

Alterações Induzidas pela Cirurgia de Catarata na Córnea e Câmara Anterior ao Longo de 1 Ano

Manuela Amorim¹, Libânia Dias², Patrícia Neves², J. Guilherme Monteiro³, J. Salgado Borges⁴

1 – Interna Complementar de Oftalmologia

2 – Técnica de Ortóptica

3 – Consultor na área da Investigação

4 – Director do Serviço de Oftalmologia

Serviço de Oftalmologia - Hospital de São Sebastião

mm.amorim@sapo.pt

RESUMO

Objectivo: Estudar o efeito da cirurgia de catarata na espessura central corneana (ECC), nos parâmetros obtidos pelo Ocular Response Analyzer (ORA) e na profundidade (PCA), volume (VCA) e ângulo (ACA) da câmara anterior. **Material e Métodos:** Estudaram-se 51 olhos de 19 homens e 32 mulheres no pré-operatório e após 48 horas, 8 dias, 8 semanas e 1 ano. Com o ORA estudaram-se a pressão intra-ocular [correlacionada ao Goldmann (PIOg) e compensada (PIOcc)] e as propriedades biomecânicas da córnea [a histerese corneana (HC) e o factor de resistência da córnea (FRC)], e com o Pentacam estudaram-se a ECC, a PCA, o VCA e o ACA. **Resultados:** Verificou-se um aumento inicial não significativo da PIOcc e PIOg, seguido de descida significativa que se manteve ao fim de 1 ano ($18,7 \pm 4,9$ vs $16,8 \pm 3,9$ mmHg e $17,5 \pm 4,2$ vs $15,1 \pm 3,7$ mmHg). O FRC diminuiu ao longo da primeira semana ($10,2 \pm 1,7$ vs $9,1 \pm 1,3$ mmHg) e estabilizou até 1 ano. A HC diminuiu inicialmente ($9,5 \pm 2,1$ vs $8,7 \pm 2,0$ mmHg) retomando os valores pré-operatórios. A ECC aumentou às 48h ($552,9 \pm 33,0$ vs $597,1 \pm 62,4$ μ m) retomando progressivamente valores basais. A PCA, VCA e ACA aumentaram significativamente às 48h, estabilizando esses valores até 1 ano ($2,7 \pm 0,4$ vs $4,4 \pm 1,1$ mm; $137,5 \pm 30,2$ vs $194,9 \pm 25,9$ mm³ e $31,8 \pm 5,3$ vs $42,9 \pm 5,1$ °). **Conclusões:** A cirurgia de catarata induziu uma diminuição persistente e significativa da PIO e do FRC, enquanto a HC e a ECC retomaram rapidamente os valores pré-operatórios. Após a cirurgia, a PCA, o VCA e o ACA aumentaram significativamente.

ABSTRACT

Corneal and anterior chamber changes induced by cataract surgery along one-year follow-up

Purpose: To study cataract surgery effect on central corneal thickness (CCT), parameters obtained by Ocular Response Analyzer (ORA) and anterior chamber depth (ACD), volume (ACV) and angle width (ACA). **Material and Methods:** Fifty-one eyes from 19 men and 32 women were studied before surgery and postoperatively at 48 hours, 8 days, 8 weeks and 1 year. Intraocular pressure [Goldmann-correlated (IOPg) and compensated (IOPcc)]

and corneal biomechanical properties [corneal hysteresis (CH) and corneal resistance factor (CRF)] were studied by ORA, and CCT, ACD, ACV and ACA by Pentacam. **Results:** There was initially a non significant increase in IOPcc and IOPg, followed by a significant decrease that persisted until 1 year ($18,7 \pm 4,9$ vs $16,8 \pm 3,9$ mmHg and $17,5 \pm 4,2$ vs $15,1 \pm 3,7$ mmHg). CRF decreased during the first week ($10,2 \pm 1,7$ vs $9,1 \pm 1,3$ mmHg) and remained stable until 1 year. CH decreased initially ($9,5 \pm 2,1$ vs $8,7 \pm 2,0$ mmHg) returning to preoperative values. CCT increased in the first 48 hours ($552,9 \pm 33,0$ vs $597,1 \pm 62,4$ μ m) returning progressively to basal values. ACD, ACV and ACA increased significantly at 48 hours, maintaining those values until 1 year ($2,7 \pm 0,4$ vs $4,4 \pm 1,1$ mm; $137,5 \pm 30,2$ vs $194,9 \pm 25,9$ mm³ and $31,8 \pm 5,3$ vs $42,9 \pm 5,1^\circ$). **Conclusions:** Cataract surgery induced a persistent and significant decrease in IOP and CRF, while CH and CCT returned rapidly to preoperative values. After surgery, ACD, ACV and ACA increased significantly.

