

Perspectivas do tratamento endodôntico de dentes decíduos com o uso da pasta antibiótica CTZ: uma revisão integrativa

Perspectives of endodontic treatment of deciduous teeth using the CTZ antibiotic paste: a integrative review

Perspectivas del tratamiento endodóntico de dientes caducifolios con el uso de masa antibiótica CTZ: una revisión integradora

Recebido: 25/08/2022 | Revisado: 15/09/2022 | Aceitado: 17/09/2022 | Publicado: 23/09/2022

João Vitor do Nascimento Santos

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2421-0582>
Faculdade de Enfermagem Nova Esperança, Brasil
E-mail: vitordns11@gmail.com

Marcos Andre Batista da Silva

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5215-0516>
Faculdade de Enfermagem Nova Esperança, Brasil
E-mail: marcos.batista1109@gmail.com

Juan Vitor Costa Leite

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6069-6703>
Faculdade de Enfermagem Nova Esperança, Brasil
E-mail: juan.leit@hotmail.com

Jamyle Moura de Medeiros

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1758-5079>
Faculdade de Enfermagem Nova Esperança, Brasil
E-mail: jamylemedeiros9@gmail.com

Rafaella Bastos Leite

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3304-120X>
Faculdade de Enfermagem Nova Esperança, Brasil
E-mail: rrafaela_bastos@hotmail.com

Andressa Cavalcanti Pires

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4476-3547>
Faculdade CECAPE, Brasil
E-mail: andressa_cavalcanti@hotmail.com

Resumo

Introdução: O tratamento endodôntico em dentes decíduos tem como principal função obter uma correta conformação dos canais radiculares, possibilitando uma adequada desinfecção, visando evitar possíveis exodontias, como também é utilizada para preservar as funções mastigatórias, estéticas e fonéticas, que ainda estão em desenvolvimento. **Objetivo:** Avaliar a evidência científica disponível sobre a utilização da pasta antibiótica CTZ como material obturador de dentes decíduos com o intuito de chamar atenção para os riscos e benefícios do uso desta medicação. **Material e Métodos:** Estratégias de busca foram elaboradas para as seguintes bases de dados: PubMed, Scielo, Cochrane e Lilacs. A pergunta norteadora da pesquisa foi: Quais as principais indicações clínicas para o uso da pasta antibiótica CTZ no tratamento endodôntico de dentes decíduos e quais são as vantagens e desvantagens da utilização dessa técnica? **Resultados:** Os resultados demonstraram concentrações significativamente mais altas de melhores resultados clínicos em técnicas que fizeram uso da pulpotomia com a pasta CTZ para o tratamento da cárie severa. No que se refere ao sucesso clínico dos estudos clínicos incluídos, cerca de 66,7% apresentou total sucesso clínico, sem alterações pós-operatórias. Em relação ao sucesso radiográfico, 55,7% dos estudos apresentou total sucesso radiográfico, e apenas 33,3% apresentou resultado inferior a 95%. **Conclusão:** Apesar do conhecido sucesso clínico da técnica endodôntica, há a necessidade do desenvolvimento de estudos com a finalidade de verificar os resultados clínicos e radiográficos dos dentes decíduos tratados. Além disso, verificar a influência do tratamento no desenvolvimento dos dentes permanentes sucessores.

Palavras-chave: Odontopediatria; Endodontia; Pulpotomia.

Abstract

Introduction: The main function of endodontic treatment in primary teeth is to obtain a correct conformation of the root canals, enabling an adequate disinfection, in order to avoid possible extractions, as it is also used to preserve masticatory, aesthetic and phonetic functions, which are still under development. **Antibiotic-containing pastes have**

shown great clinical relevance and a high success rate. Objective: Evaluate the available scientific evidence on the use of anti-biotic toothpaste CTZ as filling material for primary teeth in order to draw attention to the risks and benefits of using this medication. Material and methods: Search strategies were developed for the following databases: PubMed, Scielo, Cochrane and Lilacs. The guiding question of the research was: What are the main clinical indications for the use of CTZ antibiotic paste in the endodontic treatment of deciduous teeth and what are the advantages and disadvantages of using this technique? Results: The results demonstrated significantly higher concentrations of better clinical results in techniques that made use of pulpotomy with the CTZ paste for the treatment of severe caries. Regarding the clinical success of the included clinical studies, about 66.7% had complete clinical success, with no postoperative changes. Regarding radiographic success, 55.7% of the studies had total radiographic success, and only 33.3% had a result below 95%. Conclusion: Despite the known clinical success of the endodontic technique, there is a need to develop studies in order to verify the clinical and radiographic results of treated primary teeth. Also, verify the influence of the treatment on the development of permanent successor teeth.

