

Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra

**Trabalho Final do 6º ano Médico com vista à atribuição do Grau de Mestre
no âmbito do Ciclo de Estudos de Mestrado Integrado em Medicina**

**Complicações de Artroplastias Totais da Anca
em Fumadores**

Artigo de Revisão

Nuno Miguel Natário Farias

Endereço de correio electrónico: nuno_farias@sapo.pt

Orientador: Professor Doutor Fernando João Monteiro Judas

Co-orientador: Mestre Francisco Manuel Lucas

Abril 2016

Índice

Resumo.....	3
Abstract.....	4
Introdução.....	5
Artroplastia Total da Anca.....	7
Técnica e Diferentes Abordagens.....	7
Principais Complicações das Abordagens.....	13
Osteoartrite.....	15
Tabaco.....	18
Metodologia.....	20
Resultados.....	21
O Tabaco e as Complicações de Artroplastias Totais da Anca.....	21
Descolamento Assético da Prótese.....	22
Infeção Profunda.....	22
Cirurgia de Revisão.....	22
Discussão.....	23
Programas de Cessação Tabágica.....	26
Conclusão.....	28
Bibliografia.....	29

Resumo

A Artroplastia Total da Anca é considerado um dos procedimentos cirúrgicos de maior sucesso em Ortopedia, e representa atualmente o tratamento cirúrgico de eleição em algumas patologias, nomeadamente na osteoartrite, uma doença com elevada prevalência e incidência a nível global, sobretudo em pacientes com idades mais avançadas. Contudo, este procedimento apresenta várias complicações que levam à falência do tratamento, tornando pertinente o estudo dos fatores de risco, como por exemplo os hábitos tabágicos, globalmente associados ao aumento do risco de complicações peri e pós-operatórias.

Com este artigo foi realizada uma revisão literária com o objetivo de perceber quais as complicações de Artroplastias Totais da Anca associadas ao tabaco. Para isto, fez-se uma pesquisa sistemática e análise de várias investigações e revisões já efetuadas acerca deste tema, com recurso às bases de dados PubMed e Cochrane Library, bem como ao Repositório Institucional do Centro Hospitalar Universitário de Coimbra.

Foi comprovado, através da análise de estudos observacionais de coorte, que o tabaco aumenta o risco de descolamento assético da prótese, infeção profunda e necessidade de cirurgia de revisão, em doentes submetidos a Artroplastia Total da Anca.

Foi possível demonstrar a necessidade de adesão a programas de cessação tabágica, que permitem uma otimização física pré-operatória no sentido de reduzir complicações pós-cirúrgicas.

Abstract

Total Hip Arthroplasty is considered one of the most successful orthopaedic procedures, and currently represents the surgical treatment of choice in some diseases, in particular osteoarthritis, a disease with high prevalence and incidence globally, especially in elderly patients. However, this procedure presents several complications leading to treatment failure, making relevant the study of risk factors, such as smoking, generally associated with increased risk of peri and postoperative complications.

With this article it was made a literature review in order to understand which Total Hip Arthroplasty complications are related with tobacco. For this, it was performed a systematic research and analysis of several researches and reviews already made on this subject, using PubMed and Cochrane Library databases, as well as Coimbra University Hospital's Institutional Repository.

It has been demonstrated, through observational cohort studies analysis, that smoking increases the risk of aseptic loosening of prosthesis, deep infection and the need for revision surgery, in patients undergoing Total Hip Arthroplasty.

It was possible to demonstrate the need for adherence to smoking cessation programs, which allow a preoperative physical optimization to reduce post-surgical complications.

Keywords

Total hip arthroplasty, osteoarthritis, smoking, tobacco, complications.

Introdução

A Artroplastia Total da Anca (ATA) representa atualmente o tratamento cirúrgico de eleição em algumas patologias, nomeadamente na osteoartrite, doença articular degenerativa, muito importante devido à sua elevada prevalência e incidência, e nas fases avançadas de destruição articular na coxite inflamatória.¹ Tal se deve ao facto de ser considerado um dos procedimentos cirúrgicos de maior sucesso clínico em Ortopedia, já que apresenta uma baixa incidência de complicações e mostra excelentes resultados na eliminação da dor e no restabelecimento precoce da função articular, bem como na reintegração profissional e sociocultural do paciente, fundamentais para a sua melhoria da qualidade de vida (Fig. 1).²

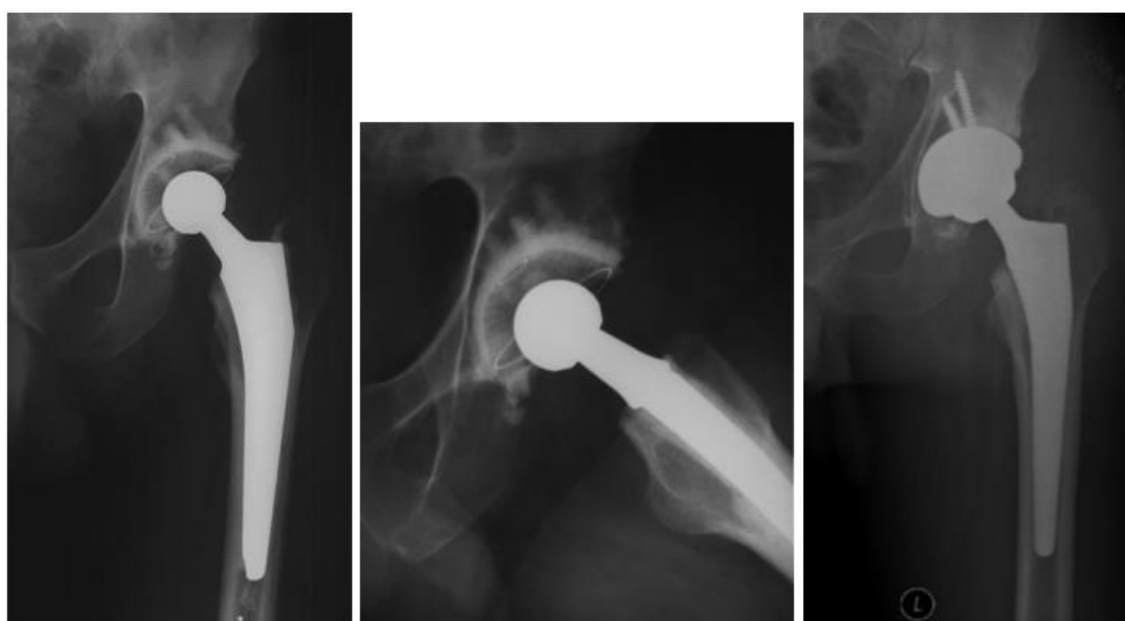


Figura 1. Próteses totais da anca primárias cimentadas e não cimentadas, com marcado sucesso em Ortopedia, na cirurgia reconstrutiva da anca. *Figura retirada de Brandão et al,2014.*¹⁹

No entanto, a artroplastia total da anca não é uma solução definitiva, e os seus resultados não resistem à prova do tempo. A médio e a longo prazo, o desgaste tribológico dos biomateriais incluídos na composição das próteses, nomeadamente o polietileno, conduz à formação de partículas que estão na origem de reações de intolerância biológica (“a corpo

estranho”). Surgem mecanismos celulares que conduzem à produção de fatores inflamatórios, com consequente aumento desregulado da diferenciação, maturação e ativação de osteoclastos, o que leva a um processo de perda de substância óssea, osteólise. Esta perda de suporte ósseo à volta do implante conduz a um desprendimento da prótese, principal causa de falência mecânica da artroplastia, levando à necessidade de recorrer a nova intervenção cirúrgica para substituição total ou parcial por um novo implante.³

