

## Correção de Estenose Mitral Através de Valvoplastia por Técnica de Duplo Cateter-Balão

Carlos Vinetou Ayres, Luiz Francisco Cardoso, Max Grinberg, Miguel Antonio Neves Rati, Caio Cesar Jorge Medeiros, Flávio Tarasoutchi, Walkiria Samuel Avila, Eduardo Giusti Rossi, Giovanni Bellotti

São Paulo, SP

**Objetivo** - Avaliar a eficácia a longo prazo da valvoplastia mitral por cateter pela técnica do duplo balão (VMC2B).

**Métodos** - Sessenta e oito pacientes (76% do sexo feminino), com média etária de 32 (15-69) anos, foram submetidos, consecutivamente, a VMC2B e realizaram avaliação clínico-ecodopplercardiográfica no 12º mês de acompanhamento (PO12M). Os critérios de seleção foram: sintomas de hipertensão veno-capilar pulmonar, ausência de história de embolismo nos últimos três meses, ausência de outra cardiopatia de indicação cirúrgica, escore ecocardiográfico adequado, ausência de trombos intracavitários e insuficiência mitral (IM) no máximo discreta. Foram divididos em dois grupos: grupo A - composto por 7 (11%) pacientes que apresentaram eventos cardíacos neste período e grupo B - composto por 61 pacientes que completaram o período de estudo sem eventos cardíacos. Não havia diferença significativa entre os grupos em relação aos dados demográficos, classe funcional (CF) e ao escore ecocardiográfico.

**Resultados** - No grupo A, 3 pacientes apresentaram IM grave, em um caso houve insucesso e outro apresentou reestenose. Houve 2 óbitos não relacionados ao procedimento. No grupo B, os resultados hemodinâmicos comparativos pré e imediatamente após (POI) VMC2B mostraram melhora significativa, exceto em relação ao índice cardíaco. Houve aumento do grau de IM em 17 (28%) pacientes, tornando-se moderado em dois. A variação da área valvar mitral (AVM) entre o PRÉ x PÓS x PO12M mostrou, comparando-se AVM no POI e PO12M, redução significativa. Dois (3%) pacientes com redução >50% do ganho inicial, 33 (54%) entre 10 e 50% e 26 (42%) aquém de 10% não tiveram comprometimento da CF permanecendo em CF I/II.

**Conclusão** - A VMC2B é método atrativo para tratamento de estenose mitral em pacientes sintomáticos selecionados, com baixo índice de complicações, melhora sintomática imediata que manteve-se a longo prazo apesar de redução da AVM.

**Palavras-chave:** valvoplastia mitral por cateter-balão, estenose mitral, doença reumática

## Mitral Stenosis Correction Through Double Balloon Percutaneous Mitral Valvuloplasty Technique

**Purpose** - To evaluate long-term efficacy of double balloon percutaneous mitral valvuloplasty technique (PMV2B).

**Methods** - Sixty-eight patients (76% female), mean-age 32 (15-69) years who had been submitted to PMV2B, that completed clinical and echodopplercardiographic one year follow-up (PO12M). Admission criteria were: exertional dyspnoea, no thromboembolism antecedent up to three months before the procedure, absence of other cardiac disease requiring correction, an admissible echodopplercardiographic score, absence of intracavitary thrombus and mitral regurgitation absent or minor.

**Results** - The patients were divided in two groups: group A of 7 (11%) patients that have a cardiac event in this period, and group B of 61 patients that completed the follow-up without a cardiac event. In group A three patients have had a severe mitral regurgitation, one case was unsuccessful and other one had a re-stenosis. There were two deaths, not related to the intervention. In group B, haemodynamic results before and immediately after PMV2B (POI) showed a significant improvement, except in relation to cardiac index. There was an increase in the grade of mitral regurgitation in 17 (28%) patients and in two cases this regurgitation became moderate. The mitral valvar area (MVA) variation between PRE x POI x PO12M presented, comparing MVA between POI and PO12M, a significant reduction. Two (3%) patients with a reduction greater than 50% of the initial increase, 33 (54%) between 10 and 50% and 26 (42%) less than 10% remained in functional class I/II.

