

Caso 5/2017 - Mulher de 28 Anos de Idade com *Cor Pulmonale* Devido a Hipertensão Pulmonar Secundária a Tromboembolismo Pulmonar Crônico

Case 5/2017 – A 28-Year-Old Woman with Cor Pulmonale Due to Pulmonary Hypertension Secondary to Chronic Pulmonary Thromboembolism

Jussara de Almeida Bruno, Rafael Amorim Belo Nunes, Paulo Sampaio Gutierrez, Vera Demarchi Aiello
Instituto do Coração (InCor) HC-FMUSP, São Paulo, SP – Brasil

Paciente do sexo feminino de 28 anos de idade apresentou-se com dispneia aos mínimos esforços e tosse seca.

Era assintomática até há um ano, quando apresentou episódio de dor retroesternal seguida de síncope e necessitou de internação em unidade de tratamento intensivo. O diagnóstico foi de tromboembolismo pulmonar (TEP).

A cintilografia (21 mai 2008) inalatória com ácido dietilenotriaminopentacético marcado com Tc (^{99m}Tc -DTPA) revelou hipoventilação acentuada de pulmão esquerdo e retenção do material em região peri-hilar direita, essa última sugestiva de processo parenquimatoso. A perfusão com macroagregado de albumina humana marcado com ^{99m}Tc (MAA ^{99m}Tc) revelou ausência de perfusão em pulmão esquerdo e defeitos perfusionais em base de pulmão direito.

A tomografia (na fase aguda) com uso de contraste foi sugestiva de trombose de artéria pulmonar esquerda.

A paciente foi encaminhada para tratamento no InCor.

Em sua 1ª consulta (8 jul 2008) queixava-se de dispneia aos esforços menores que os habituais e tosse seca. Negou tabagismo e fazia uso de anticoncepcional oral até a época do TEP. A história obstétrica revelou ter tido uma gestação com parto normal e negou abortos.

O exame físico revelou frequência cardíaca (FC) de 80 bpm e pressão arterial (PA) de 120/80 mmHg. A ausculta pulmonar revelou diminuição do murmúrio vesicular em hemitórax esquerdo. A ausculta cardíaca foi normal, e o abdome não mostrou anormalidade. Havia edema (+/4+) em membro inferior esquerdo. Os pulsos eram palpáveis e simétricos.

Palavras-chave

Doença Cardiopulmonar; Hipertensão Pulmonar; Embolia Pulmonar/complicações; Fatores de Risco; Insuficiência Respiratória.

Editor da Seção: Alfredo José Mansur (ajmansur@incor.usp.br)

Editores Associados: Desidério Favarato (dclfavarato@incor.usp.br)

Vera Demarchi Aiello (anpvera@incor.usp.br)

Correspondência: Vera Demarchi Aiello •

Avenida Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 44, subsolo, bloco I, Cerqueira César.
CEP 05403-000, São Paulo, SP – Brasil
E-mail: demarchi@cardiol.br, vera.aiello@incor.usp.br

DOI: 10.5935/abc.20170148

A saturação periférica de oxigênio (SpO_2) foi 90%. Fazia uso de varfarina e o INR era 2,4.

Os exames laboratoriais (17 jul 2008) revelaram: glicemia, 70 mg/dL; creatinina, 0,81 mg/dL; potássio, 5,4 mEq/L; sódio, 141 mEq/L; hemoglobina, 17 g/dL; hematócrito, 53%; VCM, 91 fL; leucócitos, 12.900/mm³ (65% neutrófilos, 1% eosinófilos, 29% linfócitos e 5% monócitos); plaquetas, 341.000/mm³; TP (INR), 2,4; TTPA (rel), 1,17; urina I normal; homocisteína, 7,5 $\mu\text{mol/L}$. A pesquisa de anticoagulante lúpico foi negativa; protrombina mutante ausente. A pesquisa de anticorpos anticardiolipina foi negativa, bem como a pesquisa de fatores antinucleares (FAN HEP2; Anti-SM) e ANCA.

O ecocardiograma (16 set 2008) revelou os seguintes diâmetros: aorta, 29 mm; átrio esquerdo, 30 mm; ventrículo direito, 34 mm; ventrículo esquerdo (D/S), 39/23 mm; espessura de septo e parede posterior, 8 mm. A fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) era 73%. Havia alteração do relaxamento do ventrículo esquerdo e movimentação atípica do septo ventricular. O ventrículo direito apresentava hipocinesia acentuada. As valvas eram normais. A pressão sistólica da artéria pulmonar foi estimada em 50 mmHg.

