

INFECÇÃO POR CLONORCHIS SINENSIS EM IMIGRANTES ASIÁTICOS NO BRASIL. TRATAMENTO COM PRAZIQUANTEL.

O. H. M. LEITE (1), Y. HIGAKI (1), S. L. P. SERPENTINI (1), S. A. CARVALHO (1), V. AMATO NETO (1),
D. M. A. TORRES (2), R. M. D. S. DIAS (1) & P. P. CHIEFFI (3)

RESUMO

Estudaram-se quinze pacientes com infecção assintomática por *Clonorchis sinensis*, revelada através de exame parasitológico de fezes. Todos eram de origem asiática e procuraram o Laboratório Central do Instituto Adolfo Lutz para se submeterem a exames laboratoriais necessários à regularização de sua situação, face à nova legislação sobre imigrantes. Eram todos indivíduos adultos, seis pertencendo ao sexo feminino e nove ao masculino.

Os quinze pacientes com clonorquíase foram internados no Hospital das Clínicas da FMUSP e tratados com Praziquantel, na dosagem de 60 mg/kg de peso corporal, dividida em duas tomadas. Foram realizados exames coprológicos quantitativos (método de Kato-Katz), antes do tratamento específico e no 15º, 30º e 60º dias após a terapêutica. Na última avaliação (60º dia após terapêutica), em nove pacientes (60,0%) não se encontraram ovos do trematódeo nas fezes e nos seis (40,0%), que continuavam eliminando ovos, notou-se redução na quantidade eliminada (superior a 90% em cinco e a 30% no paciente restante). Os pacientes foram também submetidos a exames subsidiários, para avaliação do estado geral e função hepática, antes da administração de Praziquantel e, posteriormente, no seguimento ambulatorial.

A medicação foi relativamente bem tolerada pelos pacientes, verificando-se a ocorrência de efeitos colaterais representados por náuseas e vômitos (dois casos), vertigens e tonturas (dois casos), epigastralgia (dois casos) e diarreia no 3º dia após tratamento (um caso).

UNITERMOS: *Clonorchis sinensis*; Clonorquíase; Imigrantes; Praziquantel.

INTRODUÇÃO

O *Clonorchis sinensis* é um trematódeo da família Opisthorchiidae, que ocorre de forma endêmica no continente asiático, limitado à área banhada pelo mar da China, que abarca o Japão,

Coréia e quase toda a China Continental, além de Taiwan.

As condições necessárias para o fechamento do ciclo biológico do *C. sinensis* incluem, além

(1) Departamento de Doenças Infecciosas e Parasitárias da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. São Paulo, SP, Brasil.

(2) Instituto Adolfo Lutz de São Paulo. São Paulo, SP, Brasil.

(3) Instituto de Medicina Tropical de São Paulo. São Paulo, SP, Brasil.

Endereço para correspondência: Dr. Olavo H. M. Leite, Departamento de Doenças Infecciosas e Parasitárias, Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 255. 05403 São Paulo, SP, Brasil.

de hospedeiro definitivo que pode ser o homem ou diversas espécies de mamíferos carnívoros e até mesmo algumas aves, dois tipos de hospedeiros intermediários. O primeiro hospedeiro intermediário é obrigatoriamente molusco operculado pertencente principalmente aos gêneros *Parafossarulus*, *Bulimus*, *Semisulcospira*, *Alocinna* ou *Melanoides*⁵. O segundo é representado por inúmeras espécies de peixes de água doce existentes na Ásia, nos quais as cercárias, formadas nos moluscos e libertadas em meio hídrico, se encistam, transformando-se em metacercárias. A transmissão ao homem se dá por ingestão da carne desses peixes, crua ou mal cozida. As metacercárias se desencistam no duodeno e, através da Ampola de Vater, atingem as vias biliares, onde amadurecem após cerca de 30 dias.

O acometimento humano pelo *C. sinensis* produz alterações de intensidade e gravidade variáveis²¹, dependendo principalmente do número de vermes presentes. Quanto à sintomatologia que determina, a clonorquíase pode ser classificada em: leve, progressiva ou grave^{5, 11}. No primeiro tipo encontram-se muitos pacientes assintomáticos; já nos casos de maior gravidade, pode ocorrer associação com cirrose.