Keywords: Pediatric dentistry; Endodontics; Pulpotomy.

Resumen

Introducción: El tratamiento endodóntico en dientes caducifolios tiene como función principal obtener una correcta conformación de los conductos radiculares, posibilitando una adecuada desinfección, con el objetivo de evitar posibles desperdicios, además de ser utilizado para preservar las funciones masticatorias, estéticas y fonéticas, que aún se encuentran en desarrollo. Las pastas que contienen antibióticos han demostrado una gran relevancia clínica y una alta tasa de éxito. Objetivo: Evaluar la evidencia científica disponible sobre el uso de la pasta antibiótica CTZ como material obturador de los dientes deciduos con el fin de llamar la atención sobre los riesgos y beneficios del uso de este medicamento. Material y Métodos: Se elaboraron estrategias de búsqueda para las siguientes bases de datos: PubMed, Scielo, Cochrane y Lilacs. La pregunta orientadora de la investigación fue: ¿Cuáles son las principales indicaciones clínicas para el uso de pasta antibiótica CTZ en el tratamiento endodóntico de dientes temporales y cuáles son las ventajas y desventajas de utilizar esta técnica? Resultados: Los resultados demostraron concentraciones significativamente más altas de mejores resultados clínicos en técnicas que utilizaron pulpotomía con pasta de CTZ para el tratamiento de caries severas. En cuanto al éxito clínico de los estudios clínicos incluidos, alrededor del 66,7% tuvo éxito clínico completo, sin cambios postoperatorios. En cuanto al éxito radiográfico, el 55,7% de los estudios tuvo éxito radiográfico total, y solo el 33,3% tuvo un resultado inferior al 95%. Conclusión: A pesar del éxito clínico conocido de la técnica de endodoncia, existe la necesidad de desarrollar estudios para verificar los resultados clínicos y radiográficos de los dientes caducifolios tratados. Además, verifique la influencia del tratamiento en el desarrollo de dientes permanentes sucesores.

Palabras clave: Odontología pediátrica; Endodoncia; Pulpotomía.

1. Introdução

A manutenção do elemento dental decíduo em condições biológicas e funcionais até o momento de sua esfoliação fisiológica é um dos principais objetivos da clínica odontopediátrica, devido a dentição decídua ser responsável pela manutenção do espaço adequado para o correto posicionamento dos dentes permanentes e também por auxiliar no desenvolvimento da face (Ribeiro et al., 2011). Além disso, a dentição decídua é importante para desempenhar funções como: fonação, oclusão, articulação e as funções mastigatórias (Guedes et al., 2012).

A perda prematura de dentes decíduos poderá resultar em alterações no arco dentário, podendo ocasionar transtornos comportamentais e má-oclusão (Pinheiro et al., 2013). Se a perda do dente decíduo ocorrer entre os estágios 5 e 6 de Nolla, que é quando a raiz do dente permanente que irá substituir o decíduo ainda não está formada vai surgir um problema maior, pois forma uma espécie de fibrose que é chamada de cicatricial que retarda a erupção dos dentes permanentes e ocasionará o deslocamento dos dentes adjuntos e a extrusão dos dentes antagonistas (Garcia et al., 2003).

Quando os dentes decíduos apresentam inflamação pulpar irreversível ou necrose, decorrentes da doença cárie ou por traumatismo, e for possível sua manutenção no arco, o tratamento endodôntico está indicado (Cunha et al., 2005). Nesse sentido, à terapia endodôntica evita possíveis exodontias e confecção de mantenedores de espaço, como também é utilizada para preservar as funções mastigatórias, estéticas e fonéticas, que ainda estão em desenvolvimento, para que as crianças e os jovens tenham saúde na dentição decídua (Pinheiro et al., 2013; Souza et al., 2014).