A angiotomografia de artérias pulmonares (24 set 2008) revelou TEP Crônico com oclusão do ramo esquerdo da artéria pulmonar.

A angiografia pulmonar seletiva (17 dez 2008) revelou oclusão da artéria pulmonar esquerda em sua origem. A artéria pulmonar direita era dilatada e pérvia, havia parada do contraste no ramo basal anterior do lobo inferior e ramos do lobo médio.

A espirometria revelou volume expiratório forçado 1ºs (VEF₁) de 71% do predito e capacidade vital forçada (CVF) de 68% da predita, sendo o distúrbio ventilatório classificado como leve.

Foram prescritos 40 mg de furosemida e mantida a varfarina. Foi aventada a possibilidade de tratamento cirúrgico do tromboembolismo crônico por endarterectomia pulmonar.

Houve progressão da dispneia até ser desencadeada por mínimos esforços, agora acompanhada de dor precordial, e perda de peso, 6 kg em 1 ano. A paciente foi então internada.

Ao exame físico (24 mar 2009) estava taquipneica (frequência respiratória de 28 ipm), cianótica e hidratada. A FC era de 100 bpm e a pressão arterial de 110/80 mmHg. Seu peso era 69,7 kg e a altura, 1,59 m. A ausculta pulmonar revelou murmúrio vesicular diminuído em bases, pior à direita. A ausculta cardíaca revelou hiperfoneses do componente pulmonar da segunda bulha, não tendo sido auscultadas bulhas acessórias ou sopros. O abdome foi difícil de examinar devido

Correlação Anatomoclínica

à dispnéia da paciente. Havia edema duro de membro inferior esquerdo. Os pulsos eram normais e simétricos. A SpO₂ era 84%, mesmo com uso de cateter de O₂ (5 L/min).

Resultados de exames de laboratório (25 março 2009): hemoglobina, 16,5 g/dL; hematócrito, 50%; VCM, 100 fL; leucócitos, 5000/mm³ (5% bastões, 47% segmentados, 1% eosinófilos, 42% linfócitos e 5% monócitos); plaquetas, 229.000/mm³; VHS, 1 mm; glicose, 68 mg/dL; ureia, 26,1 mg/dL; creatinina, 0,94 mg/dL; sódio, 142 mEq/L; potássio, 4,7 mEq/L; AST, 21 U/L; ALT, 40 U/L; cálcio, 4,4 mEq/L; fósforo, 4,5 mg/dL; magnésio, 1,5 mEq/L; DHL, 238 u/L; PCR, 2,4 mg/L; BNP, 463 pg/mL; INR, 2,6; TTPA (rel), 1,22.

O ECG (29 mar 2009) revelou ritmo sinusal, FC de 100 bpm, PR = 160 ms, dQRS = 80 ms, sobrecarga atrial direita (P = 4 mV; SÂP = +60°) e sobrecarga ventricular direita (SÂQRS = +120° para frente, qR em V1).

O ecocardiograma (26 e 30 mar 2009) mostrou os seguintes diâmetros: aorta, 29 mm; átrio esquerdo, 32; ventrículo direito, 40/45 mm; ventrículo esquerdo, 40/26 mm. A espessura de septo ventricular e parede posterior foi 9 mm e a FEVE, 65%. O ventrículo esquerdo tinha sístole normal, enchimento com padrão de disfunção de relaxamento. O ventrículo direito era hipertrófico com hipocinesia acentuada. As valvas não mostravam alterações. A pressão sistólica pulmonar foi estimada em 64 mmHg.

Houve piora do padrão da dispnéia e da hipoxemia, necessitando a paciente de intubação orotraqueal. Iniciou-se o uso de óxido nítrico, milrinona e cefepima (30 mar 2009).

Os exames de laboratório (30 mar 2009) revelaram: ureia, 39 mg/dL; creatinina, 0,92 mg/dL; glicose, 87 mg/dL; potássio, 4,2 mEq/L; sódio, 140 mEq/L; BNP, 510 pg/mL; INR, 1,8; TTPA (rel), 1,27; lactato arterial, 267 mg/dL. A gasimetria arterial revelou: pH, 7,41; pCO₂, 23,5 mmHg; pO₂, 48,7 mmHg; SatO₂, 82%; HCO₃, 17,2 mEq/L; e excesso de base (-) 3,2 mEq/L.