**Conclusion** - PMV2B is an attractive treatment to select symptomatic mitral stenosis patients, with a low incidence of complications, symptomatic effective improvement that was maintained in one year follow-up, although there was a reduction in MVA.

**Key-words:** Percutaneous mitral balloon valvuloplasty, mitral stenosis, rheumatic disease

Arq Bras Cardiol, volume 64 (nº 1), 27-31, 1995

comissurotomia cirúrgica<sup>4,6-8</sup>. O uso de 2 balões de baixo perfil (2B) proporciona expressivo aumento imediato da área valvar, mais em acordo com o diâmetro do anel valvar em cada caso<sup>8,9</sup> e, assim, restringe a possibilidade de dilatação excessiva. Com o objetivo de analisar sua eficácia a longo prazo, comparamos os resultados imediatos e após um ano de acompanhamento.

## Métodos

De agosto/87 a dezembro/90, 83 pacientes foram submetidos, consecutivamente, a VMC2B. Destes, 15 (18%) abandonaram o seguimento. Dos restantes 68 (82%), 62 (76%) eram mulheres, sendo a idade média de 32 (15-69) anos. Na avaliação antes da VMC2B, 12 (17%) pacientes estavam em classe funcional (CF) II, 48 (70%) CF III e 8 (11%) CF IV. Cinquenta e nove (87%) casos estavam em ritmo sinusal e os restantes 13% em ritmo de fibrilação atrial.

Todos foram avaliados através de estudo Doppler-ecocardiográfico (ECO) antes do procedimento, levando-se em consideração o gradiente pressórico médio entre o átrio e o ventrículo esquerdo (G) em mmHg, área valvar mitral (AVM) em cm<sup>2</sup>, medida do *pressure half time* e o escore ecocardiográfico, descrito por Wilkins e col<sup>10</sup>.

Os critérios clínicos e ecocardiográficos de admissão foram sintomas de hipertensão venocapilar pulmonar, ausência de história de embolismo nos últimos três meses, ausência de outra cardiopatia de indicação cirúrgica, escore ecocardiográfico adequado<sup>10,11</sup>, ausência de trombos intracavitários e insuficiência mitral (IM), no máximo discreta.

O procedimento para a VMC2B foi realizado conforme técnica previamente descrita<sup>12</sup>, através de punção transeptal. Antes e imediatamente após a VMC2B foram realizadas medidas de pressão em câmaras cardíacas direitas e esquerdas, débito cardíaco por termodiluição através do cateter de Swan-Ganz e determinação da AVM, utilizando-se o gradiente médio entre o átrio e ventrículo esquerdos, simultaneamente, e aplicando-se a fórmula de Gorlin e Gorlin<sup>13</sup>. Após a punção transeptal foi administrado heparina na dose de 100UI/kg de peso em *bolus*. Os critérios para a interrupção da VMC2B foram aumento do grau de IM à ausculta cardíaca, diminuição significativa do G, aumento significativo da AVM ao ECO ou aparecimento de complicações.

A ventriculografia esquerda em oblíqua anterior direita foi utilizada para análise do grau de IM, sendo esta classificada em ausente, leve, moderada e importante<sup>14</sup>.

Avaliação clínico-ECO foi repetida antes da alta hospitalar (POI) e aos 12 meses de seguimento (PO12M).

O procedimento foi considerado como sucesso quando conseguido AVM  $\geq 1,5\text{cm}^2$ , ou aumento  $>50\%$ , comparado com a AVM inicial, determinada pelo ECO. Reestenose mitral foi admitida quando a AVM diminuiu

50% em relação à área inicialmente obtida em POI.

Na análise estatística, os dados foram expressos como médias e desvio-padrão. A análise comparativa foi realizada utilizando o test "t" de Student, aplicado aos valores pareados. Valor de  $p < 0,05$  foi considerado significativo.

