

UNIVERSIDADE ESTADUAL DA PARAÍBA CAMPUS I- CAMPINA GRANDE CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE-CCBS CURSO DE GRADUAÇÃO EM FARMÁCIA

RENATA DE ALENCAR FALCÃO

AVALIAÇÃO DO USO DE ESTATINAS EM PACIENTES DISLIPIDÊMICOS

RENATA DE ALENCAR FALCÃO

AVALIAÇÃO DO USO DE ESTATINAS EM PACIENTES DISLIPIDÊMICOS

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Graduação em Farmácia da Universidade Estadual da Paraíba, em cumprimento à exigência para obtenção do grau de Bacharel em Farmácia

Orientador (a): Prof^a Dr^a Mônica Oliveira da Silva Simões.

F ICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA BIBLIOTECA CENTRAL – UEPB

F178a Falcão, Renata de Alencar.

Avaliação do uso de estatinas em pacientes dislipidêmicos.[manuscrito] /Renata de Alencar Falcão. – 2011.

17 f : il. color.

Digitado.

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Farmácia) – Universidade Estadual da Paraíba, Centro de Ciências Biológicas e da Saúde, 2011.

"Orientação: Profa. Dra. Mônica Oliveira da Silva Simões, Departamento de Farmácia".

1.Doença cardiovascular. 2.Dislipidemia. 3.Estatinas. I. Título.

21. ed. CDD 615.

RENATA DE ALENCAR FALCÃO

AVALIAÇÃO DO USO DE ESTATINAS EM PACIENTES DISLIPIDÊMICOS

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Graduação em Farmácia da Universidade Estadual da Paraíba, em cumprimento à exigência para obtenção de Bacharel em Farmácia.

Aprovada em 17/11/2011.

Prof^a Dr^a Mônica Oliveira da Silva Simões DF/ UEPB Orientadora

Ana Cláudia D. De ruedens

Prof^a Dr^a Ana Cláudia Dantas de Medeiros DF/UEPB

Prof^a Dr^a Maria Auxiliadora Lins da Cunha DF/UEPB Examinadora

AGRADECIMENTOS

A Deus, pela conclusão do curso tão sonhado e almejado, por me dar forças para seguir sempre em frente.

À minha família, por ter sempre acreditado no meu potencial e que sempre me incentivou e torceu pela minha felicidade.

A meu noivo, pela paciência e amor dedicado a mim durante este tempo.

À minha orientadora, que sem dúvida foi uma das pessoas mais especiais que conheci durante este tempo de universidade. Por toda paciência, confiança, respeito, amizade e aprendizado.

Aos meus amigos da turma, pelo companheirismo e amizade, apoio e por todos os momentos que passamos juntos durante este tempo de universidade.

A todos os pacientes que participaram desta pesquisa.

Ao CNPq/PIBIC pela concessão de bolsas de Iniciação Científica.

E a todos aqueles que de alguma forma contribuíram para meu aprendizado, o meu MUITO OBRIGADA.

AVALIAÇÃO DE PACIENTES DISLIPIDÊMICOS EM USO DE ESTATINAS

FALCÃO, Renata de Alencar¹; SIMÕES, Mônica Oliveira da Silva²

RESUMO

O estudo teve por objetivo a avaliação de pacientes dislipidêmicos em uso de estatinas. Trata-se de um estudo transversal com abordagem quantitativa através de pesquisas descritiva e participativa de pacientes dislipidêmicos que estavam em tratamento com estatinas. A pesquisa foi realizada no período de agosto de 2008 a julho de 2009, com os pacientes do CEDMEX e do programa de atenção farmacêutica do serviço municipal de saúde. Buscou-se avaliar as funções hepáticas e musculares, através de exames da alanina aminotransferase, aspartato aminotransferase, gamaglutamiltransferase, creatinaquinase, fosfatase alcalina, bilirrubina total e frações, bem como o perfil lipídico destes pacientes. O tratamento estatístico dos dados foi feito através do programa EPI INFO (Versão 3.5.3) e Microsoft Office Excel 2007. Dos 38 pacientes dislipidêmicos o gênero feminino foi predominante, representando 55,3%. Quanto à faixa etária a de maior percentual situou-se entre a faixa 69-76 anos (26,3%). Quanto ao serviço que desempenham 52,3% eram aposentados. A maioria relatou possuir de 0 a 02 salários mínimos mensais. Foi observado que a estatina mais dispensada aos pacientes dislipidêmicos foi à atorvastatina, enquanto que a sinvastatina foi dispensada para apenas 26,3% dos pacientes. Observou-se que 13 pacientes apresentaram triglicerídeos acima dos valores limite e 25 apresentaram valores acima da normalidade com relação à enzima fosfatase alcalina. Dos 14 pacientes que relataram apresentar efeito desagradável com o tratamento hipolipemiante, o de maior prevalência foi câimbra (41,2%). Os dados analisados demonstraram a efetividade do tratamento com as estatinas nos pacientes dislipidêmicos.

