

A IMPORTÂNCIA DA LEISHMANIOSE VISCERAL CANINA PARA A SAÚDE PÚBLICA: UMA ZOONOSE REEMERGENTE

NOGUEIRA, José Luiz¹; SILVA, Marcos Vinícius Mendes¹; PASSOS, Cristiane Carlin¹;
AMBRÓSIO, Carlos Eduardo²

¹ Mestrandos do Departamento de Cirurgia – Setor de Anatomia dos Animais Domésticos e Silvestres - Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia - FMVZ, Universidade de São Paulo - USP, São Paulo, SP, Brasil.

j.lnogueira@usp.br

² Professor Doutor pelo Departamento de Cirurgia – Setor de Anatomia dos Animais Domésticos e Silvestres - Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia - FMVZ, Universidade de São Paulo - USP, São Paulo, SP, Brasil.



A IMPORTÂNCIA DA LEISHMANIOSE VISCERAL CANINA PARA A SAÚDE PÚBLICA: UMA ZOONOSE REEMERGENTE

RESUMO: A Leishmaniose visceral (LV) é uma doença parasitária com ampla distribuição mundial. No Brasil é considerada reemergente e em expansão. Protozoários do gênero *Leishmania* são os agentes causais de LV. A doença acomete o homem e outras espécies animais, principalmente cães. Os achados clínicos não são patognomônicos. O diagnóstico é baseado em métodos parasitológicos, sorológicos e moleculares. Em decorrência do crescimento dos centros urbanos e das dificuldades sócio-econômicas a doença não está mais às florestas, avançando para a periferia dos grandes centros. Neste trabalho, descrevemos sobre a doença e enfatizando a sua importância.

Palavras-chave: homens, cães, leishmaniose visceral, doença parasitária, métodos

ABSTRACT: Visceral leishmaniasis is a chronic parasitic infection with worldwide distribution. In Brazil, it is considered reemergent and in expansion. Protozoa of the genus *Leishmania* are the causal agents of visceral leishmaniasis. The disease affects humans and other animal species, but mainly dogs. The clinical signs are not pathognomonic. Diagnosis is based on parasitological, serological and molecular methods. Urban center growth and social-economic problems led the disease to leave the forests and advance to the periphery of the big cities. This study describes the disease and emphasizing its importance.

Key-words: humans, dogs, visceral leishmaniasis, parasitic infection, methods



INTRODUÇÃO

A leishmaniose visceral canina (LVC), também denominada leishmaniose visceral (LV) é uma doença causada por protozoário, de caráter grave e crônico. Primariamente é considerada como uma zoonose podendo acometer o homem, quando este entra em contato com o ciclo de transmissão do parasito, transformando-se em uma antropozoonose (BRASIL, 2006).

A doença é registrada em diversas regiões do mundo, e que apresenta algumas variações no ciclo epidemiológico, conforme a espécie do agente etiológico, a região geográfica considerada e as espécies de mamíferos susceptíveis que são expostas ao risco da infecção (CAMARGO et al., 2007).

O agente etiológico da LV é o protozoário do gênero *Leishmania*, da família *Trypanosomatidae*, sendo a *L. chagassi* a espécie comumente isolada em pacientes com a enfermidade (GRIMA, 2005).

No Brasil, a LVC, também denominada leishmaniose visceral americana (LVA), tem sido registrada como sendo resultante da infecção pela *Leishmania (L.) chagasi* estando envolvido o vetor *Lutzomyia longipalpis* (FRASER, 2008).

Acomete os mamíferos, inclusive o homem, sendo que os cães atuam como reservatório do parasita (GRAMICCIA; GRADONI, 2005).

De acordo com a organização mundial de saúde, a LV é uma das sete endemias mundiais afetando de um a dois milhões de pessoas a cada ano. Estima-se que cerca de 360 milhões de pessoas estejam expostas ao risco de infecção no mundo. Ocorre em 47 países e tem como agente etiológico três espécies *Leishmania donovani* na Índia e leste da África; *Leishmania infantum* na China, Ásia central, Europa e África; *Leishmania chagasi*, na América do sul e central (CAMARGO et al., 2007).