A droga de escolha no tratamento da clonorquíase foi, durante muito tempo, o difosfato de cloroquina, administrado na dose de 250 mg, três vezes ao dia, por período de seis semanas. A ocorrência de efeitos colaterais severos, incluindo neuropatia óptica, e os resultados nem sempre satisfatórios do tratamento, impuseram a escolha de outras drogas.

O praziquantel, derivado pirazinoisoquinoleínico (2 ciclo hexilcarbonil 1, 3, 4, 6, 7, 11 b-hidro-2H pirazir o [2, 1a] isoquinoleína-4-0 ONE), é droga de metabolização fundamentalmente hepática⁴, com ação farmacodinâmica demonstrada contra cestódeos^{2, 3, 7}, contra os diversos agentes da esquistossomose humana^{6, 13, 14, 17} e também na clonorquíase^{9, 16, 18, 19, 20}.

Nas condições bio-ecológicas prevalentes no território brasileiro, com o encontro recente de moluscos potencialmente suscetíveis à evolução de *C. sinensis*²², torna-se possível a ocorrência de focos autóctones de clonorquíase, caso exis-

tam fontes de infecção adequadas, representadas por seres humanos infectados que eliminem pelas fezes ovos do trematódeo. Tal circunstância justifica ações de vigilância epidemiológica com o intuito de impedir a entrada de fontes de infecção no país.

O presente trabalho relata o encontro de casos de parasitismo por *C. sinensis* em imigrantes asiáticos que procuraram o Laboratório Central do Instituto Adolfo Lutz, em São Paulo, para se submeterem aos exames laboratoriais necessários para regularizarem sua situação, frente à nova legislação sobre a permanência de estrangeiros no país. Analisaram-se, também, a repercussão clínica da clonorquíase nesses pacientes e os resultados do tratamento com praziquantel.

PACIENTES E MÉTODOS

Durante o período compreendido entre fevereiro e novembro de 1984, inúmeros estrangeiros residentes em São Paulo, que necessitavam regularizar sua situação, compareceram ao Laboratório Central do Instituto Adolfo Lutz para se submeterem, conforme exige a legislação, a exames laboratoriais (exame parasitológico de fezes, exame de urina tipo I e reações sorológicas para lues). Dentre o contingente de indivíduos originários do continente asiático, em 15 diagnosticou-se, no exame parasitológico de fezes, a presença de ovos de *C. sinensis*. Seis pacientes eram do sexo feminino e nove do sexo masculino; a idade variou de 37 a 65 anos com uma média de 44,6 anos. Doze pacientes eram originários de Taiwan, dois da Coreia do Sul e um de Hong Kong. O tempo de permanência no Brasil, que variou de um mês a 10 anos, apresentou índice médio de 5,6 anos.

Após identificação no Instituto Adolfo Lutz, os pacientes foram matriculados no Ambulatório do Departamento de Doenças Infecciosas e Parasitárias do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Todos os pacientes foram submetidos a tratamento específico com praziquantel, na dosagem de 60 mg/kg de peso corpóreo, dividida em duas tomadas, com intervalo médio de 5 horas. O tratamento dos pacientes foi realizado em regime de internação hospitalar, com duração de 24 horas, para garantir a correta administração

do medicamento e a avaliação da tolerância imediata à droga.

Antes da terapêutica específica e em duas ocasiões após a administração do medicamento (15^o e 30^o dia após tratamento) os pacientes foram avaliados clinicamente e submetidos a vários exames laboratoriais, visando determinação de morbidade e da toxicidade do medicamento. Foram, desta forma, realizados: hemograma, urina tipo I e dosagem de glicose, uréia, creatinina, bilirrubinas totais e frações, fosfatase alcalina, gama glutamil transpeptidase, AST e ALT, bem como eletroforese de proteínas, no soro sanguíneo.

A avaliação parasitológica consistiu, além do exame inicial realizado pelo método de sedimentação espontânea, do exame de quatro outras amostras de fezes, através de técnica quantitativa de Kato-Katz¹, antes do tratamento específico e no 15^o, 30^o e 60^o dias após administração do medicamento. Consideraram-se como defini-

tivamente curados os pacientes que, no 60^o dia após administração do praziquantel, não revelaram a presença de ovos de *C. sinensis* nas fezes.

