

SÍNDROME OCULOGLANDULAR DE PARINAUD: RELATO DE CASO

OCULOGLANDULAR PARINAUD SYNDROME: CASE REPORT

JOÃO VITOR PEDROSO **SALVAJOLI**. Faculdade de Medicina de Presidente Prudente, Universidade do Oeste Paulista – UNOESTE.

FERNANDO BUZATTO **MANTOVAN**. Faculdade de Medicina de Presidente Prudente, Universidade do Oeste Paulista – UNOESTE.

EMANUELE MORAES **MELLO**. Faculdade de Medicina de Presidente Prudente, Universidade do Oeste Paulista – UNOESTE.

R. José Bongiovani, 700 - Cidade Universitária, Presidente Prudente - SP, CEP 19050-920. E-mail: jsalvajoli@gmail.com

RESUMO

A Síndrome Oculoglandular de Parinaud (SOP) foi primeiramente observada e descrita por Henri Parinaud, um oftalmologista Francês, no ano de 1800. Sua descrição foi baseada como fruto de resultados de diversas revisões de casos de pacientes, que apresentavam distúrbios associados a movimentação ocular e paralisia no olhar. Ele atribuiu a causa dessa condição como uma lesão na área quadrigeminal cerebral. Esta condição é conhecida como síndrome do aqueduto de Sylvian, síndrome do mesencéfalo dorsal, síndrome de Pretectal e síndrome de Koerber-Salus-Elschnig. A descrição original de Parinaud inclui paralisia no olhar e convergente, ambos para cima. No entanto, a definição da síndrome de Parinaud foi agora ampliada para incluir a tríade de paralisia ocular para cima, nistagmo retração-convergente e dissociação pupilar ao reflexo da luz. E raramente apresenta-se como olhar conjugado para baixo e paralisia ocular para baixo. A relevância do presente trabalho deve-se ao difícil diagnóstico de SOP, associado às possíveis etiologias causadoras da mesma. Trata-se de um paciente masculino, 10 anos, admitido em um hospital escola no interior do estado de São Paulo, com linfadenopatia pré-auricular à direita e edema orbitário ipsilateral, ao exame físico geral apresenta-se normal sem alterações. Linfonodo palpável em região direita de 2,5 cm com flogose, fibroelástico, doloroso à palpação; linfonodo retroauricular de 1 cm à esquerda, com a mesmas características do anterior. Ao exame oftalmológico, apresentou acuidade visual com correção de lente de 20/20 (100% de visão) em ambos os olhos (exames realizados pela escala de Snellen). Ao exame de biomicroscopia (olho direito), apresentou sinais inflamatórios da pálpebra superior (edema e rubor), com diminuição da fenda palpebral, hiperemia, granuloma folicular em tarso superior. Em olho esquerdo apresentava alterações semelhantes, em menor intensidade. Fez uso de claritromicina 16mg/kg/dia por 5 dias, nepodex 1 gota 8/8h em ambos os olhos, prednisolona 1 gota 6/6h em olho direito e sintomáticos. Apresentou uma boa evolução com diminuição do granuloma em tarso superior e remissão de alguns linfonodos, sendo que os exames evidenciaram caráter benigno dos linfonodos (evolução benigna, com possibilidade de remissões futuras). A SOP é uma conjuntivite autolimitada que cursa com linfadenopatia pré-auricular, além de raras manifestações neurológicas (neurorretinite, meningite, meningoencefalite). A encefalite ocorre em 2-4% dos casos em doença da arranhadura do gato (DAG), ainda podendo

apresentar uveíte que pode ser ou não granulomatosa, em casos extremos ainda temos papiledema com exsudação macular levando a retinite estelar.

PALAVRAS-CHAVE: Transtornos da Motilidade Ocular. *Conjuntivite*. Síndrome de Parinaud.