Apesar do sucesso clínico, este procedimento não está isento de complicações, pelo que a melhor operação deve ser aquela que mais se adequa ao problema do paciente e não a que mais se adequa às possíveis limitações existentes, quer financeiras, de disponibilidade dos implantes ou do cirurgião.⁴ Entre as principais complicações estão o descolamento assético da prótese, a sua luxação precoce, a infeção, as próteses dolorosas, as dismetrias e a disfunção dos abdutores. Torna-se pertinente, portanto, o estudo dos fatores de risco associados. Entre estes está o tabaco, globalmente reconhecido como um fator de estilo de vida ligado ao desenvolvimento e aumento de incidência de complicações pós-operatórias.¹

Com este trabalho é pretendido realizar uma revisão literária, tendo como objetivo perceber quais as complicações decorrentes de artroplastias totais da anca que estão relacionadas com o tabagismo, e que possíveis medidas existem no sentido de combater estas complicações, melhorando os resultados em termos de saúde do doente. Trata-se de um tema pertinente, pela atualidade do mesmo e pelo facto de ainda não existirem muitos estudos e revisões a seu respeito.

Para a realização do projeto é proposta uma pesquisa sistemática e análise de várias investigações e revisões literárias já efetuadas acerca deste tema.

Artroplastia Total da Anca

Segundo a história, acredita-se que a primeira ATA foi realizada por Phillip Wiles em Londres, no ano de 1938, tendo sido posteriormente desenvolvida nos anos 50 por McKee e Farrar. No entanto, foi no final dos anos 60, com os estudos inovadores de Sir John Charnley, que o procedimento ganhou mais impacto, através da criação da artroplastia de baixa fricção, um procedimento considerado por muitos como o standard na ATA durante muitos anos. Desde então, várias variantes da articulação artificial da anca foram desenvolvidas, não tendo nenhuma, ainda assim, um resultado tão benéfico a nível clínico como aquelas criadas por Charnley⁵, apresentando as próteses atuais cerca de 15 anos de durabilidade.⁶

Apesar das características e funcionalidades notáveis da articulação da anca, esta pode ser afectada em inúmeras situações, mais frequentemente em pessoas de idade avançada, através da dor crónica e da presença de doenças como a osteoartrite/osteoartrose, artrite reumatóide, tumores ósseos ou trauma, sendo a ATA, nestes casos, a melhor solução para tratar estes pacientes⁶, com associação a uma redução da dor e melhoria na qualidade de vida e função do membro inferior.⁷ Segundo Mattei et al, em 2011 eram realizados cerca de 200 000 procedimentos por ano nos Estado Unidos da América, e cerca de 80 000 no Reino Unido, tendo uma estimativa de crescimento de 170% até 2030.⁶

Técnica e Diferentes Abordagens

A cirurgia consiste na substituição da superfície articular do acetábulo e do fémur por materiais artificiais. Os principais constituintes da prótese da anca estão representados na Figura 2, onde é visível uma haste femoral, que é introduzida dentro do canal medular do fémur, um colo femoral, que liga a haste à cabeça femoral, e uma cúpula acetabular que está incorporada na pélvis, recorrendo em alguns casos a uma inserção de apoio (“backing” na

Figura 2a). Na Figura 2b, apenas estão representadas a cúpula acetabular e a cabeça femoral, utilizadas na cirurgia de resurfacing de substituição da anca.⁶

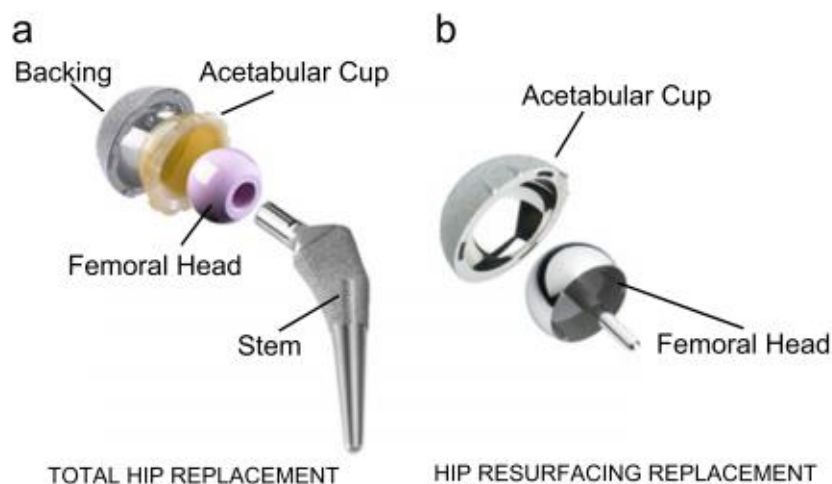


Figura 2. Principais constituintes da prótese da anca. *Figura retirada de Mattei et al,2011.*⁶

Normalmente, na ATA, a haste e o colo femorais são constituídos por materiais em aço inoxidável, ligas à base de cobalto ou à base de titânio. No que diz respeito à inserção de apoio (“backing), esta pode ser feita de metal, utilizando neste caso uma cúpula de plástico, com o objectivo de garantir a fixação ao osso pélvico, ou então feita de plástico, usando aqui uma cúpula de metal ou cerâmica, a fim de assegurar a absorção de cargas dinâmicas. De salientar ainda que todos os materiais utilizados são biocompatíveis.⁶

Existem várias abordagens cirúrgicas na ATA, sendo que as mais praticadas são a anterior direta, a lateral direta e a posterior, apresentando diferenças significativas que podem influenciar o cirurgião na sua escolha.⁸

A abordagem anterior direta tem a vantagem de poupar a lesão dos músculos, permitir uma restauração mais precoce da marcha e apresentar taxas de luxação menores. É utilizada uma mesa de tração especializada, sendo o paciente colocado em supinação, com tração aplicada nos dois membros inferiores, bem como contra-tração através de uma trave onde assenta o períneo. Nesta abordagem, a incisão inicia-se 2-4 cm lateralmente à espinha ilíaca antero-superior do osso pélvico, continuando distal e lateralmente por cerca de 8-12 cm a 20° do plano sagital do paciente, em direção à zona lateral do joelho ipsilateral (Figura 3).⁸

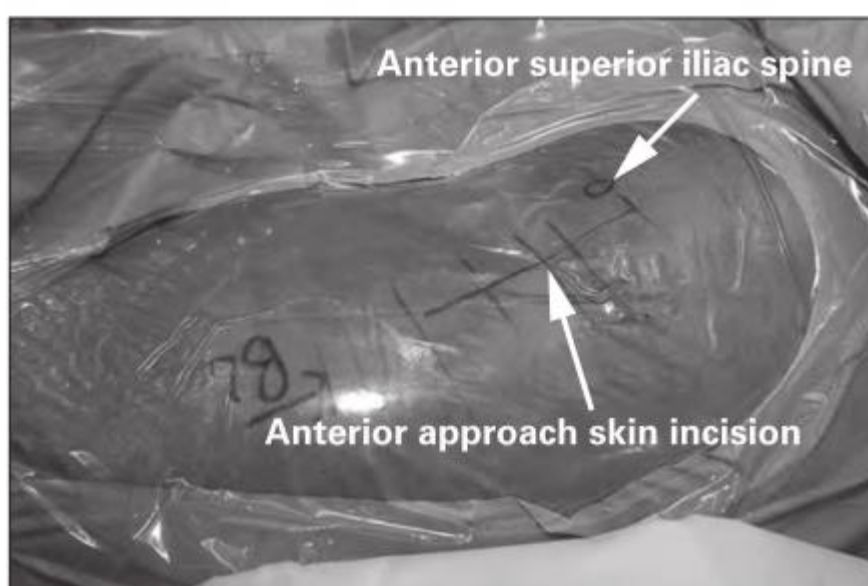


Figura 3. Incisão da pele na abordagem anterior direta. *Figura retirada de Petis et al,2015.*⁸