RESULTADOS

O uso do praziquantel resultou em índice de cura de 60% na avaliação final, realizada 60 dias após administração do medicamento. Avaliações parciais, efetuadas no 15^o e 30^o dias pós-tratamento, mostraram índices mais elevados de negatificação (80,0% e 92,3%, respectivamente), todavia a retomada da eliminação de ovos em avaliação posterior indica que, em alguns casos, ocorreu apenas inibição temporária da postura do trematódeo.

Nos seis pacientes que na última avaliação continuavam eliminando ovos de *C. sinensis* evidenciou-se, entretanto, redução significativa da carga parasitária, pois encontrou-se queda importante na quantidade de ovos eliminados, acima de 90% em cinco pacientes, e da ordem de 30% em um deles, conforme mostra a tabela 1.

TABELA 1

Avaliação da intensidade de infecção por *C. sinensis* (n^o de ovos/grama de fezes), através de exame de fezes quantitativo, nos 15 pacientes submetidos a tratamento com praziquantel, antes e após tratamento

Paciente	Pré-tratamento	Pós-tratamento			Redução (%)
		15 ^o dia	30 ^o dia	60 ^o dia	
1. KY Y	5.928	98	não efetuado	480	91,9
2. MSW	480	0	0	0	100,0
3. CTH	1.224	0	0	0	100,0
4. WHH	+	0	0	0	—
5. HEK	9.120	408	0	72	99,2
6. KHCC	864	0	não efetuado	600	30,5
7. KFS	12.240	0	14.520**	0	100,0
8. CGTK	2.160	0	1.200**	0	100,0
9. SLC	3.864	0	0	0	100,0
10. CYL	6.576	120	0	72	99,0
11. LMF	1.560	0	144	0	100,0
12. WSMC	1.440	0	0	24	98,3
13. SJL	3.360	0	0	24	99,3
14. SSLC	1.440	0	0	0	100,0
15. LCF	7.032	0	0	0	100,0

* Exame realizado pelo método de sedimentação espontânea (qualitativo) no pré-tratamento e Kato-Katz (quantitativo) nas demais avaliações.

** apenas ovos inférteis e sem opérculos.

A avaliação clínica dos pacientes na fase que antecedeu ao tratamento revelou fígado palpável até 2 cm do rebordo costal direito em quatro pacientes e baço palpável em um. No 60º dia após a administração do praziquantel apenas dois pacientes apresentavam fígado palpável, persistindo, no entanto, a esplenomegalia que fora detectada em um dos pacientes.

A avaliação bioquímica nas fases pré e pós-tratamento mostrou que os pacientes apresentavam índices normais para as taxas sanguíneas de glicose, uréia, creatinina e bilirrubinas. Revelaram-se normais, também, as eletroforeses de proteínas. Verificaram-se, entretanto, discretas alterações nas enzimas que avaliam função hepática, especialmente no 15º dia após administração do medicamento, conforme indica a tabela 2.

Do ponto de vista hematológico o quadro pré-tratamento revelou alterações de pequena monta (tabela 3), com surgimento de eosinofilia em 36% dos indivíduos examinados, no 30º dia pós-tratamento.

No período imediato à administração do praziquantel alguns pacientes apresentaram efeitos colaterais de importância reduzida: dois pacientes tiveram náuseas e vômitos, cerca de 2 horas após ingerirem o medicamento; outros dois queixaram-se de vertigens e tontura; dois relataram ocorrência de dor epigástrica, após a segunda tomada de droga. Nos dias subsequentes também se verificou a incidência de queixas em alguns pacientes. Assim, um paciente referiu vertigens e tontura no segundo dia pós-tratamento

e o outro apresentou diarreia, três dias após tomar a droga.