ABSTRACT

The Oculoglandular Parinaud Syndrome (OPS) was first written and discovered by Henri Parinaud, a French Ophthalmologist, in 1800. His description was based on results of many case reports of his patients, who had disturbances related to eye movement and eye palsy. He assigned an order as an injury in the cerebral quadrigeminal area. The syndrome is known as Sylvian aqueduct syndrome, dorsal midbrain syndrome, Pretectal syndrome and Koerber-Salus-Elschnig syndrome. The original description do Parinaud included paralysis in the gaze and convergent, both up. However nowadays the definition of disease now included to the triad: upward ocular paralysis, retraction-converging nystagmus, and pupillary dissociation to the light reflex. And rarely presents like look conjugate down and eye paralysis down. The importance of this Research is about how hard it is to diagnosis the Syndrome, associated to the etiologies who may cause the Syndrome. That's all about a Male patient, 10 years old, who came in to a Hospital inside São Paulo with right preauricular lymphadenopathy and ipsilateral orbital edema, physical examination is normal without alterations. Palpable lymph node in right region of 2.5 cm with phlogose, fibroelastic, painful to palpation; lymph node at the left, with the same characteristics as the previous one. At the ophthalmologic examination, he presented visual acuity with lens correction of 20/20 (100% vision) in both eyes (exams performed by the Snellen scale). At the biomicroscopy examination (right eye), he presented inflammatory signs of the upper eyelid (edema and flushing), with decreased eyelid cleft, hyperemia, follicular granuloma in upper tarsos. In the left eye it presented similar alterations, in smaller intensity. He used clarithromycin 16mg / kg / day for 5 days, nepodex 1 drop 8 / 8h in both eyes, prednisolone 1 drop 6 / 6h in right eye and symptomatic. It presented a good evolution with reduction of the granuloma in upper tarsus and remission of some lymph nodes, and the tests showed a benign character of the lymph nodes (benign evolution, with the possibility of future remissions). PCOS is a self-limiting conjunctivitis that courses with preauricular lymphadenopathy, in addition to rare neurological manifestations (neuroretinitis, meningitis, meningoencephalitis). Encephalitis occurs in 2-4% of cases of cat scratch disease (DAG), although it may present granulomatous uveitis, in extreme cases we still have papilledema with macular exudation leading to stellate retinitis.

KEYWORDS: Ocular Motility Disorders. Conjunctivitis. Parinaud's syndrome.

INTRODUÇÃO

A Síndrome Oculoglandular de Parinaud (SOP) é definida como uma conjuntivite autolimitada associada a linfadenopatia pré-auricular claramente notável e por febre baixa. Além dessas, outras manifestações, consideradas

atípicas, podem envolver alterações neurológicas (meningoencefalite, meningite, neurorretinite). A encefalopatia pode ocorrer em 2-4% dos pacientes com DAG, principalmente em adolescentes e adultos, desenvolvendo desde cefaleia persistente até crises convulsivas. O quadro mais comum é a papiledema associada a exsudação macular, causando retinite estelar. Em estudos recentes, evidenciou-se como sendo uma das causas de uveíte a *B.henselae*, juntamente com *B.grahamii* e *B. quintana*. Sendo essa uveíte, granulomatosa ou não granulomatosa (ROLAIN; RAOULT, 2014).

Outros dados da literatura apontam a SOP como uma condição inflamatória granulomatosa supurativa dos olhos caracterizada por folículo unilateral bulbar e ainda equimose intensa que se desenvolve frequentemente entre 3-10 dias após a inoculação, sendo a linfadenopatia frequentemente notada na região pré-auricular ipsilateral a lesão ou linfadenopatia necrotizante na região submandibular com ou sem abscesso, que pode ocorrer concomitantemente ou duas semanas após o início da conjuntivite folicular. No entanto, frequentemente a evolução pode ser benigna e autolimitada, e numa minoria de casos, SOP, pode resultar em encefalopatia, encefalite, trombocitopenia, purpura, hepatite e esplenite. Se houver um acometimento da córnea, é usualmente limitada a uma queratite puntiforme superficial. A doença ainda pode se estender ao segmento posterior causando uma neurorretinite e inchaço do disco óptico. Um número de agentes infecciosos tem sido implicado na patogênese da síndrome oculoglandular parinaud (POGS), mas a doença da arranhadura do gato (CSD) continua sendo a etiologia subjacente mais comum até o momento, outras infecções e outras etiologias autoimunes também já foram descritas. Devido a raridade dessa síndrome e escassez na literatura sobre o tema, muitas vezes o diagnóstico de SOP não é considerado (ARJMAND; YAN; O'CONNOR, 2015).

