

# Análise de prontuários de pacientes com câncer de mama em tratamento com bisfosfonatos: fator de risco para manifestações orais e osteonecrose induzida\*

*Analysis of medical records of patients with breast cancer on treatment with bisphosphonates: risk factor for oral manifestations and induced osteonecrosis*

Allana da Silva e Silva<sup>1</sup>, Thalita Santana Conceição<sup>1</sup>, Kátia Maria Martins Veloso<sup>2</sup>, Maria do Socorro de Sousa Cartágenes<sup>3</sup>

\*Recebido do Hospital do Câncer Aldenora Belo. São Luis, MA, Brasil.

## RESUMO

**JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS:** A terapêutica do câncer de mama (CM) merece ser avaliada com cuidado antes de ser prescrita, pois dentre as opções, existem os bisfosfonatos que mostram relação com a indução a osteonecrose dos maxilares. O objetivo deste estudo foi verificar o uso de bisfosfonato na terapêutica anticâncer e a sua relação com osteonecrose induzida através da análise de prontuários de portadoras do câncer de mama. **MÉTODOS:** Estudo longitudinal com dados coletados de pacientes que com diagnóstico de câncer de mama entre 2007 e 2008, internadas no Hospital Aldenora Belo, referência neste tipo de tratamento em São Luis/MA, usuárias de bisfosfonato há mais de um ano, sendo a amostra formada por 31 mulheres. **RESULTADOS:** Das 31 pacientes em tratamento que compuseram a amostra (20,6%), 3 (1,99%) vieram a óbito, 13 (8,63%) desistiram e 15 (9,96%) continuaram, com maioria pertencentes a faixa etária superior aos 40 anos e usuárias de pamidronato por via venosa, sendo, este dois fatores, por si só, fatores de risco. Observou-se apenas um caso de destruição óssea craniofacial com comprovada associação entre idade e uso prolongado do fármaco. **CONCLUSÃO:** Constatou-se que o pamidronato nunca é o fármaco de primeira escolha, seus efeitos colaterais são significantes. Quanto à osteonecrose induzida, não há nenhum caso confirmado nos prontuários, visto que o diagnóstico é complexo (acompa-

nhamento clínico e radiográfico) além do Cirurgião Dentista não fazer parte da equipe multidisciplinar do hospital.

**Descritores:** Neoplasias da mama/quimioterapia; Difosfonatos/uso terapêutico; Antineoplásicos/efeitos adversos; Osteonecrose/induzido quimicamente; Fatores de risco.

## ABSTRACT

**BACKGROUND AND OBJECTIVES:** The treatment of breast cancer (BC) must be carefully evaluated before being prescribed, since there are, among the options, bisphosphonates that show a relation with the induction of osteonecrosis of the jaw. The aim of this study was to investigate the use of bisphosphonates in anticancer therapy, and its relationship to induced osteonecrosis by analyzing medical records of patients with breast cancer. **METHODS:** A longitudinal study with data collected from patients diagnosed with breast cancer between 2007 and 2008, admitted at Hospital Aldenora Belo, a reference in this type of treatment in the city of São Luis, in the state of Maranhão, who were bisphosphonate users for over a year, with the sample being comprised of 31 women. **RESULTS:** Of the 31 patients treated in the sample (20.6%), 3 (1.99%) died, 13 (8.63%) quit and 15 (9.96%) continued, with most of them aged over 40 years, and users of intravenous pamidronate, these two factors alone being risk factors. There was one case of craniofacial bone destruction with proven association with age and prolonged use of the drug. **CONCLUSION:** It was found that pamidronate is never the first-choice drug, its side effects are significant. Regarding induced osteonecrosis, there is no confirmed case in the records, since the diagnosis is complex (clinical and radiographic monitoring) and also because the Dentist is not part of the multidisciplinary team at the hospital. **Keywords:** Breast neoplasms/drug therapy; Diphosphonates/therapeutic use; Antineoplastic agents/adverse effects; Osteonecrosis/chemically induced; Risk factors.

