

Refluxo gastroesofágico em pacientes portadores de papilomatose recorrente de laringe

Shirley Shizue Nagata Pignatari ¹, Raquel
Ysabel Guzmán Liriano ², Melissa A.G. Avelino ³,
José Ricardo Gurgel Testa ⁴, Reginaldo Fujita ⁵,
Eduardo Kutchell De Marco ⁶

Gastroesophageal Reflux in patients with Recurrent Laryngeal Papillomatosis

Palavras-chave: crianças, papilomatose de laringe, refluxo
gastroesofágico.

Keywords: children, laryngeal papillomatosis,
gastroesophageal reflux.

Resumo / Summary

A cada ano aumentam as evidências de que o refluxo gastroesofágico seja um fator que contribui para as desordens de vias aéreas, principalmente na população pediátrica, podendo gerar sintomas respiratórios como estridor, tosse crônica, pneumonias de repetição e bronquite crônica. Estudos recentes têm sugerido que a associação entre papilomatose laríngea recorrente e refluxo gastroesofágico possa ser um fator determinante na recorrência e crescimento dos papilomas. **Objetivo:** O objetivo deste estudo foi verificar a frequência e a intensidade do refluxo gastroesofágico em crianças portadoras de Papilomatose Laríngea Recorrente (PLR). **Material e Métodos:** Foram selecionadas 10 crianças portadoras de papilomatose laríngea recorrente, de ambos os sexos, com idade entre 3 e 12 anos. Todas foram submetidas a pH-metria de 24 horas com duplo canal para avaliação da presença e intensidade de refluxo gastroesofágico. **Resultados:** Cinquenta por cento dos pacientes apresentaram evidências de refluxo gastroesofágico patológico em nível do esfíncter distal, e 90% apresentou refluxo proximal patológico. **Conclusão:** A frequência da associação entre refluxo gastroesofágico proximal em pacientes portadores de papilomatose recorrente de laringe é extremamente alta.

Evidence of a relation between gastroesophageal reflux and pediatric respiratory disorders increases every year. Many respiratory symptoms and clinical conditions such as stridor, chronic cough, and recurrent pneumonia and bronchitis appear to be related to gastroesophageal reflux. Some studies have also suggested that gastroesophageal reflux may be associated with recurrent laryngeal papillomatosis, contributing to its recurrence and severity. **Aim:** the aim of this study was to verify the frequency and intensity of gastroesophageal reflux in children with recurrent laryngeal papillomatosis. **Material and Methods:** ten children of both genders, aged between 3 and 12 years, presenting laryngeal papillomatosis, were included in this study. The children underwent 24-hour double-probe pH-metry. **Results:** fifty percent of the patients had evidence of gastroesophageal reflux at the distal sphincter; 90% presented reflux at the proximal sphincter. **Conclusion:** the frequency of proximal gastroesophageal reflux is significantly increased in patients with recurrent laryngeal papillomatosis.

¹ Professor Adjunto, Mestre e Doutor pelo Dept. Otorrinolaringologia e Cirurgia de Cabeça e Pescoço, Disciplina de Otorrinolaringologia Pediátrica, Universidade Federal de São Paulo - Escola Paulista de Medicina, Professor Adjunto - Chefe da Disciplina de ORL Pediátrica.

² Mestre em Ciências pelo Dept. Otorrinolaringologia e Cirurgia de Cabeça e Pescoço, Disciplina de Otorrinolaringologia Pediátrica da Universidade Federal de São Paulo - Escola Paulista de Medicina, Médica Otorrinolaringologista.

³ Mestre e Doutora em Ciências pelo Dept. Otorrinolaringologia e Cirurgia de Cabeça e Pescoço, Disciplina de Otorrinolaringologia Pediátrica, Universidade Federal de São Paulo - Escola Paulista de Medicina, Médica Otorrinolaringologista.

⁴ Professor Adjunto, Mestre e Doutor do Dept. Otorrinolaringologia e Cirurgia de Cabeça e Pescoço, Disciplina de Otorrinolaringologia Pediátrica da Universidade Federal de São Paulo - Escola Paulista de Medicina.

