



FACSETE – Faculdade Sete Lagoas

JANAINA DA SILVA BEZERRA

**REMOÇÃO DE CISTO APICAL POR MEIO DE CIRURGIA  
PARAENDODÔNTICA: RELATO DE CASO**

Recif

e

2021



FACSETE – Faculdade Sete Lagoas

## **REMOÇÃO DE CISTO APICAL POR MEIO DE CIRURGIA PARAENDODÔNTICA: RELATO DE CASO**

Monografia apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Odontologia da Faculdade Sete Lagoas – FACSETE como requisito parcial para obtenção do título de especialista em Endodontia.

Orientador (a): Iracema Thayane Magalhães Moraes Veras

Recif  
e







**REMOÇÃO DE CISTO APICAL POR MEIO DE CIRURGIA PARA ENDODONTICA:  
RELATO DE CASO**

Janaina da Silva

Bezerra<sup>1</sup> Iracema Thayane Magalhães de  
Moraes Veras<sup>2</sup>

---

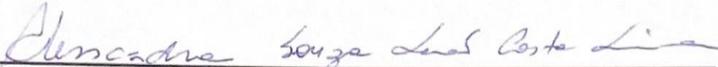
<sup>1</sup> Aluna do curso de Especialização em Endodontia pela FACSETE

<sup>2</sup> Especialista em endodontia Iracema Thayane Magalhães de Moraes Veras

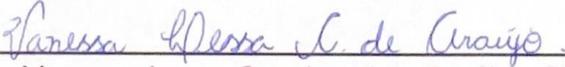
Monografia intitulada "REMOÇÃO DE CISTO APICAL POR MEIO DE  
CIRURGIA PARAENDODÔNTICA: RELATO DE CASO" de autoria da aluna  
Janaina da Silva Bezerra.

Aprovado em: 05/02/2021

**BANCA EXAMINADORA**

  
\_\_\_\_\_  
Profa. Msc. Alessandra Souza Leão Costa Lima - CPGO

  
\_\_\_\_\_  
Prof. Hudson Augusto Fonseca Carneiro - CPGO

  
\_\_\_\_\_  
Profa. Dra. Vanessa Lessa Cavalcanti de Araújo - CPGO

Recife, 05 de Fevereiro de 2021

Faculdade Sete Lagoas – FACSETE  
Rua Ítalo Pontelo 50 – 35.700-170\_ Sete Lagoas, MG  
Telefone (31) 3773-3268 [www.facsete.edu.br](http://www.facsete.edu.br)

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço primeiramente a Deus por permitir que meus sonhos e desejos se realizem e que continue se realizando com saúde.

A minha família e amigos que me ajudaram no silêncio para uma melhor dedicação, numa ação, em um conselho e muita paciência nesses dias, que foi de dedicação a este trabalho e os que colaboraram direta e indiretamente.

A serenidade da orientadora e especialista Iracema Thayane, que com sua paciência me ajudou bastante, e compreendendo totalmente minhas dificuldades me orientou com cautela e profissionalismo. A parte docente do curso, por trazer tantas informações atuais para seus alunos, muito obrigada.

Aos meus amigos da Especialização, sempre juntos e cúmplices durante esses 2 anos e 4 meses, o meu respeito por cada um com suas diferenças e suas dificuldades. Uma união incomum e que assim permaneça.

## RESUMO

O retratamento endodôntico geralmente é a primeira escolha quando há insucesso no tratamento endodôntico prévio e/ou persistência de lesão perirradicular, com o propósito de superar falhas do tratamento anterior. Mas nem todos os casos apresentam condições, de receber essa modalidade de tratamento, partindo assim, para a cirurgia paraendodôntica. Sendo assim, a cirurgia paraendodôntica, apicectomia, curetagem e a obturação retrógrada, foi a opção de escolha para este caso seccionando a raiz do dente 22 e removendo a lesão periapical, retirando todo o tecido infectado e levando-o a biópsia. Na cirurgia foram utilizados materiais biocompatíveis, não tóxicos, reabsorvíveis e que iniciasse a neoformação óssea. Na preservação, cinco meses de acompanhamento do caso, a paciente encontra-se assintomática. Conclui-se que a cirurgia paraendodôntica, associada á técnica de regeneração tecidual, foi eficiente para a resolutividade deste caso clínico.