## INTRODUÇÃO

Estudar farmacocinética clínica é indispensável para que se atenda um paciente com segurança, conhecendo a relação de dose e efeito, de forma a maximizar o efeito terapêutico e minimizar os efeitos adversos<sup>(1)</sup>. É importante que o Cirurgião-Dentista faça

1. Universidade Federal do Maranhão, Faculdade de Odontologia. São Luis, MA, Brasil.

2. Universidade Federal da Paraíba e Instituto Florence de Ensino Superior. São Luis, MA, Brasil.

3. Universidade Federal da Paraíba e Universidade Federal do Maranhão. São Luis, MA, Brasil.

Apresentado em 27 de fevereiro de 2012.

Aceito para publicação em 10 de julho de 2013.

Conflito de interesses: Nenhum.

### Endereço para correspondência:

Dra. Kátia Maria Martins Veloso  
Rua das Mangueiras, 13 – Centro  
65010-360 São Luis, MA, Brasil.  
E-mail: kmmv69@hotmail.com

uma anamnese detalhada do paciente, no que diz respeito a outros problemas de ordem sistêmica e a terapêutica adotada, que podem trazer lesões na cavidade oral.

A terapia farmacológica com bisfosfonatos é indicada em casos de câncer de mama (CM) e câncer de próstata (CP) com metástases ósseas, em casos de mielomas múltiplo, osteoporose, doença de Paget, hipercalcemia maligna e osteogênese imperfeita<sup>(2)</sup>.

Os bisfosfonatos agem sobre os osteoclastos inibindo a reabsorção óssea, pois se ligam a minerais ósseos encontrados na matriz e só são liberados lentamente no momento em que os osteoclastos absorvem o osso<sup>(3)</sup>. São divididos em três níveis, segundo a atividade que desenvolvem sendo que, o que os difere um do outro, são mudanças na sua estrutura. Os principais são o etidronato (1ª geração), alendronato e pamidronato (2ª geração) e risedronato e zoledronato (3ª geração). De uma geração para outra, há um melhor desempenho no que diz respeito à propriedade antirreabsortiva<sup>(4)</sup>. Pamidronato e zoledronato são os mais receitados na terapêutica oncológica. Trata-se de bisfosfonatos nitrogenados que proporcionam acúmulo e permanência da matriz óssea em um grande intervalo de tempo, o que favorece o quadro de osteonecrose maxilar<sup>(5)</sup>. Na terapia do CM os bisfosfonatos são indicados visando redução da dor e diminuição da incidência de novas metástases<sup>(6)</sup>. Podem ser administrados tanto por via oral quanto por via venosa, sendo esta segunda mais comum na terapia das neoplasias<sup>(7)</sup>. As osteonecroses maxilar e mandibular induzidas por bisfosfonatos são doenças que acometem o tecido ósseo e a medula óssea, cujo substrato morfológico é o infarto ósseo. Ocorre reabsorção dos osteócitos e aparecimentos de lacunas vazias, que aumentam de volume<sup>(8)</sup>. São fatores de risco para osteonecrose: extração dentária concomitante ao uso de bisfosfonatos, terapia com pamidronato/ácido zoledrônico (BF), idade do paciente e tempo de diagnóstico da doença<sup>(9)</sup>.

A literatura aponta ao crescimento do número de casos no que diz respeito à osteonecrose e a irreversibilidade de suas lesões. Portanto, torna-se necessário que o paciente antes de iniciar a terapia seja informado dos possíveis efeitos adversos, além de realizar acompanhamento odontológico<sup>(10)</sup>.

Em se tratando de osteonecrose, existe um conjunto de tratamentos que visam não curar o paciente, mas sim, lhe proporcionar melhor qualidade de vida, tanto no aspecto físico como social<sup>(11)</sup>. Os procedimentos vão desde a troca do fármaco, antibioticoterapia, uso de oxigênio hiperbárico e enxágue antimicrobiano oral diário ou irrigação (preconiza-se clorexidina a 0,12%), até procedimentos mais complexos como a sequestrectomia, a ressecção óssea e a cirurgia<sup>(12)</sup>. O presente estudo objetivou realizar uma análise quantitativa e qualitativa dos prontuários das mulheres com CM em tratamento com bisfosfonatos no hospital de referência para o tratamento de CM.