PALAVRAS-CHAVE: Doença Cardiovascular. Dislipidemia. Estatinas.

¹ Graduanda da Universidade Estadual da Paraíba e-mail: renata_alencar11@hotmail.com

² Docente da Universidade Estadual da Paraíba

1 INTRODUÇÃO

As doenças cardiovasculares são hoje as maiores causas de mortalidade no mundo. Diversos estudos já foram realizados demonstrando que existem vários fatores diretamente relacionados à elevada incidência de eventos cardiovasculares, principalmente o tabagismo, a hipertensão arterial, a dislipidemia e o diabetes mellitus (DM). A abordagem adequada destes fatores de risco está associada a uma diminuição na incidência e na progressão das doenças cardiovasculares. Dentre os diversos fatores de risco para doença cardiovascular, a dislipidemia vem surgindo com um dos mais importantes (MOREIRA et al, 2006).

Designam-se dislipidemias as alterações metabólicas lipídicas decorrentes de distúrbios em qualquer fase do metabolismo lipídico, que ocasionem principalmente um aumento na concentração sérica das lipoproteínas. Quando essas concentrações estão aumentadas, recebem a denominação de hiperlipidemias, que são classificadas em hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia. Etiologicamente, as dislipidemias podem ser classificadas em primárias (origem genética) ou secundárias (causadas por fatores extrínsecos como o hipotiroidismo, álcool, diabetes, doença hepática, doença renal, etc.) (ANABUKI et al, 2005).

Ainda que a genética, o sexo, e a idade sejam de grande importância para o desenvolvimento das dislipidemias, a mudança de hábitos alimentares e a prática de atividade física são modificações no estilo de vida que podem melhorar de forma significativa essas doenças (FAGHERAZZI et at, 2008).

Os medicamentos constituem-se em importantes instrumentos de saúde, que visam minorar o sofrimento, interromper o processo de adoecimento, nos casos de doenças agudas e remissíveis, e melhorar a qualidade de vida dos indivíduos quando portadores de doenças crônicas, retardando seus efeitos maléficos (JUNIOR et al, 2008).

Caso as metas não tenham sido obtidas com as medidas não-farmacológicas (particularmente correções alimentares e atividade física regular), deverá ser prescrita medicação hipolipemiante entre as quais as estatinas são as mais indicadas para a redução do LDL-colesterol (BERTOLAMI, 2004).

O mecanismo destas substâncias envolve a enzima 3-hidroxi-3-metilglutaril Coenzima-A redutase (HMG-CoA redutase), responsável por aumentar a velocidade de síntese do colesterol nas células hepáticas. Esta enzima catalisa a conversão da HMG-CoA em ácido mevalônico. A subsequente redução na síntese hepática de colesterol

provocada pela inibição da enzima HMG-CoA redutase resulta em aumento da síntese dos receptores de superfície específicos de LDL, que podem se ligar à LDL circulante e, portanto, aumentar a depuração das LDL. Por conseguinte, o principal efeito bioquímico das estatinas consiste em reduzir as concentrações plasmáticas de LDL-colesterol. No entanto, não apenas a produção intracelular de colesterol é inibida, mas também a biossíntese de diversos intermediários da via do ácido mevalônico. Além disso, as estatinas reduzem os triglicídios plasmáticos e aumentam o HDL-colesterol (LINARELLI E POTT, 2008).