Cerca de duas horas após a intubação, apresentou parada cardíaca em atividade elétrica sem pulso, sendo inicialmente revertida, mas recorreu poucos minutos depois e a paciente foi a óbito (31 mar 2009, 2h45min).

Aspectos clínicos

O caso acima descreve mulher de 28 anos sem antecedentes mórbidos, que apresentou TEP agudo e evoluiu com limitação funcional importante e sinais sugestivos de TEP crônico durante o seguimento até o óbito.

O tromboembolismo venoso (TEV) é a terceira causa mais frequente de doença cardiovascular na população geral, com incidência anual de 100 a 200 casos por 100.000 habitantes, sendo o TEP agudo a apresentação clínica mais grave do TEV.¹ A prevalência e a incidência de TEV espontâneo em adultos jovens são baixas, mas aumentam de forma expressiva na presença de fatores de risco, principalmente quando associados, como o uso de anticoncepcional oral, obesidade e trombofilias. O uso de anticoncepcionais orais com estrógenos/progestágenos aumenta em 2 a 4 vezes o risco de eventos tromboembólicos venosos.² Aventa-se que a resistência à atividade da proteína C ativada possa ser um mecanismo relacionado ao maior risco de TEV em pacientes em uso de anticoncepcionais orais. No caso em questão, a paciente vinha em uso regular de

anticoncepcional oral até a data do primeiro evento, apesar de não haver relato sobre sua formulação. A obesidade também é considerada fator de risco, com aumento por volta de 2,4 vezes do risco de TEV em obesos quando comparados a não obesos,³ e ainda aumento do risco em até 10 vezes quando obesidade e uso de contraceptivos orais estão presentes simultaneamente.⁴ Trombofilias significativas, como deficiências de proteína C, proteína S, antitrombina, homozigossidade para o fator V de Leiden e o gene da protrombina mutante aumentam em até 7 vezes o risco de eventos tromboembólicos venosos em pacientes usuárias de contraceptivos orais.⁵ No acompanhamento da paciente, foram excluídas determinadas trombofilias como a mutação do gene da protrombina, hiper-homocisteinemia e síndrome antifosfolípide, mas não observamos pesquisas do fator V de Leiden ou deficiência dos anticoagulantes naturais.

A incidência do TEP crônico é heterogênea, com uma variação de 0,4% a 9,1% dos pacientes após evento embólico agudo em diferentes estudos.⁶ A etiologia é pouco conhecida, sendo relacionada a fatores genéticos e étnicos.⁷ Estados de hipercoagulabilidade, como elevação do fator VIII e a presença de anticorpos antifosfolípidos estão relacionados à hipertensão pulmonar tromboembólica.⁸ A mortalidade relacionada ao TEP recorrente após 3 a 6 meses de terapia anticoagulante é de aproximadamente 0,4% ao ano e depende em parte da presença ou ausência de comorbidades. Os pacientes com TEP agudo, que desenvolvem hipertensão pulmonar sistólica com níveis superiores a 50 mmHg e que não se resolve nas primeiras semanas, apresentam pior prognóstico. Além disso, a incidência de morte por TEP recorrente ou hipertensão pulmonar crônica nos primeiros 3 anos após descontinuação do tratamento anticoagulante varia entre 1 e 3%.⁹

No caso em questão, a paciente manteve hipertensão pulmonar significativa e disfunção do ventrículo direito conforme dados do ecocardiograma realizado em setembro de 2009, assim como angiotomografia de artérias pulmonares e angiografia pulmonar com achados sugestivos de oclusão crônica da artéria pulmonar esquerda a despeito da terapia anticoagulante instituída. Durante acompanhamento ambulatorial, entre setembro e dezembro de 2008, suscitou-se a possibilidade de tratamento cirúrgico. A avaliação para tromboendarterectomia pulmonar em pacientes com TEP crônica deve ser precoce, mesmo em pacientes com sintomas não limitantes, pois a cirurgia pode prevenir a ocorrência de vasculopatia irreversível. A decisão de realizar o procedimento deve levar em conta se a anatomia arterial pulmonar é favorável, a presença de anormalidades hemodinâmicas e ventilatórias, as comorbidades associadas e o desejo do paciente. Em centros especializados, a mortalidade da tromboendarterectomia pulmonar em pacientes de baixo risco encontra-se por volta de 1,3%.¹⁰ Em pacientes não elegíveis para o tratamento cirúrgico e naqueles com manutenção da hipertensão pulmonar após o procedimento, deve-se considerar o tratamento medicamentoso com vasodilatadores pulmonares como riociguat (estimulante da guanilato ciclase solúvel) e prostanoídes endovenosos, como eprostnilil e treprostnilil, em pacientes mais graves. Inibidores da fosfodiesterase, como sildenafil e tadalafil, e antagonistas do receptor de endotelina, como a bosentana, podem ser considerados como alternativas de tratamento.¹¹

