

*Artigo Original de Pesquisa*  
*Original Research Article*

## Avaliação dos fatores associados com lesões periapicais persistentes – casos clínicos

## Evaluation of factors associated with persistent periapical lesions – clinical cases

Thiago Geronimo<sup>1</sup>  
Ludmylla Gomes de Lima<sup>1</sup>  
Luciano Madeira<sup>1</sup>  
Flares Baratto Filho<sup>1</sup>

**Autor para correspondência:**

Luciano Madeira  
Universidade da Região de Joinville – Curso de Odontologia  
R. Paulo Malschitzki, 10, *Campus* Universitário – Distrito Industrial  
CEP 89219-710 – Joinville – SC  
E-mail: madeiraluciano0@gmail.com

<sup>1</sup> Departamento de Odontologia, Universidade da Região de Joinville – Joinville – SC – Brasil.

**Data de recebimento: 29 out. 2022. Data de aceite: 7 dez. 2022.**

**Palavras-chave:**

inflamação  
apical; tratamento  
endodôntico; doenças  
sistêmicas.

### Resumo

**Introdução:** O tratamento endodôntico visa à regeneração do tecido periapical, comprometido por inflamação na região apical. Em inúmeros casos esse reparo não é observado em virtude de diversos fatores, desde a correta instrumentação mecânica durante o procedimento endodôntico até a qualidade final da restauração. **Objetivo:** Avaliar os aspectos clínicos e moleculares envolvidos na resposta do hospedeiro ante as diferentes abordagens terapêuticas pulpares. **Material e métodos:** Fez-se a preservação clínica e radiográfica de 11 casos de tratamentos endodônticos de pacientes realizados nas dependências da Universidade da Região de Joinville (Univille) e Centro de Odontologia Especializada (COE) Univille, no período de 2018 a 2020, sendo considerados dados quanto à presença de alterações na condição sistêmica, qualidade da restauração e ao grau de evolução da reparação da lesão periapical. **Resultados:** Com base na metodologia proposta, constatou-se que em 54,50% dos casos ocorreu regressão total da lesão periapical, em 27,30% regressão parcial e em 18,2% dos pacientes atendidos não houve regressão da lesão, com necessidade de nova intervenção. **Conclusão:** A técnica operatória foi preponderante no resultado de reparação tecidual em relação à condição sistêmica do paciente.

**Keywords:**

apical inflammation;  
endodontic treatment;  
systemic diseases.

**Abstract**

**Introduction:** Endodontic treatment aims at regenerating the periapical tissue, compromised by inflammation in the apical region. In many cases this repair is not observed due to several factors, from the correct mechanical instrumentation during the endodontic procedure to the final quality of the restoration. **Objective:** To evaluate the clinical and molecular aspects involved in host response to different pulpal therapeutic approaches. **Material and methods:** Clinical and radiographic preservation of 11 cases of endodontic treatments of patients performed at the facilities of the University of the Region of Joinville (Univille) and Center for Specialized Dentistry (COE) Univille, in the period from 2018 to 2020, was performed, being considered data regarding the presence of changes in systemic condition, restoration quality and degree of evolution of periapical lesion repair. **Results:** Based on the proposed methodology it was found that in 54.50% of cases there was total regression of the periapical lesion, 27.30%, partial regression and 18.2% of the patients seen there was no regression of the lesion, with the need for new intervention. **Conclusion:** The operative technique was preponderant in the result of tissue repair in relation to the patient's systemic condition.

**Introdução**

A polpa dentária, que se encontra na cavidade interna do dente, é constituída por um tecido conjuntivo frouxo, altamente innervado e vascularizado. Apresenta capacidade de defesa diante de estímulos nocivos, seja pela formação de dentina esclerótica, por meio da calcificação dos túbulos dentinários, pela deposição de dentina reacionária pelos odontoblastos [15] ou pela diminuição da permeabilidade dentinária [7].

A periodontite apical aguda é uma inflamação que acomete os tecidos perirradiculares, como uma resposta imunológica ante a progressão e manutenção de infecções endodônticas bacterianas sem tratamento ou com tratamento endodôntico ineficiente [11]. Como consequência dessa contaminação do sistema de canais radiculares ocorre o desenvolvimento da lesão periapical, uma resposta imunoinflamatória localizada, composta por um infiltrado inflamatório misto, formado basicamente por neutrófilos, linfócitos T e B, plasmócitos e macrófagos [13, 18, 26, 29, 30].