⁵ Professor Adjunto, Mestre e Doutor do Dept. de Otorrinolaringologia e Cirurgia de Cabeça e Pescoço, Disciplina de Otorrinolaringologia Pediátrica da Universidade Federal de São Paulo - Escola Paulista de Medicina.

⁶ Médico Gastroenterologista, Diretor da Unidade de Fisiologia e Motilidade - Serviço de pHmetria e Manometria da real e Benemérita Sociedade Portuguesa de Beneficência de São Paulo - Hospital São Joaquim (Diretor da Unidade de Fisiologia e Motilidade - Serviço de pHmetria e Manometria da Real e Benemérita Sociedade Portuguesa de Beneficência de São Paulo - Hospital São Joaquim.

Dept. de Otorrinolaringologia e Cirurgia de Cabeça e Pescoço, Disciplina de Otorrinolaringologia Pediátrica, Universidade Federal de São Paulo - Escola Paulista de Medicina.

Endereço para correspondência: Shirley Shizue Nagata Pignatari - Rua dos Otonis 674 Vila Clementino São Paulo SP 02107-000.

E-mail: pigna@terra.com.br

Este artigo foi submetido no SGP (Sistema de Gestão de Publicações) da RBORL em 28 de março de 2006. cod. 1811

Artigo aceito em 29 de maio de 2006.

INTRODUÇÃO

A Papilomatose laríngea recorrente (PRL) é uma doença que se caracteriza pela presença de lesões verrucosas epiteliais benignas na laringe, geralmente recorrentes. Apresentam grande morbidade em função de estas lesões confluentes promoverem quadros de disfonia (alteração da voz) e dispnéia (alteração do padrão respiratório), ambos de caráter progressivo. Estas lesões podem desencadear insuficiência respiratória por mecanismo de obstrução e até a morte. As recorrências têm sido motivo de grande frustração para os otorrinolaringologistas pois, embora benigna, é considerada uma das doenças de mais difícil controle dentro da especialidade¹. É causada pelo vírus HPV, principalmente os tipos 6 e 11, e acomete adultos e crianças².

A infecção pelo HPV é transmitida por contato pessoal íntimo, sendo facilitada por traumatismos leves no local da inoculação. Pode resultar do contato direto com outro indivíduo ou, menos comumente, por auto-inoculação. Na papilomatose de laringe, acredita-se que a transmissão viral ocorra através do canal de parto, ou através de contato sexual^{2,3}. Alguns trabalhos constataram ainda, que a realização de cesárea durante o parto não previne a papilomatose laríngea ou mesmo a contaminação do feto, podendo esta ocorrer por via sanguínea ou pelo líquido amniótico⁴.

Estima-se que cerca de 1500 a 2500 casos novos de papilomatose laríngea recorrente ocorrem a cada ano nos EUA⁵. As recorrências têm sido o motivo de estudos das mais diversas alternativas terapêuticas há décadas, e ainda são consideradas um grande desafio.

O refluxo gastroesofágico (RGE) é um fenômeno fisiológico em recém-nascidos e crianças até um ano e meio, mas dependendo da frequência e duração, este refluxo pode provocar inflamação crônica das vias aéreas dando origem a uma condição clínica denominada doença do refluxo gastroesofágico (DRGE). De acordo com o Congresso Mundial de Gastroenterologia, o termo doença do refluxo gastroesofágico deve ser utilizado nos indivíduos que estão expostos aos riscos de complicações físicas do refluxo gastroesofágico ou que, clinicamente, experimentem piora de sua saúde, relacionada à qualidade de vida, devido aos sintomas relacionados com o refluxo, depois de adequado reconhecimento da natureza benigna dos mesmos⁶.

A cada ano, tem-se aumentando as evidências de que o refluxo gastroesofágico seja um fator que contribui para as desordens de vias aéreas principalmente na população pediátrica, podendo gerar sintomas respiratórios como estridor, tosse crônica, pneumonias de repetição e bronquite crônica⁷.

A correlação entre papilomatose laríngea recorrente e refluxo gastroesofágico foi inicialmente sugerida por Borkowski et al. em 1999, quando demonstraram que com o controle do refluxo conseguiam reduzir o crescimento dos papilomas laríngeos⁸. Nesta mesma época, outros autores começaram a observar que a DRGE era muito freqüente em pacientes portadores de PRL, e que esta

condição poderia estar associada também a outras desordens laríngeas como crúpe recorrente, estenose subglótica e nódulos vocais^{9,10}.

