

INSTRUÇÕES DE USO

SYNERGY - Cateter Central de Inserção Periférica (PICC) Mono Lúmen

Cateteres

PRODUTO MÉDICO HOSPITALAR ESTÉRIL. ESTERILIZADO POR ÓXIDO DE ETILENO. NÃO PIROGÊNICO. PROIBIDO REPROCESSAR. LER TODOS OS AVISOS, PRECAUÇÕES E INSTRUÇÕES DE USO ANTES DO USO DO PRODUTO.

I. DESCRIÇÃO

Os cateteres centrais introduzidos perifericamente feitos de materiais de uso médico biocompatíveis (poliuretano) especialmente formulados. Os cateteres são embalados em uma bandeja com os componentes necessários para uma introdução percutânea de microintrodutor (técnica de Seldinger ou Seldinger Modificada). Os seguintes componentes fazem parte do conjunto:

- SYNERGY - Cateter Central de Inserção Periférica (PICC) Mono Lumen - (poliuretano)
- Agulha Introdutora 21G x 7cm (aço inoxidável 304)
- Fio guia (nitinol)
- Dilatador de vaso (polipropileno)
- Estilete (aço inoxidável 304)
- Dispositivo de segurança (poliéster)
- Fita métrica (celulose)
- Adesivo fixador do cateter no paciente (Silicone, adesivo padrão, feltro)

NÃO ESTÁ INCLUSA NO CONJUNTO:

- Seringa 10cc (polipropileno)

II. LINHA DE PRODUTO

Todas as configurações de cateteres são apresentadas na Tabela abaixo:

CÓDIGOS	DESCRIÇÃO	Marca comercial
A14-03150	3Fr×50cm único lumen	Synergy-XS CT PICC™
A14-03155	3Fr×55cm único lumen	Synergy-XS CT PICC™
A14-03157	3Fr×57cm único lumen	Synergy-XS CT PICC™
A14-03160	3Fr×60cm único lumen	Synergy-XS CT PICC™
A14-03160-N	3Fr×60cm único lumen	Synergy-XS CT PICC™
A14-03160-IR	3Fr×60cm único lumen	Synergy-XS CT PICC™
A14-03162	3Fr×62cm único lumen	Synergy-XS CT PICC™
A14-03165	3Fr×65cm único lumen	Synergy-XS CT PICC™
A14-04150	4Fr×50cm único lumen	Synergy CT PICC™
A14-04155	4Fr×55cm único lumen	Synergy CT PICC™
A14-04157	4Fr×57cm único lumen	Synergy CT PICC™
A14-04160	4Fr×60cm único lumen	Synergy CT PICC™
A14-04160-N	4Fr×60cm único lumen	Synergy CT PICC™

A14-04160-IR	4Fr×60cm único lumen	Synergy CT PICC™
A14-04162	4Fr×62cm único lumen	Synergy CT PICC™
A14-04165	4Fr×65cm único lumen	Synergy CT PICC™
A14-05150	5Fr×50cm único lumen	Synergy CT PICC™
A14-05155	5Fr×55cm único lumen	Synergy CT PICC™
A14-05157	5Fr×57cm único lumen	Synergy CT PICC™
A14-05160	5Fr×60cm único lumen	Synergy CT PICC™
A14-05160-N	5Fr×60cm único lumen	Synergy CT PICC™
A14-05160-IR	5Fr×60cm único lumen	Synergy CT PICC™
A14-05162	5Fr×62cm único lumen	Synergy CT PICC™
A14-05165	5Fr×65cm único lumen	Synergy CT PICC™

III. INDICAÇÕES DE USO

O SYNERGY™ é indicado para o acesso periférico de curto a longo prazo (por mais de 30 dias) ao sistema venoso central para infusão, terapia intravenosa, coleta de sangue e injeção de meios de contraste.

Os produtos SYNERGY™ têm uma taxa máxima recomendada de infusão conforme tabela a seguir:

Diâmetro do cateter	Taxa máxima de infusão recomendada
3Fr	0,5mUseg
4Fr	2,0mUseg
5Fr	5,0mUseg

IV. INFORMAÇÕES IMPORTANTES SOBRE A INJEÇÃO

- O meio de contraste deve ser aquecido à temperatura corporal antes de ser injetado. Aviso: A negligência no aquecimento do contraste à temperatura corporal antes de ser injetado pode resultar em falha do cateter.
- Lave vigorosamente o cateter SYNERGY™ utilizando seringa de 10cc (NÃO INCLUSA) ou maior e soro fisiológico estéril normal antes e imediatamente após a conclusão dos estudos com a injeção. Isso irá garantir a potência do cateter e evitar danos a este. A resistência à lavagem pode indicar a oclusão parcial ou completa do cateter. Não prossiga com o estudo de injeção até que a oclusão tenha sido liberada.

