

Sobrevida a longo prazo de restaurações anteriores em resina composta: revisão de literatura

Long-term survival of anterior composite resin restorations: literature review

Supervivencia a largo plazo de las restauraciones anteriores de resina compuesta: revisión de la literatura

Recebido: 11/11/2022 | Revisado: 20/11/2022 | Aceitado: 22/11/2022 | Publicado: 29/11/2022

Michael Maia de Souza

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4026-4425>
Centro Universitário Fametro, Brasil
E-mail: michaelmaia.odn@gmail.com

Robson Filho Pereira Barros

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7442-4445>
Centro Universitário Fametro, Brasil
E-mail: Robsonbarros2207@gmail.com

André Reinaldo Benevides Xavier Júnior

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4108-0364>
Centro Universitário Fametro, Brasil
E-mail: andrereinaldo19@gmail.com

Evenny Khayla Weyne Almeida de Queiroz

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9814-7024>
Centro Universitário Fametro, Brasil
E-mail: evennyalmeida66@gmail.com

João Victor Rodrigues da Cunha

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0680-6075>
Centro Universitário Fametro, Brasil
E-mail: odontovictor22@gmail.com

Glauciane Pâmela Florindo Arruda

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7187-8086>
Centro Universitário Fametro, Brasil
E-mail: aniearruda@hotmail.com

Gabriela de Figueiredo Meira

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7263-8711>
Universidades Federal de Santa Maria, Brasil
E-mail: gabriela.meira@fametro.edu.br

Thiago Mendes de Lima

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6524-3271>
Centro Universitário Metropolitano Fametro, Brasil
E-mail: thiago.lima@fametro.edu.br

Resumo

Introdução: Embora sucedidas alterações na composição das resinas compostas visando a diminuição das falhas nas restaurações, existe atualmente, uma falta de consenso na literatura sobre sua longevidade e sobrevivência a longo prazo desse material em dentes anteriores. **Objetivo:** investigar a longevidade clínica de restaurações anteriores de resina composta. **Metodologia:** Seguindo as Diretrizes da Declaração PRISMA, realizou-se uma revisão integrativa de literatura por pares. Os artigos foram indexados na base de dados da Pubmed, a partir da busca com os descritores “resina” e “desempenho clínico”. **Resultados:** Incluiu-se no estudo 17 artigos originais, predominantemente no idioma inglês. O desenho de estudo mais prevalente nos artigos analisados foi o prospectivo e totalizaram-se nesse estudo 80470 restaurações. **Conclusão:** As restaurações diretas em resina composta apresentam uma boa longevidade em até 11 anos, entretanto, a técnica não está imune ao acometimento de fraturas locais, necessitando, portanto, de cuidados como a utilização de placas protetoras e cimentação de pinos de fibra de vidro.

Palavras-chave: Dentística operatória; Falha de restauração dentária; Resinas compostas.

Abstract

Introduction: Although there have been changes in the composition of composite resins aimed at reducing failures in restorations, there is currently a lack of consensus in the literature about its longevity and long-term survival of this material in anterior teeth. **Objective:** to investigate the clinical longevity of anterior composite resin restorations. **Methodology:** Following the PRISMA Statement Guidelines, an integrative peer review of the literature was carried

out. The articles were indexed in the Pubmed database, based on the search with the descriptors “resin” and “clinical performance”. *Results*: 17 original articles were included in the study, predominantly in English. The most prevalent study design in the analyzed articles was the prospective one, totaling 80,470 restorations in this study. *Conclusion*: Direct composite resin restorations have a good longevity of up to 11 years, however, the technique is not immune to local fractures, therefore requiring care such as the use of protective plates and cementation of fiberglass posts.

Keywords: Operative dentistry; Dental restoration failure; Composite resins.

