

# Avaliação do tratamento da lesão da sindesmose tibiofibular distal com uso do endobotom

## *Treatment outcomes of distal tibiofibular syndesmotic injuries with endoboton*

Antonio Alicio Moreira de Oliveira Junior<sup>1</sup>, Hilton José Melo Barros<sup>1</sup>,  
Luís Renato Lima Pedrosa<sup>1</sup>, Rogerio Nascimento Costa<sup>1</sup>

### Descritores:

Traumatismos do tornozelo/  
cirurgia; Articulação do tornozelo;  
Procedimentos ortopédicos/métodos

### Keywords:

Ankle injuries/surgery; Ankle joint;  
Orthopedic procedures/methods

<sup>1</sup> Serviço de Ortopedia e  
Traumatologia, Santa Casa de  
Misericórdia de Maceió,  
Maceió, AL, Brasil.

### Autor correspondente:

Antonio Alicio Moreira  
de Oliveira Junior  
ARTHROS – Rua Dr. José Afonso de  
Melo, 68, salas 405/406, Jatiuca,  
CEP: 57036-510, Maceió,  
Alagoas, Brasil  
E-mail: dr.antonioalicio@gmail.com

### Conflitos de interesse:

não

### Recebido em:

10/9/2015

### Aceito em:

24/11/2015

### RESUMO

**Objetivo:** O complexo ligamentar da sindesmose tibiofibular distal (STFD) mantém a fíbula na incisura fibular da tíbia. A lesão da sindesmose está presente em aproximadamente 5% a 10% de todas as entorses de tornozelo e em 23% de todas as fraturas envolvendo esta articulação. Este estudo reuniu informações colhidas dos pacientes que foram submetidos à intervenção cirúrgica para tratamento da lesão da sindesmose tibiofibular distal, utilizando o dispositivo *TightRope*<sup>®</sup> (Arthrex Inc.; Naples, Florida), avaliando de forma clínica e radiográfica os seus resultados. **Métodos:** Os pacientes analisados foram submetidos à intervenção cirúrgica no período compreendido entre 2012 a 2014, perfazendo um total de 20 pacientes. A média de idade foi 47,20 anos e exatamente 50% era de cada gênero. No pós operatório foram avaliadas as radiografias em ântero-posterior e perfil do tornozelo, aplicando-se os parâmetros preconizados por Harper e Keller para averiguação da redução da STFD, assim como foi utilizada a escala da American Orthopaedic Foot and Ankle Society (AOFAS) para análise clínico-funcional dos pacientes. **Resultados:** A média do escore AOFAS foi 94,05 pontos e o espaço claro medial teve a média de 2,80mm no período pós-operatório. A remoção do dispositivo foi necessária em 3 casos (15%) em decorrência de dor medial (1 caso), restrição de arco de movimento (1 caso) e infecção superficial (1 caso). **Conclusões:** A fixação da STFD com o dispositivo *TightRope*<sup>®</sup> foi efetiva sob o ponto de vista de redução articular, bem como os resultados clínico-funcionais, sendo uma opção viável no tratamento da fratura de tornozelo com lesão da STFD.

### ABSTRACT

**Objective:** The distal tibiofibular syndesmosis (DTFS) ligament keeps the fibula into the fibular notch of the tibia. The syndesmotic lesions is present in about 5% to 10% of all ankle sprains and 23% of all fractures involving this joint. This study gathered information from the patients who underwent to surgery for treatment of distal tibiofibular syndesmotic injuries, using the *TightRope*<sup>®</sup> device (Arthrex Inc.; Naples, Florida), observing clinical and radiographic outcomes. **Methods:** The patients studied underwent to surgery, between 2012-2014, in a total of 20 patients. The mean age was 47.20 years and was exactly 50% of each gender. Postoperative radiographs were evaluated in antero posterior and mortise views, applying the parameters recommended by Harper and Keller and the American Orthopaedic Foot and Ankle Society (AOFAS) score for clinical and functional outcomes. **Results:** The mean AOFAS score was 94.05 points and the medial clear space had an average of 2.80mm. The device removal was necessary in 3 cases (15%) where there was the presence of medial pain (1 case), range of motion restrictions (1 case) and superficial infection (1 case). **Conclusions:** Treatment of DTFS with *TightRope*<sup>®</sup> device presented an effective articular reduction as well as good Clinical - Functional outcomes, becoming a viable option in treatment of ankle fracture with DTFS injury.