## Resultados

A evolução PO12M permitiu caracterizar dois grupos de pacientes (tab. I). **Grupo A** – 7 (11%) pacientes que necessitaram, ou de cirurgia (devido a IM severa e a insucesso) ou de nova VMCB (devido a reestenose mitral), ou que faleceram durante o período de seguimento. **Grupo B** – 61 (89%) pacientes que completaram o período de estudo sem nenhum evento cardíaco.

No grupo A, três pacientes necessitaram de tratamento no prazo de até 8 semanas pós-VMC2B, devido ao aparecimento de IM importante. Dois deles receberam implante de prótese biológica e um submeteu-se à plástica da valva mitral. Um único caso, considerado como insucesso, submeteu-se à comissurotomia mitral cirúrgica. Ocorreram dois óbitos não relacionados diretamente à VMCB: um atribuído à insuficiência de múltiplos órgãos e outro a tromboembolismo pulmonar. A necrópsia mostrou efetiva abertura valvar nos dois casos. Um paciente apresentou reestenose mitral com sintomas rapidamente progressivos de hipertensão venocapilar e foi submetido a nova VMC2B com sucesso. O grupo A não apresentou diferença significativa com relação a escore ecocardiográfico, CF e dados demográficos.

Tabela I - Distribuição por grupos	
	N
<b>Grupo A</b>	7 (11%)
Tratamento cirúrgico	
Insuficiência mitral	3
Insucesso	1
Nova VMCB por	
Reestenose	1
Óbito	
Insuficiência de múltiplos órgãos	1
Tromboembolismo pulmonar	1
<b>Grupo B</b>	61 (89%)
VMCB- valvoplastia mitral por cateter-balão.	

	Pré	Pós	p
Gradiente mitral médio (mmHg)	18±7	5±3	<0,001
Pressão média de átrio esquerdo (mmHg)	23±8	8±5	<0,001
Índice cardíaco (l/min/m <sup>2</sup> )	2,6±0,6	2,8±0,7	NS
Pressão média de artéria pulmonar (mmHg)	34±15	21±10	<0,001
Área valvar mitral (cm <sup>2</sup> )	0,78±0,26	1,71±0,43	<0,001

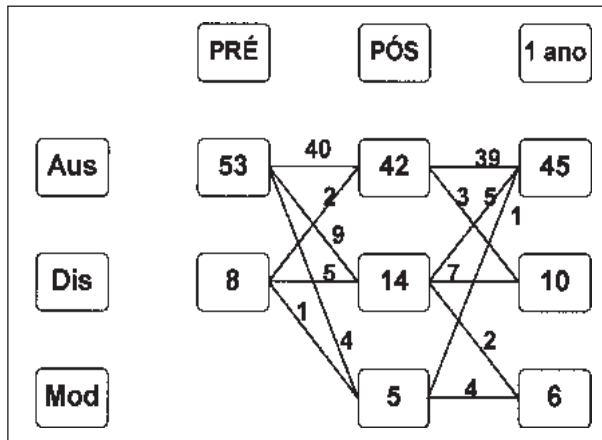


Fig. 1 - Insuficiência mitral avaliada pelo ECO no pré, pós e após seguimento de 1 ano da valvoplastia mitral por duplo cateter balão.

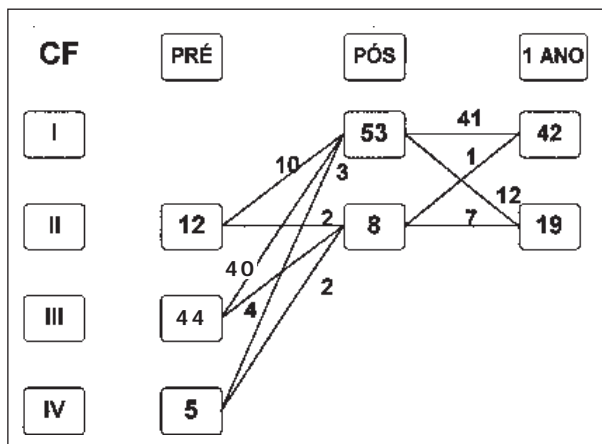


Fig. 2 - Evolução da classe funcional (CF) pré, pós e 1 ano de valvoplastia mitral por duplo cateter-balão (grupo B= 61).

ficos quando comparado ao grupo B.

