

PREVALÊNCIA DE PJK APÓS ARTRODESE EM PACIENTES COM ESCOLIOSE NEUROMUSCULAR NO SEGUNDO ANO DE PÓS-OPERATÓRIO

PREVALENCE OF PJK AFTER ARTHRODESIS IN PATIENTS WITH NEUROMUSCULAR SCOLIOSIS IN THE SECOND POSTOPERATIVE YEAR

PREVALENCIA DE PJK DESPUÉS DE ARTRODESIS EN PACIENTES CON ESCOLIOSIS NEUROMUSCULAR EN EL SEGUNDO AÑO DE POSTOPERATORIO

RODRIGO MAGALHÃES FALCÃO,^{1,2} KAIO RODRIGO BARRETO RAMIRO,^{1,2} MAURICIO COELHO LIMA,^{1,2} IVAN GUIDOLIN VEIGA,^{1,2} MARCELO ÍTALO RISSO NETO,¹
MAURICIO ANTONELLI LEHOCZKI,² ALEXANDER JUNQUEIRA ROSSATO,² PAULO TADEU MAIA CAVALI,^{1,2}

1. Universidade Estadual de Campinas (Unicamp), Departamento de Ortopedia e Traumatologia, Campinas, SP, Brasil.
2. Associação de Assistência à Criança Deficiente (AACD), Grupo de Escoliose, São Paulo, SP, Brasil.

RESUMO

Objetivo: O objetivo primário deste estudo foi analisar a prevalência de PJK nos pacientes com escoliose neuromuscular, submetidos à artrodese da coluna vertebral por via posterior com instrumentação. A cifose juncional proximal (PJK) é um fenômeno frequente que, devido à sua importância, passou a ser estudado por diversos autores, os quais lançaram as bases da definição radiográfica e possíveis fatores de risco de ocorrência depois de artrodese longa da coluna vertebral com instrumentação. Apesar da grande quantidade de estudos sobre PJK, a maioria foi relacionada quanto à ocorrência na escoliose idiopática do adolescente, na deformidade do adulto e na escoliose de início precoce, sendo poucos direcionados a pacientes com escoliose congênita e neuromuscular. **Métodos:** Neste estudo foram analisados dados de prontuários eletrônicos de pacientes com escoliose neuromuscular submetidos à artrodese por via posterior com instrumentação, entre os anos de 2014 e 2016. Dessa amostra, foram extraídas informações pertinentes a idade, gênero, patologia e medidas radiográficas no 2º e 24º mês de pós-operatório. **Resultados:** Um total de 39 pacientes com escoliose neuromuscular foi analisado. Na amostra houve predomínio de pacientes do sexo masculino (58,87%) e a média de idade foi de 14,05 anos. A PJK ocorreu em 18 pacientes no decorrer de dois anos de pós-operatório, com prevalência de 46,15%. A incidência de PJK no 2º e 24º mês de pós-operatório foi de 23,1% e 30%, respectivamente. **Conclusões:** Foi encontrada prevalência de 46,15% de PJK em pacientes com escoliose neuromuscular tratados cirurgicamente com instrumentação por via posterior depois de dois anos de seguimento, confrontado resultados anteriores. **Nível de Evidência III; Estudo observacional analítico transversal.**

Descritores: Cifose; Escoliose; Coluna Vertebral.

ABSTRACT

Objective: The primary objective of this study was to analyze the prevalence of PJK in patients with neuromuscular scoliosis submitted to posterior spinal arthrodesis with instrumentation. Proximal junctional kyphosis (PJK) is a frequent phenomenon that, due to its importance, began to be studied by several authors, who laid the foundations for the radiographic definition and possible risk factors for its occurrence after long spinal arthrodesis with instrumentation. Despite the large number of PJK studies, most were related to the occurrence of adolescent idiopathic scoliosis, adult deformity and early-onset scoliosis, with few being targeted to patients with congenital and neuromuscular scoliosis. **Methods:** In this study, data from electronic medical records of patients with neuromuscular scoliosis who underwent posterior arthrodesis with instrumentation between the years 2014 and 2016 were analyzed. Information on age, gender, pathology and radiographic measurements were extracted from this sample at the 2nd and 24th postoperative months. **Results:** A total of 39 patients with neuromuscular scoliosis were analyzed. The sample was predominantly male (58.87%) and the mean age was 14.05 years. PJK occurred in 18 patients during the two years following surgery, with a prevalence of 46.15%. The incidence of PJK in the 2nd and 24th postoperative months was 23.1% and 30%, respectively. **Conclusions:** A prevalence of PJK of 46.15% was found in patients with neuromuscular scoliosis treated surgically with posterior instrumentation after two years of follow-up, as compared to previous results. **Level of Evidence III; Cross-sectional observational study.**

Keywords: Kyphosis; Scoliosis; Spine.