### INTRODUÇÃO

A sindesmose tibiofibular distal (STFD) é uma articulação fibrosa onde superfícies articulares opostas estão unidas por ligamentos.<sup>(1-3)</sup> O complexo ligamentar da sindesmose mantém a fíbula na incisura fibular da tíbia. Este complexo ligamentar é composto

pelos ligamentos tibiofibular anterior inferior, tibiofibular posterior inferior e interósseo.<sup>(4)</sup> O ligamento tibiofibular transversal às vezes é considerado como um quarto ligamento, mas na realidade é continuação do ligamento tibiofibular posterior inferior e não uma estrutura separada. Em 75% dos casos há contato entre as facetas articulares da tíbia e da fíbula, formando assim uma verdadeira articulação sinovial.<sup>(5)</sup> A sindesmose tibiofibular distal é importante para a estabilidade do tornozelo, sendo fundamental na transmissão do peso e na marcha.<sup>(4,6,7)</sup> Desta forma, a restauração anatômica desta estrutura em caso de lesões é essencial.<sup>(1,2)</sup>

A lesão da sindesmose está presente em aproximadamente 5% a 10% de todas as entorses de tornozelo e em 23% de todas as fraturas envolvendo esta articulação.<sup>(8,9)</sup> Rupturas totais isoladas da sindesmose são relativamente infrequentes,<sup>(1,10-13)</sup> entretanto, instabilidade crônica desta estrutura pode causar dor persistente, frequentemente, com prejuízo na marcha, observando-se nestes pacientes limitação da dorsiflexão da articulação tibiotalar e edema no aspecto ântero-lateral do tornozelo, culminando com artrose da articulação tibiotársica.<sup>(14,15)</sup>

Visando evitar as complicações decorrentes da instabilidade, têm-se buscado aprimorar os métodos para a fixação da sindesmose.

A utilização de parafusos metálicos, apesar das controvérsias sobre o tamanho dos parafusos, a quantidade, o número de corticais e a altura em relação a articulação a serem implantados, ganhou espaço como padrão-ouro de tratamento tendo como desvantagem a rigidez que impede movimentos fisiológicos da articulação durante a cicatrização e a necessidade de intervenção cirúrgica posterior para sua remoção.<sup>(16-18)</sup> Implantes absorvíveis (parafusos) surgiram como alternativa, no entanto há poucos relatos na literatura que sustentem sua vantagem em relação aos parafusos metálicos sob o ponto de vista de cicatrização e recuperação funcional da sindesmose.<sup>(19-21)</sup>

Recentemente, dispositivos compostos por botões internos suturáveis vêm sendo utilizados, obtendo uma estabilidade similar aos parafusos metálicos, com a vantagem de permitir uma maior mobilidade do tornozelo durante o processo de cicatrização. Pode-se ainda elencar como vantagens deste método as reduções de risco de sinostose tibiofibular, falha do implante além de melhora no potencial de cicatrização da sindesmose.<sup>(16,18,22-24)</sup> O *TightRope*<sup>®</sup> (Arthrex Inc.; Naples, Florida) é um dispositivo que permite a sutura entre dois botões corticais metálicos utilizando fio não ab-

sorvível. A sutura resiste à diástase e mesmo sob tensão, permite movimentos fisiológicos. Espera-se assim permitir uma liberação de carga corporal no tornozelo operado de forma precoce, retornando o paciente às suas atividades rotineiras mais rapidamente, sem necessitar de uma nova intervenção cirúrgica para remoção do dispositivo.<sup>(25)</sup>

Tendo em vista a importância do assunto e levando em consideração que existem poucos trabalhos que ratificam as vantagens do endobotom, este estudo pretende reunir informações colhidas dos pacientes que foram submetidos à intervenção cirúrgica para tratamento da lesão da sindesmose tibiofibular distal, por meio do dispositivo *TightRope*<sup>®</sup> (Arthrex Inc.; Naples, Florida), avaliando de forma clínica e radiográfica os seus resultados.