Palavras-chave: Biomecânica da córnea; Câmara anterior; Espessura central da córnea; Facoemulsificação; Pressão intra-ocular.

Key-words: Corneal biomechanics; Anterior chamber; Central corneal thickness; Phacoemulsification; Intraocular pressure.

Introdução

A té há pouco tempo, a espessura central da córnea (ECC) era considerada o único parâmetro determinante da rigidez da córnea passível de ser determinado *in vivo*⁴.

No entanto, sabe-se que a córnea é uma estrutura complexa com propriedades viscoelásticas e que estas influenciam os resultados de várias medições e procedimentos em Oftalmologia, nomeadamente a determinação da pressão intra-ocular (PIO)^{3,4,7,8,10}.

Actualmente, é possível avaliar as características biomecânicas da córnea *in vivo* utilizando o Ocular Response Analyzer (ORA[®], Reichert Ophthalmic Instruments, NY), que se baseia num processo de aplanção dinâmica bidireccional^{3,4,7-10}.

Consiste em utilizar um jacto de ar, que cria uma força, originando um rápido movimento de inflexão da córnea, passando por uma primeira aplanção, seguida de uma ligeira concavidade. Após alguns milissegundos, o jacto de ar pára e a pressão aplicada sobre a córnea diminui, retomando a sua forma inicial e passando por uma segunda aplanção. O sistema monitoriza todo o processo e obtém duas leituras de pres-

são correspondentes aos momentos de aplanção. Estas pressões de aplanção são diferentes devido às propriedades viscoelásticas da córnea^{3,4,7,8,10}. A diferença entre estas pressões é denominada histerese corneana (HC) e corresponde a um indicador da capacidade de amortecimento da córnea^{3,4,7-10}.

Sabe-se que a HC está significativamente reduzida em doentes com ceratocone, distrofia de Fuchs e pós-LASIK⁸. Ocorre ainda uma variação diurna da HC, tendo sido atribuída a variações da hidratação corneana⁸.

Outro dos parâmetros fornecidos pelo ORA é o factor de resistência da córnea, um indicador da resistência global da córnea obtido através de um algoritmo matemático aplicado aos dados clínicos^{9,10}. O ORA também nos fornece a PIO correlacionada ao Goldmann (PIOg), que corresponde à média das duas pressões obtidas nos momentos de aplanção, e a PIO compensada (PIOcc), que é menos afectada pelas características da córnea, como a ECC e a HC. Sendo assim, o valor da PIOcc é um valor mais próximo do real que o da PIOg^{9,10}.

Tal como demonstraram Hager *et al.*⁴ em 2007, a cirurgia de catarata induz alterações imediatas (um dia após a cirurgia) a nível das

características biomecânicas da córnea e da sua espessura.

Existem ainda outros estudos referentes às alterações das características da câmara anterior, nomeadamente a sua profundidade, volume e ângulo iridocorneano, após a cirurgia de catarata por facoemulsificação^{1,2,5,11,13}. Todos eles se referem a um aumento significativo e persistente destes parâmetros, num follow-up máximo de 6 meses.

O objectivo deste estudo foi avaliar o efeito da cirurgia de catarata por facoemulsificação na pressão intra-ocular, nas propriedades biomecânicas da córnea, na espessura central da córnea e nas características da câmara anterior (profundidade, volume e ângulo) ao longo de um período de um ano.

Material e Métodos

Estudo prospectivo com um ano de acompanhamento, que incluiu 51 olhos de 51 doentes.

Foram incluídos neste estudo doentes com catarata, candidatos a cirurgia por facoemulsificação, sem outra patologia ocular conhecida ou cirurgia ocular prévia.