Durante a resposta inflamatória, vários tipos de células de defesa invadem o local da lesão e liberam citocinas pró-inflamatórias, quimiotáticas, leucotrienos e prostaglandinas, destruindo matriz extracelular e gerando reabsorção óssea [9, 22]. Após tratamento endodôntico, quando se consegue controle da inflamação apical, a atividade de reabsorção óssea é interrompida e tem-se início do

processo de cicatrização óssea, provavelmente, em decorrência da presença de células com potencial para se diferenciar em células osteogênicas [21].

Dessa forma, o objetivo do tratamento endodôntico é a regeneração do tecido periapical, comprometido por inflamação na região apical. Tal regeneração apenas será alcançada com nova deposição óssea, novo cimento e novo ligamento periodontal na região por parte do sistema imune [21]. Em alguns pacientes, esse reparo não é observado e eles apresentam lesão apical persistente. Portanto, os desfechos possíveis, como cicatrização espontânea, intensificação da infecção (abscesso alveolar), exposição ao exterior (aparecimento de fístula) ou cronicidade, dependerão de diversos fatores [22], desde a correta instrumentação mecânica durante o tratamento endodôntico, uso correto de soluções irrigantes para desinfecção do sistema de canais radiculares, qualidade do protocolo restaurador, selamento final do sistema de canais radiculares [1, 8, 10, 12, 17, 28] até mesmo fatores inerentes ao paciente [2, 6, 14, 24].

Os principais fatores que têm tido maior impacto nos resultados do tratamento endodôntico são infecção do canal radicular no momento da obturação e lesão periapical presente no pré-tratamento [5, 25]. Já no pós-operatório os motivos para insucesso podem estar relacionados à presença de perfurações na raiz do dente, fratura de instrumentos e falta de qualidade na obturação,

além da presença de biofilme dental no ápice do dente [5, 19, 23]. Entretanto cabe ressaltar que, além dos cuidados durante o preparo biomecânico, o resultado depende também da relação entre virulência dos microrganismos e resistência do hospedeiro [20]. Uma revisão recente realizada [6] relatou que tanto estudos com modelos animais como estudos em humanos vêm analisando a interação complexa, possivelmente bilateral, que existe entre lesões periapicais e diversas doenças sistêmicas como diabetes, doença cardiovascular, deficiência de estrógeno/osteoporose.

Apesar de diversos estudos terem avaliado a relação entre alterações endodônticas e sistêmicas e o assunto já ter sido tópico de algumas revisões de literatura e sistemáticas, ainda é um tema com diversos aspectos pouco explorados [2, 6, 14, 24]. Nesse contexto, o presente estudo tem como objetivos apresentar casos de acompanhamento e preservação após tratamento endodôntico e observar a relação com fatores que exercem impacto nos resultados do tratamento endodôntico, sobretudo doenças sistêmicas.

## Material e métodos

Em um banco de dados da Clínica Odontológica do curso de graduação em Odontologia da Universidade da Região de Joinville (Univille) e do Centro de Odontologia Especializada (COE Univille), após aprovação do projeto pelo Comitê de Ética em Pesquisa, parecer n.º 4.863.210, foram consultados todos os tratamentos endodônticos realizados entre fevereiro de 2018 e dezembro de 2020, por meio de consulta física do prontuário dos pacientes, e selecionados os casos em que foi possível a visualização radiográfica de lesão periapical pré-tratamento ou retratamento endodôntico.

Antes da análise das imagens realizaram-se treinamento e calibração dos examinadores responsáveis por meio da avaliação de imagens radiográficas com um especialista em endodontia. No total, foram selecionados 89 casos nas clínicas da graduação em Odontologia e 508 pacientes do COE Univille. Foram excluídos do estudo pacientes cuja radiografia física inicial ou final apresentava má qualidade ou armazenamento inadequado, com tratamentos endodônticos de dentes decíduos, pacientes que não tinham lesão periapical inicial e aqueles que não possuíam telefone de contato cadastrado no sistema. Somente 11 pacientes compareceram para a preservação e reavaliação dos tratamentos. Alguns faltavam à consulta, mas

a grande maioria não quis participar do estudo por falta de interesse ou outros motivos.