## MÉTODOS

O presente estudo foi realizado de forma descritiva, retrospectiva, em série de casos. Os pacientes analisados foram submetidos à intervenção cirúrgica para tratamento de fratura do tornozelo associada à lesão da sindesmose tibiofibular distal (STFD) com o emprego do botão *TightRope*<sup>®</sup> no período compreendido entre 2012 a 2014, perfazendo um total de 20 pacientes. A média de idade foi 47,20 anos; 11 casos 55% tinham entre 23 a 49 anos e os 45% restante (9 casos) tinha entre 50 a 80 anos. A distribuição por sexo foi de 50% para o sexo masculino (10 casos) e feminino (10 casos).

Todos os procedimentos foram realizados por um único cirurgião do serviço, adotando-se como critério de inclusão pacientes maiores de 18 anos de idade, não sendo incluídos neste estudo pacientes diabéticos com neuropatia, assim como pacientes que tiveram outro dispositivo de fixação da STFD, ou fratura de tornozelo sem lesão da mesma.

Todos os pacientes foram submetidos a raquianestesia e posicionados em decúbito dorsal com coxim sob o quadril ipsilateral ao tornozelo lesado e garroteamento ao nível da raiz da coxa. Após a colocação da placa terço tubular, utilizando a técnica AO, a sindesmose foi reduzida de forma manual ou por clampe com o tornozelo na posição neutra. O fio guia do dispositivo *TightRope* (Arthrex Inc., Naples, Florida) foi passado através da placa, auxiliado por fluoroscopia, paralelo à articulação, com uma inclinação anterior de 20 a 30 graus. Em seguida, foi passada a broca de 3,5mm até a cortical medial da tíbia. Realizado então um acesso medial de aproximadamente 2cm, utilizado para auxiliar a acomodação do botão medial.

Foram introduzidos os botões de lateral para medial, tracionados por uma agulha através do orifício perfurado pela broca. O botão retangular conectado a um fio *FiberWire*<sup>®</sup> branco 2-0 foi avançado até sua total saída na cortical medial da tibia, onde era realizado um acesso um pequeno acesso medial para liberação de partes moles e acomodação do dispositivo. O fio *FiberWire*<sup>®</sup> número 5-0 era então tracionado lateralmente, promovendo a acomodação final do botão medial (retangular) e lateral (redondo), mantendo a sindesmose reduzida. Após a realização do nó, o fio era cortado a 1cm do mesmo. A pele foi fechada por planos, realizado curativo e uma bota imobilizadora foi utilizada por três semanas, momento em que eram iniciados os trabalhos de reabilitação, sendo a carga total permitida após a sexta semana de pós-operatório.

No pós operatório foram avaliadas as radiografias em ântero-posterior e perfil do tornozelo (Figuras 1 e 2), arquivadas no banco de dados da unidade hospitalar, aplicando-se então os parâmetros preconizados por Harper e Keller para averiguação da redução da STFD, assim como foi utilizada a escala da *American Orthopaedic Foot and Ankle Society* (AOFAS) para análise clínico-funcional dos pacientes em consulta médica única, registrando-se por fim as complicações encontradas.



**Figura 1.** Radiografia em projeção antero-posterior do tornozelo de controle pós-operatório



**Figura 2.** Radiografia em projeção de perfil do tornozelo de controle pós-operatório

### Método estatístico

Os resultados foram expressos através de percentuais para as variáveis categóricas e as medidas estatísticas: média, desvio padrão e mediana para as variáveis numéricas. Para a comparação entre as categorias das variáveis em relação às variáveis: AOFAS e espaço claro medial foi utilizado o teste de Mann-Whitney.

Para avaliar o grau de associação entre AOFAS e espaço claro medial e entre a idade e cada um das variáveis citadas foi obtido o coeficiente de correlação de Spearman e o teste específico para a hipótese de correlação nula.

Ressalta-se que a escolha do teste de Mann-Whitney (em vez do teste *t*-Student) e da correlação de Spearman deveu-se à ausência de normalidade dos dados. A hipótese de normalidade foi realizada através do teste de Shapiro-Wilk.

A margem de erro utilizada nas decisões dos testes estatísticos foi de 5%. O programa utilizado para digitação dos dados e obtenção dos cálculos estatísticos foi o SPSS (*Statistical Package for the Social Sciences*) na versão 21.