O tratamento endodôntico em dentes decíduos tem como principal função obter uma correta conformação dos canais radiculares, possibilitando uma adequada desinfeção. Os procedimentos realizados para a desinfeção dos canais radiculares

variam desde a instrumentação manual e mecanizadas até utilização de agentes químicos, já que em alguns casos, ainda há persistência de bactérias dentro do conduto (Lopes; Siqueira, 2010). A escolha do tratamento endodôntico para dentes decíduos dependerá do diagnóstico do quadro pulpar, que se baseia não apenas em uma história clínica detalhada, mas também em um exame clínico minucioso, além de radiografias complementares (Pinky et al., 2011).

Um bom material obturador de dentes decíduos necessita ser biocompatível, ter a capacidade de ser reabsorvido, não danificar os tecidos periapicais e o germe do dente permanente, ser fácil para inserir nos canais radiculares e ter boa aderência nas paredes dos condutos radiculares. Ainda deve ser fácil de remover, radiopaco e não pigmentar o dente decíduo (Pinheiro, 2013). Os progressos recentes no campo da biologia celular e molecular, assim como o melhor conhecimento acerca do desenvolvimento dentário, contribuíram para o surgimento de uma ampla gama de novos materiais, mais biocompatíveis, indicados para pulpotomia de dentes decíduos (Sakai et al., 2009).

As pastas contendo antibióticos têm mostrado grande relevância clínica e uma elevada taxa de sucesso, apresentando todos requisitos básicos como por exemplo, não ser ofensivo aos tecidos, não causar danos aos dentes permanentes, ser removido facilmente e apresentar radiopacidade (Siqueira & Rôças, 2011). Esses materiais vêm ganhando muito destaque, e existem estudos que indicam que a eficácia da pasta antibiótica CTZ (cloranfenicol, tetraciclina e óxido de zinco-eugenol) se deve à sua ação antimicrobiana, principalmente devido à presença em sua composição de dois antibióticos de amplo espectro: tetraciclina e cloranfenicol (Luengo-Ferreira et al., 2018).

A técnica usando a pasta CTZ é fácil, simples, pode ser realizada em uma única sessão, sem instrumentação prévia do canal radicular, tem poder antibacteriano e promove a estabilização da reabsorção óssea sem causar sensibilidade tecidual, podendo ser indicada independentemente do diagnóstico pulpar (Reis et al., 2016).

Até o momento não existe evidência científica que sustente a superioridade de uma técnica em relação a outra. Apesar do baixo número de estudos, a pasta CTZ, é preconizada como um material obturador eficaz, e é bastante utilizado na prática clínica das universidades de odontologia do Brasil, possuindo índices de sucesso elevados e que comprovam a ausência de sinais e sintomas (Souza, 2020).

Diante disso, fica evidente a necessidade de maiores estudos clínicos para obtenção de resultados mais conclusivos que possam embasar o uso rotineiro dessa técnica na prática odontológica. Além disso, é necessário que haja uma melhor compreensão sobre a utilização da pasta antibiótica CTZ no tratamento endodôntico de dentes decíduos, a fim de obter informações clínicas sobre suas vantagens e desvantagens. A partir desses dados é possível que o profissional promova tratamentos seguros em dentes decíduos com comprometimento pulpar, e assim prevenir inúmeras perdas dentárias precoces.

O objetivo do presente artigo, foi observar a evidência científica disponível sobre a utilização da pasta antibiótica CTZ como material obturador de dentes decíduos com o intuito de chamar atenção para os riscos e benefícios do uso desta medicação.

2. Metodologia

Este trabalho caracterizou-se como uma revisão integrativa da literatura, realizada por meio da análise descritiva dos dados provenientes dos estudos incluídos sobre o tratamento endodôntico de dentes decíduos com o uso da pasta antibiótica CTZ. Revisões integrativas proporcionam uma síntese de múltiplos estudos (qualitativos e quantitativos, experimentais e não experimentais), visando um entendimento abrangente do estado do conhecimento de assunto complexo.

As etapas de pesquisa desta revisão foram determinadas segundo Botelho et al. (2011): 1) identificação do tema e da pergunta da pesquisa; 2) estabelecimento de critérios de inclusão e exclusão; 3) identificação dos estudos selecionados; 4) categorização dos estudos selecionados; 5) análise e interpretação dos resultados encontrados nos estudos; 6) apresentação da síntese/construção da revisão.

Critérios de elegibilidade

Para auxiliar a construção dos critérios de elegibilidade, foi utilizado o acrônimo PCC:

- População (P): paciente com dentes decíduos com comprometimento pulpar;
- Conceito (C): tratamento endodôntico em dente decíduo;
- Contexto (C): utilização da pasta antibiótica CTZ como material obturador.