A paciente evoluiu com dispneia progressiva com importante limitação funcional até ser internada em março de 2009. Observamos fatores de mau prognóstico, como classe funcional avançada (III/IV, segundo classificação da OMS), disfunção sistólica do ventrículo direito, sinais de sobrecarga de câmaras direitas (Figura 1) e ausência de tratamento específico (medicamentoso ou cirúrgico). O ecocardiograma revelou aumento das dimensões do ventrículo direito e da pressão arterial pulmonar sistólica em relação às prévias, assim como manutenção da importante disfunção ventricular direita. Notam-se insuficiência respiratória e hipoxemia significativas na vigência de suplementação de oxigênio por cateter, o que resultou na necessidade de intubação orotraqueal para realização de ventilação mecânica. Apesar das medidas realizadas, a paciente evoluiu com parada cardiorrespiratória em atividade elétrica sem pulso, provavelmente relacionada à insuficiência respiratória refratária. Dentre os motivos para descompensação e óbito, consideramos a evolução da própria doença de base com piora progressiva da hipertensão arterial pulmonar e disfunção ventricular direita, assim como a possibilidade de novo evento tromboembólico pulmonar agudo. (Dra. Jussara de Almeida Bruno e Dr. Rafael Amorim Belo Nunes)

Hipótese diagnóstica: Insuficiência respiratória e colapso hemodinâmico decorrente de hipertensão arterial pulmonar tromboembólica crônica e disfunção ventricular direita, e possível recorrência de tromboembolismo pulmonar agudo. (Dra. Jussara de Almeida Bruno e Dr. Rafael Amorim Belo Nunes)

Necropsia

Nem mesmo a necropsia conseguiu esclarecer questões fundamentais da doença desta paciente. Os achados principais foram: oclusão parcial da artéria pulmonar esquerda (Figura 2); *cor pulmonale* (Figura 3); fleboesclerose da veia íliaca esquerda (Figura 4); áreas focais com aspecto de hemangiomas capilares pulmonares (Figura 5); e acentuada congestão pulmonar, com presença de sangue em alguns vasos maiores, com aspecto duvidoso quanto ao diagnóstico de tromboembolismo recente (Figura 6). De todo modo, não se determinou qual a causa do tromboembolismo crônico, nem da fleboesclerose, nem se pode dar precisão se ao menos os vasos pulmonares

tinham mesmo tromboembolos que explicariam a piora súbita e o desencadeamento do óbito. A medula óssea tinha padrão normal para a idade. (Prof. Dr. Paulo Sampaio Gutierrez)

Diagnósticos anatomopatológicos: Doença principal: tromboembolismo pulmonar crônico.

Causa mortis: indeterminada (duvidoso tromboembolismo recente). (Prof. Dr. Paulo Sampaio Gutierrez)

Comentários

Embora sem determinar a doença de base ou a causa terminal do óbito, os achados anatomopatológicos confirmaram os diagnósticos clínico, ecocardiográfico e de exames de imagem: a paciente apresentava tromboembolismo pulmonar crônico, além de sinais de trombose venosa periférica organizada.

Ficou clara, portanto, a condição de doença trombofílica, cuja natureza não foi esclarecida mesmo com o estudo da necropsia. Dentre tais condições, como discutido mais acima, incluem-se algumas doenças do colágeno, como lúpus e síndrome do anticorpo antifosfolípide, doenças hematológicas ou estado pós-esplenectomia. Aparentemente, lúpus foi descartado por exames laboratoriais, mas não houve tempo hábil para investigação clínica mais extensa.