Todas as cirurgias foram realizadas por um de quatro cirurgiões seniores do Serviço. A técnica cirúrgica foi semelhante e consistiu na extracção de catarata por facoemulsificação com incisão em córnea transparente e implantação da lente intra-ocular (LIO) no saco capsular. Para o estudo não foram considerados os doentes nos quais não foi possível a colocação da LIO no saco capsular ou que tiveram necessidade de sutura corneana.

As cirurgias foram realizadas com o facoemulsificador Sovereign (AMO[®]). Utilizaram-se os bisturis 2,75 mm e 15° para as portas de entrada (SatinSlit[®] Slit Knife, Alcon[®] e Ophthalmic Knife, Alcon[®]) e as soluções viscoelásticas Healon GV[®] (Sodium Hyaluronate 14 mg/ml) e Healon[®] (Sodium Hyaluronate 10 mg/ml) (AMO[®]). Foi implantada a LIO dobrável acrílica de 3 peças Sensar[®] AR40e (AMO[®]).

Os doentes foram medicados com colírios de ofloxacina 3% (4/4h durante 2 semanas),

dexametasona 1% + gentamicina 3% (4/4h durante 2 semanas) e cetorolac 5% (4x/dia após a 2.^a semana durante 15 dias).

Todos os doentes foram avaliados no pré-operatório e no pós-operatório às 48 horas, 8 dias, 8 semanas e 1 ano. Com o Ocular Response Analyzer (ORA[®], Reichert Ophthalmic Instruments, NY) estudaram-se a PIO [correlacionada ao Goldmann (PIOg) e compensada (PIOcc)] e as características biomecânicas da córnea [histerese corneana (HC) e factor de resistência da córnea (FRC)] e com o Pentacam (Oculus[®], Wetzlar, Alemanha), a espessura central da córnea, a profundidade, volume e ângulo da câmara anterior. Todas as avaliações foram realizadas no período da manhã (9-13h).

O teste *t* de Student foi utilizado para comparar os valores médios obtidos em cada um dos parâmetros avaliados. O nível de significância escolhido foi 0,05; níveis inferiores a esse valor foram considerados estatisticamente significativos.

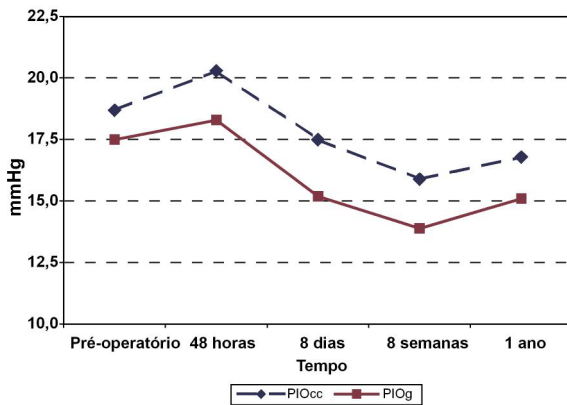
Resultados

O grupo de 51 doentes era constituído por 19 homens e 32 mulheres, com uma média de $75,1 \pm 8,4$ anos (58 - 91 anos).

Verificou-se que a PIOcc média aumentou às 48 horas, de modo não significativo, de $18,7 \pm 4,9$ mmHg para $20,3 \pm 6,5$ mmHg; o mesmo sucedeu em relação à PIOg média que passou de $17,5 \pm 4,2$ mmHg para $18,3 \pm 5,8$ mmHg. A partir das 48 horas ambas as PIO's médias diminuíram progressivamente, para valores significativamente mais baixos, para a PIOg tanto aos 8 dias ($15,2 \pm 3,2$ mmHg; $p < 0,005$) como às 8 semanas ($13,9 \pm 3,3$ mmHg; $p < 0,0001$) e para a PIOcc apenas às 8 semanas ($15,9 \pm 3,3$ mmHg; $p < 0,001$). Após 1 ano verificou-se um aumento ligeiro das PIO's, mantendo contudo, valores médios significativamente mais baixos em relação ao pré-operatório (PIOcc- $16,8 \pm 3,9$ mmHg; $p < 0,04$ e PIOg- $15,1 \pm 3,7$ mmHg; $p < 0,004$). De notar