As prevalências caninas realizado na Espanha, na França, na Itália e em Portugal estimam que 2,5 milhões de cães daqueles países estão infectados com LV. O número de cães infectados na América do Sul é também estimado em milhões, com altas taxas de



infecção relatadas em algumas áreas do Brasil. Vale ressaltar, que mesmo com a eliminação dos cães soropositivos ainda tem-se observado a tendência de expansão da doença, principalmente nos centros urbanos (CAMARGO et al., 2007).

No Brasil é descrita em várias regiões. Foi notificada em 19 das 27 unidades da federação, com aproximadamente 1.600 municípios apresentando transmissão autóctone. Na América Latina, a doença já foi descrita em pelo menos 12 países, sendo que 90% dos casos ocorrem no Brasil, especialmente na região nordeste (BRASIL, 2006).

O presente trabalho tem como objetivo relatar as principais características da doença e sua importância para a saúde pública.

DISCUSSÃO

ETIOLOGIA

Leishmania infantum e *Leishmania donovani* são os agentes causadores na área do mar Mediterrâneo e no Oriente Médio, enquanto *Leishmania chagasi*, *Leishmania braziliensis* e *Leishmania mexicana* constituem as espécies principais na América Central e do Sul (FRASER, 2008)

A LVC apresenta-se como importante doença parasitária em cães, em função das suas características clínicas, transmissibilidade e potencial zoonótico (GRIMA, 2005).

Muitas espécies de mamíferos, como cão, gato, canídeos silvestres, marsupiais e roedores são naturalmente infectados e subseqüentes inoculações de formas promastigotas do parasito na corrente sanguínea de um hospedeiro vertebrado. O ciclo doméstico da LV no Brasil envolve o homem, o flebótomo *Lutzomyia longipalpis* como vetor e o cão (*Canis familiaris*) como reservatório (CLAUDIA et al., 2007).

Na área urbana, o cão é a principal fonte de infecção. A enzootia canina tem precedido a ocorrência de casos humanos e a infecção em cães tem sido mais prevalente do que no homem. A doença no cão é de evolução lenta e início insidioso (SILVA, 2008).



TRANSMISSÃO E PATOGÊNESE

A LV é uma doença complexa, cujas circunstâncias de transmissão são continuamente modificadas, pois sofrem interferência do meio ambiente e das regiões geográficas, notadamente com nuances bioclimáticas, variedade de espécies animais e vetores susceptíveis, bem como fatores do comportamento humano que alteram a estabilidade e harmonia dos ecossistemas (CLAUDIA et al., 2007).

Os parasitas são transmitidos como forma flagelada, promastigotos, através da picada de várias espécies de mosquitos pólvora da subfamília *Phebotominae*, que são encontrados mundialmente. Quando inoculados na pele dos hospedeiros mamíferos, os promastigotos são engolidos pelos macrófagos, nos quais se transformam em amastigotos na forma aflagelada. Nos macrófagos, os amastigotos se dividem e se disseminam para órgãos diferentes, principalmente linfonodos, baço e medula óssea (RIBEIRO, 1997; FRASER, 2008).

A infecção dissemina-se para estes órgãos dentro das primeiras horas. As principais células responsáveis pela resposta imune à infecção são as células *natural Killer* que, depois da ativação pelos antígenos do parasito e pela interleucina 12, produzem rapidamente o interferon (IFN)- γ um potente indutor de formação de óxido nítrico nos macrófagos (FERRER, 2002).

A produção de superóxido e a produção de óxido nítrico são dois principais mecanismos efetores para a eliminação do gênero *Leishmania* (KONTOS; KOUTINAS, 1993; FERRER, 2002)

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

São variadas, inespecíficas e incluem a linfadenopatia generalizada; perda de pêlos, ao redor dos olhos, nariz, boca e orelhas; lesões de pele, com ou sem descamações e às vezes úlceras; perda de apetite ocasionando depressão e emagrecimento; ornicografiose dificultando a sua locomoção; febre, distúrbios de coagulação, lesões renais, hepáticas e



lesões oculares (FEITOSA et al., 2000; CIARAMELLA; CORONA, 2003; BANETH, 2006; BARBIÉRI, 2006).