Na PLR, o HPV vírus, responsável pelas recorrências, pode ficar latente na mucosa laríngea por tempo ainda indeterminado. Como os fatores responsáveis pela ativação do HPV ainda não foram estabelecidos, a presença de refluxo extra-esofágico tem sido considerado um dos fatores responsáveis pela dificuldade no controle das recorrências dos papilomas laríngeos¹¹.

O nosso objetivo foi através do estudo de pHmetria de 24 horas com duplo canal verificar a frequência da associação e a intensidade do refluxo gastroesofágico em crianças portadoras de papilomatose laríngea recorrente.

MATERIAL E MÉTODO

Foram selecionadas 10 crianças portadoras de papilomatose de laringe, de ambos os sexos, com idade entre 3 e 12 anos, 5 do sexo masculino e 5 do sexo feminino.

Todos os pacientes foram provenientes do Ambulatório de Papilomatose de laringe da Otorrinolaringologia Pediátrica da UNIFESP-EPM.

Os responsáveis legais leram e assinaram o termo de consentimento livre e de esclarecimento, termo este previamente submetido e aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa Médica do Hospital São Paulo/UNIFESP. Após assinarem o termo de consentimento livre e esclarecido, foram então submetidos à pH-metria de duplo canal no Hospital Beneficência Portuguesa.

Exame de pH-metria esofágica:

Para a realização da pH-metria esofágica, os pacientes foram orientados a não utilizar nenhum medicamento bloqueador de H₂, ou inibidor de bomba protônica nos sete dias precedentes ao exame. A duração mínima de monitoramento foi de 20 horas, período nos quais as crianças permaneceram internadas, recebendo dieta habitual, mantendo atividades físicas e tendo o diário de refeições e repouso realizado por suas mães. A alimentação oferecida foi adequada a cada faixa etária por nutricionista e as proibições alimentares restringiram-se a chás, bebidas gasosas e condimentos.

O refluxo gastroesofágico foi investigado em todos os pacientes usando sistema de monitorização contínua. O eletrodo de pH foi introduzido por via nasal, previamente anestesiada com lidocaína geléia a 2%. O calibre da sonda do eletrodo era de 2.1mm, com dois sensores de antimônio e sensor de referência externo. A sonda utilizada era semidescartável, realizando-se limpeza externa com sabão enzimático (Endozyme®) e desinfecção com solução de glutaraldeído a 2% por 15 minutos. O eletrodo de antimônio sempre foi calibrado antes de cada exame em soluções padrões de pH 7 e 1.

O eletrodo distal foi posicionado cerca de 3 a 4cm acima do esfíncter inferior, posicionado conforme a fórmula de Strobel¹² (equivale a cerca de 87% da distância entre a narina e o esfíncter inferior do esôfago), adaptada e modificada por Koda¹³ para crianças acima de 1 metro.

A posição dos eletrodos sempre foi confirmada

por radiografia simples do tórax, desta forma, o eletrodo distal não deveria ultrapassar as bordas superior e inferior da 3ª vértebra acima do diafragma durante a inspiração e expiração.

O espaço entre o eletrodo proximal e distal foi determinado pela idade do paciente^{14,15}:

Separações de 5cm (para pacientes menores que 1 ano),

Separações de 7,5cm (para pacientes entre 1 e 8 anos)

Separações de 10cm (para pacientes com idade maior ou igual a 9 anos).

O sensor de referência foi fixado ao tórax do paciente, após aplicação de gel condutor, com fita adesiva apropriada.

Os dados coletados foram armazenados na memória de um gravador eletrônico, modelo Al-1, fabricado por Alacer Biomédica. Uma determinação de valor de pH era registrada a cada 4 segundos na memória do aparelho, e os dados armazenados eram posteriormente transferidos para um computador. O tempo máximo de monitorização foi de 24 horas. Os dados foram analisados por software apropriado "AL-1 Sistema de pHmetria versão 1.15" (Alacer Biomédica).

Para avaliar a monitorização da pHmetria prolongada em crianças consideramos em primeiro lugar a idade.