Aviso: Não assegurar a potência do cateter antes dos estudos de injeção pode resultar em falha do cateter.

- Não exceda a taxa de fluxo máximo impressa no cateter.

Aviso: O recurso de limitação de pressão da máquina de injeção não pode evitar a

sobrepresurização de um cateter obstruído.

Aviso: Exceder a taxa de fluxo máximo indicada pode resultar em falha do cateter e/ou deslocamento da ponta do cateter.

- Aviso: A indicação do cateter SYNERGY™ para injeção de meios de contraste implica na capacidade do cateter de suportar o procedimento, mas não implica a adequação do procedimento para um paciente específico. Um médico adequadamente qualificado é o responsável por avaliar o estado de saúde do paciente no que se refere ao procedimento de injeção.

V. CONTRAINDICAÇÕES

- A presença de infecção, bacteremia ou septicemia relacionada ao dispositivo é conhecida ou suspeita.
- O tamanho do corpo do paciente é insuficiente para acomodar tamanho do dispositivo implantado.
- É sabido ou há suspeita que o paciente seja alérgico aos materiais contidos no dispositivo.
- Houve irradiações anteriores no futuro local de introdução.
- Houve episódios anteriores de trombose venosa ou procedimentos cirúrgicos vasculares no futuro local de colocação.
- Existem fatores de tecido local que podem impedir a estabilização e/ ou acesso adequado do dispositivo.

VI. POSSÍVEIS COMPLICAÇÕES

- Embolia gasosa
- Sangramento
- Lesão do Plexo Braquial
- Arritmia Cardíaca
- Tamponamento Cardíaco
- Erosão do Cateter através da pele
- Embolia do Cateter
- Oclusão do cateter
- Sepses Relacionada ao Cateter
- Endocardite
- Infecção do Local de Saída
- Necrose do Local de Saída
- Extravasamento
- Formação de Bainha de Fibrina
- Hematoma
- Reação de Intolerância ao Dispositivo Implantado
- Laceração de Vasos ou Vísceras
- Erosão do Miocárdio
- Perfuração de Vasos ou Vísceras
- Flebite

- Posicionamento Incorreto Espontâneo ou Retração da Ponta do Cateter
- Tromboembolismo
- Trombose Venosa
- Trombose Ventricular
- Erosão de Vasos
- Riscos Normalmente Associados com Anestesia Local ou Geral, Cirúrgica e Recuperação Pós-Operatório.
- Antes de tentar a introdução, certifique-se que esteja familiarizado com as complicações acima e seu tratamento de emergência caso ocorra alguma delas.

AVISOS:

- No raro evento de um hub ou conector se separar de qualquer componente durante a introdução ou uso, tome todas as medidas necessárias e as precauções para evitar a perda de sangue ou embolia gasosa e remova o cateter.
- Não avance o fio guia ou cateter se encontrar uma resistência incomum.
- Não insira ou retire o fio guia à força de qualquer componente. O fio pode quebrar ou desenrolar. Se o fio guia ficar danificado, a agulha introdutora ou bainha/dilatador e o fio guia devem ser removidos juntos.
- Uma Lei Federal (EUA) restringe este dispositivo à venda por ou sob a responsabilidade de um médico.
- Este cateter é apenas para uso único, não o reutilize. A reutilização do cateter pode resultar em contaminação cruzada, degradação do plástico, ruptura do cateter, etc.

PROIBIDO REPROCESSAR.



- Não reesterilize o cateter ou os componentes por qualquer método.
- O fabricante não será responsável por quaisquer danos causados pelo reuso ou reesterilização deste cateter ou componentes.
- Conteúdos estéreis e apirogênicos em embalagem fechada, sem danos.
- ESTERILIZADO POR ÓXIDO DE ETILENO

STERILE EO

- Não use o cateter ou componentes se a embalagem estiver aberta ou danificada.
- Não use o cateter ou componentes se houver qualquer sinal visível de danos no produto.