Apesar da grande diversidade de manifestações clínicas existem animais aparentemente saudáveis e aqueles que exibem sintomatologia característica de estágios finais da doença. Um fato importante é que a doença canina pode permanecer clinicamente inaparente por longos períodos (TESH, 1995).

DIAGNÓSTICO

O diagnóstico clínico da LVC é difícil de ser realizado devido à variedade de sintomas da doença (FERRER, 1999; GRANDONI, 2002). Os achados clínicos são comuns a outras enfermidades, tornando o diagnóstico laboratorial ou parasitológico necessários para a confirmação da suspeita (SINGH; SIVAKUMAR, 2003; FEITOSA, 2006).

Por outro lado, enquanto a prevalência da infecção em cães em áreas endêmicas pode chegar a 50% ou mais, a prevalência da doença clínica ocorre entre 3% e 10%, demonstrando que a maioria dos cães infectados não desenvolve sintomas, o que dificulta o diagnóstico. O período de incubação é bastante variável, de três meses a vários anos e os animais podem permanecer assintomáticos por toda a vida (GOMES, 2006).

O teste diagnóstico mais confiável é a observação direta do parasita em esfregaço de medula óssea ou linfonodos, porém às vezes é impossível de detectar o parasita. Métodos sorológicos também são úteis. Utilizam-se testes de imunofluorescência indireta e ensaio imunoenzimático (ELISA). Nas regiões endêmicas é realizado por testes sorológicos. (MOURA et al., 1999).

Os achados histopatológicos são, por vezes, inespecíficos e caracterizam-se por uma reação inflamatória granulomatosa com presença de células mononucleares, reações estas comuns a várias outras dermatoses. Quando há poucas formas amastigotas de *Leishmania spp.* nos tecidos, pode ser difícil estabelecer-se o diagnóstico somente pela histopatologia (MOREIRA et al., 2007).

Os achados laboratoriais caracterizam-se principalmente por alterações hematológicas como a anemia, geralmente normocítica normocrômica, hiperglobulinemia,



hipoalbuminemia, hiperproteinemia, trombocitopenia, leucopenia associada à linfopenia ou leucocitose (MOURA et al., 1999).

Até o momento, não há um método diagnóstico com 100% de sensibilidade e especificidade (FERRER, 1999; GRANDONI, 2002). Recomenda-se a associação de vários métodos, sendo pelo menos um método parasitológico. Assim é possível evitar falso-positivos e ao mesmo tempo garantir a identificação dos animais infectados (MOREIRA et al., 2007).

Em virtude da necessidade de notificação compulsória da doença, o diagnóstico da LV deve ser feito da forma mais precisa possível. Sendo assim é necessário conhecer o método utilizado, as suas limitações e interpretação clínica (FERRER, 1999).

TRATAMENTO

O tratamento da LVC no Brasil remonta ao início da década de 1990, ocasião em que a doença apresentou acentuado processo de urbanização (RIBEIRO, 2006). Devido à sua alta toxicidade, acreditava-se que esse tratamento não era viável (MARZOCHI et al., 1985).

O primeiro relato de sucesso no tratamento da LVC no Brasil foi através da utilização do antimoniato de n-metilglucmina (RIBEIRO, et al., 1997a; RIBEIRO, et al. 1997b).

Atualmente novas drogas vêm sendo testadas para se obter a cura, porém não existe nenhum protocolo terapêutico altamente efetivo (RIBEIRO, et al., 2001). Os fármacos utilizados no tratamento da LVC incluem medicamentos que atuam contra as leishmanias, imunomoduladores e imunoterapias, além de medicações de suporte (NOLI; AUXILIA, 2005).

A inexistência de tratamento efetivo para a cura total da doença canina, e a polêmica sobre a eliminação indiscriminada de cães infectados, torna-se urgente à adoção de novas estratégias, centrada em vacinas eficazes (TESH, 1995).