DISCUSSÃO

O encontro de 15 indivíduos parasitados por *C. sinensis* em um contingente de alguns milhares de imigrantes asiáticos que procuraram os serviços de saúde oficiais, para regularização de sua permanência no país, chama atenção para a possibilidade de introdução de parasitoses ainda não existentes, através desse mecanismo. No caso particular da clonorquíase, tal eventualidade afigurava-se pouco provável, até 1986, pelo desconhecimento de espécies de moluscos reconhecidamente suscetíveis ao trematódeo em nosso território. Porém, CORRÊA & CORRÊA¹⁰, citando opinião do Dr. W. Lobato Paraense, eminente malacologista brasileiro, ressaltam que a sistemática desse grupo de moluscos é ainda muito confusa, não sendo possível afirmar a inexistência de espécie brasileira que possa atuar como hospedeiro intermediário para o *C. sinensis*. Todavia, em 1986 VAZ²² comunicou o encontro em nosso país de exemplares de *Thiara (Melanoides) tuberculata*, molusco proso-brânquio da família *Thiaridae*, que pode atuar como hospedeiro intermediário para o *C. sinensis*. Justificam-se, assim, ações de vigilância epidemiológica com a finalidade de impedir a entrada de indivíduos parasitados por esse trematódeo, que possam se transformar em fontes de infecção.

O tratamento dos quinze casos de clonorquíase com praziquantel, na dosagem de 60 mg/

TABELA 2
Frequência de alteração nos níveis de enzimas que avaliam função hepática em 15 pacientes com clonorquíase, antes e após tratamento com praziquantel

Enzimas	Pré-Tratamento		Pós-Tratamento			
			15º dia		30º dia	
Fosfatase Alcalina	1/15*	6,6%	2/14	14,2%	1/13	7,6%
A.S.T.	1/15	6,6%	—	—	—	—
A.L.T.	2/15	13,2%	3/14	21,3%	1/13	7,6%
Gama Glutamil Transpeptidase	1/15	6,6%	3/14	21,3%	1/13	7,6%

* Numerador: Número de pacientes com níveis aumentados.
Denominador: Número de pacientes examinados.

TABELA 3

Frequência de alterações hematológicas em 15 pacientes com clonorchíase, antes e após tratamento com praziquantel

Alterações hematológicas	Pré-Tratamento		Pós-Tratamento			
			15º dia		30º dia	
Hemácias (< 4,2 milhões para ♀ e < 4,7 milhões para ♂)	3/14*	21,4%	3/14	21,4%	1/15	6,6%
Hemoglobina (< 12% para ♀ e < 14% para ♂)	3/15	20,0%	1/14	7,1%	1/15	6,6%
Hematócrito (< 47 ± 5)	1/14	7,1%	—	—	1/15	6,6%
Leucócitos totais < 4.800	—	—	—	—	1/15	6,6%
> 10.000	1/15	6,6%	—	—	1/15	6,6%
Bastonetes < 150	2/14	14,1%	3/7	42,8%	8/11	72,7%
> 400	3/14	21,4%	—	—	—	—
Segmentados < 2.800	1/14	7,1%	1/7	14,3%	4/11	36,3%
Eosinófilos (> 250)	—	—	—	—	4/11	36,3%
Linfócitos > 3.000	—	—	—	—	1/11	9,0%
Reticulócitos (> 1,5%)	—	—	1/4	25,0%	—	—

* Numerador: Número de pacientes com níveis alterados.
Denominador: Número de pacientes examinados.

kg de peso corpóreo, revelou índices de cura de 60% , em avaliação realizada 60 dias após administração da droga. Nos seis pacientes em que persistiu a eliminação de ovos do trematódeo verificou-se, todavia, importante redução da carga parasitária, com exceção de um (paciente n° 6). Trabalhos realizados em áreas endêmicas de clonorchíase mostraram resultados discretamente mais favoráveis, porém quase sempre utilizando doses maiores do medicamento^{12, 15, 16}.

Com relação aos efeitos colaterais do tratamento, observaram-se basicamente sinais e sintomas de alterações do trato digestivo e do sistema nervoso central, com intensidade leve ou moderada e duração curta, indicando boa tolerância ao medicamento, em concordância com relatos de outros autores⁹. A discreta elevação nos níveis de enzimas que avaliam função hepática

(fosfatase alcalina, ALT e Gama GT), especialmente nos exames efetuados no 15º dia após administração do praziquantel (tabela 3), bem como a ocorrência de eosinofilia em 36% dos pacientes, em torno do 30º dia pós-tratamento (tabela 3), indicariam reação do organismo do hospedeiro à morte e destruição de exemplares do trematódeo. No 30º dia pós-tratamento observou-se, ainda, em dois pacientes (n: 7 e 8) outro fenômeno decorrente da destruição de exemplares de *C. sinensis*: a retomada momentânea da eliminação de ovos, que por terem sido mortalmente atingidos pela droga apresentavam aspecto bastante alterado, fato que não ocorreu em outro paciente (n° 11) no qual também se verificou eliminação de pequena quantidade de ovos, apenas no 30º dia pós-tratamento, porém com morfologia normal.