Os dados são analisados e comparados com os critérios de Vandeplass^{16,17} para crianças até 2 anos de idade, e os escores de DeMeester¹⁸⁻²⁰ para crianças acima de 2 anos.

A tabela de Pontuação de DeMeester foi criada pelo autor (DeMeester, TR) com a finalidade de criar um escore para definir refluxo fisiológico e refluxo patológico, e leva em consideração os fatores abaixo, conforme exemplo da Tabela 1:

Tabela 1. Tabela de Pontuação de De Meester.

Tabela de pontuação de De Meester Paciente Score
Duração do período (HH:MM) 23:59
N de episódios 50 3,4
N de episódios >5 3 2,8
Mais longo episódio (min) 12,0 1,7
Tempo total pH <4 (%) 3,2 2,2
Tempo pH <4 ortostático (%) 3,6 1,6
Tempo pH <4 supino (5) 1,2 1,6
Pontuação de De Meester 13,3

Ela utiliza-se de 6 parâmetros:

- (1) número de refluxos,
- (2) número de refluxos prolongados,
- (3) refluxo mais longo,
- (4) tempo total de exposição ácida,
- (5) tempo de exposição ácida em pé,
- (6) tempo de exposição ácida em deitado.

Desta forma, todos os indivíduos com pontuação inferior a 14,72 (95º percentil) seriam considerados portadores de refluxo fisiológico. E a definição de refluxo mais aceita é considerar refluxo quando ocorre a queda abaixo de 4,0 e sua duração for superior a 15 segundos. Portanto, a importância da pontuação de DeMeester é ser um divisor dos pacientes refluidores fisiológicos dos patológicos.

A presença de pelo menos 1 episódio de refluxo com o pH abaixo de 5 no sensor proximal foi considerado patológico. O refluxo no sensor distal além de considerado "refluxo distal fisiológico" os que tinham pontuação normal e "refluxo distal patológico" os que tinham nota superior ao valor de normalidade, foram também classificados como ortostático (predominância de refluxo enquanto em pé), supino (predominância de refluxo enquanto deitado) e combinado (quando os parâmetros para refluxos estavam alterados nas duas posições).

RESULTADOS

Dos 10 pacientes, 5 apresentavam refluxo fisiológico para a idade, sendo que 4 destes apresentavam refluxo proximal positivo (isto é, o refluxo atingia o sensor proximal), e os 5 outros pacientes que apresentavam refluxo patológico para a idade, todos também apresentavam refluxo proximal positivo. Portanto, apenas um paciente apresentava refluxo fisiológico para a idade, também era negativo em sensor proximal (Tabela 2).

DISCUSSÃO

Embora existam poucos estudos na literatura médica, é possível que o refluxo gastroesofágico (RGE) seja um dos fatores determinantes na manifestação da PLR, assim como da agressividade e recorrência da doença. Como se sabe, em pacientes portadores de PLR, o HPV pode ser encontrado em sua forma latente no epitélio respiratório aparentemente normal². Talvez o material refluído possa irritar ou danificar o epitélio por ação direta e dessa forma facilitar o aparecimento de lesões papilomatosas, piorando o quadro clínico e perpetuando as recorrências. Assim, seria importante um diagnóstico e tratamento efetivo do refluxo extra-esofágico em todos os pacientes com dificuldade de controle da PLR¹¹.

No nosso estudo optamos pela realização de pHmetria esofágica ambulatorial de 24 horas com dois canais, um proximal e outro distal, por ser considerado um exame fidedigno para a confirmação diagnóstica, desde que realizado de forma adequada e interpretada minuciosamente^{14,15}.

Embora 50% dos nossos pacientes tenham apresentado RGE distal fisiológico e 90% proximal positivo, ainda existem muitas controvérsias sobre o que seria considerado refluxo patológico, particularmente na população infantil. Em nossos pacientes com PLR, 90% apresentaram refluxo proximal positivo. Já Holland et al., em 2002, conseguiram demonstrar a presença de RGE em 100% de 20 pacientes portadores de PLR²¹. Observamos ainda, na nossa casuística que o único paciente (n.9, tabela) que não apresentou

Tabela 2. Resultados do exame de pHmetria esofágica dos pacientes portadores de Papilomatose Recorrente de Laringe.