RESUMEN

Objetivo: El objetivo primario de este estudio fue analizar la prevalencia de PJK en los pacientes con escoliosis neuromuscular, sometidos a artrodese de la columna vertebral por vía posterior con instrumentación. La cifosis de unión proximal (PJK) es un fenómeno frecuente que, debido a su importancia, pasó a ser estudiado por diversos autores, los cuales lanzaron las bases de la definición radiográfica y posibles factores de riesgo de ocurrencia después de artrodese larga de la columna vertebral con instrumentación. A pesar de la gran cantidad de estudios sobre PJK, la mayoría fue relacionada cuanto a la ocurrencia en la escoliosis idiopática del adolescente, en la deformidad del adulto y en la escoliosis de inicio precoz, siendo pocos direccionados a pacientes con escoliosis congénita y neuromuscular. **Métodos:**

Trabalho realizado no Hospital AACD, São Paulo, SP, Brasil.

Correspondência: Rodrigo Magalhães Falcão. Hospital AACD, Grupo de Escoliose. Avenida Professor Ascendino Reis, 724, Ibirapuera, São Paulo, SP, Brasil. 04027-000. falcaorodrigom@gmail.com



<http://dx.doi.org/10.1590/S1808-185120201903224042>

En este estudio se analizaron datos de prontuarios electrónicos de pacientes con escoliosis neuromuscular sometidos a artrodesis por vía posterior con instrumentación, entre los años 2014 y 2016. De esa muestra se extrajeron informaciones pertinentes a edad, género, patología y medidas radiográficas en el 2º y 24º mes de postoperatorio. Resultados: Fue analizado un total de 39 pacientes con escoliosis neuromuscular. En la muestra hubo predominio de pacientes del sexo masculino (58,87%) y el promedio de edad fue de 14,05 años. La PJK ocurrió en 18 pacientes en el transcurso de 2 años de postoperatorio, con prevalencia de 46,15%. La incidencia de PJK en el 2º y 24º mes de postoperatorio fue de 23,1% y 30%, respectivamente. Conclusiones: Se encontró prevalencia de 46,15% de PJK en pacientes con escoliosis neuromuscular tratados quirúrgicamente con instrumentación por vía posterior después de 2 años de seguimiento, confrontando resultados anteriores. **Nivel de evidencia III; Estudio observacional analítico transversal.**

Descritores: Cifosis; Escoliosis; Columna Vertebral.

INTRODUÇÃO

A cifose juncional proximal (PJK), que consiste numa anormalidade não fisiológica no plano sagital, de ocorrência pós cirúrgica no segmento proximal da artrodesse é uma das complicações pós operatória que afligem o cirurgião de coluna. Em 1989, Bernhardt e Bridwell¹ determinaram a angulação segmentar medida pelo método de Cobb de cada nível da coluna desde T1T2 a L5S1. Então em 1999 Lee et al.,² definiram como PJK anormal uma cifose $\geq 5^\circ$ medida de T2 ao nível proximal instrumentado acima da soma dos valores normais de cada segmento, como descrito anteriormente por Bernhardt e Bridwell.¹ Glattes et al.,³ em 2005 modificou a definição de PJK para um ângulo de Cobb sagital proximal juncional medido entre a placa vertebral inferior da vértebra proximal instrumentada (UIV) e a placa vertebral superior de duas vértebras suprajacentes $\geq 10^\circ$ e ao menos 10° maior que a medida pré operatória do segmento. Em 2010 Helgeson et al⁴ lançaram mão de outro método para definir PJK, usando como base a placa vertebral superior da vértebra adjacente e a placa vertebral inferior da UIV e sugeriram como anormal um ângulo maior que dois desvios padrões do normal para o segmento, que no caso foram 15° , e redefiniram como PJK qualquer aumento $\geq 15^\circ$ da cifose pós operatória.

Atualmente não há consenso sobre a definição de PJK, porém a definição dada por Glattes et al.,³ é a mais frequentemente usada na literatura.