Ainda no que diz respeito à SOP, esta é uma complicação bem conhecida dos tumores da região pineal. Os principais componentes dessa síndrome incluem a limitação supranuclear do olhar conjugado, a dissociação pupilar ao reflexo da luz, a retração da pálpebra (sinal de Collier) e o nistagmo retração-convergente (HOEHN et al., 2017).

A doença da arranhadura do gato é tipicamente uma condição infecciosa autolimitada, frequentemente presente em crianças e adolescentes como uma linfadenite regional benigna que resulta de um arranhão ou mordida de gato envolvendo a extremidade superior distal. O trauma inicial resulta em inoculação com *Bartonella henselae* – à título de curiosidade, como um dos agentes causais (MELVILLE, et al., 2015).

Em relação a epidemiologia da síndrome, sabe-se que a SOP é uma condição clínica que aparece de forma esporádica, corroborando estudos que evidenciaram que cerca de 65% dos casos estão relacionados a lesões do tipo “AVCs” na região mesencefálica e neoplasmas em torno de 30% dos casos estão relacionados à tumores na região da glândula Pineal, que causam compressão nos reflexos centrais na região Quadrigeminal (dorso do mesencéfalo). A tríade clássica de paralisia ocular para cima, nistagmo retração-convergente e dissociação pupilar ao reflexo da luz foi observada em 65% dos casos dos pacientes com SOP (FEROZE; BHIMJI, 2018).

A incidência anual de DAG – visto que é uma doença causal de SOP – está entre 2,4-2,7 por 100.000 pessoas, com a maior prevalência no outono e início do inverno em uma distribuição mundial. Entre os infectados, 90%

apresentam manifestações clínicas da doença. Linfadenopatia, febre, mal-estar, anorexia e fadiga são os sinais e sintomas associados mais comuns, em ordem decrescente de frequência. A incidência de SOP em pacientes com DAG foi relatada aproximadamente entre 5-10% dos casos diagnosticados (ARJMAND; YAN; O'CONNOR, 2015).

Tradicionalmente, o teste sorológico pelo teste de imunofluorescência indireta (IFI) e o ensaio de imunoabsorção enzimática (ELISA) têm sido os pilares do diagnóstico para SOP e DAG. A soroconversão é frequentemente detectada entre três e cinco dias após a inoculação da doença; no entanto, já foram encontrados relatos de “borderline positive serology” ou soroconversão tardia (até quatro semanas). Além disso, muitos grupos relataram coloração ou PCR das biopsias conjuntivais para auxiliar e enriquecer o diagnóstico. Bem como, a associação da História Clínica trazendo consigo um contato prévio com um gato e a presença de uma lesão característica, que pode explicar o motivo do tratamento empírico com antibióticos adequados (ARJMAND; YAN; O'CONNOR, 2015).

O prognóstico para o SOP é excelente, com a maioria dos casos durando até 5-7 dias. No entanto, existem alguns casos em que a doença pode estender sua duração até 2 anos, acarretando dano ocular permanente na ausência de tratamento. No caso do DAG, os antibióticos típicos são de benefício questionável e a terapia sistêmica é muitas mais garantida. Já os antipiréticos e analgésicos podem oferecer algum alívio aos sintomas. Entretanto, a primeira linha de tratamento medicamentoso para SOP causada por *B. Henselae* é Azitromicina (em adultos e crianças acima de 45,5 kg: 500 mg no primeiro dia, seguido por 250 mg por quatro dias; ou crianças abaixo de 45,5kg: 10 mg/kg no primeiro dia, seguido por 5 mg/kg) por 4 dias (ARJMAND; YAN; O'CONNOR, 2015).