Após a identificação, transposição medial e proteção do nervo cutâneo femoral lateral, é feita uma incisão na fáscia do músculo Tensor da Fáscia Lata (TFL), e formado um plano entre este músculo e o sartorius. É depois utilizado um retrator da anca de Charnley, que desloca o reto femoral medialmente e o glúteo médio lateralmente, para assim permitir a exposição da cápsula articular anterior da anca. A capsulotomia é realizada ao longo do comprimento do colo femoral desde o acetábulo até à linha intertrocantérica, e após a coagulação ou sutura do ramo ascendente da artéria circunflexa femoral lateral, e colocação de um retrator de Mueller inferior ao colo do fémur. De seguida é aplicada tração suave no

membro e colocados retratores de Mueller e Hohmann intracapsularmente circundando o colo femoral, e realizada uma osteotomia ao colo com uma serra oscilante. Após a remoção da cabeça do fémur, é aliviada a tração do membro e feita uma rotação externa da perna, a fim de aumentar a exposição para a preparação do acetábulo. A colocação do componente acetabular final é conseguida com a ajuda de uma alavanca de deslocamento para diminuir quanto possível a lesão dos tecidos moles. Assim que todos os componentes finais da prótese estiverem colocados e a anca reduzida, é possível recorrer a técnicas de fluoroscopia para verificar o posicionamento dos mesmos.⁸

A abordagem lateral direta tem a vantagem de permitir uma correta exposição em extensão do fémur, apresentando baixas taxas de luxação. O paciente é colocado em decúbito lateral e o membro alvo da cirurgia deixado livremente, facilitando a tarefa de deslocar a anca e expor a parte proximal do fémur e o acetábulo. É feita uma incisão com uma extensão de 3-5 cm proximal à ponta do grande trocânter, até 5-8 cm distal à mesma ponta (Figura 4).

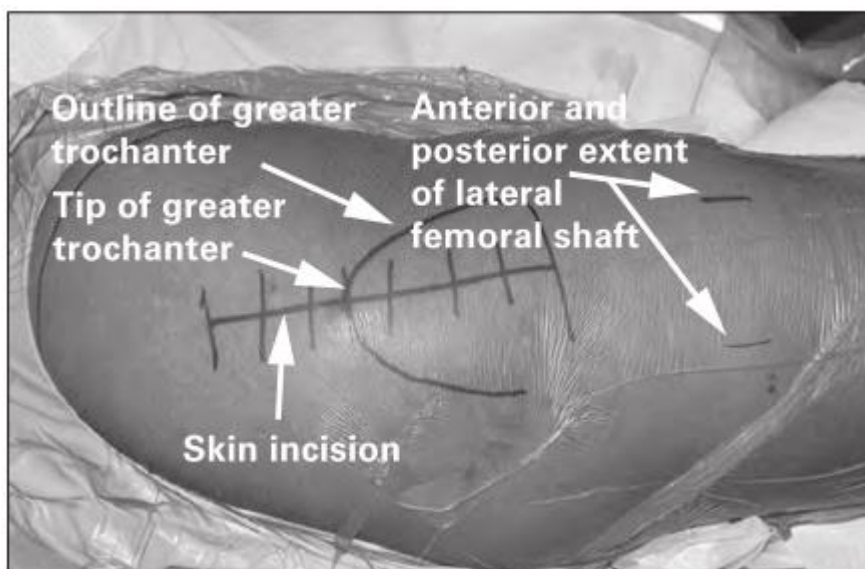


Figura 4. Incisão da pele na abordagem lateral direta. *Figura retirada de Petis et al, 2015.*⁸

Em linha com a incisão, é separada a fáscia no intervalo entre os músculos tensor da fáscia lata e grande glúteo, sendo depois repuxada usando um retrator de Charnley. Nesta altura, faz-se a separação das fibras musculares do glúteo médio no ponto intermédio entre as suas extremidades mais anteriores e posteriores, com extensão até ao rebordo do vastus, deixando uma bainha do tendão do glúteo médio para posterior reparação. É separado ainda o glúteo menor e a cápsula articular, procedendo-se de seguida à luxação da cabeça do fémur aplicando rotação externa e flexão da anca e do joelho. Faz-se a osteotomia do colo femoral com uma serra oscilante e com a ajuda de retratores de Hohmann colocados à volta do colo. São agora observados o acetábulo e a parte proximal do fémur, sendo a preparação do acetábulo realizada através da rotação externa da perna e extensão do joelho, com posicionamento de retratores de Hohmann inferior, anterior e posteriormente ao acetábulo. Para preparar a parte proximal do fémur faz-se flexão da anca até aproximadamente 90° e rotação externa, e utilizam-se três retratores de Hohmann, um mais grosseiro colocado posteriormente à volta da parte lateral do fémur proximal, um mais afiado medialmente em redor do fémur proximal, permitindo um ligeiro deslocamento do fémur, e um terceiro posteriormente em linha com o maior eixo do fémur, com o intuito de proteger os músculos abdutores.⁸

A abordagem posterior é, segundo um questionário feito a cirurgiões, aquela mais utilizada a nível mundial, e permite uma adequada visualização do acetábulo e fémur, com as vantagens de poupar os músculos abdutores e permitir uma correta exposição do fémur e acetábulo. As posições de preparação são semelhante às da abordagem lateral direta, com decúbito lateral do doente e membro deixado livremente. A incisão tem início 5 cm distalmente ao grande trocânter, centrada na diáfise femoral, continuando-se proximal ao

grande trocânter, onde curva em direção à espinha ílica postero-superior por mais 6 cm (Figura 5).