Resumen

Introducción: Si bien ha habido cambios en la composición de las resinas compuestas con el objetivo de reducir las fallas en las restauraciones, actualmente existe una falta de consenso en la literatura sobre la longevidad y supervivencia a largo plazo de este material en los dientes anteriores. *Objetivo*: investigar la longevidad clínica de las restauraciones anteriores de resina compuesta. *Metodología*: Siguiendo las Directrices de la Declaración PRISMA, se llevó a cabo una revisión integradora de la literatura por pares. Los artículos fueron indexados en la base de datos Pubmed, a partir de la búsqueda con los descriptores “resin” y “clinical performance”. *Resultados*: se incluyeron en el estudio 17 artículos originales, predominantemente en inglés. El diseño de estudio más prevalente en los artículos analizados fue el prospectivo, totalizando 80.470 restauraciones en este estudio. *Conclusión*: Las restauraciones directas de resina compuesta tienen una buena longevidad de hasta 11 años, sin embargo, la técnica no es inmune a las fracturas locales, por lo que requiere cuidados como el uso de placas protectoras y cementación de postes de fibra de vidrio.

Palabras clave: Odontología operativa; Fracaso de la restauración dental; Resinas compuestas.

1. Introdução

Dentro da área da odontologia, o campo dos materiais odontológicos foi que mais sofreu evolução nessa última década, com mudanças que vão desde o surgimento de novas tecnologias, a reformulações de antigos métodos de restaurações. Como exemplo disso, temos o desenvolvimento de materiais de impressão altamente precisos e para o tratamento de espaços edêntulos, uso do titânio em implantes dentários. Outro material que vem sofrendo constantes melhorias são os sistemas de resina compostas (Bayne, et al., 2019).

As modificações mais importantes que os sistemas de resina compostas sofreram nos últimos anos estavam envolvidas na porção inorgânica, que teve seu tamanho de partículas reduzidas ao passo que foi aumentado sua concentração de composição para assim, torná-las mais eficazes no polimento e resistentes ao desgaste (Ferracane, 2011). Para mais, os fabricantes apostaram nessa última década em alterações na matriz polimérica do material, visando a redução da contração de polimerização e assim, diminuir o índice da tensão a polimerização (Han et al, 2012; Ferracane, 2011; Fernandes, et al., 2014).

Mais recentemente foi criado as resinas bulk-fill para restaurações dentárias diretas. Esse material possui menor contração associado a uma maior reatividade à polimerização quando comparada a outros compósitos convencionais. Isso acontece devido a sua maior translucidez, o que melhora a penetração da luz gerando uma profundidade de polimerização. A partir disso, conseguiu-se a colocação de incrementos de 4 a 5 mm de espessura durante a realização dos trabalhos restauradores, o que encurtou o procedimento clínico e facilitou o manuseio do material (Arbildo-Vega, et al., 2020).

Embora sucedidas inúmeras alterações em sua composição, entre as causas mais comuns das falhas nas restaurações em resina composta relatadas pelos cirurgiões dentistas no cotidiano da clínica odontológica estão a incompatibilidade da cor, fratura da restauração e pigmentação marginal. As causas dessas falhas estão diretamente ligadas as propriedades dos materiais utilizados associado a sensibilidade da técnica empregada (Verasi, et al., 2015).

Para além da sua popularidade, as resinas compostas são ditas na literatura como material de primeira escolha para reabilitar dentes posteriores devido suas propriedades estéticas e redução da necessidade de remoção de grandes quantidades de tecido (Ferracane, 2011). De encontro a isso, observa-se uma grande demanda por procedimentos restauradores nas clínicas odontológicas focada na substituição de restaurações em resina composta (Major, et al., 2002; Noaman & Fattah, 2021).

Somado a isso, existe atualmente na literatura uma variada gama de ensaios clínicos e revisões de literatura sobre o desempenho da resina composta em dentes posteriores, indicando, em sua maioria, que esses materiais apresentam baixa falha

anual e sobrevivência de longa duração (Da Rosa Rodolpho, et al., 2011; Van de Sande, et al., 2013; OPDAM, et al., 2014). Dentre as falhas relatadas em dentes posteriores temos as cáries secundárias e fraturas coronárias (OPDAM, et al., 2014). Compensatoriamente, embora a popularização das facetas em resina, há uma carência de estudos clínicos sobre o desempenho de restaurações anteriores a longo prazo (Demarco, et al., 2015).

Em vista dos fatos supracitados, o objetivo desse estudo foi investigar a longevidade clínica de restaurações anteriores de resina composta por meio de uma revisão integrativa de literatura, em um banco de dados internacional no período de 2018 a 2022.