Em geral, no tromboembolismo pulmonar crônico, os achados histopatológicos são diferentes em artérias centrais quando comparadas às periféricas. Os trombos nas artérias elásticas centrais usualmente organizam-se sob forma de espessamentos intimaes de graus variáveis, que se estendem aos ramos hilares.¹² A endarterectomia cirúrgica visa ressecar tais espessamentos, restabelecendo grandemente a circulação local. Por vezes, em artérias menores, a organização das tromboes se faz sob forma de recanalização com múltiplos lumens vasculares, lesão que recebe em inglês o nome de “*colander lesion*” e que não deve ser confundida com a lesão clássica plexiforme.

Já nas artérias pulmonares periféricas, as alterações costumam ser semelhantes às encontradas na forma idiopática da hipertensão arterial pulmonar e na síndrome de Eisenmenger, refletindo o remodelamento vascular

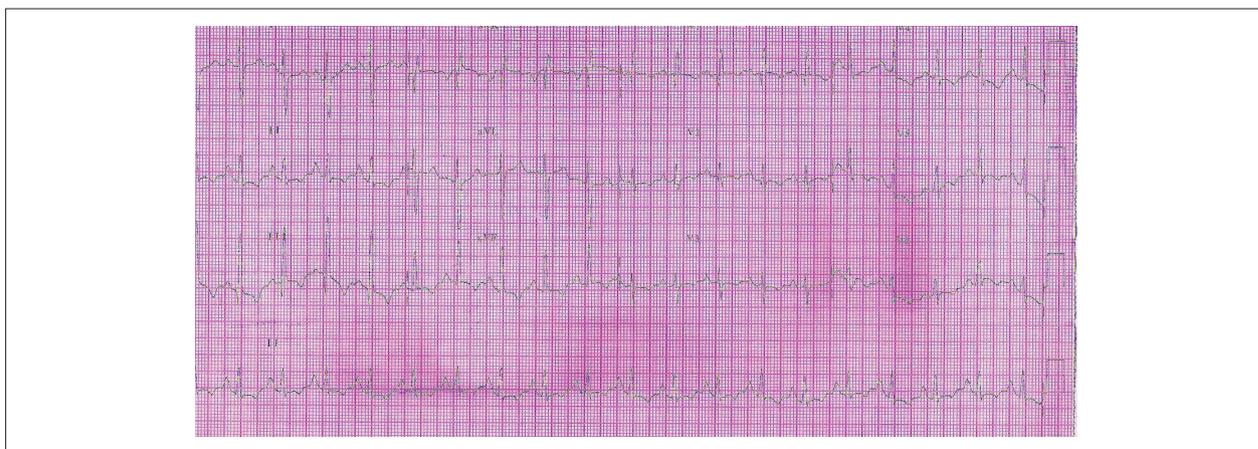


Figura 1 – ECG: Ritmo sinusal, sobrecarga atrial direita, S1Q3T3, sobrecarga ventricular direita.

Correlação Anatomoclínica

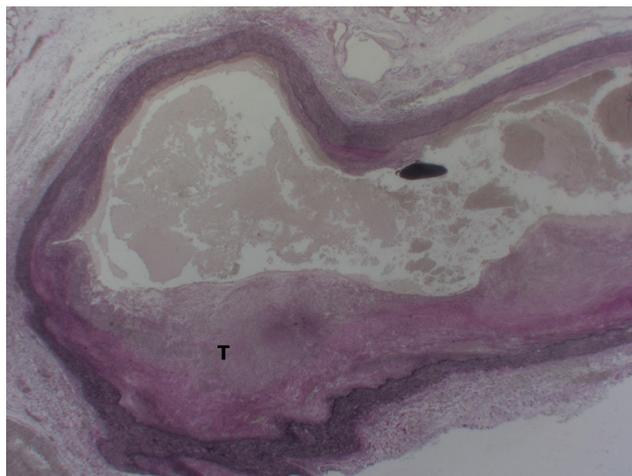


Figura 2 – Corte histológico de artéria pulmonar central, mostrando oclusão parcial por tromboembolo em organização (T). Coloração pelo método de Verhoeff; aumento da objetiva: 1x.