Palavras-chaves: retratamento, cirurgia paraendodôntica, cisto radicular



Endodontic retreatment is usually the first choice when there is failure of previous endodontic treatment and/or persistence of periradicular lesion, for the purpose of overcoming previous treatment failures. But not all cases present conditions to receive this kind of treatment, thus departing to the paraendodontic surgery. Therefore, paraendodontic surgery, apicectomy, curettage and retrograde obturation was the option of choice for this case by sectioning the root of tooth 22 and removing the periapical lesion, removing all the infected tissue and taking it to biopsy. In the surgery, biocompatible, non-toxic, resorbable materials were used, which initiated bone neoformation. In the preservation, five months of monitoring the case, the patient is asymptomatic. It is concluded that the surgery for endodontic, associated with the technique of tissue regeneration, was efficient for the resolution of this clinical case.

Keywords: retreatment, paraendodontic surgery, root cyst

## ABSTRACT

## SUMÁRIO

INTRODUÇÃO.....	9
RELATO DE CASO .....	12
DISCUSSÃO .....	19
CONCLUSÃO.....	23
REFERÊNCIAS BIBLIORÁFICAS .....	24

## 1 INTRODUÇÃO

O tratamento endodôntico consiste na limpeza dos canais radiculares na polpa necrosada, quando a infecção está estabelecida em toda a polpa radicular até a porção mais apical do dente, a infecção estende-se para os tecidos perirradiculares e uma lesão pode se estabelecer, fazendo assim que o tratamento seja mais desgastante.

As lesões císticas são frequentemente encontradas na prática da odontologia e são caracterizadas por cavidade patológica, geralmente revestida por epitélio e líquido ou semilíquido e são classificadas como cisto de inflamação ou desenvolvimento. Radiograficamente apresenta-se como uma imagem radiolúcida, circunscrita com halo radiopaco. Porém só através de exame histopatológico o diagnóstico é conclusivo. O cisto que é mais encontrado na região oral é o cisto radicular, devido à manutenção de um processo inflamatório junto à necrose pulpar, que incentiva a proliferação de remanescentes epiteliais na região do ápice. (NASCIMENTO, 2020). Esses processos infecciosos podem ser eliminados, com ajuda de substâncias químicas e o uso de limas manuais e rotatórias, dentre outras estratégias adotadas no tratamento endodôntico, para a adequada desinfecção do sistema de canais radiculares. (LOPES E SIQUEIRA, 2015). O planejamento para tratamento de lesões císticas também pode considerar a enucleação com curetagem, por ter um bom prognóstico.

Sabe-se que no tratamento dos canais radiculares existem fatores que dificultam o sucesso, como: os complexos sistemas dos canais radiculares, e a presença de alguns tipos de bactérias resistentes envolvidas com o canal radicular. Conseqüentemente, de acordo com a literatura, após o tratamento há o risco de fracasso da terapia endodôntica, principalmente quando a obturação é realizada na presença de bactérias e estas são capazes de sobreviver e proliferar no canal obturado, podendo sustentar a lesão perirradicular. (MACHADO, 2018).

Sendo assim, quando se observa fracasso, como quando  
diante de

sinais de infecções extrarradiculares persistentes, como dor à palpação na região do dente e imagem radiolúcida no ápice na radiografia periapical, o retratamento endodôntico é uma opção para o reparo. Este procedimento, portanto, envolve a remoção de material obturador antigo, reinstrumentação, desinfecção dos canais e nova obturação (DEMORI, 2020). Com o retratamento existe a chance de preservação do dente, objetivo que deve ser buscado sempre que possível.

Apesar disto, alguns fatores podem dificultar sobremaneira o retratamento endodôntico o que pode, paralelamente, influenciar no prognóstico do caso, principalmente em casos de infecções persistentes. Por exemplo: Casos com anatomia muito complexa dos canais, e quando o tratamento endodôntico anterior ocasionou um desgaste muito excessivo das paredes do canal radicular, pois nesta situação há um risco aumentado de fratura do elemento dental, durante ou após o retratamento (ROCHA, 2016)

Diante de um fracasso endodôntico, a exodontia do elemento e a colocação de implante dentário podem ser consideradas. Apesar disso, o paciente deve ser esclarecido sobre as nuances do tratamento com implantes, como o tempo longo de cicatrização, o risco de não osteointegração dos implantes e os custos envolvidos com essa modalidade de tratamento. (COSTA, 2018).