O objetivo primário desse estudo foi analisar a prevalência de PJK nos pacientes com escoliose neuromuscular submetidos a artrodesse da coluna vertebral via posterior com instrumentação.

MATERIAIS E MÉTODOS

Nesse estudo epidemiológico observacional retrospectivo, foram analisados 80 pacientes com escoliose neuromuscular submetidos a artrodesse da coluna com instrumentação em um hospital terciário entre 01 de janeiro de 2014 e 31 de dezembro de 2016. Do banco de dados avaliado foram coletadas informações referentes a patologia dos pacientes, idade, gênero, data da cirurgia e radiografias panorâmicas da coluna vertebral na posição em pé ou sentado realizadas previamente à cirurgia, no 2º e 24º mês pós-operatório.

Para avaliação radiográfica e diagnóstico de PJK utilizamos o método proposto por Glattes et al.,³ no qual o ângulo de Cobb sagital proximal juncional (PJA) aferido entre a placa vertebral inferior da vértebra proximal instrumentada (UIV) e a placa vertebral superior de duas vértebras suprajacentes mede $\geq 10^\circ$ e ao menos 10° maior que a medida pré operatória do segmento. (Figura 1) Os dados foram obtidos de prontuário eletrônico. Como critério de inclusão, apenas pacientes com diagnóstico de escoliose neuromuscular submetidos consecutivamente a artrodesse longa via posterior da coluna vertebral com instrumentação entre 01/01/2014 e 31/12/2016 que realizaram seguimento radiográfico adequado no 2º E 24º mês foram selecionados para esta pesquisa. Pacientes submetidos a artrodesse via posterior da coluna vertebral sem diagnóstico de escoliose neuromuscular, assim como aqueles previamente submetidos a artrodesse da coluna vertebral foram excluídos da mesma.

De acordo com os critérios mencionados acima, foram contabilizados em quais paciente houve progressão da cifose juncional proximal $\geq 10^\circ$ e ao menos 10° maior que a medida pré operatória no 2º e 24º mês pós operatório.

Para as avaliações descritivas e testes analíticos, utilizou-se o programa SPSS, versão 20.0.0. As análises descritivas incluíram medidas de frequência, média e mediana. Este estudo foi submetido ao comitê de ética institucional, tendo dispensa do termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) concedido pelo mesmo e aprovado sob CAAE 08114019.8.0000.0085.

RESULTADOS

Um total de 39 indivíduos preencheram os critérios de inclusão do estudo. A escoliose neuromuscular, secundária a diversas patologias foram incluídas na pesquisa, conforme mostra a Tabela 1. Houve predomínio de paciente do sexo masculino (58,87%) (Tabela 2) e as idades mínima e máxima foi de oito e 24 anos, tendo média de 14,05 anos.

O PJA mínimo e máximo aferido no pré operatório foi de -14° e 17° (um dos casos o PJA medido foi definido como negativo, pois o mesmo era lordótico) e média de $6,28^\circ$. (Tabela 3) A prevalência de PJK após dois anos de seguimento pós operatório ocorreu em 18 dos 39 pacientes (46,15%). (Tabela 4) A incidência de PJK foi menor aos dois meses que aos dois anos após a cirurgia, sendo

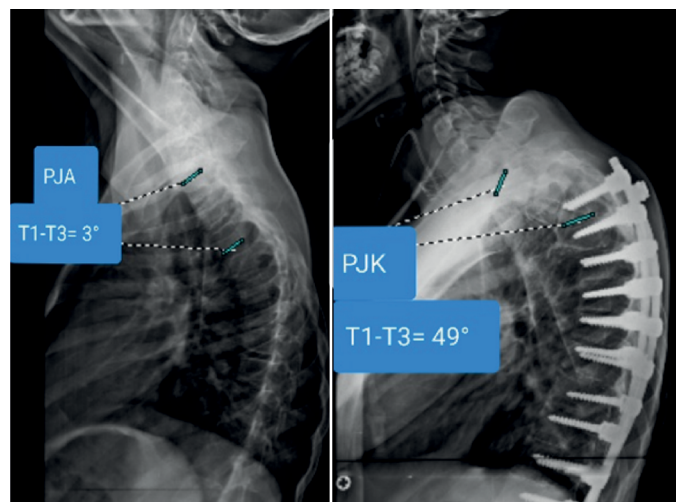


Figura 1. Ângulo juncional proximal pré operatório à esquerda e a evolução para a cifose juncional proximal à direita.