VII. PRECAUÇÕES

- As seringas pequenas irão gerar pressão excessiva e podem danificar o cateter. São recomendadas seringas de dez (10)cc ou maiores.
- Não use instrumentos cortantes perto das linhas de extensão ou lúmen do cateter.
- Não use tesouras para remover o curativo.

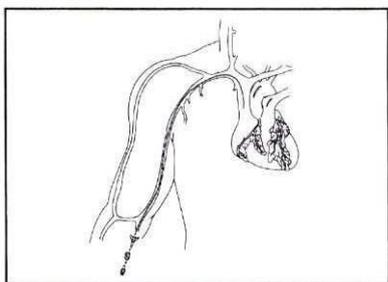
- O cateter será danificado se forem usados grampos diferentes daqueles fornecidos com este kit.
- Grampear o tubo repetidamente no mesmo local irá enfraquecer o tubo. Evite a fixação perto do(s) luer(s) e hub do cateter.
- Examine se há danos no lúmen do cateter e as extensões antes e após cada infusão.
- Para evitar acidentes, garanta a segurança de todos os tampões e conexões antes e entre os usos.
- Use somente os Conectores (rosqueados) Luer-Lock com este cateter.
- Repetidamente apertar em demasiado as conexões Luer-Lock, seringas e tampões irão reduzir a vida do conector e pode levar a potencial falha do conector.
- Confirme a posição da ponta do cateter por raio-x antes do uso. Monitore a colocação da ponta do cateter rotineiramente conforme a política da instituição.
- A pressão máxima ou libra por polegada quadrada (psi) da bomba injetora utilizada não deve exceder as especificações na tabela a seguir:

Diâmetro do cateter	Pressão máxima ou libra por polegada quadrada (psi) da bomba injetora utilizada
3Fr	250
4Fr	250
5Fr	300

VIII. LOCAIS DE INTRODUÇÃO

- A veia basílica, antecubital média ou cefálica podem receber o cateter. A veia basílica acima da fossa antecubital é o local mais indicado.
- Aviso: O SYNERGY™ apresenta um design de cateter cônico reverso. A colocação de um cateter maior ou abaixo da fossa antecubital pode resultar em um aumento da incidência de flebite. A colocação do cateter SYNERGY™ acima da fossa antecubital é recomendada.

Veia Basílica



IX. DIRETRIZES PARA A INTRODUÇÃO DE SELDINGER MODIFICADA

- Leia as instruções cuidadosamente antes de usar este dispositivo. O cateter deve ser introduzido, manipulado e removido por um médico qualificado e habilitado ou outro profissional qualificado da área da saúde sob a orientação de um médico.
- As técnicas e procedimentos médicos descritos nestas instruções de uso não

representam todos os protocolos médicos aceitáveis, nem estão destinados a substituir a experiência médica e julgamento no tratamento de qualquer paciente em específico.

- Use protocolos padrão quando aplicável.

ANTES DA COLOCAÇÃO

Identifique o Local e Veia de Introdução, levando em conta as seguintes variáveis:

- Diagnóstico do paciente
- Idade e tamanho do paciente
- Variáveis anatômicas incomuns
- Tipo e a finalidade da terapia IV
- Tempo de interrupção antecipada do cateter
 1. Aplique o torniquete no braço acima do local da introdução antecipada.
 2. Selecione a veia com base na avaliação.
 3. Libere o torquinete.

PREPARE O CATETER

1. Pré-lave o cateter, adaptador de porta e porta de acesso sem agulha.
- Conecte uma seringa cheia de soro ao adaptador lateral Luer e lave o adaptador e cateter. Grampeie a extensão da porta lateral e remova a seringa. Se utilizar um cateter de duplo lúmen, conecte a porta de acesso sem agulha na extensão restante. Conecte a seringa cheia de soro à porta de acesso sem agulha e lave completamente o lúmen do cateter. Remova a seringa da porta de acesso sem agulha antes da extensão do grampo.

Cuidado: Nunca feche o grampo em um estilete do cateter; podem ocorrer danos no estilete e cateter.

Cuidado: A porta de acesso sem agulha não deve ser usada com agulhas, cânula romba ou outros conectores não luer, ou conectores luer com defeitos visíveis. Se tentar o acesso com agulha, a porta de acesso sem agulhas deve ser substituída imediatamente. Não exceda 100 atuações.