2. Metodologia

Seguindo as Diretrizes da Declaração PRISMA, realizou-se uma revisão integrativa de literatura por pares. A revisão integrativa determina o conhecimento atual sobre uma temática específica, já que é conduzida de modo a identificar, analisar e sintetizar resultados de estudos independentes sobre o mesmo assunto (Silveira *et al.*, 2008). Os artigos foram indexados na base de dados da PubMed, onde a partir da busca com os descritores “resina” e “desempenho clínico”, obteve-se 1752 artigos.

Foram incluídos na pesquisa os artigos originais, que responderam aos objetivos do estudo, relato de casos de restaurações em cavidades Classe III e IV, facetas diretas e acúmulos de cobertura total, reabilitações anteroposterior por desgaste patológico, ensaios clínicos longitudinais prospectivos ou retrospectivos que avaliaram a sobrevida clínica de restaurações diretas em dentes permanentes colocados um compósito fotopolimerizável de resina composta, que tenham sido publicados entre o período de 2018 a agosto de 2022.

Os critérios de exclusão foram definidos a partir de dissertações ou teses, trabalhos incompletos, estudos que não articularam em seu desenvolvimento o tema de restaurações em dentes anteriores com resina composta ao seu desempenho clínico e estudos *in vivo* em dentes decíduos.

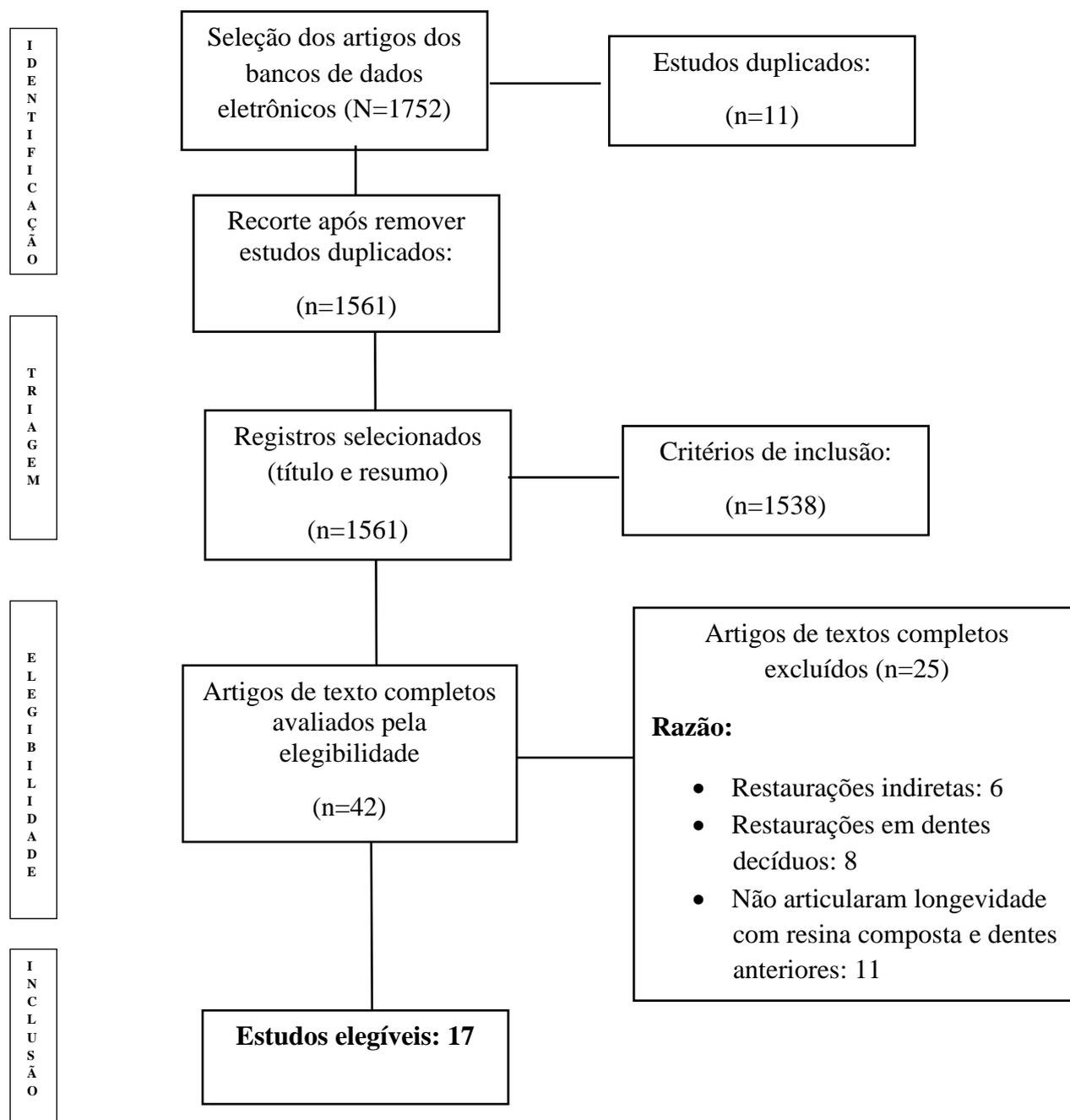
Não houve a necessidade de se submeter esse estudo a um comitê de ética em pesquisa, tendo em vista a pesquisa trabalhar com dados preestabelecidos de outros estudos e não com seres humanos.