### RESULTADOS

Na tabela 1 se apresenta os dados de caracterização e clínicos. Foi registrada a presença de 15% (3 casos) com complicações, sendo o primeiro deles com dor medial,

**Tabela 1.** Distribuição dos pacientes analisados segundo os dados de caracterização e clínicos

Variável	Grupo total
TOTAL: n (%)	20 (100,0)
Idade: média±DP (mediana)	47,20±16,46 (46,00)
Faixa etária: n (%)	
23 a 49 anos	11 (55,0)
50 a 80 anos	9 (45,0)
Sexo: n (%)	
Masculino	10 (50,0)
Feminino	10 (50,0)
Complicações: n (%)	
Sim	3 (15,0)
Não	17 (85,0)
Tipo de complicação: n (%)	
Não teve	17 (85,0)
Dor medial	1 (5,0)
Dor + limitação de movimentos	1 (5,0)
Dor + infecção	1 (5,0)
AOFAS: média±DP (mediana)	94,05±9,41 (100,00)
Sindesmose: n (%)	
Sim	19 (95,0)
Não	1 (5,0)
Espaço claro medial (mm): média±DP (mediana)	2,80±1,06 (2,50)

o segundo com dor associada à limitação de movimento e o terceiro apresentava dor associada a infecção superficial. A média do escore AOFAS foi 94,05 pontos, apenas um paciente não apresentava a sindesmose reduzida de forma anatômica, a média do espaço claro medial foi 2,80mm. A variabilidade expressa através do desvio padrão se mostrou reduzida nas variáveis numéricas: idade, AOFAS e espaço claro medial desde que as referidas medidas foram inferiores a metade das médias correspondentes.

Na tabela 2 apresenta-se as estatísticas: média, desvio padrão e mediana do escore AOFAS e do espaço claro medial, segundo cada uma das variáveis: faixa etária, sexo e presença ou ausência de complicação, onde se verifica que a única diferença significativa foi registrada entre os que tinham ou não complicações na variável escore AOFAS e para esta variável se destaca que a média foi mais elevada entre os não apresentavam complicação do que entre os que apresentavam complicação (96,24 x 81,67 pontos).

A correlação entre o espaço claro medial e o AOFAS foi negativa, próxima de zero e não estatisticamente diferente de zero ( $p>0,05$ ) (Tabela 3).

**Tabela 2.** Variáveis AOFAS e espaço claro medial segundo a faixa etária, sexo e ocorrência de complicações

Variável	AOFAS	Espaço claro medial
	Média±DP (mediana)	Média±DP (mediana)
Faixa etária		
Até 49	97,73±3,55 (100,00)	3,00±1,26 (3,00)
50 ou mais	89,56±12,37 (90,00)	2,56±0,73 (2,00)
Valor de p	$p^{(*)}=0,114$	$p^{(*)}=0,483$
Sexo		
Masculino	94,80±8,44 (98,50)	3,00±0,82 (3,00)
Feminino	93,30±10,69 (100,00)	2,60±1,26 (2,00)
Valor de p	$p^{(*)}=0,901$	$p^{(*)}=0,109$
Complicações		
Sim	81,67±12,74 (88,00)	2,33±0,58 (2,00)
Não	96,24±7,14 (100,00)	2,88±1,11 (3,00)
Valor de p	$p^{(*)}=0,013^{**}$	$p^{(*)}=0,421$

\*: teste Mann-Whitney; \*\*: diferença significativa ao nível de 5,0%.

**Tabela 3.** Correlação de Spearman entre o espaço claro medial e o AOFAS

Variável	AOFAS s (p)
Espaço claro medial	-0,011 (0,964)

## DISCUSSÃO

Fraturas de tornozelo associadas à lesão da sindesmose podem ter a longo prazo um resultado desfavorável, caso não sejam diagnosticadas e tratadas adequadamente.<sup>(26)</sup> Embora a fixação com parafusos utilizada como padrão pelo grupo Arbeitsgemeinschaft für Osteosynthesefragen (AO), seja o método mais utilizado, sabe-se que ele promove a fixação rígida de uma articulação naturalmente móvel.<sup>(23)</sup> As discussões, atualmente se concentram na qualidade da fixação, principalmente em relação à resistência a carga cíclica e torcional<sup>(24)</sup>, na manutenção de um sistema flexível e na redução dos índices de complicações como falha do material, dor, limitação funcional e necessidade de remoção do material.