Deve-se destacar ainda o fato de que pacientes que há longo tempo estavam afastados da área endêmica de clonorchíase ainda eliminavam ovos do trematódeo pelas fezes, indicando o grande potencial do ser humano parasitado como fonte de infecção. Como mostram os dados, cinco pacientes viviam no Brasil há cerca de 8 anos e um há 10 anos e, mesmo assim, dois (pacientes n.ºs 5 e 9) eliminaram, respectivamente, 9.120 e 3.862 ovos/grama de fezes nas avaliações realizadas antes da terapêutica.

SUMMARY

Clonorchis sinensis infection in Asian immigrants in Brazil. Treatment with Praziquantel.

Fifteen adult patients with asymptomatic infection due to *Clonorchis sinensis*, diagnosed by coprological examination, were studied. They all came from Asia (twelve from Taiwan, two from South Korea and one from Hong Kong) and were examined at the Adolfo Lutz Institute and the Department of Infectious Diseases, School of Medicine, University of São Paulo, in São Paulo, Brazil. Six patients were women and nine men. All studied patients were admitted to hospital and treated with praziquantel (60 mg/kg). Previous to treatment and on the 15th, 30th and 60th days after praziquantel administration, patients were submitted to quantitative stool examinations, according to Kato-Katz's technique and to hematological and biochemical serum analysis. After a 60 day follow-up nine patients (60%) were negative for *C. sinensis* eggs in stools. Those not cured after praziquantel administration (six patients, 40%) revealed a sharp decline in faecal elimination of *C. sinensis* eggs.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. AMATO NETO, V. & CORRÊA, L. L. — Descrição das técnicas recomendadas. In: AMATO NETO, V. & CORRÊA, L. L. — *Exame parasitológico das fezes*. São Paulo, Sarvier, 1980, p. 47-84.
2. BARANSKI, M. C. — Tratamento de teníase e himenolepiase humanas com Praziquantel (Embay 8440). *Bol. chil. Parasit.*, 32: 37-39, 1977.
3. BARANSKI, M. C.; GOMES, M. R.; GODOY, D. F. de; SILVA, A. F. da; KOTAKA, P. I.; GIOVANNONI, M. & CARNEIRO FILHO, M. — Terapêutica da teníase e da *Hymenolepis nana* com dose oral clínica de Praziquantel. Estudo da eficiência, tolerância e segurança. *Rev. Inst. Med. trop. S. Paulo*, 22: 82-88, 1980.
4. BAYER, A. C. — Leverkusen Laboratories. Internal Report, 1977.
5. BEAVER, P. C.; JUNG, R. C. & CUPP, E. W. — *Clinical parasitology*. 9th ed. Philadelphia, Lea & Febiger, 1984.
6. BRANCHINI, M. L. M.; PEDRO, R. J.; DIAS, L. C. S. & DEBERALDINI, E. R. — Double blind clinical trial comparing Praziquantel with oxamniquine in the treatment of patients with *Schistosomiasis mansoni*. *Rev. Inst. Med. trop. S. Paulo*, 24: 315-321, 1982.
7. CARVALHO, S. A.; CAMPOS, R.; AMATO NETO, V. & CASTILHO, V. L. P. — Tratamento por meio do Praziquantel da infecção humana devido a *Hymenolepis nana*. *Rev. Inst. Med. trop. S. Paulo*, 23: 79-81, 1981.
8. CARTWRIGHT, G. E. — An usual case of clonorchiasis with marked eosinophilia and pulmonary infiltration. *Amer. J. Med.*, 6: 259, 1949.
9. CHEN, C. Y. & HSIEN, W. C. — *Clonorchis sinensis*: Epidemiology in Taiwan and Clinical Experience with Praziquantel. *Arzneim-Forsch/Drug Res.*, 34: 1160, 1984.
10. CORRÊA, L. L. & CORRÊA, M. O. A. — Prevalência de enteroparasitoses entre imigrantes chegados ao Brasil oriundos de diferentes países. *Rev. Inst. A. Lutz*, 37: 141-145, 1977.
11. GIBSON, J. B. & SUN, T. — Clonorchiasis. In: MARCIAL ROJAS, R. A., ed. *Pathology of protozoal and helminthic diseases with clinical correlation*. Baltimore, Williams & Wilkins, 1971, p. 546-566.
12. JONG, E. C.; WASSERHCET, J. W.; JOHNSON, R. J.; CARBERRY, W. L.; AGOSTI, J.; DUNNING, S. & CLARK, H. — Praziquantel for the treatment of *Clonorchis Opisthorchis* infections. Report of a double blind, placebo controlled trial. *J. infect. Dis.*, 152: 637-640, 1985.
13. KATZ, N.; ROCHA, R. S. & CHAVES, A. — Preliminary trials with Praziquantel in human infections due to *Schistosoma mansoni*. *Bull. Wld. Hlth. Org.*, 57: 781-785, 1979.
14. KATZ, N. & ROCHA, R. S. — Double blind clinical trial comparing Praziquantel with oxamniquine in the *Schistosomiasis mansoni*. *Rev. Inst. Med. trop. S. Paulo*, 24: 310-314, 1982.
15. LIU, J.; ZHONG, A.; XIAO gen, W.; QI nan, W.; ZHEN QUI, A.; RENG xin, C.; CHING de, Z. & SHOU an, A. — Praziquantel in *Clonorchiasis sinensis*. A further evaluation of 100 cases. *Chin. med. J.*, 95: 89-94, 1982.
16. MING gang, C.; XIANG-jin, H.; ZHAN ru, W.; YUE qin, W.; MING jie, W.; PEI-jian, Z.; BAO zhong, He & MING-ying, X. — Praziquantel in 237 cases of *Clonorchis sinensis*. *Chin. med. J.*, 96: 935-940, 1983.
17. PRATA, A.; CASTRO, C. N.; SILVA, A. E.; PAIVA, M.; MACEDO, V. & JUNQUEIRA Jr., L. F. — Praziquantel no tratamento de esquistossomose mansoni. *Rev. Inst. Med. trop. S. Paulo*, 24: 95-103, 1982.