Após a triagem de títulos e resumos, 42 artigos em texto completo foram selecionados para posterior avaliação. Após a análise do texto completo, 17 artigos foram incluídos na revisão integrativa de literatura, como demonstra o Esquema 1.

Após isso, realizou-se a análise dos estudos por meio da releitura exaustiva dos materiais e fichamento das partes mais pertinentes. Subsequentemente, aconteceu a metanálise dos estudos através da comparação dos dados do fichamento inicial.

Finalmente, os dados foram analisados e organizados em quadros, gráficos e tabelas por meio dos programas Microsoft Excel (versão 2022), World (versão 2022), e a análise por artigo incluído na pesquisa foi apresentado em forma de quadro organizado em quatro categorias: Título, ano de publicação, desenho do estudo e país de origem (Tabela 1).

Tabela 1 – Fluxograma.



Fonte: Autoria própria.

3. Resultados e Discussão

Incluiu-se no estudo 17 artigos originais, predominantemente no idioma inglês. O país que mais teve artigos selecionados sobre a temática estudada foi da Turquia e o desenho de estudo mais prevalente nos artigos analisados foi o prospectivo como representa Tabela 1.

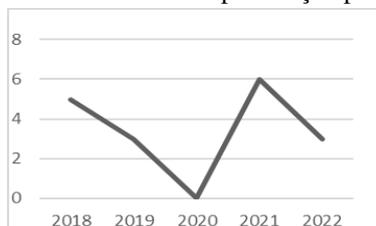
Em relação ao ano de publicação, o período de 2021 apresentou maior prevalência de estudos sobre a temática abordado quando comparada com os outros períodos e, a temática abordada nesse artigo não foi desenvolvida no ano de 2020, como demonstra Gráfico 1.

Tabela 1 - Caracterização dos artigos selecionados.

Pais de origem	quantidade	porcentagem
Brasil	1	6%
Holanda	3	18%
Suíça	3	18%
EUA	2	12%
Turquia	4	24%
Alemanha	1	6%
Índia	1	6%
Itália	2	12%
Desenhos dos estudos		
Relato de Caso	1	6%
Ensaio Clínico	2	18%
Estudo Retrospectivo	4	24%
Estudo Prospectivo	6	35%
Revisão de Literatura	2	6%
Estudo ex-vivo	1	6%
Estudo in vitro	1	6%

Fonte: Autores.

Gráfico 1 - Número de publicação por ano.



Fonte: Autores.

O resultado maior do estudo está descrito no Quadro 1, de cujo foi organizado em quatro categorias: Título, ano de publicação, desenho do estudo e país de origem.

Quadro 1 - Sinopse dos estudos selecionados.