Nesta amostra, os resultados clínicos-funcionais, apresentavam um redução de valor do escore AOFAS para o retro pé nos casos onde houve complicações, com significância estatística quando comparado aos indivíduos sem complicação.

Kiltzman<sup>(24)</sup> assim como Dass<sup>(27)</sup> acredita que a fixação com endobotons é a mais fisiológica, por manter a redução da sindesmose, permitindo movimentos e não

necessita de procedimentos adicionais para a remoção. Schepers<sup>(28)</sup> demonstrou que a necessidade de remoção do parafuso sindesmal varia de 5,8 a 100% com uma média de 51,9% em recente revisão. No mesmo trabalho os endobotons tiveram um índice que variou de 0 a 25% com media de 10%.

No presente estudo, a remoção do dispositivo foi necessária em 3 casos (15%), decorrentes de complicação, sendo 2 por dor no nó lateral e em 1 caso de infecção. Peterson et al.,<sup>(29)</sup> afirmam que os dispositivos de fixação tipo suture bottons, são capazes de produzir excelentes correções a sindesmo nas comparações pré e pós operatórias. Na presente amostragem, foi obtida uma medida média do espaço claro medial de 2,8mm na avaliação pós operatória, compatíveis com os parâmetros de normalidade referenciados por Harper e Keller.

Cottom et al.,<sup>(26)</sup> atestam que a fixação com o dispositivo *TightRope* é de rápida execução, minimamente invasiva e facilmente reprodutível. Storey et al.<sup>(30)</sup> preconizaram a adição de pequeno acesso medial a técnica original descrita pelo fabricante, tentando minimizar a interposição de partes moles, garantindo o posicionamento do dispositivo junto a cortical tibial. No presente estudo todos os pacientes foram submetidos ao procedimento com esta modificação da técnica.

## CONCLUSÃO

A fixação da STFD com o dispositivo *TightRope*<sup>®</sup> foi efetiva sob o ponto de vista de redução articular, bem como os resultados clínico-funcionais, sendo uma opção viável no tratamento da fratura de tornozelo com lesão da STFD.