Outra modalidade de tratamento que também pode estar relacionada ao fracasso do tratamento endodôntico é a cirurgia paraendodôntica. Esta objetiva remover o agente responsável pelas lesões apicais/radiculares persistentes, e está indicada quando há persistência de sintomatologia dolorosa pós o tratamento endodôntico, em casos de desvios ou perfurações, com obstrução que impede o retratamento e/ou quando há necessidade da realização de biopsia. (FEHLBERG, 2019). A cirurgia paraendodôntica junto com a curetagem periapical elimina o tecido granulomatoso infectado. Apresenta um bom resultado nos pós-operatórios, principalmente agora com tecnologias como insertos ultrassônicos e biomateriais como MTA e material de enxertia. (PAVELSKI, 2016).

O objetivo desse trabalho foi relatar a remoção de cisto apical por meio de cirurgia paraendodôntica.

## 2 RELATO DE CASO

Paciente J.S.B, sexo feminino, 28 anos de idade, compareceu no Centro de Pós - Graduação em Odontologia (CPGO-Recife), queixando-se de dor á palpação região imediatamente abaixo da asa do nariz. Ao exame físico intra-oral observou-se do lado esquerdo, durante a anamnese a paciente relatou que fez tratamento endodôntico a mais de 10 anos no dente 22.

Ao exame radiográfico periapical (figura 1), foi possível observar uma imagem radiolúcida extensa sugestiva de cisto apical, que abrangia para o dente 23, envolvendo o ápice dos dentes 22 e 23. Foi realizado o teste pulpar de sensibilidade ao frio nos dentes 21 e 23 os quais responderam positivamente e no dente 22, o qual respondeu negativamente. Ao se realizar os testes perirradiculares (palpação e percussão apical), todos os dentes acima citados responderam negativamente, exceto o dente 22 que respondeu positivamente á palpação apical. Foi solicitada Tomografia Computadorizada de Feixe Cônico (TCFC), de altíssima resolução (Prexion 3D), para uma visualização mais precisa da extensão da lesão, bem como para o melhor planejamento do caso. No exame TCFC observou-se imagem hipodensa no dente 22 e 23. Também foi possível visualizar perda óssea na face vestibular e na face palatina do dente 22, tratamento endodôntico com selamento adequado (figura 2 e 3). O diagnóstico sugestivo foi de cisto periapical e o tratamento proposto foi a cirurgia paraendodôntica.



Figura 1: radiografia periapical com imagem sugestiva de lesão periapical nos dentes 22 e 23.



Figura 2: comprometimento ósseo da face vestibular



Figura 3: comprometimento da face palatina

No pré-operatório, foram solicitados exames laboratorial (hemograma completo, coagulograma e glicemia de jejum) e prescrito antibioticoterapia profilática. Posteriormente há assepsia intra oral com clorexidina a 0,2% e extra oral com iodo polivinilpirrolidona (PVPI), o procedimento foi iniciado com anestesia mepivacaína a 2% com epinefrina 1:100.000, bloqueando o nervo infraorbital esquerdo e nervo nasopalatino.

Uma incisão do tipo trapezoidal de Neumann (gengiva inserida, livre e papila com 1 relaxante na distal do dente 23) foi realizada com a lâmina 15c, dadistal do dente 23 até a mesial do dente 21. O descolador de Molt 9 foi usado para o afastamento da gengiva com o osso, para ter acesso a lesão (figura 4), usou-se a broca esférica carbide 2. A amostra cirúrgica foi removida com o auxílio de uma cureta, armazenada em um recipiente plástico com 10% volume de formol e encaminhado para o laboratório da Universidade Estadual da Paraíba para estudo histopatológico. ( figuras 5 e 6). Após a remoção da lesão, foi realizado a