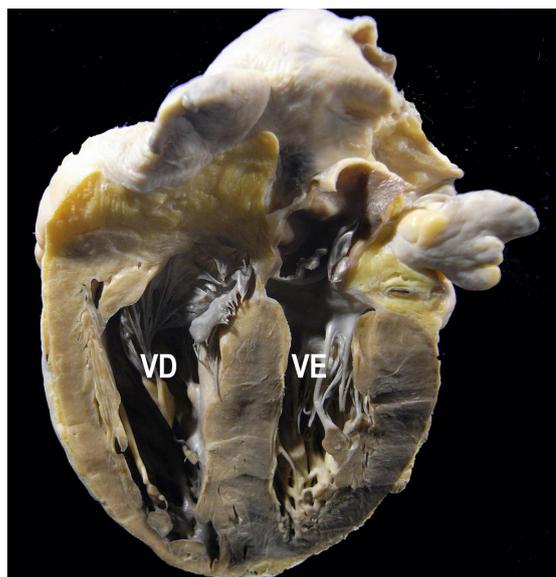


Figura 3 – Corte frontal do coração, mostrando cor pulmonale, caracterizado por hipertrofia e dilatação do ventrículo direito (VD), cujas dimensões se aproximam das do esquerdo (VE).

em resposta ao aumento de fluxo e de “shear stress” nas porções distais do leito vascular dos ramos arteriais centrais que não foram obstruídos por trombose.¹³ Tais alterações incluem principalmente hipertrofia da túnica média arterial e proliferação concêntrica da íntima.

No caso em discussão, chamou atenção o grau relativamente discreto de remodelamento das artérias pulmonares periféricas, com leve hipertrofia da túnica média e poucos focos de espessamento intimal. Além disso, tivemos um achado que não costuma ser descrito na condição de tromboembolismo, o padrão conhecido como

“hemangiomasose capilar pulmonar”. Tal achado ocorreu em focos, e caracteriza-se pela presença de proliferação de capilares em septos alveolares, aparecendo sob forma de mais de uma camada, contrapondo-se ao aspecto normal de camada única. Esse tipo de lesão tem sido descrito principalmente em associação à doença pulmonar venoclusiva (ausente neste caso),¹⁴ mas também em outras formas de doença vascular pulmonar¹⁵ ou então como achado incidental de necropsia.¹⁶ Seu significado é incerto, mas parece estar relacionado na maioria das vezes a situações de hipertensão venosa pulmonar. **(Profa. Dra Vera Demarchi Aiello)**

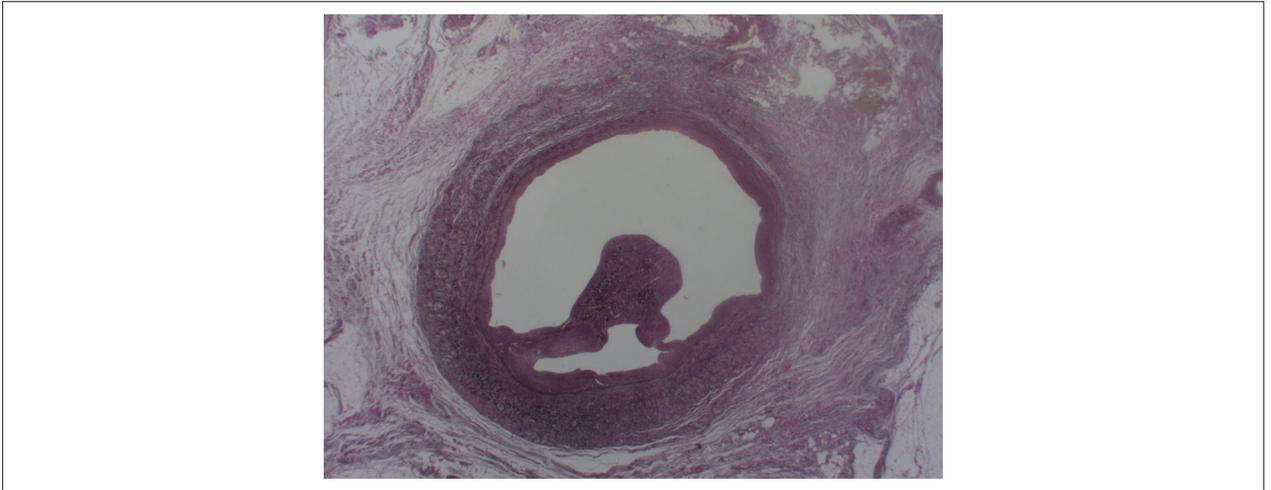


Figura 4 – Corte histológico da veia íliaca esquerda, com fleboesclerose e trombose organizada. Coloração pelo método de Verhoeff; aumento da objetiva: 1x.