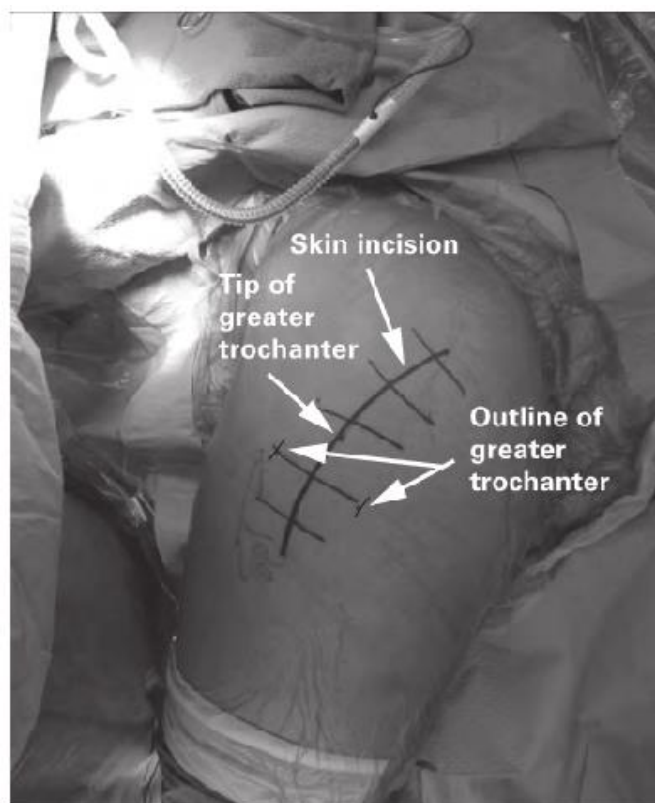


Figura 5. Incisão da pele na abordagem posterior. *Figura retirada de Petis et al,2015.*⁸

É feita uma incisão da fáscia lata que recobre o grande glúteo, que posteriormente é separado até aos pequenos rotadores externos e retraído com um retrator de Charnley. Como o nervo ciático é imediatamente posterior aos pequenos rotadores externos, ele é identificado e protegido. De seguida faz-se tenectomia dos pequenos rotadores externos e do piriforme nos seus locais de inserção no grande trocânter, sendo posteriormente reparados no fim do procedimento. Cabeça e colo femorais são então expostos após incisão da cápsula articular posterior, procedendo-se à luxação da cabeça através da rotação interna da anca, e à osteotomia do colo recorrendo a retratores de Hohmann colocados anterior e posteriormente, a fim de proteger os tecidos moles. Após remoção do colo, é possível aceder ao acetábulo e fémur proximal. Para uma correta exposição para reconstrução, são colocados retratores de

Hohmann à volta do acetábulo e feita retração anterior do fémur, permitindo a restauração da anteversão acetabular. No próximo passo faz-se a exposição da parte proximal do fémur com rotação interna, flexão e ligeira adução da perna, o que coloca o eixo maior da tíbia numa posição vertical. Podem utilizar-se retratores de Hohmann para elevar e aumentar a exposição do fémur, sendo possível terminar a preparação deste osso nesta posição. No fim da reconstrução, procede-se à reparação dos pequenos rotadores externos e da cápsula posterior através de túneis ósseos pelo fémur proximal ou diretamente nos tecidos moles.⁸

Principais Complicações das Abordagens

Apesar da baixa taxa de complicações após a cirurgia electiva de ATA, quando estas estão presentes, apresentam um impacto significativo na morbidade do doente.⁹

Luxação

Um dos supostos benefícios da abordagem anterior e lateral em relação à posterior é a baixa taxa de luxação, que tem sido atribuída à verificação do posicionamento tanto do componente acetabular como do femoral através de fluoroscopia e à preservação de estabilizadores estáticos, como a cápsula articular posterior. A preservação do tecido mole posterior pode também explicar a baixa taxa de luxação observada na abordagem lateral.

As taxas de luxação na abordagem posterior relatadas na literatura variam entre 1% a 5%. Uma reconstrução cautelosa da cápsula e dos pequenos rotadores externos pode diminuir este risco. Uma investigação encontrou um risco relativo de luxação 8 vezes superior quando não era realizada uma reparação dos tecidos moles.⁸

Insuficiência dos abdutores

A insuficiência muscular dos abdutores é um cenário clínico comum após uma abordagem lateral direta. Pode causar enfraquecimento do músculo abductor, marcha ou sinal de Trendelenburg, marcha anormal e dor peritrocantérica. A insuficiência resulta provavelmente do insucesso da reparação após tenectomia na abordagem lateral directa, de uma degeneração crónica pré-operativa do tendão do glúteo médio ou de lacerações irreparáveis aquando da ATA. Um encerramento cuidadoso da tenectomia do abductor durante a abordagem lateral direta e uma reabilitação focada no reforço deste músculo, assim como o fortalecimento do tronco em pacientes com insuficiência pré-operatória dos abdutores pode ajudar a melhorar os resultados.⁸

Fratura

Uma revisão de Hendel et al, que incluiu 372 ATA primárias mostrou 15 fraturas intraoperatórias do grande trocânter (4,0%) através da abordagem lateral. À semelhança de outros estudos onde foi utilizada a abordagem anterior, os autores sugeriram como causa de fraturas aumentos de tensão do tecido mole, resultando numa avulsão durante a preparação femoral.

Uma correta avaliação da tensão do tecido mole antes e após a manipulação da perna, em qualquer abordagem, pode ajudar a reduzir as taxas de fratura.⁸

Lesão do nervo

Tem sido relatada uma prevalência de lesão nervosa durante a ATA de cerca de 1%. A lesão do nervo pode ocorrer sob variadas circunstâncias, incluindo trauma direto durante a dissecação ou colocação de aparelhos, como fios ou parafusos acetabulares, retracção, lesão térmica por metilmetacrilato, compressão por hematoma, alongamento da

perna e posicionamento de componentes. Os nervos frequentemente lesados são o glúteo superior, cutâneo femoral lateral, ciático e femoral.

A paralisia do nervo glúteo superior ou do nervo femoral é uma potencial complicação da abordagem lateral direta. O nervo glúteo superior passa entre os músculos glúteo médio e glúteo menor, aproximadamente 5 cm proximal ao grande trocânter. Esta paralisia pode levar a insuficiência do abductor e a piores resultados após ATA. Felizmente, muitos casos melhoram espontaneamente.

A neuropraxia do nervo cutâneo femoral lateral pode ocorrer em 15-80% dos pacientes submetidos a ATA através de uma abordagem anterior direta. A maioria destas lesões resolve sem sequelas a longo termo.

O risco de lesão do nervo ciático é superior durante a abordagem posterior. Na maioria dos pacientes, os défices sensoriais e motores resolveram espontaneamente.

O nervo femoral está em risco pela colocação demasiado rigorosa de retratores do tecido mole na parte anterior do acetábulo em todas as abordagens. A taxa de paralisia do nervo femoral na ATA varia de 0.1% a 2.4%. Em todos os casos relatados na literatura, a paralisia foi atribuída à colocação do retrator no bordo anterior do acetábulo.⁸

Osteoartrite

A osteoartrite é a doença crónica que mais frequentemente afeta pacientes com idade superior a 70 anos, sendo estimado que cerca de 6% e 3% de adultos com mais de 30 anos apresentem artrite sintomática do joelho e da anca, respetivamente. A prevalência da osteoartrite aumenta com a idade, pelo que se pressupõe, com o envelhecimento da população, um constante aumento de consequências a nível do consumo de cuidados de saúde e também a nível económico, em muito devido ao absentismo laboral e à reforma

antecipada.¹⁰ No que diz respeito às articulações afetadas, a mais comum é o joelho, que representa 41% das artrites, seguida de 30% nas mãos e 19% nas ancas.¹¹

A osteoartrite pode ser definida quer pela sintomatologia quer pelas alterações patológicas evidenciadas, e é caracterizada pela lesão da cartilagem articular hialina, com consequentes alterações na superfície subcondral relacionada com a remodelação óssea, bem como algum grau de sinovite e espessamento generalizado da cápsula que circunda a articulação¹⁰, surgindo quando há uma sobrecarga do equilíbrio dinâmico entre a destruição e reparação dos tecidos articulares.¹²