## MÉTODOS

Estudo do tipo longitudinal, onde se definiu pela realização do monitoramento de manifestações orais advindas do uso de bisfosfonatos com uso superior a um ano de tratamento.

Para composição da amostra foram selecionados os prontuários de pacientes atendidos entre 2007 e 2008, e com prescrição de bisfosfonatos superior a 365 dias e atendidos no hospital do estudo. A partir da amostra selecionada, realizou-se uma análise retrospectiva dos prontuários. A análise buscou dados referentes à identificação

da paciente, idade, ocupação, tempo do diagnóstico, fármacos utilizados do tipo bisfosfonatos, tempo de tratamento com o bisfosfonato, vias utilizadas para sua administração e posologia.

Pelas informações obtidas por meio dos prontuários, foi realizada uma análise estatística descritiva qualitativa, tabelas de frequência e tabelas cruzadas.

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário Presidente Dutra da Universidade Federal do Maranhão, processo nº 279/2010.

## RESULTADOS

O estudo foi constituído de 150 prontuários de pacientes com diagnóstico de CM no período do estudo, sendo que em 50 (33,3%) destes casos o bisfosfonato foi prescrito. Porém apenas 31 pacientes serviram para compor a presente amostra (20,6%). Da amostra total de 31 pacientes, 3 (1,99%) vieram a óbito e 13 (8,63%) desistiram do tratamento, restando apenas 15 (9,96%) pacientes em tratamento (Figura 1).

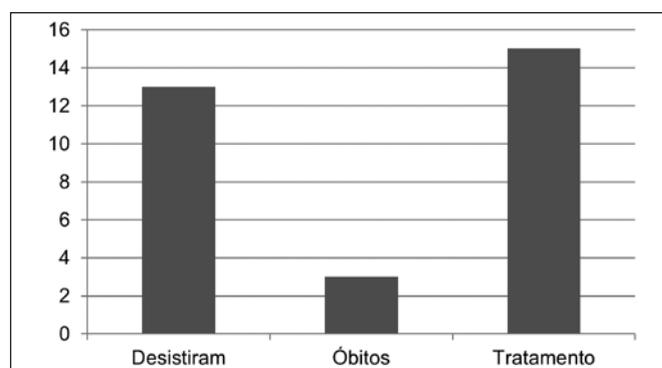


Figura 1 – Composição da amostra.

A análise dos resultados mostrou que a faixa etária das pacientes em tratamento era entre 35 e 80 anos. Verificando-se o tempo que os indivíduos utilizam o bisfosfonato, o tempo mínimo foi de um ano e o máximo de 3 anos e 8 meses, com média aritmética de 2 anos e 2 meses e desvio padrão de 0,79. A figura 2 demonstra o perfil socioeconômico das pacientes.

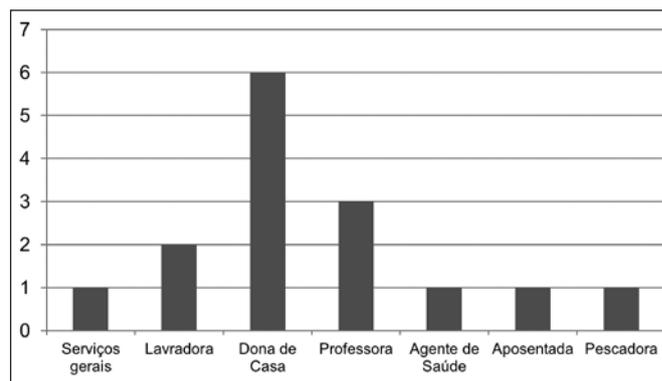


Figura 2 – Perfil socioeconômico das pacientes.