Os pacientes que compareceram à consulta eram submetidos a um exame clínico detalhado de preservação clínica e, em caso de necessidade de tratamento clínico, encaminhados para as clínicas de atendimento da Univille, conforme sua complexidade. Os dentes submetidos a tratamento endodôntico eram preservados clinicamente e dados como qualidade da restauração, alterações clínicas, condição periodontal eram registrados em atendimento ambulatorial e radiográfico por meio de uma radiografia periapical, realizada com o aparelho radiográfico Spectro 70X (Dabi Atlante, Ribeirão Preto, SP, Brasil) e com sensor digital tipo placa de fósforo (KaVo Dental Excellence, São Paulo, SP, Brasil). As imagens digitais eram analisadas no *software* Cliniview (Dexis, São Paulo, SP, Brasil).

As radiografias periapicais do tratamento feito, analógicas, e as radiografias de preservação, pela técnica digital, foram avaliadas pelo examinador e um especialista em endodontia. A evolução dos casos foi classificada e categorizada como: regressão total da lesão; regressão parcial da lesão com necessidade de reavaliação; aumento da lesão com necessidade de nova intervenção.

Em virtude de a amostra ser pequena e inviabilizar uma análise estatística, efetuou-se uma análise descritiva dos casos clínicos avaliados considerando-se informações sobre: diagnóstico inicial, características clínicas e radiográficas; preservação, sintomatologia, qualidade da restauração e categorização da avaliação clínico-radiográfica.

## Resultados

No presente estudo são relatados 11 casos clínicos (tabela I); em 54,5% (n=6) deles observou-se regressão total da lesão periapical (gráfico 1), em 27,3% (n=3) houve regressão parcial da lesão com necessidade de reavaliação (gráfico 1) e em 18,2% (n=2) notou-se aumento da lesão com necessidade de nova intervenção (gráfico 1). Sobre a condição sistêmica dos pacientes, 81,8% (n=9) relataram alguma alteração sistêmica ou uso contínuo de medicamentos. Somente 19,2% (n=2) reportaram não possuir nenhuma doença sistêmica (tabela I).

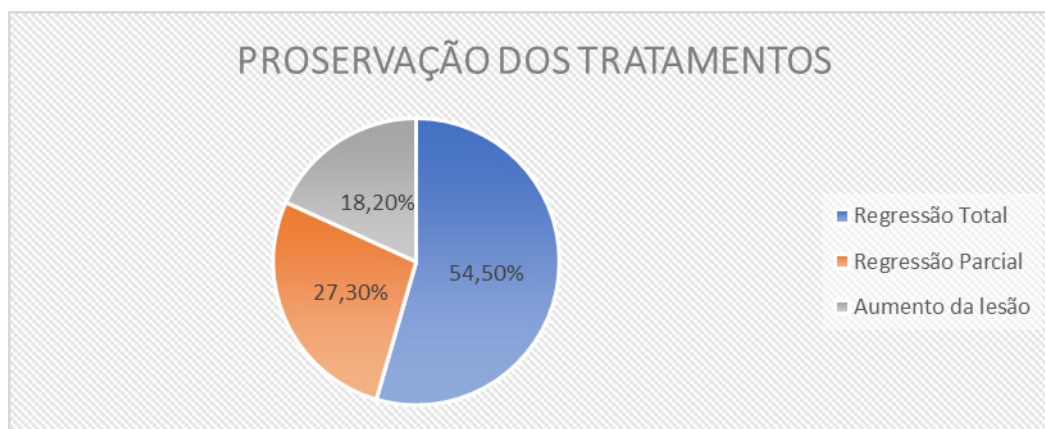
Nos casos considerados insucesso (n=2), ambos os pacientes relataram alterações na condição sistêmica (diabete e hipertensão; hipertireoidismo), mas nas duas situações clínicas o resultado foi atribuído a falhas durante a execução da terapia

endodôntica (figura 1). Em relação à decisão de tratamento, um dos casos foi indicado para exodontia e o outro encaminhado para retratamento endodôntico e reabilitação protética.