Os resultados hemodinâmicos pré e imediatamente pós-VMC2B, do grupo B estão demonstrados na tabela II. Houve significativa melhora dos parâmetros hemodinâmicos para todos os índices ( $p < 0,001$ ). A AVM pós-VMC2B não pôde ser determinada em 13 pacientes devido o gradiente transvalvar mitral médio ter se tornado zero. O aumento no índice cardíaco de  $2,6 \pm 0,6$  para  $2,8 \pm 0,7$  l/min/m<sup>2</sup> não foi estatisticamente significativo. Houve aumento do grau de IM em 17 (28%) pacientes (tab. III), tornando-se moderado em 2 casos.

A variação da AVM e G ao ECO durante o período de seguimento estão expostos na tabela IV e mostram a melhora significativa, obtida imediatamente após o procedimento. Entretanto, houve também declínio significativo destes parâmetros no PO12M. A avaliação do grau de IM após o procedimento (ECO) está demonstrado na figura 1. Em 14 (22%) casos houve aumento do grau de IM imediatamente após VMC2B. Na reavaliação, 1 ano após VMC2B, 6 destes pacientes tiveram redução do grau de regurgitação mitral, entretanto,

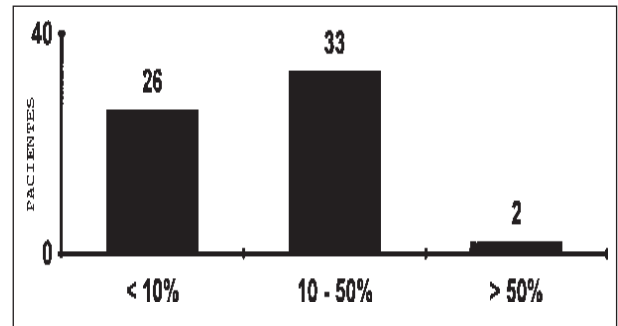


Fig. 3 - Variação percentual da perda do incremento obtido com a valvoplastia mitral por duplo cateter balão.

Tabela III - Grau de insuficiência mitral pós-VMCB ao estudo hemodinâmico. (grupo B - N= 61).

Discreta	59
Moderada	2

Tabela IV - Área valvar e gradiente transvalvar mitral ao ECO no pré x pós e após 12 meses de valvoplastia mitral por cateter-balão (VMCB)

	Pré	Pós	1 ano	p'
Área valvar mitral (cm <sup>2</sup> )	0,94±0,23	2,01±0,44	1,74±0,43	<0,001
Gradiente (mmHg)	12±5	6±3	8±5	<0,001

\*Valor determinado para pré x pós e para pós x após 1 ano da VMCB

em 5 casos houve progressão sendo que em 2 para moderada.

A evolução da CF demonstrado na figura 2 reflete uma melhora expressiva logo após a VMC2B e que se manteve até os 12 meses. Houve, portanto, benefício duradouro em relação à CF. Um paciente apresentou acidente vascular transitório logo após o procedimento. Não foram observados outros eventos cardíacos durante o acompanhamento.

Análise comparativa da AVM no pré e POI mostrou heterogeneidade nos achados. Cinco pacientes preencheram critérios de sucesso com aumento percentual superior a 50% (50-94%) na AVM. Entretanto, suas medidas foram inferiores a 1,5cm<sup>2</sup>. No entanto, obtiveram regressão dos sintomas de hipertensão venocapilar pulmonar, permanecendo em CF I/II.