Tabela 1. Frequência por diagnóstico.

| Diagnóstico | Frequência | Proporção % | Acumulado | Proporção acumulada % |
|------------------------------|------------|-------------|-----------|-----------------------|
| Distrofia Muscular Congênita | 2 | 5,128205 | 2 | 5,128205 |
| Doença de Charcot | 1 | 2,564103 | 3 | 7,692308 |
| Mielomeningocele | 3 | 7,692308 | 6 | 15,384615 |
| Miopatia Central Core | 1 | 2,564103 | 7 | 17,948718 |
| Miopatia Mitocondrial | 1 | 2,564103 | 8 | 20,512821 |
| Paralisia cerebral | 30 | 76,923077 | 38 | 97,435897 |
| Síndrome de Leigh | 1 | 2,564103 | 39 | 100 |
| Total = 39 | | | | |

nove indivíduos em cada grupo, contabilizando incidência de 23,1% e 30% respectivamente. (Tabelas 5 e 6)

A média angular de PJK No 2º mês e 2º ano pós operatório foram de, respectivamente, 28,7° e 26,3°, tendo PJK mínimo e máximo de 19° e 37° após o 2º mês e 11° e 54° no 2º ano após o tratamento.

DISCUSSÃO

O PJK foi avaliado extensamente com o passar dos anos, tanto na tentativa de definição diagnóstica, quanto para estabelecer valores epidemiológicos e fatores de risco para seu surgimento. Entretanto a grande maioria dos trabalhos são realizados em pacientes com deformidades da coluna de etiologia diversas (escoliose idiopática do adolescente -AIS-, deformidade do adulto -ASD-, doença de Sheuermann) que não são neuromusculares ou na escoliose de início precoce (EOS), tendo muito poucos destes feitos exclusivamente em pacientes com escoliose de etiologia neuromuscular.

Durante o decorrer do tempo alguns estudos demonstraram

Tabela 2. Frequência por sexo.

| Sexo | Frequência | Proporção % | Acumulado | Proporção acumulada % |
|------------|------------|-------------|-----------|-----------------------|
| fem | 16 | 41,025641 | 16 | 41,025641 |
| mas | 23 | 58,974359 | 39 | 100 |
| Total = 39 | | | | |

Tabela 3. Frequência do PJA pré-operatório.

| Valor | Frequência | Proporção % | Acumulado | Proporção acumulada % |
|------------|------------|-------------|-----------|-----------------------|
| -14 | 1 | 2,564103 | 1 | 2,564103 |
| 2 | 4 | 10,25641 | 5 | 12,820513 |
| 3 | 2 | 5,128205 | 7 | 17,948718 |
| 4 | 4 | 10,25641 | 11 | 28,205128 |
| 5 | 6 | 15,384615 | 17 | 43,589744 |
| 6 | 3 | 7,692308 | 20 | 51,282051 |
| 7 | 2 | 5,128205 | 22 | 56,410256 |
| 8 | 7 | 17,948718 | 29 | 74,358974 |
| 9 | 4 | 10,25641 | 33 | 84,615385 |
| 10 | 1 | 2,564103 | 34 | 87,179487 |
| 12 | 4 | 10,25641 | 38 | 97,435897 |
| 17 | 1 | 2,564103 | 39 | 100 |
| Total = 39 | | | | |

Tabela 4. Prevalência de PJK após dois anos pós operatório.

| PJK | Frequência | Proporção % | Acumulado | Proporção acumulada % |
|------------|------------|-------------|-----------|-----------------------|
| N | 21 | 53,846154 | 21 | 53,846154 |
| S | 18 | 46,153846 | 39 | 100 |
| Total = 39 | | | | |

Tabela 5. Incidência de PJK no 2º mês pós operatório.

| PJK | Frequência | Proporção % | Acumulado | Proporção acumulada % |
|----------|------------|-------------|-----------|-----------------------|
| N | 30 | 76,923076 | 30 | 76,9 |
| S | 9 | 23,076924 | 39 | 100 |
| Total 39 | | | | |

Tabela 6. Incidência de PJK no 2º ano pós operatório.