TÍTULO	ANO	PAÍS	DESENHO
Desempenho clínico de restaurações diretas de resina composta em uma reabilitação bucal completa para pacientes com desgaste dentário severo: resultados de 5,5 anos.	2021	Holanda	Estudo prospectivo
Desempenho Clínico e Aspectos Epidemiológicos de Dentes Anteriores Fraturados Restaurados com Resina Composta: Um Estudo Clínico de Dois Anos.	2019	Turquia	Estudo prospectivo
Comparação de duas resinas compostas diferentes usadas para remodelação dentária e fechamento de diastemas em um acompanhamento de 4 anos.	2018	Turquia	Estudo prospectivo
Longevidade do fechamento direto de diastemas e restaurações de recontorno com resina composta em dentes anteriores superiores: uma avaliação clínica de 4 anos.	2021	Turquia	Estudo retrospectivo
Desempenho clínico de reabilitações totais com resina composta direta em pacientes com desgaste dentário severo: resultados de 3,5 anos.	2018	Holanda	Estudo prospectivo
Longevidade das restaurações diretas de resina composta em fraturas da coroa anterior maxilar: uma avaliação clínica de 4 anos.	2022	EUA	Estudo prospectivo
Reabilitação de mordida vertical de dentições severamente desgastadas com restaurações compostas diretas: desempenho clínico até 11 anos.	2021	Suíça	Estudo prospectivo
Avaliação retrospectiva de 5 anos de restaurações diretas de resina composta em pacientes tratados ortodonticamente.	2021	Itália	Estudo retrospectivo
Restauração direta de incisivos centrais superiores tratados endodonticamente: com ou sem pino?	2019	Alemanha	Estudo ex-vivo
Estudo clínico retrospectivo de reabilitações de boca inteira minimamente invasivas de pacientes com erosões e/ou abrasões seguindo a "técnica de 3 passos". Parte 1: taxas de sobrevivência de 6 anos e resultados técnicos das restaurações.	2022	Suíça	Ensaio clínico
Desempenho clínico de restaurações anteriores diretas de resina composta: uma revisão sistemática da literatura e avaliação crítica.	2019	Suíça	Revisão Sistemática
Ensaio controlado randomizado sobre o desempenho de restaurações diretas e indiretas de resina composta em pacientes com desgaste dentário severo.	2021	Holanda	Ensaio clínico
Reforma do sorriso com facetas de resina composta direta: um relatório de acompanhamento de dois anos.	2018	Turquia	Relato de caso
Sobrevivência, razões para falha e características clínicas de compósitos anteriores/posteriores: resultados de 8 anos.	2018	Brasil	Estudo retrospectivo
Sobrevida a longo prazo e razões de falha em restaurações anteriores diretas de resina composta: uma revisão sistemática.	2022	Índia	Revisão de Literatura
Diferentes técnicas de restauração direta podem afetar o gap interfacial e a resistência à fratura de dentes anteriores tratados endodonticamente?	2021	Itália	Estudo in vitro
Longevidade da restauração anterior entre residentes de instituições de enfermagem: um estudo retrospectivo de 30 anos.	2018	EUA	Estudo retrospectivo

Fonte: Autoria própria.

3.1 Discussão

Para Mehta et al., (2021) constatou após avaliar o desempenho de cinco anos e cinco meses de restaurações diretas de resina composta em pacientes com desgaste dentário patológico por meio de um estudo prospectivo na Holanda, que restaurações anteriores que requerem mais de duas sessões para sua finalização estão associadas a um risco aumentado de falha.

Em um estudo na Turquia que se buscava avaliar o desempenho da resina composta na coroa fraturada de dentes anteriores permanentes durante dois anos, foi concluído que apesar das limitações da resina composta, entre elas a contração de polimerização, a técnica obteve um bom desempenho clinicamente (Vural, et al., 2019).

Segundo Ergin et al., (2018), que comparou o desempenho clínico de dois sistemas de resina composta nano híbrida usados para fechamento de diastemas dentários anteriores durante quatro anos, as resinas Filtek-Z550 (3M/ESPE) e Charisma-

Diamond (Heraeus Kulzer), apresentam desempenho clínico, estético e biológicos aceitáveis para fechamento de diastemas anteriores, no período avaliado.

O pesquisador turco Korkut et al., (2021) verificou em seu ensaio clínico que há falta de evidências científicas sobre o desempenho de restaurações anteriores diretas de resina composta a longo prazo. Ressaltarão também, que as restaurações diretas que utilizam resina composta atendem às expectativas estéticas e funcionais em um período de 4 anos de avaliação no fechamento de diastema anterior.