Comparando-se a AVM no POI e PO12M, observamos redução significativa, permanecendo em média uma abertura valvar de  $1,74 \pm 0,43$ cm<sup>2</sup>. Conforme observamos na figura 3, 2 (3%) pacientes apresentaram AVM com redução >50% do ganho inicial (1,76 para 0,81cm<sup>2</sup> e 2,5 para 1,18cm<sup>2</sup>, respectivamente), porém sem comprometimento da capacidade funcional, permanecendo em CF I/II. Vinte e seis (42%) pacientes apresentaram redução aquém de 10% e 33 (54%) entre 10 a 50%. Destes pacientes, 18 (54%) apresentavam AVM <1,5cm<sup>2</sup>, 8 deles permanecendo em CF I e 10 em CF II.

## Discussão

A VMCB tem se mostrado efetiva para o tratamento não-cirúrgico da estenose mitral sintomática<sup>4,9,15</sup>, com uma taxa de sucesso e complicações comparável àquelas observadas com a comissurotomia cirúrgica<sup>4-8</sup>. Os resultados revelam melhora clínica e hemodinâmica após a VMC2B, mesmo naqueles pacientes que obtiveram uma pequena abertura valvar<sup>3,8</sup>. A técnica de duplo-balão, utilizando balões de baixo perfil<sup>8,9</sup>, permite melhor adequar a escolha em relação ao tamanho do anel valvar, diminuindo o risco de dilatação excessiva<sup>8,9</sup>. Alguns autores sugerem que VMC2B poderia alcançar área efetiva maior comparado a outras técnicas<sup>15,18,19</sup>. Essa linha de pensamento não é unânime<sup>8,20,21</sup>.

A separação das fusões comissurais é o mecanismo de incremento na área valvar<sup>18,22,23</sup>. Nosso trabalho confirmou a eficácia da VMC2B em obter significativa abertura valvar, comprovada pelo fato de que a AVM foi em média 1,73cm<sup>2</sup> nestes pacientes. Tais resultados são comparáveis àqueles obtidos com a comissurotomia cirúrgica<sup>6,7</sup>, de acordo com outros trabalhos<sup>5,15,16</sup>. Em média a taxa de insucesso na VMCB admitida na literatura varia de 2 a 11%<sup>8,27</sup>. Está relacionada principalmente à morfologia valvar<sup>10,11,25</sup> e a experiência do hemodinamicista<sup>5,8</sup>. Tivemos 1 (1,2%) caso considerado como insucesso. Análise mais detalhada deste caso mostrou que o escore era 6, e a AVM pré-VMC2B de 1cm<sup>2</sup>, sem diferença com relação aos outros doentes. Este paciente necessitou comissurotomia cirúrgica, pois permaneceu em CF III.

Palácios e col<sup>3</sup> observaram redução significativa da AVM no seguimento de 12 meses naqueles pacientes que tinham escore ecocardiográfico >8. O mesmo comportamento não foi observado naqueles pacientes onde o escore foi <8. Este achado também foi observado por outros autores<sup>20,24</sup>. Entretanto, Cardoso e col<sup>2</sup> e Vanhanian e col<sup>5</sup> demonstraram diminuição da AVM avaliada ao ECO, no seguimento de 1 ano, independente do escore. Em nosso material houve diminuição significativa da AVM ao seguimento de 1 ano. Dois pacientes tiveram redução >50% no seu incremento inicial, porém permaneceram em CF I/II, demonstrando o benefício a longo prazo de pequenos acréscimos nesta abertura valvar, retardando um tratamento cirúrgico precoce. Dezoito pacientes tinham AVM inferior a 1,5cm<sup>2</sup> porém também permaneciam em CF I/II e livres de eventos cardíacos durante o seguimento.

Comprometimento fibrótico e cálcico da valva mitral e aparelho subvalvar, bem como a AVM obtida imediatamente após o procedimento são fatores que parecem estar mais freqüentemente relacionados ao risco de reestenose<sup>22,25,26</sup>. Apenas um dos 3 pacientes que apresentaram reestenose necessitou de reintervenção precocemente, devido a piora da CF.