Uma terapia alternativa de 7 a 10 dias de Claritromicina, Rifampicina ou Trimetropina/Sulfametaxazona é recomendada. Doxicilina (100 mg) pode ser utilizada em indivíduos imunocomprometidos que estão expostos a doenças disseminadas. Em suma, o tratamento de SOP por DAG tem se mostrado efetivo com a utilização de Macrolídeos, Quinolonas, TMP/SMX e em alguns raríssimos casos utilizando Amoxicilina + Clavulanato associado a Doxiciclina. No que diz respeito ao tratamento de SOP por Tularemia é feito Estreptomina (7,5-10 mg/kg IM por 7 dias) ou Gentamicina (1,7 mg/kg IM/EV a cada 8hrs) por 7 ou 14 dias (ARJMAND; YAN; O'CONNOR, 2015).

RELATO DO CASO

Paciente V.C.L, masculino, 10 anos, procedente e natural de Santo Anastácio – SP, deu entrada ao Hospital Regional acompanhado pela mãe. A queixa constava de caroço do lado direito do pescoço e edema orbitário ipsilateral há 3 semanas, sem alterações de tamanho durante o período. Refere tratamento prévio com cefalexina, loratadina e amoxicilina com clavulanato.

Ao exame, apresentou bom estado geral, consciente, orientado, corado, hidratado, anictérico, acianótico e afebril. Aparelho cardíaco: bulhas rítmicas normofonéticas em dois tempos sem sopros; aparelho pulmonar: murmúrio vesicular presente bilateral sem ruídos adjacentes; abdome: plano, normotenso, ruídos hidroaéreos presentes. Linfonodo palpável em região pré-auricular e cervical à direita, com aproximadamente 2,5 cm, com flogose,

móvel, fibroelástico, doloroso a palpação; linfonodo retroauricular com 1 cm à esquerda, com flogose, fibroelástico, indolor, móvel, linfonodomegalia. A hipótese diagnóstica inicial era de parotidite crônica juvenil à esquerda, linfonodomegalia a esclarecer e edema periorbital à direita.

O paciente foi admitido em enfermaria de pediatria I acompanhado pela mãe para seguimento de quadro clínico, recebeu acompanhamento da oftalmologia e da cirurgia de cabeça e pescoço juntamente com a pediatria geral. Na conduta inicial, foram realizados exames laboratoriais como hemograma e dosagem de eletrólitos, sorologias para toxoplasmose, EBV, CMV, HIV, HMC, sífilis e hepatite B e C. Foi realizada Tomografia Computadorizada (TC) da região cervical, que apresentou alterações linfonodais bilaterais em nível III à direita e densidade difusamente heterogênea na parótida esquerda. Ao ultrassom de parótidas, demonstrou aumento da glândula parótida esquerda e ecotextura difusamente heterogênea, configurando múltiplas áreas císticas. Já o exame de fibronasolaringoscopia não visualizou nenhum sinal de tumor ou processo infeccioso. Os exames laboratoriais indicaram positividade para *Staphylococcus epidermidis* e sorologia não reagente para sífilis (VDRL) e o antibiograma demonstrou sensibilidade para Azitromicina e Claritromicina.