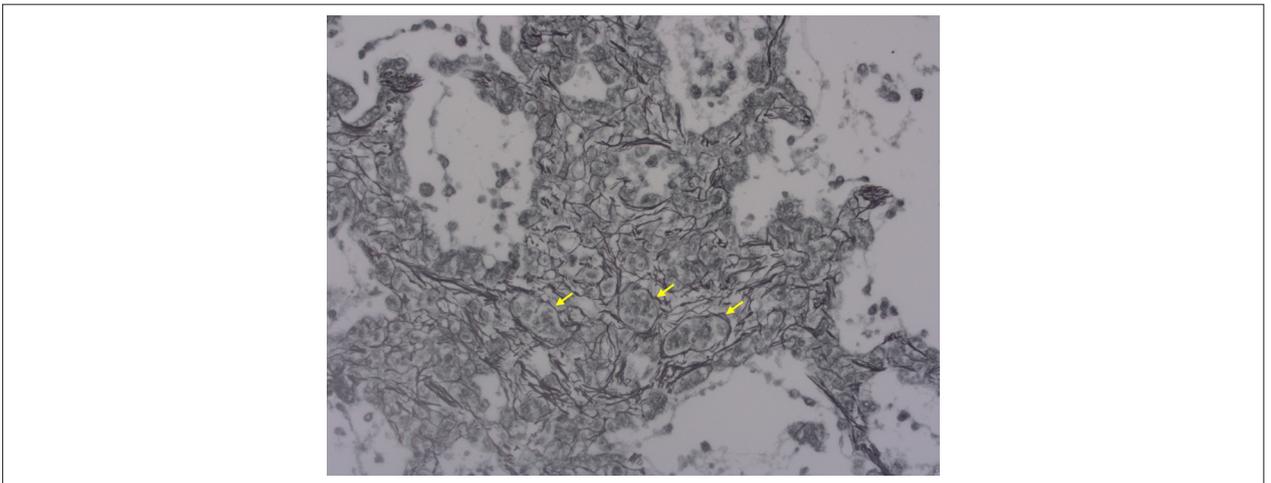


Figura 5 – Corte histológico de pulmão mostrando área com hemangiomatose capilar, caracterizada pela presença de mais de uma camada de capilares (alguns dos quais apontados por setas) nos septos alveolares. Coloração pela reticulina; aumento da objetiva 10x.

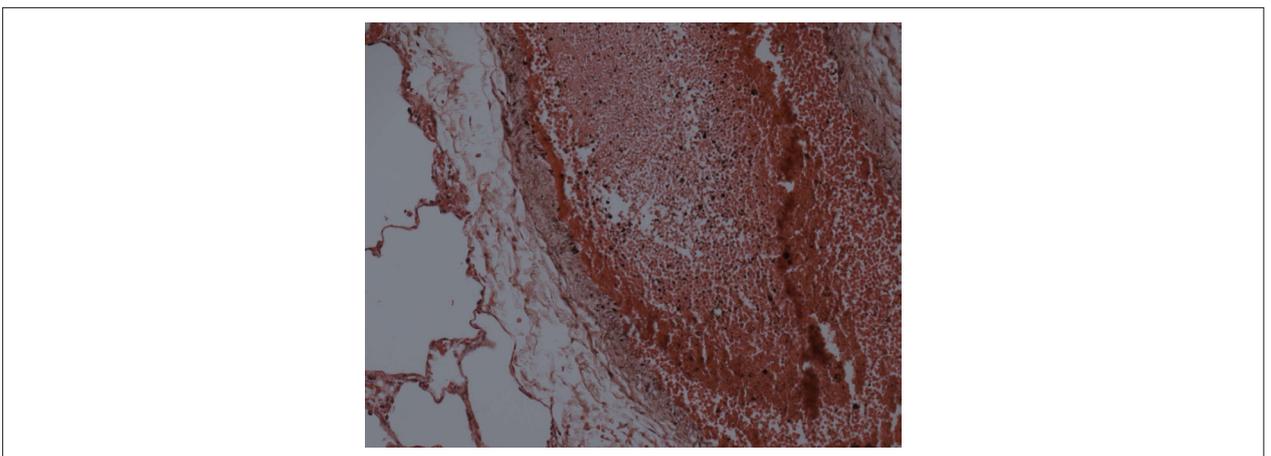


Figura 6 – Corte histológico de ramo arterial intrapulmonar, com grande congestão, sendo duvidoso se corresponde a tromboembolismo bem recente. Coloração por hematoxilina e eosina; aumento da objetiva: 20x.