apicectomia com a broca Zecrya, retirou 2mm do ápice do dente

22 (figura 7), em seguida irrigação com soro fisiológico, curetagem conferindo restos ósseos ou alguns rastros da lesão e secagem com gaze estéril. Com a ajuda de uma ponta P1 ultrasonic (HELSE DENTAL TECHNOLOGY/SANTA ROSA DE VITERBO-SP) o ápice foi preparado para o preenchimento com o cimento reparador MTA Repair HP (ANGELUS/LONDRINA) colocado na cavidade, depois condensado com cureta (figuras 8 e 9). O defeito ósseo foi preenchido com enxerto ósseo bovino Lumina-Bone 0,5 gr (CRITÉRIA/ SÃO CARLOS-SP) e foi usada uma membrana biológica bovina Lumina Coat (CRITÉRIA/ SÃO CARLOS –SP) como barreira (figuras 10 e 11). O retalho foi reposicionado e optou-se pela sutura simples, com fio de nylon 4.0 (SHALON/SÃO LUIS DE MONTES BELO-GO) (figura 12). Para o pós operatório utilizou-se terapia antibiótica com amoxicilina com clavulanato de potássio 875mg por 7 (sete) dias de 12/12 horas e dexametasona 4mg/dia por 5 (cinco) dias e dipirona sódica nas primeiras 24h, após 15 dias a sutura foi removida. O exame histopatológico confirmou o diagnóstico de cisto apical de acordo com as seguintes características histológicas: lesão cística odontogênica revestida por epitélio pavimentoso estratificado não ceratinizado, de poucas camadas. O acompanhamento do tratamento foi realizado com radiografia periapical 5 meses depois da cirurgia.



Figura 4: afastamento da gengiva para o acesso á lesão



Figura 5: enucleação



Figura 6: lesão imersa ao formol 10%



Figura 7:apicectomia



Figura 8: pó e líquido do material MTA para manipulação



Figura 9: introdução do cimento obturador



Figura 10: enxerto ósseo para o preenchimento do local



Figura 11: colocação da membrana



Figura 12: suturas simples



Figura 13: após 5 meses, a neoformação óssea.

## 4 DISCUSSÃO

O retratamento endodôntico consiste na desobturação do material antigo e na reinstrumentação, a qual objetiva muitas vezes, promover um alargamento maior das paredes do canal que o tratamento anterior proporcionou, para remover dentina infectada. Além disso, pode-se fazer necessária a utilização de medicação intracanal, com propriedades que tenham poder de sanificação e reobturação do canal radicular. Portanto, a reintervenção endodôntica tem a finalidade de melhorar a qualidade do tratamento prévio, buscando uma adequada desinfecção e eliminação dos microrganismos persistentes com o propósito de superar o tratamento endodôntico anterior. (DEMORI, 2020). (CAMPOS 2017).

O retratamento endodôntico, porém, tem suas limitações. E mesmo sendo um procedimento seguro, com bom índice de sucesso, cada caso deve ser avaliado criteriosamente de acordo com as suas particularidades, levando em consideração os riscos e benefícios associados ao procedimento nas especificidades que cada caso clínico apresenta. Em um plano de tratamento elaborado, cujo fim principal do processo de tomada de decisão deve ser não apenas a eliminação da infecção por si só, mas também deve considerar a previsibilidade quanto à manutenção do dente na boca. Cabe ressaltar, aqui, que nos casos de infecções persistentes, quando o tratamento endodôntico prévio ocasionou um desgaste excessivo das paredes do canal radicular, um plano de tratamento pautado em uma nova abordagem intracanal poderia fragilizar ainda mais a estrutura dental, reduzindo assim, esta citada previsibilidade, aumentando o risco de perda precoce do dente por fratura. (ROCHA, 2016).

Diante de uma imagem radiográfica sugestiva de lesão periapical, o especialista não tem o conhecimento do estado histológico da lesão. Alguns autores relatam que só o retratamento endodôntico é suficiente para a regressão da lesão, porém dependendo do tipo de lesão, pode acontecer a falha no tratamento realizado, estes autores

afirmam também que em dadas situações depois do retratamento o dente pode apresentar imagem radiolúcida e sintomatologia novamente. (PAVELSKI, 2016). Apesar de haver a discussão

supracitada na literatura e de no presente caso clínico, as imagens tomográficas serem sugestivas de cisto periapical, o tratamento proposto foi cirurgia paraendodôntica do dente 22 e não o retratamento endodôntico. Mas vale ressaltar que o principal fator para a tomada de decisão clínica não foi a imagem sugestiva de cisto periapical em si, mas a visualização tridimensional do remanescente dentinário. A TCFC, mostrou que as paredes dentinárias do canal radicular, finas e adelgadas principalmente nas faces distal e mesial do dente, poderiam representar um risco maior do que o benefício, se o retratamento endodôntico fosse realizado, pois implicaria em um desgaste ainda maior da estrutura dental. Com isso, observa-se que em algumas situações o retratamento endodôntico não necessariamente precisa ser realizado antes da cirurgia paraendodôntica.