Ao exame oftalmológico, apresentou acuidade visual com correção de lente, de 20/20 (100% de visão) em ambos os olhos (exames realizados pela escala de Snellen). Ao exame de biomicroscopia (olho direito) apresentou sinais inflamatórios da pálpebra superior (edema e rubor- Figura 1a), com diminuição da fenda palpebral, hiperemia, granuloma em tarso superior (Figura 1b). Ao seguimento do exame apresentava linfonodomegalia cervical (Figura 1c) e nódulos pré-auriculares ipsilateral; sendo que a motricidade ocular extrínseca e os reflexos estavam preservados. Em olho esquerdo apresentava alterações semelhantes, em menor intensidade. Ao exame de mapeamento de retina, mostrou-se sem alterações oftalmológicas em ambos os olhos. Com hipótese diagnóstica de Síndrome Oculoglandular de Parinaud, foi realizado sorologia para *Bartonella henselae*, cujo resultado foi negativo.



a



b

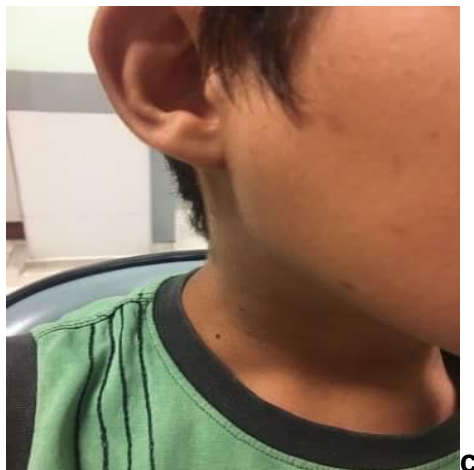


FIGURA 1 – Paciente no exame inicial, mostrou sinais inflamatórios da pálpebra superior (edema e rubor) (1a), hiperemia e granuloma em tarso superior (1b), linfonodomegalia cervical (1c). **Fonte:** Hospital Regional de Presidente Prudente.

O caso foi conduzido com as hipóteses diagnósticas de parotidite crônica juvenil à esquerda, linfonodomegalia a esclarecer, edema periorbital à direita, Síndrome Oculoglandular de Parinaud e Gastroenterocolite aguda (GECA).

O paciente fez uso de claritromicina 16mg/kg/dia por 5 dias, nepodex 1 gota 8/8h em ambos os olhos, prednisolona 1 gota 6/6h em olho direito e sintomáticos. Após 7 dias de tratamento, apresentou boa evolução com diminuição do granuloma em tarso superior (Figura 2), remissão de alguns linfonodos e dos sintomas. Contudo, o paciente foi liberado pela pediatria e pelas demais especialidades para seguimento ambulatorial do quadro. Recebeu alta em bom estado geral, sendo mantida a sua prescrição, com redução gradual do corticosteroide tópico. Também foram orientados o paciente e sua genitora quanto ao retorno ambulatorial, para seguimento com Oftalmologia e Pediatria. Em acompanhamento com a Oftalmologia, após 6 meses do término do tratamento, o paciente mostrou-se assintomático, com redução considerada do granuloma em tarso superior (Figura 3).



FIGURA 2 – Paciente com melhora da hiperemia e do granuloma em tarso superior após 7 dias do início do tratamento. **Fonte:** Hospital Regional de Presidente Prudente.

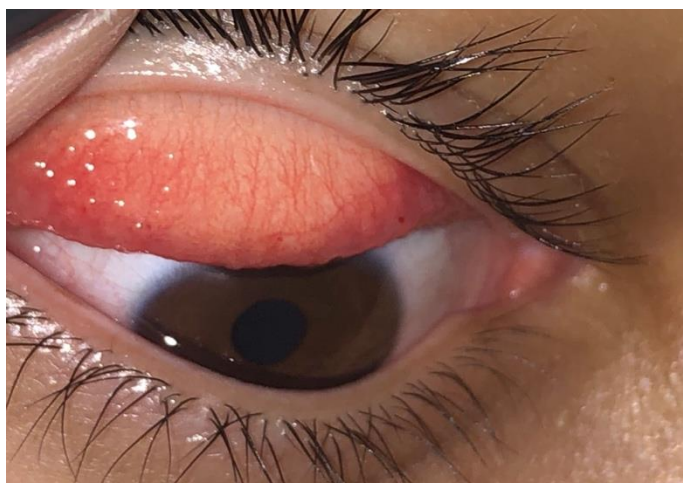


FIGURA 3 – Paciente após 6 meses do término do tratamento. **Fonte:** Hospital Regional de Presidente Prudente.