Ao encontro disso, um estudo na Holanda com pacientes com desgaste dentário severo que foram submetidos a reabilitação completa com restaurações diretas de resina composta observaram que 94,8% das restaurações obtiveram sucesso clínico com uma taxa de sobrevivência de 99,3% no período de 3 anos e 5 meses (Loomans, et al., 2018).

Korkut et al., (2022), em um outro ensaio clínico que buscava avaliar o desempenho clínico de restaurações diretas de resina composta colocadas em pacientes com desgaste dentário severo em um período de preservação de 11 anos, concluiu que os compósitos de resina micro híbrida e nano híbrida, mostraram longevidade semelhante. Com isso, evidenciou-se que a estratificação monocromática pode ser preferida para restaurações Classe IV, desde que os critérios de indicação forem atendidos corretamente.

Um estudo clínico retrospectivo realizado na Itália que objetiva avaliar os resultados a longo prazo de restaurações de resina composta direta realizadas para corrigir discrepâncias volumétricas de dentes anteriores após o tratamento ortodôntico observou bons resultados de desempenho clínico em um período de cinco anos. Para mais, houve pouca prevalência de falhas (Comba, et al., 2021). Visando a maior longevidade do tratamento reabilitador, um estudo na Suíça recomendou para os casos de reabilitações extensas com resina composta o uso de protetores noturnos (Torosyan, et al., 2022).

O alemão Von Stein-Lausnitz, et al., (2021) concluiu em seu estudo que os incisivos centrais superiores tratados endodonticamente com cavidades classe III apresentam sucesso clínico quando restaurados diretamente com resina composta, ressaltando a mais que a colocação de pinos não apresenta efeitos adicionais, com exceção daqueles tratados endodonticamente.

Uma metanálise que objetivava iluminar sobre o comportamento clínico de restaurações anteriores diretas de resina composta observou que esse material atualmente apresenta uma heterogeneidade no desempenho que é influenciada pelo ambiente de tratamento e número de operadores (Dietschi, et al., 2019).

Um estudo *in vitro* na Itália revelou que o desenho da cavidade influencia significativamente no progresso do gap interfacial e resistência à fratura. Os pinos de fibra, por exemplo, reduzem a progressão do gap, melhorando a resistência à fratura: Observou-se por fim que uma abordagem minimamente invasiva, conservando as cristas marginais, deve ser aplicada sempre que possível, sendo a cimentação de um pino de fibra indicada em restaurações anteriores para reduzir melhorar a resistência à fratura, diminuir a progressão do gap, e assim, evitar falhas catastróficas (Comba, et al., 2021).

Em uma revisão de literatura indiana que contou com a avaliação de 75.637 restaurações anteriores, observou-se uma taxa de sobrevivência variando de 28,6% a 100%. Dessas, as restaurações de classe III tiveram menor incidência de falha. Sobre o insucesso no tratamento, a principal causa das falhas foram as fraturas e os fatores relacionados ao insucesso estavam ligados a mal execução da técnica adesiva e o tipo de resina composta utilizada (Shah, et al., 2021).

4. Conclusão

Participaram esse estudo 17 artigos que contabilizando 80470 restaurações que se distribuíram nos mais variados desenhos de pesquisa. Com isso, concluiu-se que as restaurações diretas em resina composta apresentam uma boa longevidade em até 11 anos, último ano de preservação avaliado por um dos estudos incluídos na pesquisa. Para mais, a técnica não está

imune ao acometimento de fraturas locais, necessitando, portanto, de cuidados como a utilização de placas protetoras e cimentação de pinos de fibra de vidro.