A cirurgia paraendodôntica está indicada em várias ocasiões como lesões apicais, fraturas, presença de delta apical, instrumentos fraturados, reabsorções, dilacerações e perfurações. (MORETI, 2019). Sendo assim, a cirurgia paraendodôntica, em conjunto com a apicectomia e curetagem da lesão, foi a opção de escolha para este caso fazendo a secção da raiz do dente 22 tratando a lesão periapical.

As lesões apicais são compostas pelas respostas à infecção proveniente do sistema dos canais radiculares e são frequentemente encontradas nos maxilares. Se não houver uma resposta inflamatória no periápice, que é o limitador da invasão bacteriana no local, sua disseminação não será impedida, ocasionando a destruição do osso alveolar e outras regiões, resultando, assim, na formação de lesão periapical. (COUTO, 2019).

Lesões extrarradiculares consistem de duas formas: a aguda, apresentando inflamação purulenta nos tecidos perirradiculares devido à saída de bactérias virulentas pelo forame apical, e a crônica, que consiste no estabelecimento de microrganismos nos tecidos perirradiculares, aderidos à superfície radicular externa e formando biofilmes ou formando colônias coesas no interior do corpo da lesão inflamatória caracterizada por ausência de sintomatologia. Assim sendo,

este último, a representação do relato do caso retratado. A virulência, a quantidade de bactérias envolvidas e a resistência do

hospedeiro são fatores decisivos para o desenvolvimento e infecção extrarradicular (LOPES E SIQUEIRA, 2015). O diagnóstico e a identificação das lesões periapicais acontece apenas através do exame histopatológico (TSESIS, 2020). Que, neste caso, deu positivo para cisto radicular.

O seccionamento das raízes é o procedimento que tem a finalidade de remover todo o tecido infectado com maior margem de sucesso para o reparo junto com a curetagem alveolar e a obturação retrograda. O preenchimento completo da região deve ser utilizado com materiais que obtenham altos índices de biocompatibilidades, não tóxicos e não reabsorvíveis (MORETI, 2019).

O MTA REPAIR HP (Angêlus/LONDRINA - BH) o material usado para a obturação retrograda para este caso, tem as propriedades biocompatíveis com os tecidos periapicais, bom selamento apical e induz o reparo por deposição de tecido mineralizado. Além disso, a sua ação é a reação do óxido de cálcio com a água, formando o hidróxido de cálcio e íon de hidroxila, sendo um material hidrofílico, a umidade presente na cirurgia paraendodôntica não é capaz de afetar as propriedades físico-químicas, por ter estas características, começa a formação de tecido duro, incentivando a reparação da área afetada. (MENDONÇA, 2021). (MIRANDA, 2018).

Uma vez que foi possível visualizar a real extensão da lesão por meio da tomografia computadorizada de feixe cônico de altíssima resolução (Prexion3D), a qual rompia a cortical palatina e vestibular objetivando favorecer a reparação tecidual adequada, foi utilizado enxerto ósseo LUMINA - BONE (CRITÉRIA/ SÃO CARLOS - SP), que tem a característica na atuação de estimular a neoformação de tecido ósseo, capacidade hidrofílica, correção de volume das paredes vestibulares, com finalidade estética e a membrana LUMINA - COAT (CRITÉRIA/SÃO CARLOS - SP), que tem função de recobrimento de volume de defeito ósseo e complementação de enxerto minerais, evitando a penetração de tecidos moles no local até a adequada regeneração óssea, favorecendo a formação de vasos sanguíneos e que estimula a

formação de colágeno tipo um, para a regeneração dos tecidos ósseos.  
(MIRANDA, 2018).

O laudo histopatológico encontrou fragmento de lesão cística odontogênica revestida por epitélio pavimentoso estratificado não ceratinizado, de poucas camadas. Mostrou também revestimento epitelial, exibindo interface predominantemente plana com o tecido conjuntivo. A cápsula circunvizinha, de densidade variável, é constituída por fibras colágenas intervaladas por fibroblastos e vasos sanguíneos de calibres diversos, alguns dos quais obstruía. Além disso, evidenciou escasso infiltrado inflamatório predominantemente mononuclear. Espaços negativos de cristais de colesterol, ocasionando, células gigantes multinucleadas, trabéculas ósseas e extravasamento hemorrágico completando o quadro microscópico analisado, diagnosticando assim cisto radicular.