As estatinas atuam primariamente no fígado, onde um sistema especial de transporte permite sua incorporação ao tecido hepático para biotransformação, com ampla variação tanto no seu sítio metabólico, como formação de metabólitos ativos até sua eliminação pela bile. Alguns polimorfismos genéticos e a interação com alguns fármacos podem determinar dificuldade na sua captação, metabolização e eliminação (FONSECA, 2005).

Ainda segundo o autor, a biotransformação, e eliminação das estatinas também podem ser influenciadas por outro sistema transportador (glicoproteína-P), responsável pelo efluxo para a árvore biliar (gene MDR1- *Multiple Drug Resistance*), e novamente algumas interações entre fármacos ou polimorfismos também podem determinar acúmulo da vastatina no tecido hepático ou sua mais rápida eliminação. Assim, alguns inibidores de protease, digoxina, ciclosporina, entre outros, podem interferir na excreção hepática das estatinas.

Como todos os medicamentos, os hipolipemiantes não estão isentos de alguns efeitos indesejáveis. Apesar de transitórios, na maioria dos casos, requerem atenção e detecção precoces; às vezes, exigem interrupção do uso (FORTI E DIAMENT, 2008).

As estatinas são bem toleradas com boa margem de segurança durante a utilização prolongada. Os efeitos colaterais não são freqüentes, mas um dos mais sérios está relacionado à ação hepatotóxica, com possível aumento das enzimas aspartato e alanina transaminases. Miopatias, com evolução a rabdomiólise e insuficiência renal, são raras, mas são efeitos graves associados ao uso de estatinas (CAMPO E CARVALHO, 2007).

A rabdomiólise é um possível efeito colateral do uso das estatinas, e consiste em necrose muscular com liberação de constituintes musculares na circulação. A severidade dos casos varia desde elevações enzimáticas leves sem mialgia, assim como dores

musculares sem elevações enzimáticas, até casos severos de insuficiência renal aguda e óbito (GAMA et al, 2005).

Os sintomas musculares geralmente começam de uma semana a quatro meses do início do uso da droga, podendo ocorrer a qualquer momento do tratamento (GAMA et al, 2005).

Critérios de suspensão dos medicamentos: caso a creatinoquinase (CPK) aumente para valores 10 vezes acima do limite superior da normalidade (LSN), mesmo em pacientes assintomáticos, a estatina deverá ser suspensa, pelo menos temporariamente. Entretanto, se na monitoração detectarmos níveis 5 vezes o LSN, o paciente deverá ser acompanhado de perto, com monitorações semanais da enzima e, caso os níveis continuem subindo, pode-se suspender a estatina sem esperar atingir as 10 vezes o LSN. No paciente sintomático, com dores musculares intoleráveis, mesmo que não ocorra aumento da CPK, o medicamento deverá ser suspenso. Em todas as situações, o tratamento com outra estatina ou até com a mesma em doses menores poderá ser reinstituído após o desaparecimento do quadro sintomático ou laboratorial. No controle das enzimas hepáticas, a alanina aminotransferase (ALT) é a mais sensível e o tratamento deverá ser suspenso quando seus níveis ultrapassem 3 vezes o LSN. Pacientes que já se apresentam com enzimas hepáticas aumentadas, seja por hepatopatia crônica ou por infiltração gordurosa do fígado, não devem deixar de tomar estatina se houver indicação. Elas somente são contra-indicadas na doença hepática em atividade (BERTOLAMI, 2004).

De acordo com Eizerik e Manfroi (2008), grande parte dos pacientes em tratamento com hipolipemiantes não atinge a meta terapêutica por diversas razões: falta de adesão, polifarmácia, reações adversas. A atenção farmacêutica tem como metas aumentar a adesão terapêutica, diminuir a toxicidade e otimizar resultados, prevenir e solucionar problemas relacionados a medicamentos.

Atenção redobrada às enzimas hepáticas e musculares, a alterações renais, bem como às condições clínicas e à plêiade de medicamentos que podem ser utilizados pelo paciente, é fundamental para evitarmos que medicamentos tão importantes para salvar vidas, como os hipolipemiantes orais, possam vir a comprometê-las (BORGES, 2005).

Segundo o Centro regional de informação de medicamentos (2007), o risco de danos é menor quando os medicamentos são dispensados por profissionais de saúde informados e por pacientes que entendem e compartilham a responsabilidade do uso de seus medicamentos.