| PJK | Frequência | Proporção % | Acumulado | Proporção acumulada % |
|----------|------------|-------------|-----------|-----------------------|
| N | 21 | 70 | 21 | 30 |
| S | 9 | 30 | 30 | 100 |
| Total 30 | | | | |

variância da prevalência e incidência de PJK. Em 1999 Lee et al² reportaram a prevalência de PJK em 46% dos 69 pacientes com AIS tratados cirurgicamente. Estudos posteriores foram elucidando tanto os fatores de risco quanto a prevalência e incidência de PJK na AIS, ASD e EOS.³⁻⁵ Kim e colaboradores⁶ demonstraram que a prevalência de PJK após seguimento médio de 7,3 anos foi de 26%, com diagnóstico de 82% até o 2º ano pós operatório e sem progressão significativa após 2 anos de cirurgia em pacientes com AIS, o que foi corroborado posteriormente por Kim et al⁵ em novo trabalho com 410 casos e prevalência de 27%. Da mesma forma, resultados semelhantes foram encontrados por Glattes et al³ e em outras pesquisas para ASD.^{7,8}

Na EOS, prevalência semelhante de PJK também foi ratificada em diversos outros trabalhos, tanto em pacientes tratados com artrodese quanto em tratamentos com dispositivos de crescimento⁸⁻¹¹ ficando em torno de 26%. Chunda e colaboradores¹² encontraram uma prevalência de 11% de PJK, porém foi uma meta-análise em crianças e adolescentes com deformidade espinhal de qualquer etiologia tratada cirurgicamente. O surgimento do PJK ocorre nos primeiros meses¹³⁻¹⁵ e após o 2º ano pós operatório há pouca progressão sendo que 66% é diagnosticado no 3º mês pós operatório e 80% após 1,5 anos da cirurgia.¹⁵

Como relatado anteriormente, poucos trabalhos foram realizados exclusivamente em pacientes com escoliose neuromuscular e estes mostraram taxas de prevalência e incidência divergentes. Em 2003 e 2012, Sink et al¹⁶ e Lonstein et al¹⁷ demonstraram trabalhos em pacientes com escoliose neuromuscular, principalmente paralisia cerebral, relatando PJK em quatro de 41 e dois de 93 pacientes estudados, respectivamente.

Este estudo demonstrou a prevalência de PJK em 46,15% dos pacientes com escoliose neuromuscular submetidos a correção cirúrgica com instrumentação via posterior da coluna vertebral, semelhante a trabalho realizado por Lee et al.,² porém em pacientes com AIS. Em relação a pesquisas mais recentes,^{3,5-11} as quais obtiveram prevalência em torno de 26% em pacientes com AIS, ASD e EOS a prevalência encontrada foi maior. A incidência de PJK após decorrido dois meses da cirurgia (23,1%) foi menor que no 2º ano pós operatório (30%), sendo nove indivíduos em cada grupo, porém segundo Chen et al.,¹³ e Lau et al¹⁵ o diagnóstico de PJK era realizado de 66 a 90% dos casos nos três primeiros meses após o tratamento, o que confronta nossos resultados de diagnóstico de PJK em 50% nos dois primeiros meses após a cirurgia. As poucas pesquisas realizadas em pacientes com escoliose neuromuscular a prevalência de PJK foi menor que encontrada no nosso estudo^{12,16,17} entretanto, nestas pesquisas os pacientes analisados foram submetidos a instrumentação menos rígida da coluna vertebral e os padrões radiográficos para o diagnóstico de PJK são diferentes dos utilizados neste trabalho.

CONCLUSÃO

A prevalência de PJK em pacientes com escoliose neuromuscular foi de 46,15% dois anos após a cirurgia. Houve diferença de incidência no 2º e 24º mês pós operatório, a qual foi de 23,1% e 30% respectivamente, sendo a incidência de escoliose no 2º mês pós operatório condizente a outros estudos realizados, porém estes feitos em pacientes com AIS, ASD E EOS.

Após a realização desse estudo vemos a necessidade de mais pesquisas voltadas para o surgimento do PJK em pacientes com escoliose neuromuscular, visto a falta de pesquisas recentes com os novos materiais de instrumentação na artrodese longa via posterior da coluna vertebral e os resultados conflitantes na literatura em relação a prevalência do PJK.

Todos os autores declaram não haver nenhum potencial conflito de interesses referente a este artigo.

CONTRIBUIÇÕES DOS AUTORES: Cada autor contribuiu individual e significativamente para o desenvolvimento deste artigo. RMF: redação, coleta e análise de dados, conceito intelectual, confecção de todo o projeto de pesquisa e revisão; KRBR: coleta e análise dos dados; MLC: análise estatística e revisão; IGV: redação e revisão; MIRN: análise estatística e revisão; MAL: cirurgias e revisão; AJR: cirurgias e revisão; PTMC: cirurgias, redação, revisão e conceito intelectual.