DISCUSSÃO DO CASO

No presente relato, apresentou-se um caso com alguns dos sinais e sintomas clássicos de Síndrome Oculoglandular de Parinaud (SOP). A relevância desse Relato de Caso é sedimentar os sinais e sintomas da doença para que o diagnóstico se torne mais preciso e incisivo. Por se tratar de uma síndrome incomum, seus fatores causais também podem gerar uma certa curiosidade, como: Doença da arranhadura do gato (*B.henselae*); mas já houveram relatos de aparecimento desta síndrome em doenças infecciosas crônicas do tipo granulomatosa, como no caso de Tuberculose; sífilis; vírus (herpes simplex vírus); doenças fungicas também podem estar associadas principalmente a esporotricose (*S.schenkii*); blastomicose (*Blastomyces dermatitidis*); coccidiomicose (*Coccidioides immitis*) (FERRREIRA et al., 2014).

Tradicionalmente, o teste sorológico pelo teste de imunofluorescência indireta (IFI) e ensaio de imunoabsorção enzimática (ELISA) têm sido os pilares do diagnóstico para SOP e DAG (ARJMAND; YAN; O'CONNOR, 2015). Com hipótese diagnóstica de Síndrome Oculoglandular de Parinaud, foi realizado sorologia para *Bartonella henselae*, cujo resultado foi negativo. Dentre os exames laboratoriais, houve positividade apenas para *Staphylococcus epidermidis*. No entanto, a hipótese mais consistente permaneceu da SOP, cuja causa específica mantém-se obscura no presente caso, tendo em vista a variedade de etiologias apontadas no Quadro 1.

O prognóstico para o SOP é excelente, com a maioria dos casos durando até 5-7 dias, corroborando com o presente relato. No entanto, existem alguns relatos de doença com duração de até 2 anos, com dano ocular permanente na ausência de tratamento (ARJMAND; YAN; O'CONNOR, 2015). Após 6 meses do término do tratamento, o paciente mostrou-se assintomático, com redução considerada do granuloma em tarso superior e ausência de linfonodomegalia cervical, porém permaneceu uma reação folicular discreta. No caso do DAG, os antibióticos tópicos são de benefício questionável e a terapia sistêmica é muitas mais garantida. Antipiréticos e analgésicos podem oferecer

algum alívio aos sintomas (ARJMAND; YAN; O'CONNOR, 2015).

A primeira linha de tratamento medicamentoso para SOP causada por *B. Henselae* é Azitromicina (em adultos e crianças acima de 45,5 kg: 500 mg no primeiro dia, seguido por 250 mg por quatro dias; ou crianças abaixo de 45,5kg: 10 mg/kg no primeiro dia, seguido por 5 mg/kg por 4 dias). Uma terapia alternativa de 7 a 10 dias de Claritromicina, Rifampicina ou Trimetropina/Sulfametaxazona é recomendado. Doxiciclina (100 mg) pode ser utilizada em indivíduos imunocomprometidos que estão expostos a doenças disseminadas. Em suma, o tratamento de SOP por DAG tem se mostrado efetivo com a utilização de Macrolídeos, Quinolonas, TMP/SMX e em alguns raríssimos casos utilizando Amoxicilina + Clavulanato associado a Doxiciclina. O tratamento de SOP por Tularemia é feito Estreptomicina (7,5-10 mg/kg IM por 7 dias) ou Gentamicina (1,7 mg/kg IM/EV) a cada 8h por 7 ou 14 dias (ARJMAND; YAN; O'CONNOR, 2015), conforme apresentados no quadro 1.