No estudo dos 150 prontuários das pacientes que foram diagnosticadas com CM nos períodos do estudo, encontrou-se, 31 mulheres que se enquadraram no objeto de estudo, sendo que desta

amostra, 3 vieram a óbito e 13 desistiram do tratamento. Entretanto, das 3 pacientes que vieram a óbito, somente uma usou o pamidronato por mais de um ano e meio, com posterior óbito e teve no seu prontuário o relato de destruição óssea craniofacial. Das 15 pacientes que continuaram em tratamento, todas utilizaram o pamidronato, que é um bisfosfonato de segunda geração, de aplicação por via intravenosa ou endovenosa, que comercialmente é vendido com o nome Aredia.

Em 5 casos o pamidronato sempre foi administrado isolado. Em 3 casos o fármaco sempre foi administrado associado com outro fármaco, com a cisplatina (2 casos) e com gemzar (1 caso). Nos 7 casos restantes, havia outros fármacos (taxotere, paclitaxel, ciclofosfamida, doxorubicina, dexametasona e cisplatina) associados ao pamidronato, porém essa associação foi de curta duração, de dois meses e um ano, como demonstrado na figura 3.

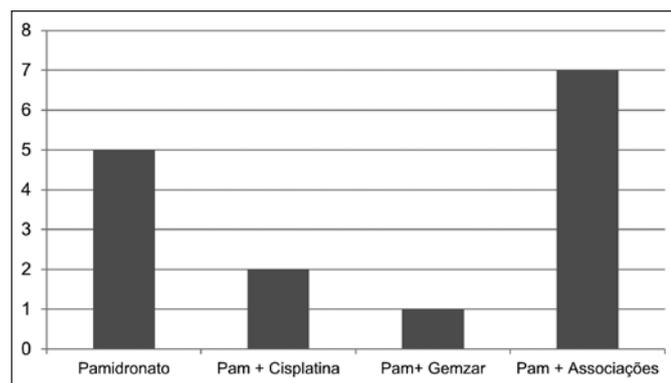


Figura 3 – Tipos de prescrição de bisfosfonatos.

Todas as pacientes que continuaram em tratamento faziam quimioterapia e radioterapia local da mama associada.

Sabe-se que esse fármaco só é utilizado em casos avançados de CM, nos quais há metástase. Portanto, o pamidronato em nenhum dos casos foi o fármaco de primeira escolha, sendo a dose administrada, geralmente é de 90 mg, o que corresponde a dose máxima comercializada.

Quanto a associação com o fator idade, foram encontrados 2 casos em que as pacientes foram diagnosticadas com CM na terceira década de vida, 7 casos na quarta década, 4 casos na quinta década e 2 na sétima década de vida.

Após administração do fármaco, ressaltou-se o surgimento de alterações no sistema estomatognático nas 15 pacientes em tratamento como a halitose, a dislalia, a disfagia, dor, náuseas e perda do apetite, todas de interesse para o Cirurgião-Dentista.

## DISCUSSÃO

O uso de bisfosfonatos vem crescendo em pacientes que possuem doença metastática, incluindo o CM, isso porque seu uso proporciona não a cura do paciente, mas garante melhora na qualidade de vida, reduzindo ou eliminando a dor, as chances de fratura óssea, hipercalemia e compressão da medula espinhal, garantindo melhor expectativa de vida a quem faz uso do fármaco. A osteonecrose surge como efeito adverso do fármaco, sua patogenia ainda é questionável, sabe-se que há uma necrose óssea em decorrência de modificações que surgem tanto no sistema vascular como