2 REFERENCIAL METODOLÓGICO

Trata-se de um estudo transversal com abordagem quantitativa através de pesquisas descritiva e participativa de pacientes dislipidêmicos que estavam em tratamento com estatinas. A seleção dos pacientes foi realizada através de amostragem por conveniência.

A pesquisa foi realizada no Centro de Dispensação de Medicamentos Excepcionais (CEDMEX) e nos grupos de atenção farmacêutica cadastrados no programa de Hipertensão e diabetes (HIPERDIA) do Serviço Municipal de Saúde, ambos localizados no município de Campina Grande-PB, no período de agosto de 2008 a julho de 2009.

Inicialmente a amostra pesquisada foi constituída por 88 pacientes, porém apenas 38 destes compareceram para a realização da coleta sanguínea.

O tratamento estatístico dos dados foi feito através do programa EPI INFO (Versão 3.5.3) e Microsoft Office Excel 2007.

A pesquisa só foi iniciada após a aprovação do comitê de ética (0380.0.133.000-08), conforme recomendam as diretrizes regulamentadoras emanadas da resolução n°196/96 do Conselho Nacional de Saúde/MS.

3 DADOS E ANÁLISE DA PESQUISA

Dos 38 pacientes dislipidêmicos o gênero feminino foi predominante, representando. Quanto à faixa etária a de maior percentual situou-se entre 69-76 anos. Em relação à escolaridade, 11 dos pacientes (29,7%) relataram ter estudado de 01 a 04 anos. Quanto ao serviço que desempenham 52,3% eram aposentados. A renda familiar mensal dos pacientes variou de 0 a 06 salários mínimos, a maioria relatou possuir de 0 a 02 salários mínimos mensais. Relatam Costa et al. (2002), que na fase adulta, o nível de renda familiar e o estresse influenciam diretamente no início e na progressão de doenças cardiovasculares.

Foram citados por 37 pacientes, 15 problemas de saúde que os acometiam, a hipertensão arterial sistêmica foi a de maior percentual, segundo Marte e Santos (2007), indivíduos hipertensos apresentam frequentemente altos níveis de colesterol, obesidade, freqüência cardíaca elevada, hipertrigliceridemia e diabetes mellitus.

Apontam Tavares e Ruiz (2008) que, no Brasil a renda tem sido indicada como determinante do estado nutricional da população, não podendo afirmar, com isso, que os fatores biológicos e culturais não tenham peso nenhum.

Foi observado que a estatina mais dispensada aos pacientes dislipidêmicos foi à atorvastatina, enquanto que a sinvastatina foi dispensada para apenas 26,3% dos pacientes. Moreira et al. (2006), relataram que em seu estudo aproximadamente 72% da população utilizava a sinvastatina, e em segundo lugar, a atorvastatina, correspondendo a 16% da população.

Observou-se que 36 pacientes faziam uso de outros medicamentos, os mais relatados foram do aparelho cardiovascular.

Tomando como base os valores de referência recomendados pela Sociedade Brasileira de Cardiologia (2007), para os valores lipêmicos de indivíduos com idades ≥ a 20 anos, observou-se que 13 pacientes apresentaram triglicerídeos acima dos valores limite.

Tomando como base os valores de referências do Laboratório de Análises Clínica (LAC) da UEPB, para os valores da fosfatase alcalina, AST, ALT, CK, Gama GT, bilirrubina total e frações, vale destacar que, 25 pacientes apresentaram valores acima da normalidade com relação à enzima fosfatase alcalina.

Dos 14 pacientes que relataram apresentar efeito desagradável com o tratamento hipolipemiante, o de maior prevalência foi câimbra.

4 CONCLUSÕES

Considerando as condições que o estudo foi desenvolvido e de acordo com os resultados obtidos, podem-se extrair as seguintes conclusões:

- Os dados analisados demonstraram a não eficácia do tratamento com as estatinas nos pacientes dislipidêmicos;
- Não se pôde observar nenhum risco desta terapia hipolipemiante nos pacientes em estudo;
- Embora não sejam frequentes os efeitos indesejáveis causados por esta medicação, é recomendado o controle das enzimas hepáticas e musculares antes de iniciar o tratamento e depois, periodicamente.