Referências

- Arbildo-Vega, H. I., et al. (2020). Clinical Effectiveness of Bulk-Fill and Conventional Resin Composite Restorations: Systematic Review and Meta-Analysis. *Polymers (Basel)*, (12)8, 1786.
- Bayne, S. C., et al. (2019). The Evolution of Dental Materials over the Past Century: Silver and Gold to Tooth Color and Beyond. *J Dent Res.*, 98(3), 257-265.
- Comba, A., et al. (2021). Could different direct restoration techniques affect interfacial gap and fracture resistance of endodontically treated anterior teeth? *Clin Oral Investing.*, 25(10), 5967-5975.
- Comba, A., et al. (2021). 5-year retrospective evaluation of direct composite restorations in orthodontically treated patients. *J Dent.*, 104, 103510.
- Da Rosa Rodolpho, P. A., et al. (2011). 22-Year clinical evaluation of the performance of two posterior composites with different filler characteristics. *Dent Mater*, 27, 955-63.
- Demarco, F. F., et al. (2015). Anterior composite restorations: A systematic review on long-term survival and reasons for failure. *Dent Mater.*, 31(10), 1214-24.
- Dietschi, D., et al. (2019). Clinical performance of direct anterior composite restorations: a systematic literature review and critical appraisal. *Int J Esthet Dent.*, 14(3), 252-270.
- Ergin, E., et al. (2018). Comparison of two different composite resins used for tooth reshaping and diastema closure in a 4-year follow-up. *Niger J Clin Pract.*, 1(9), 1098-1106.
- Ferracane, J. L. (2011). Resin Composite- state of art. *Academy of Dental Materials*, 27, 29-38.
- Fernandes, H, G. K., et al. (2014). Revista da Universidade Vale do Rio Verde, Três Corações, 12(2), 401-4011.
- Ferracane, J. L. (2011). Resin composite—state of the art. *Dent Mater* 27, 29-38.
- Han, J. M., et al. (2012). Effect of nanofiller on wear resistance and surface roughness of resin composites. *Chin J Dent Res*, 15, 41-47.
- Korkut, B., & Türkmen, C. (2021). Longevity of direct diastema closure and recontouring restorations with resin composites in maxillary anterior teeth: A 4-year clinical evaluation. *J Esthet Restor Dent.*, 33(4), 590-604.
- Loomans, B. A. C., et al. (2018). Clinical performance of full rehabilitations with direct composite in severe tooth wear patients: 3.5 Years results. *J Dent.*, 70, 97-103.
- Mjor, I. A., et al. (2002). Placement and replacement of restorations in general dental practice in Iceland. *Oper Dent*, 27, 117-23.
- Moher, D., et al. (2009). Prisma Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *PLoS Med.*, 6(7), e1000097.
- Mehta, S. B., et al. (2021). Clinical performance of direct composite resin restorations in a full mouth rehabilitation for patients with severe tooth wear: 5.5-year results. *J Dent.*, 112, 103743.
- Noaman, B. R., et al. (2021). The Relationship of Caries Risk and Oral Hygiene Level with Placement and Replacement of Dental Restorations. *Acta Med Acad.* 50(3), 406-413.
- Opdam, N. J., et al. (2014). Longevity of posterior composite restorations: a systematic review and meta-analysis. *J Dent Res*, 93, 943-9.
- Shah, Y. R., et al. (2021). Long-term survival and reasons for failure in direct anterior composite restorations: A systematic review. *J Conserv Dent.*, 24(5), 415-420.
- Tauböck, T. T., et al. (2021). Vertical Bite Rehabilitation Of Severely Worn Dentitions With Direct Composite Restorations: Clinical Performance Up To 11 Years. *J Clin Med.*, 10(8), 1732.
- Torosyan, A., et al. (2022). Retrospective clinical study of minimally invasive full-mouth rehabilitations of patients with erosions and/or abrasions following the "3-step technique". Part 1: 6-year survival rates and technical outcomes of the restorations. *Int J Prosthodont.*, 35(2), 139-151.
- Van de Sande, F. H., et al. (2013). Patient risk factors' influence on survival of posterior composites. *J Dent Res*, 92, 78S-83S.
- Verasi, B. M. L., et al. (2015). Comportamento clínico de resinas compostas em dentes posteriores – Revisão sistematizada da literatura. *Odontol. Clín.-Cient.*, Recife, 14(3), 689 – 694.
- Von Stein-Lausnitz, M., et al. (2021). Direct restoration of endodontically treated maxillary central incisors: post or no post at all? *Clin Oral Investig.*, 23(1), 381-389.
- Vural, U. K., et al. (2019). Clinical Performance and Epidemiologic Aspects of Fractured Anterior Teeth Restored with a Composite Resin: A Two-Year Clinical Study. *J Prosthodont.*, 28(1), e204-e209.