Há alguns anos a vacina contra a LVC vem sendo utilizada no Brasil (DANTAS-TORRES; BRANDÃO-FILHO, 2006). Os ministérios da Saúde e da Agricultura



preconizam que essas dever ser capazes de reduzir os sintomas, o parasitismo tecidual e, conseqüentemente, a transmissão ao inseto vetor. Além disso, após a imunização deve ser possível distinguir sorologicamente cães imunizados daqueles infectados. Um estudo demonstrou que essa vacina induz bom efeito protetor contra a doença, com eficácia vacinal de 80% (BORJA-CABRERA et al., 2002). Já em outro estudo demonstrou que a vacina bloqueia a transmissão, protegendo os cães do contágio e da condição de reservatórios, bloqueando a transmissão para os flebotomíneos. Mesmo com estes resultados, novas pesquisas devem ser desenvolvidas para confirmar a curácea da doença (MENDES et al., 2003).

O tratamento dos seres humanos expostos ao vírus se dá pela aplicação de prolongado processo de imunização, com posologia variável de acordo com a gravidade das lesões, ainda sendo a única conduta capaz de prevenir a manifestação da doença (BRASIL, 2006).

Nas áreas endêmicas, um tratamento rápido dos cães infectados, controle dos cães errantes e sem domicílio, e a ação contra insetos vetores, constituem métodos de controle recomendados. O tratamento dos cães em áreas não endêmicas é questionável e provavelmente insensato (FRASER, 2008).

As medidas de controle da doença até agora implementadas foram incapazes de eliminar a transmissão e impedir a ocorrência de novas epidemias (GONTIJO; MELO, 2004).

SAÚDE PÚBLICA

A LV é considerada importante pelo impacto que produzem na saúde pública, notadamente pela alta incidência, letalidade e implicações econômicas, constituindo-se num sério problema sanitário e econômico-social pela depleção da força de trabalho (GRAMICCIA; GRADONI, 2005).

Estudos de casos humanos e de cães têm revelado a ocorrência da urbanização da LV nas grandes cidades brasileiras (OLIVEIRA et al., 2001).



A expansão geográfica é notada para os estados do Sudeste e do Sul do país, e também um franco processo de urbanização em cidades localizadas em regiões distintas, como Nordeste e Sudeste (ALVES; BEVILACQUA, 2004).

Os ciclos urbanos têm sido responsáveis pela expansão nos estados das regiões centro-oeste e sudeste. Fatores relacionados ao processo migratório, à ocupação desordenada das periferias das grandes cidades, à presença significativa do reservatório e do vetor e as altas densidades populacionais com baixa ou nenhuma imunidade à infecção contribuem para a rápida e extensa distribuição das leishmanioses (CLAUDIA et al., 2007).

A vigilância epidemiológica tem como objetivos reduzir as taxas de letalidade e grau de morbidade através do diagnóstico e tratamento precoce dos casos, bem como diminuir os riscos de transmissão mediante controle da população de reservatórios e do agente transmissor (BRASIL, 2006).

CONCLUSÃO

Atualmente, a leishmaniose constitui um grave problema de saúde pública e representa um desafio para os profissionais da saúde. O estudo epidemiológico é fator decisivo para o planejamento efetivo de estratégias para o controle da LV. Para isso é necessário um maior controle sobre a população canina positiva e estratégias de vigilância devem ser intensificadas. A perspectiva de controle efetivo da doença nos animais e no homem exige a adoção sistemática e simultânea nos diversos elos da cadeia epidemiológica. Esclarecimentos sobre a transmissão, prevenção e os cuidados devem ser informados para a população humana.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALVES, W. A.; BEVILACQUA, P. D. Reflexões sobre a qualidade do diagnóstico da leishmaniose visceral canina em inquéritos epidemiológicos: o caso da epidemia de Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil, 1993-1997. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 20, n. 1, p. 259-265, 2004.

BANETH, G. Leishmaniasis. In: GREENE, C. E. **Clinical Microbiology and Infectious Diseases of the Dog and Cat**. Philadelphia: Elsevier Inc., 2006. p. 685-695.



BARBIÈRE, C. L. Immunology of canine leishmaniasis. **Parasite Immunology**, v. 28, n. 7, p. 329-337, 2006.

BORJA-CABRERA, G. P.; CORREIRA PONTES, N. N.; DA SILVA, V. O.; PARAGUAI DE SOUZA, E.; SANTOS, W. R.; GOMES, E. M.; LUZ, K. G.; PALSTNIK, M.; PALATNIK DE SOUZA, C. B. Long lasting protection against canine Kala-azar using the FML-Quila saponin vaccine in na endemic area of Brazil (São Gonçalo do Amarante, RN) 2002. **Vaccine**, v. 20, p. 3277-3284, 2002.