LEITE, O. H. M.; HIGAKI, Y.; SERPENTINI, S. L. P.; CARVALHO, S. A.; AMATO NETO, V.; TORRES, D. M. A.; DIAS, R. M. D. S. & CHIEFFI, P. P. — Infecção por *Clonorchis sinensis* em imigrantes asiáticos no Brasil. Tratamento com Praziquantel. **Rev. Inst. Med. trop. S. Paulo**, 31(6): 416-422, 1989.

18. RIM, H. J.; LYU, K. S.; LEE, J. S. & JOO, K. H. — Clinical evaluation of the therapeutic efficacy of Praziquantel (Embay 8440) against *Clonorchis sinensis* infection in man. **Ann. trop. Med. Parasit.**, 75: 27-33, 1981.
19. SOH, C. T.; IN, K. I.; KIM, C. H. & SONG, S. B. — Treatment of the *Clonorchis sinensis* with Praziquantel in Korea. **Yonsei Rep. trop. Med.**, 10: 22, 1979.
20. SOH, C. T. — *Clonorchis sinensis*: Experimental and Clinical Studies with Praziquantel in Korea. **Arzneim. Forsch/Drug Res.**, 34: 1156, 1984.
21. SSUT'U, H. M. — Clonorchiasis with pulmonary infiltration and eosinophilia: a case report (English abstr.) **Chin. med. J.**, 78: 382, 1959.
22. VAZ, J. F.; TELES, H. M. S.; CORREA, M. A. & LEITE, S. P. da S. — Ocorrência no Brasil de *Thiara (Melanoides) tuberculata* (O. F. Muller, 1774) (Gastropoda, Prosobranchia), primeiro hospedeiro intermediário de *Clonorchis sinensis* (Cobbold, 1875) (Trematoda, Platyhelminthes). **Rev. Saúde públ. (S. Paulo)**, 20: 318-322, 1986.

Recebido para publicação em 15/6/1989.