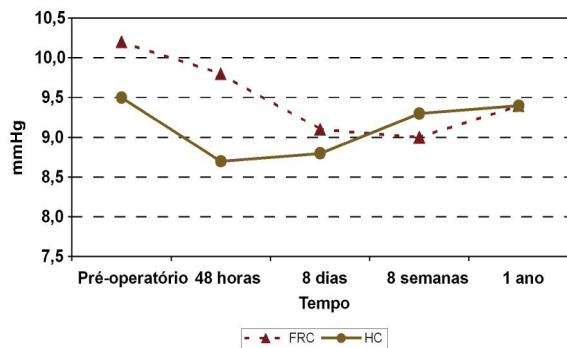
que os valores médios obtidos para a PIOcc foram superiores aos da PIOg (Gráfico 1). Em relação ao FRC, verificou-se uma descida significativa de uma média de $10,2 \pm 1,7$ mmHg para $9,1 \pm 1,3$ mmHg ($p < 0,001$) ao fim de 8 dias, valor que se manteve depois estável até ao final

Gráfico 1 – Variação da pressão intra-ocular compensada (PIOcc) e correlacionada ao Goldmann (PIOg) ao longo do tempo.



de 1 ano ($9,4 \pm 1,4$ mmHg; $p < 0,01$). A HC média diminuiu de modo significativo às 48 horas ($9,5 \pm 2,1$ mmHg vs $8,7 \pm 2,0$ mmHg; $p < 0,05$), retomando progressivamente valores médios semelhantes aos pré-operatórios (Gráfico 2).

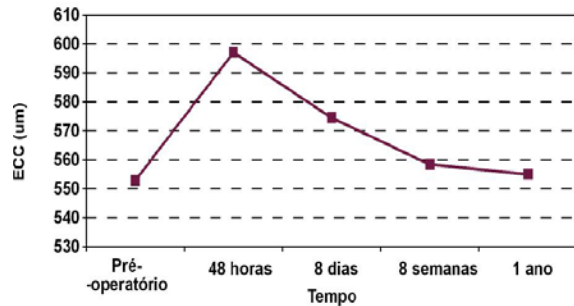
Gráfico 2 – Variação da histerese corneana (HC) e factor de resistência da córnea (FRC) ao longo do tempo



Relativamente à ECC, houve um aumento inicial às 48 horas, de uma média de $552,9 \pm 33,0$ μ m para $597,1 \pm 62,4$ μ m ($p < 0,0001$). Posteriormente, os valores diminuíram de modo progres-

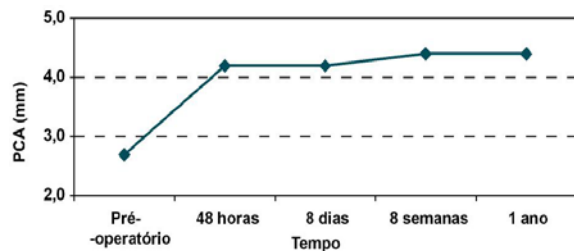
sivo, estando ainda significativamente elevados aos 8 dias ($574,6 \pm 43,2$ μ m; $p < 0,005$) mas com valores médios semelhantes aos iniciais ao fim de 1 ano – $555,0 \pm 30,7$ μ m (Gráfico 3).

Gráfico 3 – Variação da espessura central da córnea (ECC) ao longo do tempo



A PCA média aumentou significativamente às 48 horas, de $2,7 \pm 0,4$ mm para $4,2 \pm 1,6$ mm ($p < 0,0001$) mantendo esses valores até ao final do estudo ($4,4 \pm 1,1$ mm) (Gráfico 4). Em rela-

Gráfico 4 – Variação da profundidade da câmara anterior (PCA) ao longo do tempo



ção ao VCA médio, também se verificou um aumento inicial significativo ($137,5 \pm 30,2$ mm³ vs $179,7 \pm 26,0$ mm³; $p < 0,0001$) aumentando progressivamente até ao fim de 1 ano ($194,9 \pm 25,9$ mm³; $p < 0,0001$) (Gráfico 5). O ACA médio, de modo semelhante aos dois últimos parâmetros, aumentou significativamente às 48 horas, de $31,8 \pm 5,3^\circ$ para $41,4 \pm 5,8^\circ$ ($p < 0,0001$), mantendo valores semelhantes até à última avaliação ($42,9 \pm 5,1^\circ$; $p < 0,0001$) (Gráfico 6) (Tabela 1).