Fatores preditivos de IM não foram detectados ainda<sup>8,15</sup>. Entretanto, aumento da IM associada à VMC2B pode ocorrer em aproximadamente 50% dos casos<sup>8,27</sup>, sendo na sua imensa maioria de grau discreto. IM considerada de grau importante pode ocorrer de 3 a 12%<sup>5,15,22</sup>. Quatorze (22%) dos nossos doentes tiveram aumento no grau da IM imediatamente após o procedimento (ao ECO). O uso do duplo-balão não proporcionou diferença significativa neste particular quando comparamos com outros resultados<sup>5,15,22</sup>. Em 3 pacientes (4%) ela foi importante necessitando de tratamento cirúrgico no período de até 8 semanas após a VMC2B devido à piora da CF nestes casos. Em um dos casos, apenas plástica da valva mitral foi suficiente para correção da lesão. Portanto, a IM severa pós-VMC2B não impediu tratamento conservador da valva mitral. Nos outros 2 casos houve necessidade de implante de bioprótese, o que denota uma grande preocupação em relação a este tipo de complicação, visto que estes pacientes, caso tivessem sido submetidos a cirurgia previamente, provavelmente, esta teria sido conservadora.

Houve uma incidência muito baixa de complicações relacionadas ao procedimento, e nenhum óbito, revelando que VMC2B pode ser considerado procedimento seguro com baixo morbidade e mortalidade. Os dois óbitos que ocorreram não foram relacionados ao procedimento e sim às graves condições clínicas decorrentes de doenças associadas a EM.

A aplicação clínica da VMC2B deve ser verificada pelas complicações agudas que dela advêm e através dos dados de seguimento destes pacientes. Nossos resultados são encorajadores, demonstrando baixa taxa de complicações agudas e com melhora sintomática imediata que se manteve a longo prazo, mesmo quando houve redução significativa da AVM. Estes fatos fazem deste método uma atrativa opção de tratamento não-invasivo em pacientes com estenose mitral sintomática, retardando o tratamento cirúrgico e evitando complicações relacionadas ao implante precoce de prótese biológica.

## Referências

1. Inoue K, Owaki T, Nakamura T, Kitamura F - Clinical application of transvenous mitral commissurotomy by a new balloon catheter. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1984; 87: 394-402.
2. Cardoso LF, Ratti MAN, Grinberg M et al - Valvoplastia mitral por cateter balão, resultados imediatos e seguimento de 1 ano. *Arq Bras Cardiol* 1992; 58: 445-51.
3. Palácios IF, Block PC, Wilkins GT, Weyman AE - Follow-up of patients undergoing percutaneous mitral balloon valvotomy. Analysis of factors determining reestenosis. *Circulation* 1989; 79: 573-9.
4. Al Zaibag M, Ribeiro PA, Al Kasab S, Al Fagih MR - Percutaneous double-balloon mitral valvotomy for rheumatic mitral valve stenosis. *Lancet* 1986; 1: 757-61.
5. Vanhanian A, Michel PL, Cormier B et al - Results of percutaneous mitral commissurotomy in 200 patients. *Am J Cardiol* 1989; 63: 847-52.
6. Smith WM, Neutze JM, Baratt-Boyes BG, Lowe JB - Open mitral valvotomy effect of preoperative factors on results. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1981; 82: 738-51.
7. John S, Bashi VV, Jaraj PP et al - Closed mitral valvotomy: early results and