INTRODUÇÃO

1. Uma técnica asséptica rigorosa deve ser utilizada durante os procedimentos de introdução, manutenção e remoção do cateter. Providencie um campo operatório estéril. Use cortinas, instrumentos e componentes estéreis. Execute a limpeza cirúrgica. Use jaleco, touca, luvas e máscara.
2. Aplique o torniquete no braço acima do local da introdução antecipada para distender a veia.
3. Insira a agulha introdutora com a seringa conectada na veia alvo. Aspire para assegurar a colocação adequada. Libere o torquinete.
4. Remova a seringa e coloque o polegar sobre a extremidade da agulha para evitar a perda de sangue ou embolias gasosas. Retire a extremidade flexível do fio guia marcado de .018" para o avançar para que apenas a ponta do fio guia esteja visível. Introduza a extremidade distal do avançar no hub da agulha. Avance o fio guia com movimento para frente e para trás do hub da agulha na veia alvo.

Cuidado: O comprimento do fio inserido é determinado pelo tamanho do

paciente. Monitore se o paciente apresenta arritmia durante este procedimento. O paciente deve ser colocado em um monitor cardíaco durante este procedimento. Podem ocorrer arritmias cardíacas caso deixe passar o fio guia no átrio direito. O fio guia deve estar seguro durante este procedimento.

Nota: Para o método de introdução alternativa, consulte Seção das Diretrizes para a Inserção de Seldinger.

1. Retire a agulha, deixando o fio guia no vaso alvo. Passe a bainha/dilatador sobre a extremidade proximal do fio guia para a veia alvo. Avance o fio guia até que chegue à junção atrial da veia cava. Uma vez que o fio guia esteja colocado, meça a profundidade do fio guia lendo as marcações no fio. Remova o fio guia deixando a bainha e dilatador na veia.

Cuidado: NAO dobre a bainha/dilatador durante a introdução já que a dobra causará um rasgo prematuro da bainha. Segure a bainha/dilatador perto da ponta (cerca de 3cm da ponta) ao introduzir inicialmente através da superfície da pele. Para o progresso da bainha/dilatador em direção à veia, segure novamente a bainha/ dilatador alguns centímetros (aprox. 5cm) acima do local original de segurar e empurre para baixo na bainha/dilatador. Repita o procedimento até que a bainha/ dilatador esteja completamente inserido.

Cuidado: Nunca deixe a bainha colocada como um cateter permanente. Irão ocorrer danos na veia.

2. Desaperte o anel de bloqueio da porta lateral e retire o estilete para trás do ponto onde o cateter deve ser aparado pelo menos $\frac{1}{4}$ de polegada (1 cm). Corte o cateter no comprimento determinado pelo fio guia.

Cuidado: Nunca tente cortar com o estilete.

Cuidado: Sempre retire o estilete para trás além da ponta do cateter antes da introdução.

3. Depois que o comprimento adequado do cateter e a posição adequada do estilete tiverem sido obtidos, aperte o anel de bloqueio para manter o estilete no lugar.
4. Retire o dilatador da bainha.
5. Insira a ponta distal do cateter através da bainha até que a ponta do cateter esteja corretamente posicionada na veia alvo.
6. Remova a bainha descartável puxando-a lentamente fora do vaso enquanto simultaneamente divide a bainha segurando as abas e puxando-as para se separarem (um ligeiro movimento de rotação pode ser útil).

Cuidado: Não separe a parte da bainha que permanece no vaso. Para evitar lesões nos vasos, puxe a bainha o máximo possível e rasgue a bainha apenas alguns centímetros de cada vez.

7. Faça os ajustes no cateter sob a fluoroscopia. A ponta distal deve ser posicionada no nível da junção da veia cava atrial.

Cuidado: Não grampeie a porção do lúmen do cateter. Grampeie apenas as extensões. Não use o fórceps serrilhado; use apenas o grampo em linha fornecido.

8. Remova o estilete aplicando uma pressão suave com uma mão acima do local de introdução enquanto segura o estilete com a outra mão e puxando

lentamente com um movimento constante. Remova o adaptador de porta lateral e substitua com uma porta de acesso sem agulha. Conecte uma seringa cheia de soro à porta de acesso sem agulha, aspire o lúmen e então irrigue com soro fisiológico. Remova a seringa antes de grampear a extensão.