Gráfico 5 – Variação do volume da câmara anterior (VCA) ao longo do tempo

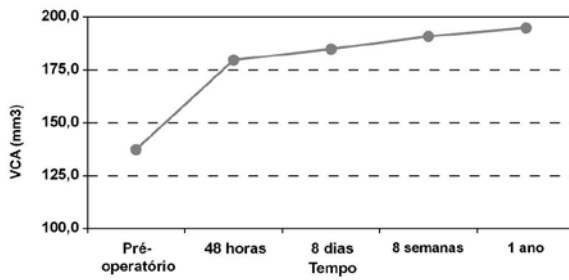


Gráfico 6 – Variação do ângulo da câmara anterior (ACA) ao longo do tempo

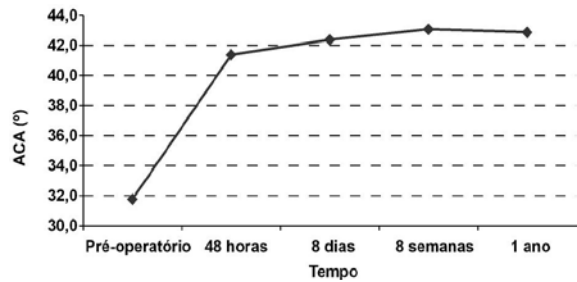


Tabela 1 – Variação dos parâmetros estudados ao longo do tempo

	Pré-operatório	48 horas	8 dias	8 semanas	1 ano
PIOcc (mmHg)	18,7 ± 4,9	20,3 ± 6,5	17,5 ± 3,3	15,9 ± 3,3	16,8 ± 3,9
PIOg (mmHg)	17,5 ± 4,2	18,3 ± 5,8	15,2 ± 3,2	13,9 ± 3,3	15,1 ± 3,7
FRC (mmHg)	10,2 ± 1,7	9,8 ± 1,7	9,1 ± 1,3	9,0 ± 1,6	9,4 ± 1,4
HC (mmHg)	9,5 ± 2,1	8,7 ± 2,0	8,8 ± 1,3	9,3 ± 1,5	9,4 ± 1,5
ECC (µm)	552,9 ± 33,0	597,1 ± 62,4	574,6 ± 43,2	558,4 ± 33,2	555,0 ± 30,7
PCA (mm)	2,7 ± 0,4	4,2 ± 1,6	4,2 ± 1,2	4,4 ± 1,0	4,4 ± 1,1
VCA (mm³)	137,5 ± 30,2	179,7 ± 26,0	184,9 ± 23,1	190,9 ± 24,6	194,9 ± 25,9
ACA (°)	31,8 ± 5,3	41,4 ± 5,8	42,4 ± 5,4	43,1 ± 5,5	42,9 ± 5,1

PIOcc – Pressão intra-ocular compensada; PIOg – Pressão intra-ocular correlacionada ao Goldmann; FRC – Factor de resistência da córnea; HC – Histerese corneana; ECC – Espessura central da córnea; PCA – Profundidade da câmara anterior; VCA – Volume da câmara anterior; ACA – Ângulo da câmara anterior. A “negrito” encontram-se os valores significativamente diferentes dos obtidos no pré-operatório; para os valores dos significados estatísticos ver o texto.

Discussão

São vários os factores que influenciam as características biomecânicas da córnea. Com a introdução do ORA, tornou-se possível fazer essa avaliação *in vivo* e obter o valor da pressão intra-ocular, tendo em conta essas variáveis. A histerese corneana foi proposta por Luce⁸ em 2004, como sendo uma medida das propriedades viscoelásticas da córnea.

Foi descrita a ocorrência de variações diurnas no valor da HC⁸, pelo que se procurou realizar todas as avaliações no mesmo período, tendo estas ocorrido entre as 9 e as 13 horas.