QUADRO 1 – Etiologias comuns da SOP, características e opções de tratamento

Causas de SOP	Considerações	Tratamento
Doença da arranhadura do gato (<i>B. henselae/A. felis</i>)	História de contato com gatos, sorologia positiva e biopsia	Eritromicina/Azitromicina, ciprofloxacina, gentamicina, rifampicina ou TMP-SMX
Oculoglandular Tularemia (<i>F. tularensis</i>)	História de contato com coelho, ratos, esquilos, raposas; inflamação conjuntival e ulceração.	Estreptomicina IM ou gentamicina IV
Esporotricose conjuntival (<i>S. schenckii</i>)	Nódulos granulomatosos que podem ulcerar, biopsia e cultura	Itraconazol sistêmico
Tuberculose conjuntival (<i>M. tuberculosis</i>)	História de trauma ocular, ulceração conjuntival, prova dérmica tuberculínica positiva	Isoniazida com etambutol, rifampicina ou estreptomicina
Sífilis conjuntival (<i>T. pallidum</i>)	Durante os três estágios da doença	Penicilina
Coccidioidomicose conjuntival (<i>C. immitis/B. dermatitidis</i>)	Eritema Nodoso, conjuntivite queratosa, esclerites.	Cetoconazol, Itraconazol ou fluconazol Anfotericina B

Fonte: Arjmand, Yan, O'Connor (2015) apud Tu et al., (2006).

CONCLUSÃO

Apesar da etiologia não ter ficado clara no presente relato, o caso foi conduzido como SOP, uma vez que a história e o quadro clínico assim permitiram. Sabe-se que o prognóstico de SOP é bom na maioria dos casos, entretanto, deve ser levado em conta o fator causal para avaliar o curso da doença, que pode evoluir para cura espontânea ou auxiliada com medicamentos frente à causa de base ou de maneira empírica. A importância desse relato é sedimentar os sinais e sintomas da síndrome, de forma que facilite o seu diagnóstico e acompanhamento do caso.

REFERÊNCIAS

ARJMAND, P.; YAN, P.; O'CONNOR, M. D. Parinaud oculoglandular syndrome 2015: review of the literature and update on diagnosis and management. *J Clin Exp Ophthalmol*, v. 6, n. 443, p. 1-5, 2015.

CASSADY, J. V.; CULBERTSON, CARL S. Cat-scratch disease and Parinaud's oculoglandular syndrome. **AMA archives of ophthalmology**, v. 50, n. 1, p. 68-74, 1953

FEROZE, K. B.; BHIMJI, S. S. **Parinaud Syndrome**. [Updated 2017 Oct 6]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; Jan. 2018- Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK441892/>>. Acesso em: 15 agosto 2018.

FERREIRA, C. P. et al. Parinaud's oculoglandular syndrome associated with *Sporothrix schenckii*. **IDCases**, v. 1, n. 3, p. 38-39, 2014.

HOEHN, M. E. et al. Children with dorsal midbrain syndrome as a result of pineal tumors. **Journal of American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus {JAAPOS}**, v. 21, n. 1, p. 34-38, 2017.

MALLIA, M.; CHIRCOP, C.; AQUILINA, J. An unusual case of Parinaud's syndrome. **BMJ case reports**, v. 2012, n.4, p. 1-3, nov. 2012.

MELVILLE, D. M. et al. Sonography of cat scratch disease. **Journal of Ultrasound in Medicine**, v. 34, n. 3, p. 387-394, 2015.

ROLAIN; J. M; RAOULT, D. Infecções por Bartonella In: GOLDMAN C.; SCHAFFER, A. I. (Edts). **Cecil Medicina**. Vol 2. 24. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2014. cap. 323, p.2203-2208.

SURVASHE, P. T. et al. Tectal tuberculoma: An unusual cause of Parinaud's Syndrome. **Asian journal of neurosurgery**, v. 13, n. 2, p. 400-402, 2018.