Dos casos em que foi constatada “regressão parcial da lesão com necessidade de reavaliação” (figura 2), todos os pacientes mencionaram alguma alteração de sua condição sistêmica, entre as quais diabetes, hipertensão, depressão, insuficiência renal e hipertireoidismo. Em relação à qualidade do selamento do acesso endodôntico, em 66,6% dos casos as restaurações estavam adequadas, enquanto 33,4% ainda estavam com as restaurações provisórias confeccionadas na finalização do tratamento endodôntico.

**Tabela I** - Relação dos casos clínicos, condição sistêmica, proervação e indicação e tratamento dos casos avaliados

Caso clínico	Doença sistêmica	Proervação			Indicação de tratamento
		Sintomatologia	Selamento	Lesão	
1	SIM	SIM	INADEQUADO	Aumento da lesão	Exodontia
2	SIM	NÃO	ADEQUADO	Regressão total da lesão	Alta
3	SIM	NÃO	INADEQUADO	Regressão total da lesão	Restauração definitiva
4	SIM	NÃO	INADEQUADO	Regressão total da lesão	Restauração definitiva
5	SIM	NÃO	ADEQUADO	Regressão total da lesão	Alta
6	NÃO	NÃO	INADEQUADO	Regressão total da lesão	Restauração definitiva
7	SIM	NÃO	ADEQUADO	Regressão parcial com necessidade de reavaliação	Proervação
8	SIM	NÃO	INADEQUADO	Regressão parcial com necessidade de reavaliação	Restauração definitiva Proervação
9	SIM	NÃO	ADEQUADO	Regressão parcial com necessidade de reavaliação	Proervação
10	NÃO	NÃO	INADEQUADO	Regressão total da lesão	Restauração definitiva
11	SIM	NÃO	INADEQUADO	Aumento da lesão	Retratamento Restauração definitiva