O tipo de incisão realizado durante a cirurgia pode ser um factor de confusão para o edema corneano, e possivelmente para alterações da

HC⁴. Por isso, foram incluídos apenas olhos operados por um de quatro cirurgiões seniores, que utilizaram a mesma técnica cirúrgica e os mesmos materiais durante a cirurgia.

Da análise dos resultados, verificou-se um aumento não significativo da PIOg e da PIOcc às 48 horas. Já no estudo de Hager *et al.*⁴ em 2007, ocorreu uma subida significativa da PIOg após a cirurgia, o que poderá dever-se ao facto de esta ter sido avaliada mais precocemente, às 24 horas. É conhecida a variação da medida de PIO quando relacionada com a ECC, utilizando vários métodos^{3,4,9}. Assim, a PIO é sobrestimada em olhos com córneas espessas e subestimada em olhos com córneas finas, ao contrário da PIOcc, que é menos afectada por esta característica^{3,9,10}. Porém, no nosso

estudo não se verificou esta relação, uma vez que o aumento pós-operatório da ECC, não se traduziu num aumento significativo da PIOg em relação à PIOcc. Outras causas poderão ser responsáveis pelo aumento transitório da PIO após a cirurgia de catarata, nomeadamente a retenção de material viscoelástico, restos pigmentares e corticais, componentes sanguíneos, ruptura da barreira hemato-aquosa e alteração do metabolismo das prostaglandinas, actuando através da diminuição da excreção do humor aquoso¹². No nosso estudo observou-se posteriormente uma diminuição progressiva das PIO's até aos 2 meses, com um aumento ligeiro ao final de 1 ano, alcançando valores significativamente mais baixos em relação ao pré-operatório. O mecanismo desta redução é ainda incerto, embora se verifique em doentes com diminuição da excreção do humor aquoso no pré-operatório uma melhor eliminação deste após a facoemulsificação¹². De acordo com Altan *et al.*¹, a diminuição da PIO após a cirurgia de catarata não se correlacionou com o aumento da PCA e do ACA, sendo o valor de PIO pré-operatório o único parâmetro preditivo da descida da PIO após a cirurgia.

Em relação ao FRC, os seus valores médios diminuíram de modo significativo após 8 dias, mantendo-se semelhantes ao final de 1 ano. Segundo Ortiz *et al.*¹⁰, o FRC é um indicador da resistência global da córnea e está significativamente correlacionado com a ECC e com a PIOg, mas não com a PIOcc. Neste caso, a diminuição do FRC pareceu estar relacionada principalmente com a descida da PIOg, que se manteve também até ao final do follow-up, uma vez que a ECC retomou valores normais. Este estudo mostrou que a cirurgia de catarata poderá induzir alterações a nível da córnea, traduzindo-se numa menor rigidez global desta, com implicações na medição da PIOg.

HC média diminuiu significativamente às 48 horas, de modo idêntico ao estudo de Hager *et al.*⁴. Este comprometimento da biomecânica da córnea parece estar relacionado com alterações estruturais da córnea, devido ao edema causado pela cirurgia de catarata⁴. Traduz-se

portanto, numa menor capacidade de amortecimento viscoso da córnea. Os valores da HC estão significativamente reduzidos em córneas comprometidas, nomeadamente em indivíduos com ceratocone, distrofia de Fuchs, pós-LASIK ou glaucoma^{3,8}. Neste grupo, a diminuição foi transitória, uma vez que retomou rapidamente valores semelhantes aos pré-operatórios.

Verificou-se no nosso estudo um aumento significativo da ECC média às 48 horas. Este resultado é similar ao de Hager *et al.*⁴, sendo o edema da córnea resultante da cirurgia de catarata a causa mais provável deste aumento, que normalizou às 8 semanas.

Por último, todos os parâmetros avaliados referentes à câmara anterior aumentaram significativamente às 48 horas, mantendo valores médios semelhantes no final do estudo. Esta diferença significativa da profundidade, volume e ângulo da câmara anterior, após a cirurgia de catarata, verificou-se em vários outros estudos^{1,2,5,11,13}. Sabe-se que há um aumento progressivo do volume e espessura do cristalino ao longo da vida¹² e portanto, uma posição mais anterior deste. Após a cirurgia de catarata e implantação de uma LIO no saco capsular, as alterações a nível da câmara anterior são explicadas pela menor espessura da LIO em relação ao cristalino opacificado e pelo facto de a contracção do saco capsular empurrar a LIO para trás^{2,5}.