Referências

1. Konstantinides SV, Torbicki A, Agnelli G, Danchin N, Fitzmaurice D, Galie N, et al. 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *Eur Heart J*. 2014;35(43):3033-69. Doi:10.1093/eurheartj/ehu.283 Erratum in: *Eur Heart J*. 2015;36(39):2666 Erratum in: *Eur Heart J*. 2015;36(39):2642 PMID:25173341
2. Lidegaard Ø, Løkkegaard E, Svendsen AL, Agger C. Hormonal contraception and risk of venous thromboembolism: national follow-up study. *BMJ*. 2009 Aug 13;339:b2890. Doi:10.1136/bmj.b2890
3. Pomp ER, le Cessie S, Rosendaal FR, Doggen CJ Risk of venous thrombosis: obesity and its joint effect with oral contraceptive use and prothrombotic mutations. *Br J Haematol*. 2007;139(2):289-96. Doi:10.1111/j.1365-2141.2007.06780x
4. Nightingale AL, Lawrenson RA, Simpson EL, Williams TJ, MacRae KD, Farmer RD. The effects of age, body mass index, smoking and general health on the risk of venous thromboembolism in users of combined oral contraceptives. *Eur J Contracept Reprod Health Care*. 2000;5(4):265-74. PMID: 11245554
5. Van Vlijmen EF, Wiewel-Verschueren S, Monster TB, Meijer K. Combined oral contraceptives, thrombophilia and the risk of venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost*. 2017;14(7):1393-403. Doi: 10.1111/jth.13349
6. Lang I. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a distinct disease entity. *Eur Respir Rev*. 2015;24(136):246-52. Doi: 10.1183/16000617.00001115
7. Tanabe N, Kimura A, Amano S, Okada O, Kasahara Y, Tatsumi K, et al. Association of clinical features with HLA in chronic pulmonary thromboembolism. *Eur Respir J*. 2005; 25(1):131-8. Doi:10.1183/09031936.04.00042304
8. Bonderman D, Turecek PL, Jakowitsch J, Weltermann A, Adlbrecht C, Schneider B, et al. High prevalence of elevated clotting factor VIII in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Thromb Haemost*. 2003;90(3):372-6. Doi: 10.1160/TH03-02-0067
9. White RH, Murin S. Long-term incidence of death due to thromboembolic disease among patients with unprovoked pulmonary embolism. *Curr Opin Pulm Med*. 2009;15(5):418-24. Doi:10.1097/MCP.0b013e32832d044a
10. Fedullo P, Kerr KM, Kim NH, Auger WR. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;183(12):1605-13. Doi: 10.1164/rccm.2010-1854CI
11. Galie N, Hoeper MM, Humbert M, Torbicki A, Vachiery JL, Barbera JA, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Task Force for Diagnosis and Treatment Pulmonary Hypertension of European Society of Cardiology (ESC) and European Respiratory Society (ERS), endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J* 2009;30(10):2493-537. Doi: 10.1093/eurheartj/ehp297
12. Blauwet LA, Edwards WD, Tazelaar HD, McGregor CG. Surgical pathology of pulmonary thromboendarterectomy: a study of 54 cases from 1990 to 2001. *Hum Pathol*. 2003;34(12):1290-8. PMID:14691915
13. McNeil K, Dunning J. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH). *Heart*. 2007;93(9):1152-8. Doi: 10.1136/hrt.2004.053603
14. Pietra GG, Capron F, Stewart S, Leone O, Humbert M, Robbins IM, et al. Pathologic assessment of vasculopathies in pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43(12 Suppl S):25S-32S. Doi: 10.1016/j.jacc.
15. Aiello VD, Thomaz AM, Pozzan G, Lopes AA. Capillary hemangiomatosis like-lesions in lung biopsies from children with congenital heart defects. *Pediatr Pulmonol*. 2014;49(3):E82-5. Doi: 10.1002/ppul.22889
16. Havlik DM, Massie LW, Williams WL, Crooks LA. Pulmonary capillary hemangiomatosis-like foci. An autopsy study of 8 cases. *Am J Clin Pathol*. 2000;113(5):655-62. Doi: 10.1309/9R7N-19BP-P5QJ-U8E7