se os bloqueadores dos canais de cálcio não forem tolerados, mesmo com o aumento gradual da dose, deve-se optar pelos inibidores da angiotensina II, em particular o losartan 25-50mg dia.¹²

Os antagonistas da serotonina também demonstraram algum efeito benéfico no FR, tendo em conta que a serotonina é uma substância vasoconstrictora. Em particular, a fluoxetina, que é geralmente bem tolerada, mostrou benefício sobre o número e a gravidade dos episódios.²⁸

Os análogos da prostaciclina (prostaglandinas), como o iloprost, têm sido utilizados com bons resultados nos casos de FR severo; tratam-se de vasodiladores potentes, usados no tratamento da hipertensão arterial pulmonar, com efeito antiproliferativo nas células musculares lisas e inibição da agregação plaquetária.²⁹

Por seu lado o bosentano (antagonista oral duplo dos receptores da endotelina), eficaz no tratamento da hipertensão pulmonar, tem também demonstrado bons resultados em doentes com vasculopatia importante, nomeadamente com úlceras digitais refractárias.^{30, 31}

Em algumas situações, o uso do sildenafil, enquanto agente vasodilatador, foi considerado benéfico, com estudos a demonstrar a melhoria dos sintomas de Raynaud e do fluxo sanguíneo.⁴

Apesar de não existir evidência concreta do benefício dos antiagregantes plaquetários, é recomendado o seu uso em baixas doses nos doentes com ES com úlceras recorrentes ou episódios de isquemia digital importante.⁴

A pentoxifilina demonstrou algum efeito benéfico no tratamento do FR, através do aumento do fluxo sanguíneo, no entanto são necessários mais estudos para se obterem mais conclusões.²⁷

Em relação às estatinas, alguns estudos demons-

traram uma associação benéfica, nomeadamente no uso da atorvastatina, que parece reduzir a severidade e frequência do Raynaud e reduzir a formação de úlceras digitais em doentes com ES.^{32,33}

C) Tratamento cirúrgico

A simpatectomia é usada desde há décadas para tratar os doentes com FR. O processo pode ser iniciado através de simpatectomia química temporária, e posteriormente avançar para a simpatectomia cirúrgica proximal ou distal.

Não está ainda claramente definido se os efeitos da simpatectomia persistem ou não ao longo do tempo. Existem alguns estudos que comprovam a sua eficácia no Raynaud primário, contudo, estes doentes raramente necessitam de abordagem cirúrgica agressiva. Os doentes com FR secundário com isquemia crítica ou úlceras digitais activas podem notar alguma melhoria imediata na circulação após o procedimento. No entanto, o grau e duração desta melhoria é bastante variável sendo, muitas vezes, pouco sustentada.²⁷

CONCLUSÃO

O FR é relativamente frequente na população geral, e poderá ser a primeira manifestação de doença sistémica grave, sendo por isso fundamental a sua diferenciação entre primário e secundário. Com os avanços mais recentes, têm surgido novas opções terapêuticas que permitem, além da melhoria da qualidade de vida dos doentes, a diminuição da progressão para as complicações mais sérias, como a ulceração, gangrena e amputação digital.