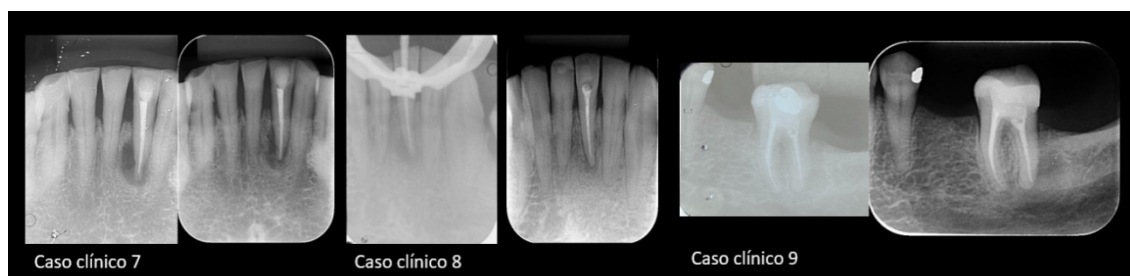


**Gráfico 1** - Distribuição dos casos clínicos quanto à regressão total, parcial ou ao aumento da lesão



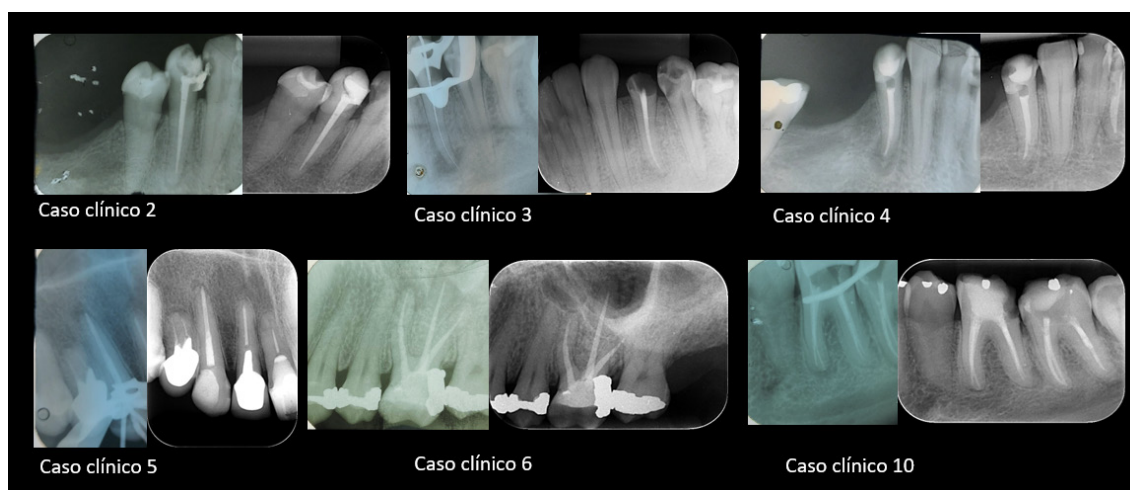


**Figura 1** - Casos clínicos 1 e 11, considerados com manutenção e aumento de lesão periapical



**Figura 2** - Casos clínicos 7 a 9, considerados com “regressão parcial da lesão com necessidade de reavaliação”

No tocante aos casos clínicos que foram avaliados como “regressão total da lesão periapical” (n=6), constatou-se que 83,3% dos pacientes declararam alguma alteração da condição sistêmica (hipertireodismo, distúrbio gastrointestinal, depressão e uso de medicamentos para depressão e reposição hormonal). Avaliando-se a qualidade dos selamentos dos acessos endodônticos, 16,3% dos casos (n=1) apresentaram destruição coronária e exposição do material obturador e 50% dos casos (n=3) ainda estavam com o material restaurador provisório utilizado ao fim do tratamento (figura 3).



**Figura 3** - Casos clínicos considerados com “regressão total da lesão periapical”

## Discussão

Quanto à metodologia do estudo, destaca-se a grande dificuldade no retorno dos pacientes para as consultas de proervação. Em uma amostra pré-selecionada de 597 pacientes, somente 11 fizeram o retorno para acompanhamento clínico. A pandemia da covid-19, a falta de atualização dos contatos no cadastro e a falta de interesse foram os principais motivos para a pequena adesão de participantes. De acordo com Busnelo *et al.* [4], os indivíduos não comparecem aos atendimentos por alguns fatores, como o desaparecimento de sintomas, o que leva ao sentimento da não necessidade de novas consultas, e desinteresse. Outra dificuldade encontrada foi a qualidade do processamento e armazenamento da documentação radiográfica, motivo pelo qual alguns casos estão documentados com radiografias transoperatórias do procedimento endodôntico em vez de radiografias periapicais iniciais e finais padronizadas. Ainda sobre a metodologia do estudo, optou-se pela proervação clínica e radiografias periapicais, por se tratar de um método confiável, de menor custo financeiro, em comparação à tomografia computadorizada, e por ser uma ferramenta fundamental utilizada no diagnóstico de patologias do foro endodôntico e comumente empregada na clínica diária para avaliação pré-operatória, pós-tratamento e proervação [16].

Com base na análise dos casos clínicos proservados, não foi possível afirmar uma correlação entre os fatores sistêmicos que exercem influência sobre os resultados dos tratamentos endodônticos, pois a amostra era muito reduzida. Além do mais, 81,8% dos pacientes relataram alteração nas condições sistêmicas. Dos casos de insucesso (18,2%), classificados como “aumento da lesão periapical”, resultados insatisfatórios foram constatados nos casos clínicos “1” e “11”, e ambos apresentaram problemas relacionados à terapia endodôntica. Esse tipo de resultado negativo já havia sido citado por alguns trabalhos [5, 19], os quais descreveram que os motivos para insucesso poderiam estar relacionados à presença de perfurações na raiz do dente, fratura de instrumentos e falta de qualidade na obturação, além da presença de biofilme dental no ápice do dente.

Em alguns casos em que foi possível observar regressão total da lesão houve presença de restaurações inadequadas (casos 3, 4 e 6); um deles com exposição do material obturador. A taxa de sucesso do tratamento endodôntico está associada à qualidade tanto do tratamento endodôntico quanto da restauração coronal [23], além disso, a qualidade técnica da restauração coronal é

significativamente mais importante que a própria qualidade técnica do tratamento endodôntico [27]. Ainda sobre os casos de regressão total, destaca-se que em 83,3% os pacientes alegaram alterações sistêmicas e/ou uso de medicamentos contínuos para tratamento de depressão, hipertireoidismo e menopausa, que não interferiram no processo de reparação periapical. Desequilíbrios na produção dos hormônios tireoidianos dificultam a cicatrização e a reparação no tecido ósseo [3], o que não foi observado no presente estudo.