O Pentacam revelou-se um instrumento útil na avaliação do segmento anterior, sendo um exame de não-contacto de execução rápida e simples. Os seus resultados confirmaram que em olhos normotensos e de ângulo aberto, a PCA, o VCA e o ACA aumentam após a cirurgia de facoemulsificação com implantação de LIO.

A alteração das propriedades viscoelásticas da córnea, após a cirurgia de catarata, foi demonstrada pela diminuição significativa, embora transitória, da HC e pela diminuição persistente do FRC. Assim, alterações estruturais e da viscoelasticidade da córnea serão melhor estudadas complementando a determinação da ECC, com a avaliação da HC e do FRC, utilizando o ORA.

Bibliografia

1. ALTAN C, BAYRAKTAR S, ALTAN T, EREN H, YILMAZ OF.: Anterior chamber depth, iridocorneal angle width, and intraocular pressure changes after uneventful phacoemulsification in eyes without glaucoma and with open iridocorneal angles. *J Cataract Refract Surg* 2004 Apr; 30(4): 832-8
2. ARAI M, OHZUNO I, ZAKO M.: Anterior chamber depth after posterior chamber intraocular lens implantation. *Acta Ophthalmol* 1994; 72: 694-97
3. CONGDON NG, BROMAN AT, BANDEEN-ROCHE K, GROVER D, QUIGLEY HA.: Central corneal thickness and corneal hysteresis associated with glaucoma damage. *Am J Ophthalmol* 2006 May; 141(5): 868-875
4. HAGER A, LOGE K, FÜLLHAS MO, SCHROEDER B, GROBHERR M, WIEGAND W.: Changes in Corneal Hysteresis After Clear Corneal Cataract Surgery. *Am J Ophthalmol* 2007; 144: 341-346
5. JAHN CE.: Reduced intraocular pressure after phacoemulsification and posterior chamber intraocular lens implantation. *J Cataract Refract Surg* 1997; 23: 1260-64
6. KHORAMNIA R, RABSILBER TM, AUFFARTH GU.: Central and peripheral pachymetry measurements according to age using the Pentacam rotating Scheimpflug camera. *J Cataract Refract Surg* 2007 May; 33(5): 830-836
7. KOTTECHA A, ELSHEIKH A, ROBERTS CR, ZHU H, GARWAY-HEATH DF.: Corneal thickness- and age-related biomechanical properties of the cornea measured with the ocular response analyzer. *Inv Ophthalmol Vis Sci* 2006 Dec; 47(12): 5337-5347
8. LUCE DA.: Determining in vivo biomechanical properties of the cornea with an Ocular Response Analyzer. *J Cataract Refract Surg* 2005; 31: 156-162
9. LU F, XU S, QU J, SHEN M, WANG X, FANG H, *et al.*: Central corneal thickness and corneal hysteresis during corneal swelling induced by contact lens wear with eye closure. *Am J Ophthalmol* 2007 Apr; 143(4): 616-622
10. ORTIZ D, PINERO D, SHABAYEK MH, ARNALICH-MONTIEL F, ALIÓ JL.: Corneal biomechanical properties in normal, post-laser in situ keratomileusis, and keratoconic eyes. *J Cataract Refract Surg* 2007; 33: 1371-1375
11. PEREIRA FA, CRONEMBERGER S.: Ultrasound biomicroscopic study of anterior segment changes after phacoemulsification and foldable intraocular lens implantation. *Ophthalmology* 2003; 110(9): 1799-806
12. TASMAN W, JAEGER EA.: *Duane's ophthalmology* (livro em CD-ROM). Lippincott Williams & Wilkins. 2006 Edition
13. UÇAKHAN OO, OZKAN M, KANPOLAT A.: Anterior chamber parameters measured by the Pentacam CES after uneventful phacoemulsification in normotensive eyes. *Acta Ophthalmol* 2008 Sep; 11