Bibliografia

- Wigley FM. Clinical practice. Raynaud's phenomenon. *N Engl J Med* 2002; 347: 1001-1008.
- Voulgari P, Alamanos Y, Papazisi D, Christou K, Papanikolaou C, Drosos A. Prevalence of Raynauds phenomenon in a healthy Greek population. *Ann Rheum Dis* 2002; 59: 206-210.
- Urbano F. Raynauds phenomenon. *Hospital physician* 2001; 27-30.
- Kayser C, Correa M, Andrade L. Fenomeno de Raynaud. *Rev Bras Reumatol* 2009; 49 (1): 48-63.
- Wigley FM, Flavahan NA. Raynaud's phenomenon. *Rheum Dis Clin North Am* 1996; 22: 765-781.
- Maricq HR, Carpentier PH, Weinrich MC et al. Geographic variation in the prevalence of Raynaud's phenomenon: Charleston, SC, USA, vs Tarentaise, Savoie, France. *J Rheumatol* 1993; 20:70-76.
- Harada N, Ueda A, Takegata S. Prevalence of Raynaud's phenomenon in Japanese males and females. *J Clin Epidemiol* 1991;44:649-655.
- Kaminski M, Bourguin M, Zins M, Touranchet A, Verger C. Risk factors of Raynaud's phenomenon among workers in poultry slaughterhouses and canning factories. *Int J Epidemiol* 1997;26:371-380.
- Bartelink ML, Wollersheim H, Van de Lisdonk E, Thien T. Raynaud's phenomenon: subjective influence of female sex hormones. *Int Angiol* 1992;11:309-315.
- Valter I, Maricq HR. Prevalence of Raynaud phenomenon in Tartu and Tartumaa, southern Estonia. *Scand J Rheumatol* 1997;26:117-124.
- Di Giacomo RA, Kremer JM, Shah DM. Fish oil supplementation in patients with Raynauds phenomenon: A double-blind controlled prospective study. *Am J Med* 1989;86:158.
- Silva I, Loureiro T, Almeida I, Mansilha A, Almeida R, Vasconcelos C. Fenomeno de Raynaud. *Angiologia e Cirurgia Vascul* 2011; 7: 13-20.
- Herrick AL. Pathogenesis of Raynauds phenomenon. *Rheumatology* 2005;44:587-596.
- Flavahan NA, Flavahan S, Mitra S, Chotani MA. The vasculopathy of Raynauds phenomenon and scleroderma. *Rheum Dis Clin North Am* 2003; 29:275-291.
- Schachna L, Wigley FM. Targeting mediators of vascular injury in scleroderma. *Curr Opin Rheumatol* 2002; 14:686-693.
- Campbell PM, LeRoy EC. Pathogenesis of systemic sclerosis: a vascular hypothesis. *Semin Arthritis Rheum* 1975; 4:351-368.
- Suderkötter C, Riemekasten G. Pathophysiology and clinical consequences of Raynauds phenomenon related to systemic sclerosis. *Rheumatology* 2006;45(S3): 33-35.
- Wigley FM. Clinical manifestations and diagnosis of the Raynaud phenomenon. *In UpToDate*, Jan 2012.
- Planchon B, Pistorius MA, Beurrier P, De Faucal P. Primary Raynaud's phenomenon: age of onset and pathogenesis in a prospective study of 424 patients. *Angiology* 1994; 45:677-686.
- Spencer-Green G. Outcomes in primary Raynaud phenomenon: a meta-analysis of the frequency, rates, and predictors of transition to secondary diseases. *Arch Intern Med* 1998; 158:595.
- Hirschl M, Hirschl K, Lenz M, et al. Transition from primary Raynaud's phenomenon to secondary Raynaud's phenomenon identified by diagnosis of an associated disease: results of ten years of prospective surveillance. *Arthritis Rheum* 2006; 54:1974.
- Jimenez SA, Derk CT. Following the molecular pathways toward an understanding of the pathogenesis of systemic sclerosis. *Ann Intern Med* 2004 140:37-50.
- Wollersheim H, Thien T, Hoet MH, Van Venrooy WJ. The diagnostic value of several immunological tests for anti-nuclear antibody in predicting the development of connective tissue disease in patients presenting with Raynaud's phenomenon. *Eur J Clin Invest* 1989; 19:535.
- Ingegnoli F, Boracchi P, Gualtierotti R et al. Prognostic model based on nailfold capillaroscopy for identifying Raynaud's phenomenon patients at high risk for the development of a scleroderma spectrum disorder. *Arthr & Rheumat* 2008; 58: 2174-2182.
- Cutolo M, Grassi W, Cerinic M. Raynaud's phenomenon and the role of capillaroscopy. *Arthr & Rheumat* 2003; 48: 3023-3030.
- Wigley FM. Nonpharmacologic therapy for the Raynaud phenomenon. *In UpToDate*, Jan 2012.
- Wigley FM. Pharmacological and surgical treatment of the Raynaud phenomenon. *In UpToDate*, Jan 2012.
- Coleiro B, Marshall S, Denton C. Treatment of the Raynaud's phenomenon with the selective serotonin reuptake inhibitor fluoxetine. *Rheumatology* 2001; 40: 1038-1043.
- Herrick AL. Diagnosis and management of scleroderma peripheral vascular disease. *Rheum Dis Clin North Am* 2008; 34:89-114.
- Rubin LJ, Badesch DB, Barst RJ, et al. Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2002; 346:896.
- Korn JH, Mayes M, Matucci Cerinic M, et al. Digital ulcers in systemic sclerosis: prevention by treatment with bosentan, an oral endothelin receptor antagonist. *Arthritis Rheum* 2004; 50:3985.
- Abou-Raya A, Abou-Raya S, Helmii M. Statins: potentially useful in therapy of systemic sclerosis-related Raynaud's phenomenon and digital ulcers. *J Rheumatol* 2008; 35:1801.
- Kuwana M, Okazaki Y, Kaburaki J. Long-term beneficial effects of statins on vascular manifestations in patients with systemic sclerosis. *Mod Rheumatol* 2009; 19:530.