## **5 CONCLUSÃO**

Após cinco meses, foi possível observar radiograficamente à regressão da lesão periapical, a neoformação óssea e clinicamente ausência de sintomatologia, mostrando, assim, o sucesso da cirurgia paraendodôntica, sendo capaz de favorecer o reparo necessário dos tecidos periapicais.

## REFERÊNCIAS BIBLIORÁFICAS

BAIA, Danielle Alves Pinto, et al. **Endodontic Surgery Associated with Guided Tissue Regeneration Technique: Case Report**, J Health Sci 2019;21(4):336-41;

CAMPOS, Fernanda Lamounier, et al. **Causas de insucessos no tratamento endodôntico – análise dos casos de retratamento atendidos no projeto de extensão da Faculdade de Odontologia da UFMG - Arq Odontol**, Belo Horizonte, 53: e20, 2017;

COSTA, Thais Miranda; **Pré-requisitos iniciais em um planejamento de reabilitação oral com implantes**, Belo Horizonte – 2018;

COUTO, Aline Maria, **Periapicopatias inflamatórias de origem endodôntica: Estudo Multicêntrico na população Brasileira**; Belo Horizonte – 2019;

DEMORI Julia, Marília Paulus, Mariá Cortina Bellan e Rúbia da Rocha Vieira **Análise comparativa da eficácia da remoção de material obturador dos canais radiculares realizada por dois métodos: Estudo de *in vitro* – 2020**;

FEHLBERG, Bruna Kelly e Graziella Bittencourt. **Parentodontic surgery — apicoectomy and simultaneous obturation of root canals with mineral trioxide aggregate (MTA): case report – 2019**;

LOPES Hélio Pereira e José Freitas Siqueira Jr, **Endodontia, biologia e técnica – 4ª edição**, 2015;

MACHADO Felipe Paiva, **INFECÇÕES ENDODÔNTICAS PRIMÁRIA X SECUNDÁRIA: perfil microbiano, níveis de endotoxinas e ácido lipoteicóico, sinais e sintomas. – 2018**;

MENDONÇA, Nara Jane et al. **Cimentos biocerâmicos: novo paradigma na terapia endodôntica Bioceramic cements: new paradigm in endodontic therapy Cimentos biocerâmicos: un nuevo paradigma en la terapia endodóntica**. ROC. Vol 5 – 2021;

MIRANDA, Patrícia Bolzani, et al. **Cirurgia paraendodôntica associada a enxerto ósseo com biomaterial: relato de caso**, PERSPECTIVA, Erechim. v. 42, n.157, p. 123-130, março/2018;

MORETI Lucieni Cristina Trovati, et al. **Cirurgia parentodontica como opção para casos especiais: relato de caso – 2019**;

NASCIMENTO Ramon dos Santos, Nívea Vilela Alves, Bráulio Carneiro Júnior, Christiano Sampaio Queiroz e André Sampaio Souza. **ABORDAGEM CIRÚRGICA DE CISTO PERIAPICAL INFECTADO EM REGIÃO MAXILAR: RELATO DE CASO** — Dezembro 2020;

PAVELSKI Maicon Douglas, Danielle Portinho, Artur Casagrande-Neto, Geraldo Luiz Griza e Rodrigo Gonçalves Ribeiro. **Paraendodontic surgery: case report** – 2016;

ROCHA, Marcelo Pereira, et al, **Retratamento endodôntico não cirúrgico: RELATO DE CASO**; Rev. Odontol. Univ. Cid. São Paulo 2016; 28(3): 270-6, set-dez;

SOUSA, Carlos Wallyson, et, al. **Tratamento proposto para paciente portador de fistula cutânea resultante de cisto radicular**: relato de caso - Rev. Odontol. Univ. Cid. São Paulo 2019 jan-mar Rev. Odontol. Univ. Cid. São Paulo 2019 jan-mar;

TSESIS, Igor, Krepel, G., Koren, T. et al. **Accuracy for diagnosis of periapical cystic lesions**. Sci Rep 10, 14155 (2020). <https://doi.org/10.1038/s41598-020-71029-3>;