Cuidado: Se sentir dificuldade e/ou dobra do lúmen do cateter ao remover o estilete, pode ser útil lavar mais o cateter. O cateter pode precisar ser reposicionado para permitir a remoção do estilete.

Cuidado: Não tente recolocar o estilete depois que for retirado.

Cuidado: Nunca deixe o estilete no lugar após a introdução do cateter; podem ocorrer lesões. Remova estilete e o adaptador de porta lateral após a introdução.

9. Conecte a (s) seringa (s) à extensão (ões) e abra o (s) grampo (s). O sangue deve ser facilmente aspirado. Se os lúmens apresentarem resistência excessiva às aspirações de sangue, o cateter pode precisar ser reposicionado para obter fluxos adequados.

10. Depois que a aspiração adequada for alcançada, o (s) lúmen (s) deve (m) ser irrigado (s) com seringa (s) cheia (s) de soro. Os grampos devem ser abertos para este procedimento.

Cuidado: As seringas pequenas irão gerar pressão excessiva e podem danificar o cateter. São recomendadas seringas de dez (10)cc ou maiores.

11. Remova a (s) seringa (s) e feche o (s) grampo (s) de extensão. Evite a embolia gasosa mantendo o tubo do cateter grampeado durante todo tempo quando não estiver em uso e aspirando e depois irrigando o cateter com soro antes de cada uso. Com cada mudança de conexões de tubos, purgue o ar do cateter e todos os tubos conectores e tampas.

12. Confirme e documente o posicionamento correto da ponta através da fluoroscopia antes do uso. A ponta distal deve ser posicionada no nível da junção da veia cava atrial

Cuidado: A falha ao verificar a colocação do cateter pode resultar em grave trauma ou complicações fatais.

Nota: Se não houver retorno de sangue, verifique a posição do cateter antes do uso.

FIXAÇÃO DO CATETER E CURATIVO DA FERIDA

- O local de introdução e a parte externa do cateter sempre devem ser cobertos com um curativo de proteção.

13. Cubra o local de saída com um curativo oclusivo de acordo com a política do local.

14. Registre o comprimento do cateter, número de lote do cateter e posição da ponta na ficha do paciente.

X. DIRETRIZES PARA A INTRODUÇÃO DE SELDINGER

1. Siga as instruções para a Introdução de Seldinger Modificada, até o passo nº 5.
2. Retire a agulha, deixando o fio guia na veia alvo. Avance o fio guia até que chegue à Junção atrial da veia cava. Uma vez que o fio guia esteja colocado,

meça a profundidade do fio guia lendo as marcações no fio.

3. Corte o cateter no comprimento determinado pelo fio guia.
4. Insira a ponta proximal do fio na ponta distal do lúmen do cateter. Alimente o lúmen do cateter no vaso após o fio guia. Avance o lúmen do cateter ao longo do fio guia até que a ponta distal esteja corretamente posicionada na veia alvo. A ponta distal deve ser posicionada no nível da junção da veia cava atrial.

Cuidado: Uma enrugada da pele pode ser necessária para alimentar o cateter suavemente dentro do vaso.

5. Faça os ajustes no cateter sob a fluoroscopia. A ponta distal deve ser posicionada no nível da junção da veia cava atrial.

Cuidado: Não grampeie a porção do lúmen do cateter. Grampeie apenas as extensões. Não use o fórceps serrilhado; use apenas o grampo em linha fornecido.

6. Remova o fio do cateter. Remova aplicando uma pressão suave com uma mão acima do local de introdução enquanto segura o fio de 130 cm com a outra mão e puxando lentamente com um movimento constante.
7. Siga as instruções para a Introdução de Seldinger Modificada, do passo nº 14 em diante.

XI. PROCEDIMENTO DE INJEÇÃO

1. Remova a tampa da injeção/sem agulha do cateter SYNERGY™.
2. Usando uma seringa de 10cc ou maior, aspire o lúmen do cateter para assegurar a potência e remover a heparina. Descarte a seringa.
3. Conecte uma seringa de 10cc ou maior cheia com soro fisiológico normal estéril lave vigorosamente o cateter. Aviso: Não assegurar a potência do cateter antes dos estudos de injeção pode resultar em falha do cateter.
4. Desconecte a seringa.
5. Conecte o dispositivo de injeção ao cateter SYNERGY™ conforme a recomendação do fabricante.