ABSTRACT

The study it had for objective the evaluation of dislipidêmicos patients in use of One is about a transversal study with descriptive and participativa quantitative boarding through research of dislipidêmicos patients who were in treatment with estatinas. The research was carried through in the period of August of 2008 the July of 2009. One searched to evaluate the hepáticas and muscular functions, through laboratoriais examinations alanine aminotransferase of (ALT), aminotransferase (AST), alkaline gamma glutamiltransferase (Gamma creatinaquinase (CK), fosfatase, total bilirubin and fractions, as well as the lipídico profile of these patients. The statistical treatment of the data was made through the program EPI INFO (Version 3.5.3) and Microsoft Office Excel 2007. Of the 38 dislipidêmicos patients the feminine sort was predominant, representing 55.3%. How much to the etária band of percentile greater it was placed enters band 69-76 years (26.3%). How much to the service that plays 52.3% they were pensioners. The monthly familiar income of the patients in study varied of 0 the 06 minimum wages, the majority told to possess of 0 the 02 monthly minimum wages. It was observed that the estatina more excused to the dislipidêmicos patients was to the atorvastatina, whereas the sinvastatina was excused for only 26.3% of the patients. It was observed that 13 patients had presented triglicerídeos above of the boundary-values and 25 had presented values above of normality with regard to the alkaline enzyme fosfatase. Of the 14 patients whom they had told to present ackward effect with the hipolipemiante treatment, of bigger prevalence he was câimbra (41.2%). The analyzed data had demonstrated not the effectiveness of the treatment with the estatinas in the dislipidêmicos patients.

KEYWORDS: Cardiovascular Disease. Dyslipidemia. Statins.

REFERÊNCIAS

ABADI, L.B; BUDEL, J.M. Aspectos clínicos laboratoriais das dislipidemias. **Cadernos da Escola de Saúde, Curitiba**, v.1, n. 5, p.158-169, 2011.

BACAL, F. Agonista: associação ezetimibe-estatina. **Einstein: Educ Contin Saúde**, São Paulo, v. 7, n.1, p.: 31-33, 2009.

BERTOLAMI MC. Mecanismos de hepatotoxicidade. **Arq. Bras. de cardiol**, São Paulo, v. 85, n. 1, p. 25-27, 2004. Suplemento 5.

BONFIM, M.R. Estudo das respostas bioquímica e muscular da administração de estatina e sua descontinuidade associadas à atividade física em ratos. Presidente prudente, 2010. Dissertação-Faculdade de Ciências e Tecnologia.

BORGES, JL. Combinação de Fármacos na Abordagem das Dislipidemia: associação entre estatinas e niacina. **Arq. Bras. de Cardiol,** São Paulo, v. 85, n.5, p. 36-40, 2005

CAMPO, V.L; CARVALHO, I. Estatinas hipolipêmicas e novas tendências terapêuticas. **Quím. Nova**, v. 30, n. 2, p.425-430, 2007.

CENTRO REGIONAL DE INFORMAÇÃO DE MEDICAMENTOS. Farmacoterapia na terceira idade, 2007.

COLTRO, R.S et al. Frequência de fatores de risco cardiovascular em voluntários participantes de evento de educação em saúde. **Rev. Assoc. Med**, São Paulo, v.55, n.5, 2009.

COSTA, M.F.L; BARRETO, S; GIATTI, L. A situação socioeconômica afeta igualmente a saúde de idosos e adultos mais jovens no Brasil? Um estudo utilizando dados da Pesquisa Nacional por Amostras de Domicílios –PNAD/98. Ciência & Saúde Coletiva, v.7, n. 4, p. 813-824, 2002.

CRISOSTOMO, L.M.L. Análise da resposta vasomotora e parâmetros metabólicos em idosos "saudáveis" ao uso de estatina. São Paulo, 2007. Tese- Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

IV DIRETRIZ BRASILEIRA SOBRE DISLIPIDEMIAS E PREVENÇÃO DA ATEROSCLEROSE. Departamento de Aterosclerose da Sociedade Brasileira de Cardiologia. **Arq Bras Cardiol**, v. 88, p. 1-18, 2007 Suplemento.