Estudos recentes apontam para um importante papel da genética no desenvolvimento desta patologia, assim como a presença de variantes anatómicas da anca na população, no entanto, os fatores de risco mais frequentemente associados à osteoartrite são a obesidade, a lesão prévia da articulação, a atividade desportiva e os hábitos ocupacionais, nomeadamente nos trabalhos em que as pessoas necessitam de estar agachadas, ajoelhadas ou subir escadas por mais de 30 minutos por dia.¹⁰ Vários estudos referem que um aumento no peso corporal, refletindo-se no IMC, está associado a um risco acrescido para a osteoartrite e para a necessidade de recorrer à cirurgia de substituição da anca, em muito devido à pressão extra exercida sobre a articulação,^{10,13,14} no entanto, no que diz respeito ao tabaco, os resultados não são consensuais. Dois estudos referem que os hábitos tabágicos parecem ter um papel protetor contra a osteoartrite e o recurso à artroplastia da anca, apontando como explicação o papel da nicotina no aumento da síntese de glicosaminoglicanos e de colagénio, inibindo a degeneração das estruturas articulares,^{14,15} pelo contrário, um estudo de caso-controlo de 2014 conclui não existir nenhuma associação entre o tabaco (em particular as unidades maço-ano - UMA) e o risco de desenvolvimento de osteoartrite ou de necessidade de artroplastia total da anca.¹³

O sintoma mais característico da osteoartrite é a dor, habitualmente descrita como mecânica ou exacerbada pela atividade, aliviada com o repouso, podendo estar presente

durante a noite e em repouso nos estados mais avançados, frequentemente profunda e de localização imprecisa e com início insidioso. Outros sintomas incluem diminuição da função, rigidez de curta duração, instabilidade articular e em alguns casos redução da amplitude de movimentos, inchaço e deformidades. Quando a dor se torna persistente poderá mesmo causar stress psicológico associado à dor.¹² Quanto ao exame físico, as principais alterações que apontam para o diagnóstico de osteoartrite são a rigidez na palpação da entrelinha articular, crepitação com o movimento, alargamento ósseo da articulação (tipicamente a formação de nódulos de Heberden e de Bouchard na primeira carpometacárpica ou na linha articular do joelho), diminuição da amplitude de movimentos na mobilização ativa, dor à mobilização passiva, deformidades, instabilidade articular, alterações da marcha, atrofia muscular e derrame articular.¹²

Na prática clínica, o diagnóstico de osteoartrite tem como base uma recolha aprofundada da história clínica e realização do exame físico, recorrendo à radiografia no sentido de confirmar a suspeita de osteoartrite ou excluir outras causas. No entanto, é importante ter a noção de que nem sempre são visíveis alterações ao raio-X, principalmente nas fases iniciais da doença, pelo que, sem a evidência de sinais radiográficos positivos, não se deve concluir a ausência de doença sintomática, e nem a presença destes sinais deve automaticamente garantir a existência de osteoartrite como fonte ativa da dor que o doente manifesta, já que condições como a bursite trocantérica da anca, por exemplo, podem contribuir para uma dor típica referida à articulação. Quando a doença se encontra em estados avançados, é possível observar na radiografia um encurtamento do espaço articular, osteófitos e por vezes alterações no osso subcondral. Pelo facto de a osteoartrite ser uma artrite não inflamatória, é esperado encontrar análises laboratoriais normais.^{10,12}

Os principais objetivos da abordagem terapêutica nestes doentes são o controlo da dor e a melhoria da função e qualidade de vida, reforçando o papel da educação do doente e dos

seus familiares ou cuidadores. Como medidas não farmacológicas, o doente deve ser encorajado a realizar um programa de exercício físico, no sentido de aumentar a força muscular, mobilidade e coordenação, assim como a diminuir o peso nos casos de excesso de peso. Em conjunto com estas medidas, pode recorrer-se aos medicamentos com propriedades analgésicas, nomeadamente o paracetamol e os anti-inflamatórios não esteróides, para controlar a dor. Em particular na osteoartrite da anca, como alternativa, e com o propósito de analgesia, retorno ao trabalho e aumento dos níveis de atividade (com ênfase na capacidade da marcha), existe a cirurgia de substituição, a artroplastia total da anca, sendo a osteoartrite a principal indicação para este procedimento. Contudo, a condição de osteoartrite por si só, ou as alterações encontradas isoladamente na radiografia, não implicam obrigatoriamente o recurso à cirurgia. Como principais indicações para a ATA encontram-se a dor no repouso, dor com a atividade física, bem como as limitações funcionais, e ainda as queixas relacionadas com a dor noturna não tratável, redução significativa da distância percorrida na marcha ou a incapacidade de colocar autonomamente calçado ou meias.¹⁰

Tabaco

Atualmente, é aceite que o tabaco é um fator de risco para complicações peri e pós-cirúrgicas, estando associado a maior mortalidade e maiores taxas de admissão a cuidados intensivos após as intervenções, bem como a complicações pós-cirúrgicas pulmonares, cardíacas e relacionadas com feridas.⁹ Um estudo com 82 304 fumadores e o mesmo número de não fumadores concluiu existir a ligação entre os hábitos tabágicos e probabilidades significativamente maiores de mortalidade a 30 dias e de complicações pós-cirúrgicas graves, como pneumonia, intubação não planeada, ventilação mecânica, paragem cardíaca, Enfarte Agudo do Miocárdio (EAM) e Acidente Vascular Cerebral (AVC). Há ainda uma

probabilidade aumentada em adquirir infecções incisionais superficiais e profundas, sépsis, infecções junto aos órgãos e choque séptico.¹⁶

Existe mesmo um fundamento biológico para o aumento de risco de pneumonia e infecção do local cirúrgico relacionado com os hábitos tabágicos, que afirma que o fumo do tabaco estimula os fibroblastos na resposta ao stress, diminui a migração de células, e aumenta a adesão celular a as alterações nos elementos do citoesqueleto, o que pode levar à formação de tecido conjuntivo na zona da ferida, atrasando assim a cicatrização da mesma.⁹ O fumo do tabaco causa ainda hipóxia tecidual, um conhecido mecanismo major de atraso na cicatrização de feridas.⁹

Sabe-se que o tabaco afeta tanto a resposta imune inata como adaptativa, estando também associado a um aumento do risco de desenvolver doenças auto-imunes. Stampfli et al relataram que os efeitos adversos no sistema imune não ocorrem apenas em fumadores ativos, mas que podem permanecer durante décadas após a exposição. O fumo do tabaco foi associado a um aumento de produção de linfócitos T-helper 17 a nível local, que levam à produção de interleucina-17 (IL-17), importante na patogenia da alergia, asma e inúmeras doenças auto-imunes, como a artrite reumatóide e a psoríase. A IL-17 foi também descrita como amplificadora da inflamação e causadora de destruição tecidual.⁹

Metodologia

A realização deste artigo fundamenta-se numa pesquisa bibliográfica em bases de dados da literatura ortopédica, abrangendo o período compreendido entre os anos 1995 e 2015. Toda a literatura selecionada está em Inglês e Português. A pesquisa foi realizada com recurso às bases de dados *PubMed*. e *Cochrane Library*, bem como ao *Repositório Institucional do Centro Hospitalar Universitário de Coimbra*. Para tal, foram utilizadas as seguintes palavras-chave, em diversas combinações possíveis: total hip arthroplasty, total hip replacement, smoking, tobacco e complications.