no sistema ósseo, gerando déficit de reparo ósseo. A literatura mostra poucos casos referentes a osteonecrose induzida, porém não significa que há poucos casos, e sim, que este tão potente efeito colateral é de caráter cumulativo e persistente nos ossos<sup>(13)</sup>. São fatores de risco para o desenvolvimento da osteonecrose: administração por via parenteral, imunossupressão, diabetes, infecções, traumas, associação com outros quimioterápicos e/ou corticosteroides, a classe do fármaco, o tempo de tratamento e realização de processos traumáticos na cavidade oral (exodontias, cirurgias periodontais). Seria de bom senso que antes do tratamento com o bisfosfonato a paciente realizasse uma consulta odontológica prévia, com especial atenção à periodontia, de forma a evitar focos de infecção que poderiam gerar a osteonecrose. Depois do início do tratamento com o fármaco, a paciente deve procurar o dentista regularmente para fazer controle de higiene oral e de outros fatores desencadeadores. No tratamento odontológico de pacientes com osteonecrose devem-se evitar procedimentos invasivos, se estes forem necessários, deve haver um consenso entre o oncologista e o dentista para suspensão de tratamento com bisfosfonato antes do procedimento<sup>(14,15)</sup>.

Neste estudo, existem duas hipóteses para desistência das pacientes ao tratamento antineoplásico com o pamidronato: uma, é o fato de residirem no interior do estado, portanto, levando em consideração as dimensões geográficas do estado, longe do serviço especializado, o que dificulta e onera o tratamento; a outra hipótese é a desistência pela intolerância aos fortes efeitos adversos da terapêutica, como dor, disfagia, dislalia, dificuldade na realização de higiene oral<sup>(16)</sup>, halitose, comunicação buço-sinusal, náuseas e exposição de osso<sup>(17)</sup>. O estudo dos prontuários mostrou que todas as 15 pacientes em tratamento possuem alterações no sistema estomatognático e digestivo, o que dificulta a comunicação, alimentação e receio em fazer as sessões seguintes de quimioterapia. A paciente que veio a óbito teve em seu prontuário relato de destruição óssea dos maxilares, além de neuralgia da face, vômito e perda do apetite. O que sugere que essas alterações podem ter sido oriundas do fármaco ou da doença em si. A paciente possuía dois fatores de risco: a idade (57 anos) e uso crônico do pamidronato (um ano e meio). A literatura relata a idade como fator de risco<sup>(12)</sup>, provavelmente em decorrência das alterações hormonais e fisiológicas que ocorrem no corpo humano, principalmente no que diz respeito ao mecanismo de remodelação óssea, onde a reabsorção óssea é maior do que a aposição. Por outro lado, o tempo de exposição ao fármaco é proporcional às chances de desenvolvimento da osteonecrose, quanto maior o tempo de uso do fármaco, maior probabilidade de desenvolver a doença<sup>(18)</sup>.

O estudo demonstrou ainda que 13 pacientes utilizaram o bisfosfonato em uma fase de risco: acima de 40 anos.

Todas as 15 pacientes que continuavam em tratamento utilizavam, em sua terapêutica, o pamidronato, fármaco que possui melhor propriedade antirreabsortiva quando comparado aos de primeira geração, só perdendo para o zolendronato que é o bisfosfonato mais potente (3ª geração)<sup>(19)</sup>.

Em todos os casos, a administração ocorre por via endovenosa ou intravenosa, melhorando a biodisponibilidade e confirmando o que há na literatura, de que pacientes que utilizam bisfosfonatos por estas vias possuem risco superior de desenvolver osteonecrose quando comparados aos que utilizam por via oral. Isto porque a biodisponi-

bilidade de um fármaco, quando administrado por via oral é reduzida, devido ao mecanismo de primeira passagem do estômago<sup>(20)</sup>.

Em todos os casos o pamidronato é administrado na dose máxima comercializada de 90 mg. Há de se averiguar se essa dose não pode ser aumentada aos poucos (15 mg, 30 mg, 60 mg e 90 mg), de forma a testar a hipótese de que quanto menor a dose, menores os efeitos adversos, pois não existem relatos na literatura científica. Todas as associações verificadas ocorreram em um período relativamente curto de administração, de dois meses a um ano, o que levaria os efeitos adversos oriundos das combinações seja transitório e que cessem com o fim da administração combinada. Confirmando o que há na literatura, não há em nenhum caso associação de pamidronato e ácido zolendrônico<sup>(12)</sup>.