REFERÊNCIAS

- Bernhardt M, Bridwell KH. Segmental analysis of the sagittal plane alignment of the normal thoracic and lumbar spines and thoracolumbar junction. *Spine (Phila Pa 1976)*. 1989;14(7):717-21.
- Lee GA, Betz RR, Clements DH III, Huss GK. Proximal kyphosis after posterior spinal fusion in patients with idiopathic scoliosis. *Spine (Phila Pa 1976)*. 1999;24(8): 795-9.
- Glattes RC, Bridwell KH, Lenke LG, Kim YJ, Rinella A, Edwards C II. Proximal junctional kyphosis in adult spinal deformity following long instrumented posterior spinal fusion: Incidence, outcomes, and risk factor analysis. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2005;30(14):1643-9.
- Helgeson MD, Shah SA, Newton PO, Clements DH 3rd, Betz RR, Marks MC. Evaluation of proximal junctional kyphosis in adolescent idiopathic scoliosis following pedicle screw, hook, or hybrid instrumentation. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2010;35(2):177-81.
- Kim YJ, Lenke LG, Bridwell KH, Kim J, Cho SK, Cheh G. Proximal junctional kyphosis in adolescent idiopathic scoliosis after 3 different types of posterior segmental spinal instrumentation and fusions: Incidence and risk factor analysis of 410 cases. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2007;32(24):2731-8.
- Kim YJ, Bridwell KH, Lenke LG, Kim J, Cho SK. Proximal junctional kyphosis in adolescent idiopathic scoliosis following segmental posterior spinal instrumentation and fusion: Minimum 5-year follow-up. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2005;30(18):2045-50.
- Yagi M, Akilah KB, Boachie-Adjei O. Incidence, risk factors and classification of proximal junctional kyphosis: surgical outcomes review of adult idiopathic scoliosis. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2011;36(1):E60-8.
- Cho SK, Kim YJ, Lenke LG. Proximal Junctional Kyphosis Following Spinal Deformity Surgery in the Pediatric Patient. *J Am Acad Orthop Surg*. 2015;23(7):408-14.
- Li Y, Meryl G, Karlin L. Proximal junctional kyphosis after vertical expandable prosthetic titanium rib insertion. *Spine Deform*. 2013;1(6):425-33.
- El-Hawary R, Sturm P, Cahill P, Samdani A, Vitale M, Gabos P, et al. What is the risk of developing proximal junctional kyphosis during growth friendly treatments for early-onset scoliosis? *J Pediatr Orthop*. 2017;37(2):86-91.
- Watanabe K, Uno K, Suzuki T, Kawakami N, Tsuji T, Yanagida H, et al. Risk factors for proximal junctional kyphosis associated with dual-rod growing-rod surgery for early-onset scoliosis. *J Spinal Disord Tech*. 2016;29(8):E428-33.
- Yan C, Li Y, Yu Z.. Prevalence and Consequences of the Proximal Junctional Kyphosis After Spinal Deformity Surgery: A Meta-Analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(20):e3471.
- Chen X, Chen ZH, Qiu Y, Zhu ZZ, Li S, Xu L, et al. Proximal junctional kyphosis after posterior spinal instrumentation and fusion in young children with congenital scoliosis: a preliminary report on its incidence and risk factors. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2017;42(20):E1197-203.
- Akbarnia BA, Emans JB. Complications of growth-sparing surgery in early onset scoliosis. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2010;35(25):2193-204.
- Lau D, Clark AJ, Scheer JK, Daubs MD, Coe JD, Paonessa KJ, et al. Proximal junctional kyphosis and failure after spinal deformity surgery: a systematic review of the literature as a background to classification development. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2014;39(25):2093-102.
- Sink EL, Newton PO, Mubarak SJ, Wenger DR. Maintenance of sagittal plane alignment after surgical correction of spinal deformity in patients with cerebral palsy. *Spine (Phila 1976)*. 2003;28(13):1396-403.
- Lonstein JE, Koop SE, Novachek TF, Perra JH. Results and complications after spinal fusion for neuromuscular scoliosis in cerebral palsy and static encephalopathy using luque galveston instrumentation: experience in 93 patients. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2012;37(7):583-91.