Como critérios de inclusão, foi utilizada a principal questão que norteou a revisão, ou seja, quais as complicações de artroplastias totais da anca que podem estar associadas com o tabaco, tendo como população alvo os doentes submetidos a esta cirurgia, a detecção pela estratégia de busca elaborada, com uma mensuração do desfecho de interesse, isto é, as complicações decorrentes dos hábitos tabágicos, a data de publicação e idioma em inglês ou português.

De seguida foi feita a seleção de bibliografia para leitura de títulos e resumos dos artigos, de acordo com a relevância para a revisão pretendida.

Por fim, procedeu-se à leitura e análise crítica das 28 escolhas bibliográficas para integrar e organizar neste trabalho, dando especial ênfase aos resultados de estudos coorte e caso-controlo, pelo facto destes se mostrarem fundamentais no auxílio à avaliação da associação entre a doença, neste caso as complicações de artroplastias totais da anca, e a exposição, correspondendo nesta revisão aos hábitos tabágicos.

Resultados

Complicações de Artroplastias Totais da Anca em Fumadores

Os estudos coorte e caso-controlo são os estudos observacionais primordiais no auxílio à avaliação da associação entre a doença e a exposição¹⁷. Uma meta-análise que incluiu 6 estudos coorte, com um total de 8181 participantes, dos quais 4549 eram fumadores, e 3632 não fumadores, comprovou a associação do tabaco com um risco significativamente acrescido de descolamento/desprendimento assético da prótese, infeção profunda e cirurgia de revisão após ATA. Contudo, a mesma meta-análise não correlacionou os hábitos tabágicos com o risco de deslocamento/luxação da prótese, nem com o aumento do tempo de internamento pós-cirúrgico.¹

Tabela 1. Principais características dos 6 estudos coorte incluídos na meta-análise de Teng et al.¹

Autores, ano de publicação	País	Design do estudo	Nº de doentes	Duração follow-up	Média de idades (anos)	Homens (%)	Complicações reportadas
Kapadia et al, 2014	Estados Unidos da América	Retrospectivo	Fumadores 110 Não fumadores 220	Média de 4.25 anos	60.4	44.9	Descolamento assético, infeção, instabilidade e dor
Lombardi et al, 2013	Estados Unidos da América	Retrospectivo	Fumadores 256 Não fumadores 271	Média de 2.67 anos	64	43	Descolamento assético, infeção, luxação, fratura periacetabular e rutura do revestimento
Khan et al, 2009	Reino Unido	Prospetivo	Fumadores 850 Não fumadores 917	Até 5 anos	69	35.9	Infeção
Azodi et al, 2008	Suécia	Prospetivo	Fumadores 1273 Não fumadores 833	Até 8 anos	Não referida	100	Luxação
Azodi et al, 2006	Suécia	Retrospectivo	Fumadores 2029 Não fumadores 1275	Até 2 meses	Não referida	100	Taxa de complicações gerais
Meldrum et al, 2005	Estados Unidos da América	Retrospectivo	Fumadores 31 Não fumadores 116	Média de 13 anos	60.5	46.1	Descolamento assético, infeção, luxação e osteólise

Descolamento assético da prótese

O descolamento assético da prótese da anca é uma das complicações mais frequentes que pode resultar no insucesso da ATA. A presença de descolamento assético da prótese da anca foi referida em 3 dos 6 estudos da meta-análise de Teng et al, com um total de 1004 pacientes. Foi encontrado um risco acrescido desta complicação em fumadores, comparativamente a pacientes que nunca fumaram.¹

Infeção profunda

A presença de infeção profunda foi referida em 4 estudos, com um total de 2771 pacientes, sendo sugerido pela meta-análise um risco acrescido desta complicação em fumadores submetidos a ATA. Comparando com pacientes que nunca fumaram, tanto os atuais fumadores como os ex-fumadores apresentaram um risco significativamente aumentado de infeção profunda.¹

Cirurgia de revisão

A revisão cirúrgica da ATA com troca ou remoção dos componentes da prótese por qualquer causa foi documentada em 4 estudos, com um total de 2771 pacientes. Os fumadores apresentaram um risco significativamente aumentado de revisão cirúrgica após ATA comparativamente a pacientes não fumadores.¹

Discussão

O descolamento assético constitui o problema evolutivo mais preocupante da artroplastia da anca, e o mais frequente a longo prazo.^{18,19} Foi sugerido que o processo de desprendimento assético é resultado de um balanço negativo entre a taxa de crescimento ósseo e a de reabsorção óssea em torno da prótese. O principal composto do tabaco, a nicotina, pode inibir a secreção de Fator de Necrose Tumoral- α (TNF- α) - que tem um papel primordial no processo de reparação óssea promovendo a ossificação – levando a um aumento da apoptose dos condrócitos, formação de osteoclastos e expressão de metaloproteinases de matriz, bem como atraso na reparação óssea. Além do mais, vários estudos têm demonstrado que o tabaco afeta gravemente o processo de osteointegração em redor de biomaterias implantados, com base numa cascata coordenada de eventos complexos de células e moléculas de sinalização. Contudo, o mecanismo exato do desprendimento assético da prótese permanece inconclusivo, sendo necessários estudos adicionais.¹

A infeção profunda é considerada uma das mais graves e devastadoras complicações da ATA, devido à sua associação com uma alta morbilidade e custos elevados, requerendo um acompanhamento cirúrgico e médico a longo prazo. Como potenciais fatores de risco para a infeção após ATA, são considerados os doentes que sofrem de artrite reumatóide, diabetes, drepanocitose, neoplasias, obesidade, hipocaliémia, malnutrição, infeções concorrentes do aparelho urinário e da pele, doentes imunocomprometidos (SIDA e uso crónico de corticosteróides), bem como o baixo estatuto socioeconómico e cultural.^{1,19} Uma meta-análise de 140 estudos coorte que incluíram um total de 479 150 participantes sugeriu um risco significativamente elevado de infeção do local cirúrgico em fumadores.¹ Foi efectuado também um outro estudo com 33 336 pacientes, submetidos a ATA ou a Artroplastia Total do Joelho (ATJ), que concluiu que os fumadores ativos têm um aumento de probabilidade de 41% em desenvolverem infeção do local cirúrgico, comparativamente aos pacientes que

nunca fumaram, não existindo no entanto aumento em relação aos ex-fumadores.⁹ Foram propostos vários mecanismos para explicar a associação entre o tabaco e o risco de infecção. Inúmeras investigações têm demonstrado que a redução da glicose presente nos tecidos e a acidose relativa atribuídas à diminuição do fluxo sanguíneo e do oxigênio nos fumadores, resulta num aumento da incidência. Para além disso, o efeito adverso do fumo do tabaco no sistema imunitário contribui para um aumento do risco de infecção.¹

Com o passar do tempo, algumas próteses podem necessitar de revisão cirúrgica, principalmente devido ao descolamento e instabilidade mecânicas, desgaste significativo do polietileno, fraturas ou posicionamento errado dos componentes, e à infecção grave, bem como quando ocorre marcada dor, inchaço, claudicação e rigidez. Habitualmente, a perda do capital ósseo determina o tipo de estratégia cirúrgica a seguir, devendo esta ser efetuada em tempo útil de forma a prevenir as osteólises periprotéticas de grandes dimensões, que obrigam a reconstruções cirúrgicas complexas e com resultados menos conseguidos. Neste tipo de reconstruções cirúrgicas é frequente o recurso a aloenxertos ósseos congelados.^{18,20}