Já nos casos em que houve regressão parcial da lesão (casos 7, 8 e 9) foi possível observar o relato dos pacientes sobre alterações sistêmicas, entre as quais: diabetes tipo I, associado a hipertensão arterial e osteoporose; problemas cardiovasculares; alteração hormonal, menopausa. O paciente do caso 7 diz possuir problemas com cicatrização por causa do diabetes tipo I e também hipertensão arterial e osteoporose, fatores sistêmicos que podem ter influência na regeneração óssea periapical e/ou sobre a atividade bactericida dos neutrófilos [24]. O paciente do caso 8 alegou possuir problemas cardiovasculares; o paciente do caso 9 estava na menopausa. Ambos os casos vão ao encontro dos achados de Cintra *et al.* [6], que descreveram uma interação complexa, possivelmente bilateral, que existe entre lesões periapicais e diversas doenças sistêmicas como diabetes, doença cardiovascular, deficiência de estrógeno/osteoporose. Nesse contexto, é válido ressaltar ainda que, no caso 9, a deficiência de estrógeno pode estar diretamente atrelada a não regressão total de lesões periapicais [6].

Dadas as limitações do estudo – tamanho da amostra; qualidade das radiografias, armazenamento e arquivamento; dificuldade de entendimento dos prontuários dos pacientes; variabilidade das técnicas e protocolos utilizados por diferentes profissionais; subjetividade das análises –, destaca-se a necessidade de mais pesquisas clínicas, especialmente com uma amostra maior e com uma padronização adequada dos procedimentos, desde uma anamnese completa, solicitação de exames complementares até padronização da técnica radiográfica e realização dos tratamentos por operadores treinados para o desenvolvimento do estudo.

## Conclusão

Diante do exposto, foi possível concluir que nos casos em que ocorreu manutenção ou aumento da lesão periapical a técnica operatória foi preponderante no resultado sobre a condição

sistêmica do paciente. Alterações na condição sistêmica dos pacientes foram observadas em casos de “regressão total da lesão”, bem como em alguns casos de “regressão parcial das lesões periapicais”, podendo estar relacionadas à dificuldade de reparação periapical.