Aviso: Sempre use o tubo conector entre a seringa do injetor e o cateter. Não tente conectar a seringa do injetor diretamente no cateter. Podem ocorrer danos.

6. Complete o estudo de injeção tomando cuidado para não exceder os limites de taxa de fluxo. Aviso: Exceder a taxa de fluxo máximo indicada pode resultar em falha do cateter e/ou deslocamento da ponta do cateter.
7. Desconecte o dispositivo injetor.
8. Lave o cateter SYNERGY™ com 10cc de soro normal estéril, utilizando uma seringa de 10cc ou maior. Se dobrar o cateter do lúmen, lave ambos os lúmens.
9. Recoloque a tampa da injeção/sem agulha do cateter SYNERGY™.

XII. INFUSÃO

- Antes do início da infusão todas as conexões devem ser cuidadosamente examinadas.
- A inspeção visual frequente deve ser conduzida para detectar vazamentos para evitar a perda de sangue ou embolias gasosas.
- Se um vazamento for encontrado, o cateter deve ser grampeado imediatamente

e substituído.

- Medidas de correção necessárias devem ser tomadas antes da continuação do tratamento.

Nota: A perda excessiva de sangue pode levar o paciente a um choque.

XIII. MANUTENÇÃO DO CATETER SYNERGY

Trocas de Curativo - Um curativo deve cobrir o local de introdução o tempo todo. O curativo deve ser trocado conforme a política institucional ou a qualquer momento que se tornar sujo, molhado ou não oclusivo.

Nota: Quando utilizar álcool ou álcool contendo antissépticos com o SYNERGY™, deve-se ter cuidado para evitar o contato prolongado ou excessivo. Deixe as soluções secarem completamente antes de aplicar um curativo oclusivo. O gluconato de clorexidina e/ ou iodo povidona são os antissépticos sugeridos para utilizar.

Aviso: Não se deve usar álcool para embeber ou descoagular o SYNERGY™ porque é sabido que o álcool degrada os cateteres de poliuretano ao longo do tempo com a exposição repetida e prolongada.

Aviso: As pomadas contendo acetona e glicol de polietileno não devem ser usadas com o SYNERGY™, já que podem causar falha do dispositivo.

Nota: Durante todas as trocas de curativo o comprimento externo do cateter deve ser medido para determinar se ocorreu a migração do cateter. Periodicamente confirme o local de colocação e da ponta do cateter por método de imagem.

- Lavagem e Heparinização - Siga a política institucional para a frequência de lavagem
- O cateter deve ser lavado com soro fisiológico normal antes da administração de concentração de heparina.
- Após a administração medicamentos, cada lúmen deve ser lavado novamente com soro fisiológico normal e então fechado com heparina para manter a potência.

Tampões de Injeção - Tampões de injeção ou portas de acesso sem agulha devem ser trocados conforme a política institucional.

XIV. DESEMPENHO DO CATETER

Cateter Ocluído/Parcialmente Ocluído - Se encontrar resistência para aspirar ou lavar, o lúmen pode estar parcialmente ou completamente ocluído.

Aviso: Não lave contra qualquer resistência.

Se o lúmen não aspirar ou descarregar, e tiver sido determinado que o cateter esteja obstruído com sangue, siga o procedimento anticoagulante institucional.

Infecção

Cuidado: Devido ao risco de exposição ao HIV ou outros patógenos originários do sangue, os profissionais de saúde sempre devem usar as Precauções Universais de Sangue e Flúidos Corporais no cuidado de todos os pacientes.

A técnica estéril sempre deve ser estritamente seguida.

XV. ARMAZENAMENTO

O produto deve ser armazenado e transportado a 22°C (Tolerância \pm Umidade 2°C)
Umidade relativa (RH) 20% (Tolerância \pm 5%).

Nº Lote; Data de Fabricação: Vide rótulo.

Fabricante:

Health Line Internacional Corporation

5675 West 300 South

Salt Lake City, Utah, 84104

Estados Unidos

País de origem: China; Estados Unidos

Registrado no Brasil por:

VR Medical Importadora e Distribuidora de Produtos Médicos Ltda.

04.718.143/0001-94

Rua Batataes, 391 – conjuntos 11, 12 e 13 – Jardim Paulista

Cristiane Aparecida de Oliveira Aguirre CRF/SP 21.079

ANVISA nº: 80102512433