Segundo Lubekke, num estudo de 2014 que procurou avaliar a influência do tabaco no insucesso da ATA dependendo do tipo de material utilizado, nomeadamente próteses de metal-metal ou cerâmica-polietileno, foi encontrada uma forte associação entre os hábitos tabágicos e o aumento do insucesso da prótese de metal-metal na ATA, com necessidade de recorrer à cirurgia de revisão. Por outro lado, a associação foi fraca quando se utiliza uma prótese de cerâmica-polietileno com o mesmo modelo de cúpula e tamanho do componente acetabular. A interação entre o tabaco e a prótese de metal-metal poderá estar relacionada com uma hipersensibilidade ao metal. Verificou-se que este fenómeno, em pacientes com uma prótese de metal-metal, é mediado pelo níquel, estando este composto presente no fumo do tabaco, como foi evidenciado pela sua elevada concentração na urina de fumadores.²¹

Quanto ao aumento do risco de luxação da prótese, foi encontrada uma associação entre o mesmo e o IMC (Índice de Massa Corporal), nomeadamente o excesso de peso e a obesidade, algo não verificado mesmo nos fumadores com elevada carga tabágica, não estando este risco, portanto, relacionado com as unidades maço-ano (UMA).²² No que diz respeito ao aumento do tempo de internamento pós-cirúrgico, este foi também relacionado com o aumento no IMC, e sem associação com o tabaco.²³

Segundo uma revisão realizada por Singh et al, os fumadores ativos e os ex-fumadores têm uma probabilidade significativamente maior de adquirir qualquer complicação pós-cirúrgica e morte do que os não fumadores.⁹

Foi ainda comprovado num outro estudo, que em doentes submetidos a ATA ou a Artroplastia Total do Joelho (ATJ), os atuais fumadores têm taxas significativamente elevadas de infeções do local cirúrgico, pneumonia, AVC e mortalidade a 1 ano, comparativamente a pacientes que nunca fumaram. Quanto aos ex-fumadores, estes apresentam um maior risco de AVC, pneumonia, infeção do trato urinário (ITU), bem como complicações pulmonares múltiplas, quando comparados com pacientes que nunca fumaram.⁹ Os fumadores ativos com uma carga tabágica superior a 60 unidades maço ano (UMA), têm associado um maior risco de infeções do local cirúrgico, complicações pulmonares, complicações vasculares e de mortalidade a 1 ano.⁹

As complicações pulmonares, bem como aquelas relacionadas com a cicatrização de feridas e a necessidade de cuidados intensivos após cirurgia, foram também associadas aos hábitos tabágicos por Moller et al, num estudo de 2003, onde foram incluídos 232 fumadores e 579 não fumadores, submetidos a ATA ou ATJ, tendo os resultados indicado que o tabaco é o fator de risco individual mais importante no desenvolvimento de complicações após artroplastia electiva da anca ou joelho.²⁴

Programas de cessação tabágica

Um estudo que inclui apenas pacientes submetidos a cirurgia electiva de ATA e ATJ encontrou uma maior morbidade e mortalidade em atuais fumadores, comparativamente a não fumadores, sugerindo que um programa de cessação tabágica pré-operatório poderá ser tido em consideração nestes pacientes submetidos a procedimentos eletivos. O risco de complicações associadas ao tabaco é bastante elevado, pelo que se mostra apropriada uma abordagem a estes pacientes para uma intervenção de cessação tabágica pré-operativa.⁹

A idade avançada, assim como a existência prévia de patologia cardíaca e pulmonar, são conhecidos fatores de risco para complicações, sendo no entanto, praticamente não modificáveis. No entanto, fatores de risco como o tabaco, o álcool e a correta vigilância de comorbidades, são modificáveis e talvez mais suscetíveis a intervenções, tendo portanto, maior probabilidade de melhorar o resultado final.⁹

Os doentes com hábitos tabágicos representam um grande problema em intervenções de otimização física pré-operativa com o objetivo de reduzir complicações, essencialmente devido ao facto de serem doentes difíceis de controlar e abordar, e que muitas vezes ocultam ou subestimam o número de cigarros que fumam. No entanto, intervenções que ocorrem imediatamente antes de uma cirurgia major podem ser importantes para discutir mudanças no estilo de vida, já que nesta altura os doentes se encontram muito motivados, proporcionando uma boa janela de oportunidade para alteração de hábitos.²⁵

Pelo facto do estudo de Singh et al. referir um risco aumentado de complicações também para ex-fumadores pode levar à aceitação de que o risco não é completamente modificável, contudo, a probabilidade de cada complicação foi sempre mais elevada no grupo dos atuais fumadores, em relação aos ex-fumadores, quando comparados aos nunca fumadores como categoria de referência.⁹

Um estudo de Hansen et al concluiu a possibilidade de reduzir o tempo de internamento através de uma correta avaliação do risco, educação e abordagem individualizada do doente.²⁵

Segundo uma revisão feita em 2014, há mesmo evidências de que as intervenções tabágicas pré-cirúrgicas, que proporcionem um apoio comportamental e terapia de reposição de nicotina, aumentam a cessação tabágica a curto-prazo e podem reduzir a morbidade pós-cirúrgica.²⁶ No entanto, a intensidade ideal com que a intervenção deve ser realizada permanece desconhecida. Quanto à altura em que as intervenções deverão ocorrer, dois ensaios clínicos mostraram que quando iniciados 4 a 8 semanas antes da cirurgia, e incluindo aconselhamento semanal e terapia de reposição de nicotina, os programas têm maior probabilidade de levar ao abandono dos hábitos tabágicos a longo-prazo, bem como maior impacto nas complicações do tabaco.²⁶ Atualmente, apesar de serem necessários mais estudos clínicos, não existe evidência de que a terapia de reposição de nicotina seja prejudicial aos pacientes cirúrgicos, e mesmo havendo um possível risco associado à nicotina, torna-se preferível expor os doentes aos níveis relativamente baixos deste composto produzidos por este tipo de terapia, do que aos níveis elevados de nicotina, monóxido de carbono e outros tóxicos presentes no tabaco, já que na ausência de uma intervenção eficaz, a maioria dos doentes continuará a fumar.²⁷

Além dos benefícios em termos de saúde individual, os programas de intervenção pré-operativa para cessação tabágica revelaram-se vantajosos a nível económico, pela redução de custos relacionados com o internamento hospitalar, já que a despesa com o programa de intervenção se revelou menor do que a poupança com o tratamento das complicações pós-cirúrgicas evitadas pelos programas.²⁸

Conclusão

Através de uma meta-análise de 6 estudos coorte, os mais indicados para avaliar a associação entre a exposição e o risco, foi comprovado que o tabaco aumenta significativamente o risco de descolamento assético da prótese, infeção profunda e cirurgia de revisão após artroplastia total da anca.

Pela literatura, é sugerido que o descolamento assético representa a complicação de artroplastia da anca mais frequente a longo prazo, enquanto que a infeção se mostra como uma das mais graves e devastadoras, pela alta morbilidade e custos elevados inerentes.

A artroplastia total da anca não é uma solução definitiva, sendo que muitas vezes a médio e longo prazo, é necessário recorrer a uma cirurgia de revisão, devendo ser realizada em tempo útil de forma a prevenir as osteólises periprotéticas de grandes dimensões, que implicam reconstruções cirúrgicas mais complexas e com resultados menos favoráveis.