## Referências

- Alves FR, Andrade-Junior CV, Marceliano-Alves MF, Perez AR, Rocas IN, Versiani MA et al. Adjunctive steps for disinfection of the mandibular molar root canal system: a correlative bacteriologic, micro-computed tomography, and cryopulverization Approach. *J Endod.* 2016;42(11):1667-72.
- Aminoshariae A, Kulild JC, Mickel A, Fouad AF. Association between systemic diseases and endodontic outcome: a systematic review. *J Endod.* 2017 Apr;43(4):514-9.
- Attard NJ, George AZ. A study of dental implants in medically treated hypothyroid patients. *Clin Implant Dent Relat Res.* 2002;4(4):220-31.
- Busnello FM, Bodanese LC, Pellanda LC, Santos, ZEA. Intervenção nutricional e o impacto na adesão ao tratamento em pacientes com síndrome metabólica. *Arq Bras Cardiol.* 2011;97(3):217-24.
- Chugal NM, Clive JM, Spångberg LS. A prognostic model for assessment of the outcome of endodontic treatment: effect of biologic and diagnostic variables. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2001;91(3):342-52.
- Cintra LTA, Estrela C, Azuma MM, Queiroz IOA, Kawai T, Gomes-Filho JE. Endodontic medicine: interrelationships among apical periodontitis, systemic disorders, and tissue responses of dental materials. *Braz Oral Res.* 2018;32(1):e68.
- Cohen S, Hargreaves KM. *Caminhos da polpa.* 10 ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2007.
- De Deus G, Belladonna FG, Silva EJ, Marins JR, Souza EM, Perez R et al. Micro-CT evaluation of non-instrumented canal areas with different enlargements performed by NiTi systems. *Braz Dent J.* 2015;26(6):624-29.
- Graves DT, Oates T, Garlet GP. Review of osteoimmunology and the host response in endodontic and periodontal lesions. *J Oral Microbiol* 2011;17:3.
- He J, White RK, White CA, Schweitzer JL, Woodmansey KF. Clinical and patient-centered outcomes of nonsurgical root canal retreatment in first molars using contemporary techniques. *J Endod.* 2017;43(2):231-37.
- Hernádi K, Gyöngyösi E, Mészáros B, Szakács L, Szalmás A, Csoma E et al. Elevated tumor necrosis factor-alpha expression in periapical lesions infected by Epstein-Barr Virus. *J Endod.* 2013;39(4):456-60.
- Kang SH, Kim BS, Kim Y. Cracked teeth: distribution, characteristics, and survival after root canal treatment. *J Endod.* 2016;42(4):557-62.
- Kawashima N, Stashenko P. Expression of bone-resorptive and regulatory cytokines in murine periapical inflammation. *Arch Oral Biol.* 1999;44(1):55-66.
- Khalighinejad N, Aminoshariae MR, Aminoshariae A, Kulild JC, Mickel A, Fouad AF. Association between systemic diseases and apical periodontitis. *J Endod.* 2016;42(10):1427-34.
- Lee YL, Liu J, Clarkson BH, Lin CP, Godovikova V, Ritchie Hh. Dentin-pulp complex responses to carious lesions. *Caries Res.* 2006;40(3):256-64.
- Lennon S, Patel S, Foschi F, Wilson R, Davies J, Mannocci F. Diagnostic accuracy of limited-volume cone-beam computed tomography in the detection of periapical bone loss: 360° scans versus 180° scans. *Int Endod J.* 2011;44(12):1118-27.
- Leoni GB, Versiani MA, Silva-Sousa YT, Bruniera JF, Pecora JD, Sousa-Neto MD. Ex vivo evaluation of four final irrigation protocols on the removal of hard-tissue debris from the mesial root canal system of mandibular first molars. *Int Endod J.* 2017;50(4):398-406.
- Liapatas S, Nakou M, Rontogianni D. Inflammatory infiltrate of chronic periradicular lesions: an immunohistochemical study. *Int Endod J.* 2003;36(7):464-71.
- Lin LM, Rosenberg PA, Lin J. Do procedural errors cause endodontic treatment failure? *J Am Dent Assoc.* 2005;136(2):187-93.
- Lopes HP, Siqueira Jr JF. Instrumentos endodônticos. In: Lopes HP, Siqueira Jr JF. *Endodontia: biologia e técnica.* Rio de Janeiro: Medsi; 2004. p. 323-417.

21. Maeda H, Wada N, Nakamuta H, Akamine A. Human periapical granulation tissue contains osteogenic cells. *Cell Tissue Res.* 2004;315(2):203-8.
22. Nair PN. Pathogenesis of apical periodontitis and the causes of endodontic failures. *Crit Rev Oral Biol Med.* 2004;15(6):348-81.
23. Pedro FM, Marques A, Pereira TM, Bandeca MC, Lima S, Kuga MC et al. Status of endodontic treatment and the correlations to the quality of root canal filling and coronal restoration. *J Contemp Dent Pract.* 2016;17(10):830-6.
24. Sasaki H, Hirai K, Martins CM, Furusho H, Battaglino R, Hashimoto K. Interrelation ship between periapical lesion and systemic metabolic disorders. *Curr Pharm Des.* 2016;22(15):2204-15.
25. Sjögren U, Figdor D, Persson S, Sundqvist G. Influence of infection at the time of root filling on the outcome of endodontic treatment of teeth with apical periodontitis. *Int Endod J.* 1997;30(5):297-306.
26. Stashenko P, Yu SM. T helper and T suppressor cell reversal during the development of induced rat periapical lesions. *J Dent Res.* 1989;68(5):830-4.
27. Ray HA, Trope M. Periapical status of endodontically treated teeth in relation to the technical quality of the rootfilling and the coronal restoration. *Int Endod J.* 1995;28:12-8.
28. Versiani MA, Leoni GB, Steier L, De-Deus G, Tassani S, Pecora JD et al. Micro-computed tomography study of oval-shaped canals prepared with the self-adjusting file, Reciproc, WaveOne, and ProTaper universal systems. *J Endod.* 2013;39(8):1060-6.
29. Yamasaki M, Kumazawa M, Kohsaka T, Nakamura H. Effect of methotrexate-induced neutropenia on rat periapical lesion. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1994;77(6):655-61.
30. Yu SM, Stashenko P. Identification of inflammatory cells in developing rat periapical lesions. *J Endod.* 1987;13(11):535-40.