## REFERÊNCIAS

- van den Bekerom MP, de Leeuw PA, van Dijk CN. Delayed operative of syndesmotoc instability. Current concepts review. *Injury*. 2009; 40(11):1137-42.
- Wuest TK. Injuries to the distal lowerextremity syndesmosis. *J Am Acad Orthop Surg*. 2002;5(3):51-4.
- Zalavras CT, Thordarson D. Anklesyndesmotocinjury. *J Am Acad Orthop Surg*. 2007;15(6):330-9.
- Rasmussen O, Tovborg-Jensen I, Boe S. Distal tibiofibular ligaments. Analysis of function. *Acta Orthop Scand*.1982;53(4):681-6.
- Bartonicek J. Anatomy of the tibiofibular syndesmosis and its clinical relevance. *Surg Radiol Anat*. 2003;25(5-6):379-86.
- Boden SD, Labropoulos PA, McCowin P, Lestini WF, Hurwitz SR. Mechanical considerations for the syndesmosis screw. A cadaver study. *J Bone Joint Surg Am*.1989;71(10):1548-55.
- Close JR. Some applications of the functional anatomy of the ankle joint. *J Bone Joint Surg Am*. 1956;38(4):761-81.
- Van Heest TJ, Lafferty PM. Injuries to the ankle syndesmosis. *J Bone Joint Surg Am*. 2014;96(7):603-13.
- Dubin JC, Comeau D, McClelland RI, Dubin RA, Ferrel E. Lateral and syndesmotocankle sprain injuries: a narrative literature review. *J Chiropr Med*. 2011;10(3):204-19.
- Clanton TO, Matheny LM, Jarvis HC, Lewis EV, Ambrose CG. Quantitative analysis of torsional stiffness in supplemental one-third tubular plate fixation in the management of isolated syndesmosis injuries: a biomechanical study. *Foot Ankle Int*. 2013; 34(2):267-72.
- Gerber JP, Williams GN, Scoville CR, Arciero RA, Taylor DC. Persistent disability associated with ankle sprains: a prospective examination of an athletic population. *Foot Ankle Int*. 1998; 19(10):653-60.
- Hopkinson WJ, St Pierre P, Ryan JB, Wheeler JH. Syndesmosis sprains of the ankle. *Foot Ankle*. 1990;10(6):325-30.
- Shah AS, Kadakia AR, Tan GJ, Karadsheh MS, Wolter TD, Sabb B. Radiographic evaluation of the normal distal tibiofibular syndesmosis. *Foot Ankle Int*. 2012;33(10):870-6.
- Alonso A, Khoury L, Adams R. Clinical tests for ankle syndesmosis injury: reliability and prediction of return to function. *J Orthop Sports Phys Ther*. 1998;27(4):276-84.
- Beumer A, Heijboer RP, Fontijne WP, Swierstra BA. Late reconstruction of the anterior distal tibiofibular syndesmosis: good outcome in 9 patients. *Acta Orthop Scand*. 2000;71(5):519-21.
- Ebramzadeh E, Knutsen AR, Sangiorgio SN, Brambila M, Harris TG. Biomechanical comparison of syndesmotoc injury fixation methods using a cadaveric model. *Foot Ankle Int*. 2013 Dec;34(12):1710-7.
- Cottom JM, Hyer CF, Philbin TM, Berlet GC. Transosseous fixation of the distal tibiofibular syndesmosis: comparison of an interosseous suture and endobutton to traditional screw fixation in 50 cases. *J Foot Ankle Surg*. 2009;48(6):620-30.
- Forsythe K, Freedman KB, Stover MD, Patwardhan AG. Comparison of a novel FiberWire-button construct versus metallic screw fixation in a syndesmotoc injury model. *Foot Ankle Int*. 2008;29(1):49-54.
- Sun H, Luo CF, Zhong B, Shi HP, Zhang CQ, Zeng BF. A prospective, randomised trial comparing the use of absorbable and metallic screws in the fixation of distal tibiofibular syndesmosis injuries: mid-term follow-up. *Bone Joint J*. 2014;96B(4):548-54.
- Ahmad J, Raikin SM, Pour AE, Haytmanek C. Bioabsorbable screw fixation of the syndesmosis in unstable ankle injuries. *Foot Ankle Int*. 2009;30(2):99-105.
- Hovis WD, Kaiser BW, Watson JT, Bucholz RW. Treatment of syndesmotoc disruptions of the ankle with bioabsorbable screw fixation. *J Bone Joint Surg Am*. 2002;84(1):26-31.
- Beumer A, Campo MM, Niesing R, Day J, Kleinrensink GJ, Swierstra BA. Screw fixation of the syndesmosis: a cadaver model comparing stainless steel and titanium screws and three and four cortical fixation. *Injury*. 2005;36(1):60-4.
- Thornes B, Shannon F, Guiney AM, Hession P, Masterson E. Suture-button syndesmosis fixation: accelerated rehabilitation and improved outcomes. *Clin Orthop Relat Res*. 2005;(431):207-12.
- Klitzman R, Zhao H, Zhang LQ, Strohmeyer G, Vora A. Suture-button versus screw fixation of the syndesmosis: a biomechanical analysis. *Foot Ankle Int*. 2010;31(1):69-75.
- Willmott HJ, Singh B, David LA. Outcome and complications of treatment of ankle diastasis with tightrope fixation. *Injury*. 2009;40(11):1204-6.

26. Cottom JM, Hyer CF, Philbin TM, Berlet GC. Treatment of syndesmotic disruptions with the Arthrex Tightrope: a report of 25 cases. *Foot Ankle Int.* 2008;29(8):773-80.
27. den Daas A, van Zuuren WJ, Pelet S, van Noort A, van den Bekerom MP. Flexible stabilization of the distal tibiofibular syndesmosis: clinical and biomechanical considerations: a review of the literature. *Strategies Trauma Limb Reconstr.* 2012;7(3):123-9.
28. Schepers T. Acute distal tibiofibular syndesmosis injury: a systematic review of suture-button versus syndesmotic screw repair. *Int Orthop.* 2012;36(6):1199-206. Review.
29. Peterson KS, Chapman WD, Hyer CF, Berlet GC. Maintenance of reduction with suture button fixation devices for ankle syndesmosis repair. *Foot Ankle Int.* 2015;36(6):679-84.
30. Storey P, Gadd RJ, Blundell C, Davies MB. Complications of suture button ankle syndesmosis stabilization with modifications of surgical technique. *Foot Ankle Int.* 2012;33(9):717-21.