Neste estudo, 15 pacientes foram submetidas a outros quimioterápicos e radioterapia da mama associadas ao tratamento do câncer. Há, pois, a necessidade de novos estudos que mostrem se é essa associação de fatores ou se é o bisfosfonato em si que leva a osteonecrose induzida.

## CONCLUSÃO

O estudo mostrou que o pamidronato nunca é o fármaco de 1ª escolha para uso na terapia antineoplásica, só sendo indicado em caso de metástases.

O surgimento de efeitos adversos após administração do pamidronato é significativo. Quanto ao surgimento da osteonecrose induzida, neste caso, não há nenhuma confirmação, apenas suposições, visto que o Cirurgião-Dentista não faz parte da equipe multidisciplinar de tratamento ao câncer na instituição e o diagnóstico da osteonecrose não é tão simples, devendo ser feito através do acompanhamento clínico (dor, halitose, problemas periodontais, disfagia, dislalia, náuseas, tumefação, edema), histológico (inflamação e osso necrótico) e radiográfico (área radiolúcida) dos pacientes por parte da Odontologia.

Há necessidade de novos estudos que verifiquem se é o bisfosfonato em si que causa a osteonecrose, ou se é o complexo bisfosfonato e associações que levam ao desenvolvimento de tal manifestação. A prevenção ainda é a melhor solução, todo paciente que procura tratamento odontológico que usa ou já usou bisfosfonato, deve ser visto como paciente de risco; candidato a osteonecrose.