- long term follow-up of 3724 consecutive patients. *Circulation* 1983; 68: 891-6.
8. Bueno RRL, Andrade PMP, Nercolini D, Silva PSB - Valvoplastia mitral percutânea com balão - Análise crítica de questões técnicas e controversas. *Rev Bras Cardiol Invasiva* 1993; 1: 14-22.
  9. Mckay C, Kawanishi DT, Rahimtoola SH - Catheter balloon valvuloplasty of the mitral valve in adults using a double-balloon technique. *JAMA* 1987; 257: 1753-61.
  10. Wilkins GT, Weyman AE, Abaskal VM, Block PC, Palácios IF - Percutaneous balloon dilatation of the mitral valve: An analysis of echocardiographic variables related to outcome and the mechanism of dilation. *Br Heart J* 1988; 60: 299-308.
  11. Block PC - Who is suitable for percutaneous balloon mitral valvotomy? *Int J Cardiol* 1988; 20: 9-14.
  12. Brockenbrough EC, Braunwald E - A new technique for left ventricular and transseptal left heart catheterization. *Am J Cardiol* 1960; 6: 1062-4.
  13. Gorlin R, Gorlin SG - Hydraulic formula calculation of the area of stenotic mitral valve, other cardiac valves and central circulatory shunts. *Am Heart J* 1951; 41: 1.
  14. Sellers RD, Levy MJ, Amplatz K, Lillehei CW - Left retrograde cardioangiography in acquired cardiac disease. Technique, indications and interpretation in 700 cases. *Am J Cardiol* 1964; 14: 437-47.
  15. Palácios IF, Block PC, Brandi S et al - Percutaneous balloon valvotomy for patients with severe mitral stenosis. *Circulation* 1987; 75: 778-84.
  16. Ruiz CE, Allen JW, Lau FY - Percutaneous double balloon valvotomy for severe rheumatic mitral stenosis. *Am J Cardiol* 1990; 65: 473-7.
  17. Bueno R, Andrade P, Nercolini D - Percutaneous balloon valvuloplasty vs open mitral valve commissurotomy. Results of a randomized clinical trial. *J Am Coll Cardiol* 1993; 21: 429A.
  18. Ribeiro AP, Al Zaibag M, Rajendran V et al - Mechanism of mitral valve area increase by in vitro single and double balloon mitral valvotomy. *Am J Cardiol* 1988; 62: 264-9.
  19. Rihal CS, Nishimura RA, Reeder GS, Holmes DR - Percutaneous balloon mitral valvuloplasty: a comparison of double balloon and single (Inoue) balloon technique. *J Am Coll Cardiol* 1992; 19 SA: 363A.
  20. Chen CR, Huang ZA, Lo ZX, Chen TO - Comparison of single rubber-nylon balloon and double polyethylene balloon valvuloplasty in 94 patients with rheumatic mitral stenosis. *Am Heart J* 1990; 119: 102-11.
  21. Bassand JP, Schiele F, Bernard Y - The double-balloon and Inoue techniques in percutaneous mitral valvotomy: comparative results in a serie of 232 cases. *J Am Coll Cardiol* 1991; 18: 982-9.
  22. Reid CL, Chandraratna AN, Kawanishi DT, Kotlewski A, Rahimtoola SH - Influence of mitral valve morphology on double-balloon catheter valvuloplasty in patients with mitral stenosis. Analysis of factors predicting immediate and 3-month results. *Circulation* 1989; 80: 515-24.
  23. Atkin D, Roy P, Morgan JJ, Feneley MP - Percutaneous balloon mitral valvotomy with the Inoue single catheter: Commissural morphology as a determinant of outcome. *J Am Coll Cardiol* 1993; 21: 390-7.
  24. Al Zaibag M, Ribeiro PA, Kasab AS et al - One-year follow-up after percutaneous double balloon mitral valvotomy. *Am J Cardiol* 1989; 63: 126-7.
  25. Cohen DJ, Kuntz RE, Gordon SPF et al - Predictors of long-term outcome after percutaneous balloon mitral valvuloplasty. *N Engl J Med* 1992; 327: 1329-35.
  26. Medeiros CCJ, Moraes AV, Cardoso LF et al - São os componentes do aparelho valvar mitral de mesmo valor preditivo na valvoplastia mitral por cateter balão? *Estudo ecodopplercardiográfico*. *Arq Bras Cardiol* 1991; 57: 17-20.
  27. Nishimura RA, Holmes DR, Reeder GS - Percutaneous balloon valvuloplasty. *Mayo Clinic Proc* 1990; 65: 198-220.
  28. Block PC, Palácios IF, Block EH, Tuzcu EM, Griffin B - Late (two-year) follow-up after percutaneous balloon mitral valvotomy. *Am J Cardiol* 1992; 69: 537-41.
-