BRASIL, Ministério da Saúde. **Manual de Vigilância e Controle da Leishmaniose Visceral**, Brasília: Ministério da Saúde, p. 120, 2006.

CAMARGO, J. B. et al. Leishmaniose visceral canina: aspectos de saúde pública e controle, Brasil. **Clínica Veterinária**, Ano XII, n. 71, p. 86-92, nov/dez, 2007.

CIARAMELLA, P.; CORONA, M. Canine leishmaniasis: clinical and diagnostic aspects. **Compendium on Continuing Education for the Practicing Veterinarian**, v. 25, n. 5, p. 358-368, 2003.

CLÁUDIA, S. et al. Aspectos epidemiológicos da leishmaniose visceral urbana no Brasil, Brasil. **Clínica Veterinária**, Ano XII, n. 71, p. 44-48, nov/dez, 2007.

DANTAS-TORRES, F.; BRANDÃO-FILHO, S. P. Visceral leishmaniasis in Brazil: revisiting paradigms of epidemiology and control. **Revista do Instituto de Medicina Tropical São Paulo**, v. 48, n. 3, p. 151-156, 2006.

FEITOSA, M. M. Avaliação clínica de animais naturalmente infectados. I FÓRUM SOBRE LEISHMANIOSE VISCERAL CANINA, **anais**, Jaboticabal, 10 2 11 de março de 2006.

FEITOSA, M. M. et al. Aspectos clínicos de cães com leishmaniose visceral no município de Araçatuba São Paulo, Brasil. **Clínica Veterinária**, Ano 5, n. 28, p. 36-44, 2000.

FERRER, L. M. **Clinical aspects of canine leishmaniasis**. In: PROCEEDINGS OF THE INTERNATIONAL CANINE LEISHMANIASIS FORUM. Barcelona, Spain. Canine Leishmaniasis: an update. Wiesbaden: Hoeschst Roussel Vet, 1999. p. 6-10.

FERRER, L. The pathology of canine leishmaniasis. In: PROCEEDINGS OF SECOND INTERNATIONAL CANINE LEISHMANIASIS FORUM. Sevilla, Spain. **Canine Leishmaniasis: moving towards a solution**. Salamanca: Intervet Internacional bv, 2002. P. 21-24.



FRASER, C. M. **Manual Merck de Veterinária: um manual de diagnóstico, tratamento, prevenção e controle de doenças para veterinária**. 9 ed. São Paulo: Roca, 2008, p. 543-544.

GOMES, Y. M.; CAVALCANTI, M. P.; LIRA, R. A.; ABATH, F. G. C.; ALVES, L. C. Diagnosis of canine visceral leishmaniasis: biotechnological advances. **The Veterinary Journal**, v. 31, p. 26-36, 2006.

GONTIJO, C. M. F; MELO, M. N. Leishmaniose visceral no Brasil: quadro atual, desafios e perspectivas, São Paulo, Brasil. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, v. 7, n. 3, sept, 2004.

GRAMICCIA, M.; GRANDONI, L. The current status of zoonotic leishmaniasis and approaches to disease control. **International Journal for Parasitology**, v. 35, n. 11-12, p. 1169-1180, 2005.

GRANDONI, L. **The diagnosis of canine leishmaniasis**. In: PROCEEDINGS OF SECOND INTERNATIONAL CANINE LEISHMANIASIS FORUM. Sevilla, Spain. Canine Leishmaniasis: moving towards a solution. Salamanca: Intervet International, 2002. p. 7-14.

GRIMA, M. Z. Leishmaniosis canina panorama general de la enfermedad. Información Veterinária. **Revista Oficial del Consejo General de Colegios Veterinarios de España**, La Leishmaniosis canina(I parte), p. 14-18, 2005.

KONTOS, V. J.; KOUTINAS, A. F. Old World Canine Leishmaniasis. **Compendium on Continuing Education Small Animal**, v. 15, n. 7, p. 949-959, 1993.