	idade	RGE DISTAL	RGE Prolongados	% total	% ortostático	% supino	distância do EEI	DeMeester (normal < 14.72)	Refluxos proximais	% proximal	CONCLUSÃO	
1.LLA*	4	36	7	10,7	15,0	6,8	12,5	39,4	20	4,6	Refluxo distal patológico, tipo combinado	Positivo para refluxo proximal
2.BA	12	59	7	10,5	16,4	0,0	15,0	36,1	34	3,2	Refluxo distal patológico, tipo ortostático	Positivo para refluxo proximal
3.ASS	7	57	4	6,6	9,7	2,2	12,5	21,8	31	3,8	Refluxo distal patológico, tipo ortostático	Positivo para refluxo proximal
4.JVCP	6	18	4	3,6	10,3	0,0	12,5	18,8	10	0,9	Refluxo distal patológico, tipo ortostático	Positivo para refluxo proximal
5.BFN	8	45	1	4,3	6,1	2,0	12,5	18,2	22	2,7	Refluxo distal patológico, tipo ortostático	Positivo para refluxo proximal
6.DPS	12	27	1	2,4	0,9	5,0	15,0	14,2	6	1,0	Refluxo distal fisiológico para a idade	Positivo para refluxo proximal
7.EPL	7	15	1	2,4	0,3	4,0	12,5	13,1	6	1,1	Refluxo distal fisiológico para a idade	Positivo para refluxo proximal
8.KAFS	3	21	0	2,2	3,3	1,0	12,5	10,4	8	0,7	Refluxo distal fisiológico para a idade	Positivo para refluxo proximal
9.PLPS**	5	12	0	0,5	1,0	0,0	12,5	4,9	0	1,0	Refluxo distal fisiológico para a idade	NEGATIVO para refluxo proximal
10.JVMOS	3	7	0	0,3	0,6	0,1	12,5	3,3	2	0,1	Refluxo distal fisiológico para a idade	Positivo para refluxo proximal

* paciente traqueostomizado

**paciente em controle das recidivas há mais de 2 anos.

refluxo proximal patológico, foi também o paciente que se encontra há mais tempo sem recidivas dos papilomas. Além disso, o paciente que apresentou os maiores índices de refluxo proximal e também combinado (n.1 tabela) foi o paciente que se encontrava traqueostomizado e com difícil controle das recidivas. O que poderia sugerir que a presença do refluxo seria realmente um dos fatores que contribui para as recidivas dos papilomas.

Holland et al., em 2002, dividiram os 20 pacientes estudados em 2 grupos, onde um foi tratado para refluxo e o outro não. No grupo tratado para refluxo foi estatisticamente comprovada uma menor incidência de complicações decorrentes das cirurgias para PRL²¹.

Bradford em 2003, estudando 31 pacientes com PRL, constatou que 42% dos pacientes apresentavam exposição acida esofágica normal, apesar da exposição acida faríngea

apresentar-se alterada²². Todos os pacientes estudados tinham evidencia de pelo menos um episodio no qual o pH foi abaixo de 4 ao nível da faringe, e por esta razão foram submetidos a tratamento. Em nosso estudo observamos a presença de episódios de refluxo distal patológico em apenas 50% dos pacientes, mas 90% apresentaram refluxo proximal patológico; assim concordamos com Bradford que o tratamento para o refluxo deve ser considerado em pacientes com PLR²².

Outros autores têm verificado uma potencial relação entre gravidade da PRL e presença de RGE^{8,11}. Além disso, estudos recentes têm demonstrado que a maioria das complicações cirúrgicas de pacientes com PRL, tais como cicatrizes, membrana laríngea e estenose das vias aéreas ocorrem tardiamente; e que tendem a ser mais freqüentes e importantes em pacientes que apresentam RGE²².

Acreditamos, baseados neste estudo, que o tratamento para o refluxo possa ser mais uma estratégia terapêutica no controle desta doença de alta morbidade. Pretendemos, portanto, dar continuidade no nosso estudo, verificando as possíveis alterações no quadro clínico destes pacientes após o tratamento do RGE.