Estudos sugerem que o incentivo ao abandono dos hábitos tabágicos em doentes que vão ser submetidos a artroplastia total da anca, nomeadamente através de programas de cessação tabágica, reduz a morbilidade pós-cirúrgica, melhorando a qualidade de vida do doente, além de trazer benefícios em termos económicos com a diminuição dos custos atribuíveis ao internamento hospitalar.

Segundo vários autores, são recomendados mais estudos, epidemiológicos e que permitam compreender os mecanismos exatos da interação do tabaco com as complicações referidas.

Por fim, achei interessante questionar de forma sucinta acerca dos hábitos tabágicos dos médicos do Serviço de Ortopedia do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, tendo obtido a informação de que, entre os 54 médicos do serviço, apenas 5 são fumadores ativos, enquanto cerca de 10 são ex-fumadores e 39 nunca fumaram, o que revela um bom exemplo para o grande número de doentes intervencionados na área de Ortopedia.

Bibliografia

1. Teng S, Yi C, Krettek C, Jagodzinski M. Smoking and risk of prosthesis-related complications after total hip arthroplasty: A meta-analysis of cohort studies. *PLoS One*. 2015;10(4):1-11. doi:10.1371/journal.pone.0125294.
2. Judas F, Lucas F, Maximino L. Revision hip arthroplasty: principles of management and surgical techniques. 2012.
3. Brandão A, Lucas F, Joaquim G, Judas F. Partículas de polietileno e osteólise periprotética da anca: aspetos biológicos e tribológicos. *Repositório Institucional do CHUC 2013*, <http://rihuc.huc.min-saude.pt/>. 2013:1-17.
4. Judas F. Artroplastias primárias da anca. *Fórum Sanfil*, 2008 Novembro, Coimbra. 2008.
5. Siopack JS, Jergesen HE. Total hip arthroplasty. *West J Med*. 1995;162(3):243-249.
6. Mattei L, Di Puccio F, Piccigallo B, Ciulli E. Lubrication and wear modelling of artificial hip joints: A review. *Tribol Int*. 2011;44(5):532-549. doi:10.1016/j.triboint.2010.06.010.
7. Singh JA. Smoking and outcomes after knee and hip arthroplasty: A systematic review. *J Rheumatol*. 2011;38(9):1824-1834. doi:10.3899/jrheum.101221.
8. Petis S, Howard JL, Lanting BL, Vasarhelyi EM. Surgical approach in primary total hip arthroplasty: anatomy, technique and clinical outcomes. *Can J Surg*. 2015;58(2):128-139. doi:10.1503/cjs.007214.
9. Singh JA, Houston TK, Ponce BA, et al. NIH Public Access. 2013;63(10). doi:10.1002/acr.20555.Smoking.
10. Wood AM, Brock TM, Heil K, Holmes R, Weusten A. A Review on the

- Management of Hip and Knee Osteoarthritis. *Int J Chronic Dis*. 2013;2013:1-10. doi:10.1155/2013/845015.
11. Cushnaghan J, Dieppe P. Study of 500 patients with limb joint osteoarthritis. I. Analysis by age, sex, and distribution of symptomatic joint sites. *Ann Rheum Dis*. 1991;50(1):8-13. doi:10.1136/ard.50.1.8.
 12. Hunter DJ, Mcdougall JJ, Keefe FJ, et al. The symptoms of OA and the genesis of pain. *Rheum Dis Clin North Am*. 2009;34(3):1-19. doi:10.1016/j.rdc.2008.05.004.The.
 13. Svendsen SW, Soballe K, Frost P. Total hip replacement due to primary osteoarthritis in relation to cumulative occupational exposures and lifestyle factors: a nationwide nested case-control study. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2014;66(10):1496-1505. doi:10.1002/acr.22326.
 14. Järvholm B, Lewold S, Malchau H, Vingård E. Age, bodyweight, smoking habits and the risk of severe osteoarthritis in the hip and knee in men. *Eur J Epidemiol*. 2005;20(6):537-542. doi:10.1007/s10654-005-4263-x.
 15. Mnatzaganian G, Ryan P, Reid CM, Davidson DC, Hiller JE. Smoking and primary total hip or knee replacement due to osteoarthritis in 54,288 elderly men and women. *BMC Musculoskelet Disord*. 2013;14(1):262. doi:10.1186/1471-2474-14-262.
 16. Corrections PA. Anesthesiology: Smoking and Perioperative Outcomes. 2011;(4):10-11. doi:10.1097/ALN.0b013e318210f560.
 17. Song J, Chung K. Observational Studies: Cohort and Case-Control Studies. *Nih Public Access*. 2011;126(6):2234-2242. doi:10.1097/PRS.0b013e3181f44abc.Observational.
 18. Judas F, Moura D, Santos S, Mariano C, Lucas F. Próteses da anca: revisão

- cirúrgica. *Porto Hip Meet 2015 - III Jornadas do Serviço Ortop do CHEDV*. 2015.
19. Brandão A, Cabral J, Cabrita B, Judas F. Dor em portadores de próteses totais primárias da anca: causas e avaliação clínica. 2014. <http://rihuc.huc.min-saude.pt/handle/10400.4/1691>.
 20. Judas FMJ, Dias RF, Lucas FM. A technique to remove a well-fixed titanium-coated RM acetabular cup in revision hip arthroplasty. *J Orthop Surg Res*. 2011;6(1):31. doi:10.1186/1749-799X-6-31.
 21. Lubbeke A, Rothman KJ, Garavaglia G, et al. Strong association between smoking and the risk of revision in a cohort study of patients with metal-on-metal total hip arthroplasty. *J Orthop Res*. 2014;32(6):762-768. doi:10.1002/jor.22603.
 22. Sadr Azodi O, Adami J, Lindström D, Eriksson KO, Wladis A, Bellocco R. High body mass index is associated with increased risk of implant dislocation following primary total hip replacement: 2,106 patients followed for up to 8 years. *Acta Orthop*. 2008;79(1):141-147. doi:10.1080/17453670710014897.
 23. Sadr Azodi O, Bellocco R, Eriksson K, Adami J. The impact of tobacco use and body mass index on the length of stay in hospital and the risk of post-operative complications among patients undergoing total hip replacement. *J Bone Joint Surg Br*. 2006;88(10):1316-1320. doi:10.1302/0301-620X.88B10.17957.
 24. Møller AM, Pedersen T, Villebro N, Munksgaard A. Effect of smoking on early complications after elective orthopaedic surgery. *J Bone Joint Surg Br*. 2003;85(2):178-181. doi:10.1302/0301-620X.85B2.13717.
 25. Hansen TB, Bredtoft HK, Larsen K. Preoperative physical optimization in fast-track hip and knee arthroplasty. *Dan Med J*. 2012;59(2). doi:A4381 [pii].
 26. Civljak M, Lf S, Sheikh A, Car J. Internet-based interventions for smoking

- cessation (Review). 2014;(7). doi:10.1002/14651858.CD007078.pub4.
27. Nolan MB, Warner DO. Safety and Efficacy of Nicotine Replacement Therapy in the Perioperative Period: A Narrative Review. *Mayo Clin Proc.* 2015;90(11):1553-1561. doi:10.1016/j.mayocp.2015.08.003.
28. Hejblum G, Atsou K, Dautzenberg B, Chouaid C. Cost-benefit analysis of a simulated institution-based preoperative smoking cessation intervention in patients undergoing total hip and knee arthroplasties in France. *Chest.* 2009;135(2):477-483. doi:10.1378/chest.08-0897.