MARZOCHI, M. C. A.; COUTINHO, S. G.; SOUZA, W. J. S.; TOLEDO, L. M.; GRIMAL-DI, Jr. G.; MOMEN, H.; PACHECO, R. S.; SABROZA, P. C.; SOUZA, M. E.; RANGEL, Jr. F. B.; TRAMONTANO, N. Canine visceral leishmaniasis in Rio de Janeiro, Brazil. Clinical, Parasitological, Therapeutical and Epidemiological findings (1977-1983). **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 80, p. 349-357, 1985.

MENDES, C. O.; PARAGUAI DE SOUSA, E.; FAMPA, P.; PALATNICK DE SOUZA, C. B.; SARAIVA, E. M. IgG2 purified-Fab antibody fractin from sera of FML- vaccinated dogs inhibits the adhesion of *L. donovani* and *L. chagasi* promastigotes to *Lutzomyia Longipalpis* midgut. **XIX Reunião de Pesquisa Aplicada em Doença de Chagas e VII Reunião de Pesquisa Aplicada em Leishmanioses**, Uberaba – Sociedade Brasileira de Medicina Tropical, 17 a 20 de outubro de 2003, 2003.

MOREIRA, M. A. et al. Comparison of parasitological, immunological and molecular methods of the diagnosis of leishmaniosis in dogs with different clinical signs. **Veterinary Parasitology**. 2007, apr 30, 145 93-40: 245-52.



MOURA, S. T. et al. Diagnóstico de leishmaniose canina na área urbana do município de Cuibá, estado de Mato Grosso, Brasil. **Brazilian Journal of Veterinary Research and Animal Science**, v. 36, n. 2, p. 123-126, 1999.

NOLI, C.; AUXILIA, S. T. Treatment of canine old world visceral leishmaniasis: a systematic review. **Veterinary Dermatology**, v. 16, p. 213-232, 2005.

OLIVEIRA, C. D.; ASSUNÇÃO, R. M.; REIS, I. A.; PROIETTI, F. A. Spatial distribution of human and canine visceral leishmaniasis in Belo Horizonte, Minas Gerais State, Brazil, 1994-1997. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 17, p. 1231-1239, 2001.

RIBEIRO, V. M. Leishmanioses. **Revista do Conselho Federal de Medicina Veterinária**, ano III, n. 11, p. 13-14, 1997.

RIBEIRO, V. M. Tratamento da LV canina e seu impacto n incidência da LV humana e na prevalência da LV em cães. Uma experiência em Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil. **Consulta de Expertos OPS/OMS sobre Leishmaniasis visceral em las Américas**, Brasília, Brasil, 23-25 de noviembre de 2005, p. 104-110, 2006.

RIBEIRO, V. M.; MICHALICK, M. S. M. Protocolos terapêuticos e controle da leishmaniose visceral canina. **Nosso Clínico**, n. 24, p. 10-20, 2001.

RIBEIRO, V. M.; RABELO, R. C.; MACHADO, P. M. P.; MICHALICK, M. S. M. Leishmaniose visceral canina: avaliação clínica e laboratorial de um cão naturalmente infectado submetido a tratamento com Glucantime. **Anais do XIX Congresso Brasileiro de Clínicos Veterinários de Pequenos Animais**, Curitiba, p. 28, 1997a.

RIBEIRO, V. M.; RABELO, R. C.; MACHADO, P. M. P.; MICHALICK, M. S. M. Leishmaniose visceral canina: acompanhamento dos níveis de anticorpos séricos em cães naturalmente infectados, tratados com Glucantime. **Anais do XIX Congresso Brasileiro de Clínicos Veterinários de Pequenos Animais**, Curitiba, p. 28, 1997b.

SILVA, M. V. M. Leishmaniose Visceral Canina. In: X Semana da Biologia e V Encontro Norte-mineiro de Biólogos, Unimontes, 2008, Montes Claros. **Anais da X Semana da Biologia e V Encontro Norte-mineiro de Biólogos**, Unimontes, 2008.

SINGH, S.; SIVAKUMAR, R. Recent advances in the diagnosis of leishmaniasis. **Journal of Postgraduate Medicine**, v. 49, n. 1, p. 55-60, 2003.

TESH, R. Controlo f zoonotic visceral leishmaniasis. Is it time to chamg strategies? **American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 52, p. 287-292, 1995.