CONCLUSÃO

Os dados do nosso estudo nos permitem concluir que a freqüência da associação entre RGE proximal em pacientes portadores de papilomatose laríngea recorrente é extremamente alta.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Avelino MAG. Estudo do Efeito do Cidofovir nas Recidivas da Papilomatose Laríngea Recorrente, Tese de Mestrado à Universidade Federal de São Paulo. São Paulo; 2003.
2. Pignatari SSM, Smith EM, Shive C et al. Detection of human papillomavirus infection in diseased and nondiseased sites of the respiratory tract in recurrent respiratory papillomatosis patients by DNA hybridization. *Oto-rhinolaryngol* 1992;101:408-12.
3. Kuhl IA. *Laringologia Prática Ilustrada*. 2ª edição. Rio de Janeiro: Livraria e Editora Revinter LTDA; 1996. Cap.17, p. 92-9.
4. Bauman NM, Smith RJ et al. Recurrent Respiratory Papillomatosis. *Pediatr Clin North Am* 1996;43:1385-401.
5. Darkey CS. Recurrent Respiratory papillomatosis. *Laryngoscope* January 1998;111:57-69.
6. Gomes GF, Evaldo DM et al. Achados histológicos na parede posterior da laringe em pacientes com refluxo gastroesofágico (GERD) 2001;67:6:770-4.
7. Zawaska-Glos et al. Lower airway papillomatosis in children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2003;67:1117-21.
8. Borkowski G, Sommer P et al. Recurrent respiratory papillomatosis associated with gastroesophageal reflux disease in children. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 1999;256:370-2.
9. Cummings MM, Koufman JÁ. Reflux and recurrent laryngeal papillomas. Presented at the meeting of the Southern Section of the Triological Society. Dallas, TX; 1996.
10. Halsted LA. Role of gastroesophageal reflux in pediatric upper airway disorders. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1999;120(2):209-14.
11. McKenna M, Brodsky L. Extraesophageal acid reflux and recurrent respiratory papilloma in children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* May 2005;69(5):597-605.
12. Strobel CT, Byrne WJ, Amente ME, Euler AR. Correlation of esophageal lengths in children with height: application to the Turtle test without prior esophageal manometry. *J. Pediatr* 1979;94:81-4.
13. Koda YKL, Assumpção IR, Barbieri D. pH-metria esofágica contínua em crianças. Posicionamento do eletrodo através da fórmula de Strobel. VIII Congresso Brasileiro de Gastroenterologia Pediátrica. Londrina-Paraná. 20-23 de abril de 1995.
14. Bagucka B, Badriul H, Vandemaale H, Troch E, Vandeplas Y. Normal ranges of continuous pH monitoring in the proximal esophagus. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000;31:244-7.
15. Dobhan R, Castell DO. Normal and abnormal proximal esophageal acid exposure: results of ambulatory dual-probe pH monitoring. *Am J Gastroenterol* 1993;88:25-9.
16. Vandeplas Y, Goyvaerts H, Helven R, Sacre L. Gastroesophageal Reflux, as Measured By 24 hour pH Monitoring, in 509 Healthy Infants Screened for Risk of sudden Infant Death Syndrome. *Pediatrics* 1991;88(4):834-40.
17. Vandeplas Y, Belli D, Boige N et al. A standardized protocol for the methodology of esophageal pH monitoring and interpretation of the data for the diagnosis of gastro-esophageal reflux. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1992;14:467-71.
18. DeMeester TR, Johnson LF, Joseph GJ et al. Patterns of gastroesophageal reflux in health and disease. *Ann Surg* 1976;184:459-66.
19. Johnson LF, DeMeester TR. Development of the 24-hour intraesophageal pH monitoring composite system. *J Clin Gastroenterol* 1986;8(1):52-8.
20. Jamieson JR, Stein HJ, DeMeester TR et al. Ambulatory 24 h esophageal pH monitoring: normal values, optimal threshold, specificity, sensitivity and reproducibility. *Am. J. Gastr* 1992;87:1102-11.
21. Holland BW, Koufman JA et al. Laryngopharyngeal reflux and laryngeal web formation in patients with pediatric recurrent respiratory papillomas. *Laryngoscope* 2002;112(11):1926-9.
22. Bradford W et al. Laryngopharyngeal Reflux and Laryngeal Web formation in Pediatric Recurrent Respiratory Papillomas. *Laryngoscope* 2002;112:1926-9.