EIZERIK, DP; MANFROI, WC. Eficácia da atenção farmacêutica em dislipidemias: revisão sistemática. **Rev HCPA**, v. 28, n. 1, p. 37-40, 2008.

FONSECA, FAH. Farmacocinética das estatinas. **Arq Bras de Cardiol**. V. 85, supl. 5, 2005.

FORTI, N; DIAMENT, J. Efeitos indesejáveis dos hipolipemiantes: condutas na prática clínica. **Rev. Assoc. Med. Bras**, v.54, n.4, p.357-362, 2008.

FAGHERAZZI, S; DIAS, RL;BORTOLON, F. Impacto de exercício físico isolado e combinado com dieta sobre os níveis séricos de HDL,LDL, Colesterol total e triglicerídeos. **Rev Bras Med Esporte**, Porto Alegre, v.14, n.4, 2008.

GAMA, M.P.R et al. Rabdomiólise Devido ao Uso de Estatina em Altas Doses: Relato de Caso. **Arq Bras Endocrinol Metab**, v. 49, n. 4, p. 604-609, 2005.

IZAR, M.C.O. Como Diagnosticar e Tratar dislipidemias. **Revista Brasileira de Medicina**, São Paulo, v. 68 n. 3, 2011.

JARDIM, T.S.V et al. Fatores de Risco Cardiovascular em Coorte de Profissionais da Área Médica - 15 Anos de Evolução Cardiovascular. **Arq. Bras. Cardiol**, São Paulo, v.95, n.3, 2010.

JUNIOR, D.M.P et al. A definição de medicamentos prioritários para o monitoramento da qualidade laboratorial no Brasil: articulação entre a vigilância sanitária e a Política Nacional de Medicamentos. **Cad. Saúde Pública**, v.24, n.9, p. 2081-2090, 2008.

GERALDO, J.M; ALFENAS, R.C.G. Papel da Dieta na Prevenção e no Controle da Inflamação Crônica – Evidências Atuais. **Arq Bras Endocrinol Metab,** v 52, n.6, 2008.

LINARELLI, M.C.B; POTT, H. Estatinas: uma revisão sobre aspectos vasculares. **Revista de Ciências Médicas**, Campinas, v. 17, n. 1, p. 43-52, 2008.

LEBRÃO M.L; DUARTE Y.A.O. O projeto SABE no município de São Paulo: uma abordagem inicial. Brasília: Organização Mundial da Saúde, 2001.

MARINEZ, T.L.R; NASCIMENTO, H.M. Periodicidade e escolha de exames laboratoriais na terapia hipolipemiante. **Arq. Bras. de cardiol**, São Paulo, v. 85, n. 1, p. 6-8, 2005. Suplemento 5.

MARTE, A.P; SANTOS, R.D. Bases fisiopatológicas da dislipidemia e hipertensão arterial. **Rev Bras Hipertens**, v.14, n.4, p. 252-257, 2007.

MOREIRA, R.O et al. Perfil Lipídico de pacientes com alto risco para eventos cardiovasculares na prática clínica diária. **Arq Bras Endocrinol Metab**, São Paulo, v. 50, n. 3, p. 481-489, 2006.

ROVER, M.R.M et al. Perfil lipídico e sua relação com fatores de risco para a aterosclerose em crianças e adolescentes, **RBAC**, v. 42, n. 3, p. 191-195, 2011.

SANTOS, L.N; SILVA, F.V. Reações adversas às estatinas: mecanismo de ação e evidências clínicas. **Revista de Ciências Médicas**, v.9, n.1, p. 79-86, 2010.

SILVA, R.A et al. Estudo do perfil lipídico em crianças e jovens do ambulatório pediátrico do Hospital Universitário Antônio Pedro associado ao risco de dislipidemias. **J Bras Patol Med Lab**, v. 43, n. 2, p. 95-101, 2007.

TAVARES, A; RUIZ, F. Hiperdia: Relação do Estado Nutricional e Renda Mensal de Idosos Cadastrados no Município de Cascavel-PR. **Revista de Biologia e Saúde da UNISEP,** v.2, n.1 – Julho – 2008.

WHO - World Health Organization. Obesity: Preventing and managing the global epidemic: Report of the WHO Consultation of Obesity. Geneva: **World Health Organisation**, 1997, p. 5-251.