## REFERÊNCIAS

1. Buxton IL. Farmacocinética e farmacodinâmica: a dinâmica da absorção, distribuição, ação e eliminação de fármacos. In: Brunton LL, Laza JS, Parker KL, editors. Goodman & Gilman as bases farmacológicas e terapêuticas. 11ª ed. Rio de Janeiro: Mc Graw-Hill Interamericana do Brasil; 2006. p. 1-25.
2. Greenberg MS. Intravenous bisphosphonates and osteonecrosis. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 2004;98(1):259-60. Comment in: Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 2005;99(2):135.
3. Rang HP, Dale MM, Ritter JM. Metabolismo ósseo. In: Rang HP, Dale MM, Ritter JM, Flower RJ, Henderson G. Farmacologia. 6ª ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2007. p. 461-70.
4. Tenenbaum AD, Shelemay A, Girard B, Zohar R, Fritz PC. Bisphosphonates and periodontics: potential applications for regulation of bone mass in the periodontium and other therapeutic/diagnostic uses. J Periodontol. 2002;73(7):813-22.
5. Carter GD, Goss AN. Bisphosphonates and avascular necrosis of the jaws. Aust Dent J. 2003;48(3):268-70.
6. Pavliskil N, Schmidt RL, Stockler M. Bisphosphonates for breast cancer. Cochrane Database Syst Rev, 2005;20(3):C003474.
7. Rang HP, Dale MM, Ritter JM. Metabolismo ósseo. In: Rang HP, Dale MM, Ritter JM, Flower RJ, Henderson G. Farmacologia. 6ª ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2007. p. 461-70.
8. Brasileiro Filho G. Sistema ósteo-muscular. In: Brasileiro Filho G. Bogliolo patologia. 5ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 1994. p. 1034-60.
9. Schwartz HC, Kagan AR. Osteoradionecrosis of the mandible: scientific basis for clinical staging. Am J Clin Oncol. 2002;25(2):168-71.
10. Santos PS, Gambirazi LM, Felix VB, Magalhães MH. Osteonecrose maxilar em pacientes portadores de doença neoplásica sob uso de bisfosfonatos. Rev Bras Hematol Hemoter, 2008;30(6):501-4.
11. Souza LN, Souza ACR, Mari VF, Borges AP, Alvarenga RL. Osteonecrose dos maxilares associada ao uso de bisfosfonatos: revisão de literatura e apresentação de um caso clínico. Rev Port Estomatol Med Dent Cirurg Maxilo [Internet]. 2009 [citado 2012 Nov 21];50(4):229-36. Disponível em: [http://apps.elsevier.es/watermark/ctl\\_servlet?\\_f=10&pident\\_articulo=90137543&pident\\_usuario=0&pcontactid=&pident\\_revista=330&ty=23&accion=L&origen=elsevierpt%20&cweb=http://www.elsevier.pt&lan=pt&fichero=330v50n04a90137543pdf001.pdf](http://apps.elsevier.es/watermark/ctl_servlet?_f=10&pident_articulo=90137543&pident_usuario=0&pcontactid=&pident_revista=330&ty=23&accion=L&origen=elsevierpt%20&cweb=http://www.elsevier.pt&lan=pt&fichero=330v50n04a90137543pdf001.pdf)
12. Gegler A, Cherubini K, Figueiredo MA, Yurgel LS, Azambuja AA. Bisfosfonatos e osteonecrose maxilar: revisão de literatura e relato de dois casos. Rev Bras Cancerol [Internet], 2006 [citado 2012 Out 21];52(2):25-31. Disponível em: [http://www.inca.gov.br/rbc/n\\_52/v01/pdf/relato\\_caso.pdf](http://www.inca.gov.br/rbc/n_52/v01/pdf/relato_caso.pdf)
13. Martins MA, Del Giglio A, Martins MD, Pavesi VC, Lascalas CA. Osteonecrose dos maxilares associada ao uso de bisfosfonatos: importante complicação do tratamento oncológico. Rev Bras Hematol Hemoter. 2009;31(1):41-6.
14. Ferreira Junior CD, Casado PL, Barboza ES. Osteonecrose associada aos bisfosfonatos na odontologia. Rev Periodontol. 2007;17(3):24-30.
15. Migliorati CA, Casiglia J, Epstein J, Jacobsen PL, Siegel MA, Migliorati CA, et al. Managing the care of patients with bisphosphonate-associated osteonecrosis an American Academy of Oral Medicine Position Paper. J Am Dent Association. 2006;136(12):1658-68. Erratum in: J Am Dent Assoc. 2006;137(1):26. Comment in: J Am Dent Assoc. 2006;137(4):441. J Am Dent Assoc. 2006;137(4):443-4; author reply 444-5. J Am Dent Assoc. 2006;137(4):441-2; author reply 442-3. Am Dent Assoc. 2006;137(5):584; discussion 584.
16. Migliorati CA. Bisphosphonates and oral cavity avascular bone necrosis. J Clin Oncol. 2003;21(3):4253-4.
17. Almeida JP. Osteonecrose de maxila associada a exodontia concomitante ao tratamento quimioterápico. In: XII Congresso Brasileiro de Estomatologia; 2004 jul. 18-22. Anais. Cabo Frio, RJ : FAPERJ; 2004. p. 79-80.
18. Nunes V, Lopes B, Lordani RX, Alves J, Rocha R, Machado W, et al. Uso de bisfosfonatos em pacientes com câncer e sua associação com a osteonecrose dos ossos maxilares: uma revisão de literatura. Rev Periodontol [Internet]. 2010 [citado 2012 Set 15];20(3):20-7. Disponível em: [http://www.revistasobrape.com.br/arquivos/2010/revista\\_sobrape\\_setembro\\_2010.pdf](http://www.revistasobrape.com.br/arquivos/2010/revista_sobrape_setembro_2010.pdf)
19. Boonyapakorn T, Schirmer I, Reichart PA, Sturm I, Massenkeil G. Bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaws: prospective study of 80 patients with multiple myeloma and other malignancies. Oral Oncol. 2008;44(9):857-69.
20. Ficarra G, Beninati F, Rubino I, Vannucchi A, Longo G, Tonelli P, et al. Osteonecrosis of the jaws in periodontal patients with history of bisphosphonates treatment. J Clin Periodontol. 2005;32(1):1123-8.