Com base nessas definições, conduziu-se à pergunta norteadora: Quais as principais indicações clínicas para o uso da pasta antibiótica CTZ no tratamento endodôntico de dentes decíduos e quais são as vantagens e desvantagens da utilização dessa técnica?

Critérios de Inclusão

Foram incluídos estudos clínicos e *in vitro* que abordaram o tratamento endodôntico de dentes decíduos com a utilização da pasta antibiótica CTZ. Não houveram restrições quanto ao idioma ou ano de publicação dos estudos selecionados.

Critérios de exclusão

Excluíram-se os estudos que abordaram o tratamento endodôntico de dentes decíduos com a utilização de outras técnicas e materiais que não fossem o CTZ. Estudos em duplicatas, revisões de literatura, capítulos de livro, anais de congressos, cartas ao editor, e estudos em animais também foram excluídos.

Estratégia de busca

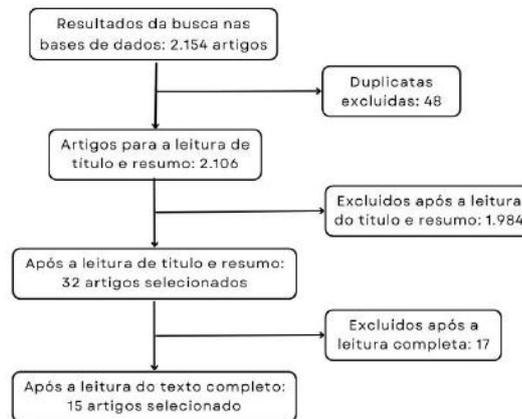
Combinações de palavras foram realizadas e adaptadas para as seguintes bases de dados: PubMed/MEDLINE, Scielo, Cochrane e Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS). Essas buscas foram realizadas sem restrições de idioma e ano de publicação, utilizando a combinação dos seguintes termos: (“CTZ folder” OR “CTZ”) AND (“deciduous tooth endodontics” OR “primary tooth endodontics” OR “pulpotomy”).

Seleção dos estudos

A estratégia de busca elaborada para essa revisão, e aplicada nas bases de dados resultou um total de 2.154 publicações. Foram eliminadas 48 publicações que estavam duplicadas, o que totalizou 2.106 artigos para leitura de títulos e resumos. Após a leitura dos títulos e resumos, foram selecionados 32 artigos relevantes para a leitura na íntegra, após a leitura completa, 15 artigos foram selecionados de acordo com os critérios de inclusão (Figura 1).

Para a organização dos títulos dos artigos encontrados nas buscas das bases de dados, um gerenciador de referência Rayyan (https://rayyan.ai/users/sign_in) foi utilizado. Assim, os títulos foram lidos de maneira sistemática e a remoção das duplicatas também foi feita no gerenciador. Em seguida, os títulos e resumos foram selecionados e lidos completamente, categorizando-os em incluídos e excluídos de acordo com os critérios de elegibilidade. Para estudo e análise dos artigos potencialmente incluídos, eles foram baixados em texto completo para a leitura detalhada dos arquivos em PDF.

Figura 1. Fluxograma da seleção dos artigos incluídos nesta revisão.



Fonte: Autores.

Extração dos dados

Alguns dados metodológicos mais relevantes para responder à pergunta de pesquisa deste estudo foram coletados dos artigos incluídos por meio de um formulário padronizado no *Microsoft Excel®* (*Microsoft Corporation, Redmon, Washington, USA*). Os seguintes dados foram coletados: país, ano de publicação, tipo de estudo, tamanho da amostra, manejo utilizado, resultados e conclusão.

Análise dos dados

Para análise dos dados extraídos dos estudos incluídos, uma síntese qualitativa e detalhada dos resultados dos estudos foi realizada.

3. Resultados

Características dos estudos incluídos

Foram incluídos 15 estudos que abordaram o tratamento endodôntico de dentes decíduos com a utilização da pasta antibiótica CTZ. Os artigos foram realizados nos seguintes países: Brasil, Colômbia e México. Seis artigos foram estudos *in vitro* (Andrade, 2008; Piva; Faraco Junior; Estrela, 2008; Oliveira et al., 2019; Ern et al., 2020; Sancias et al., 2020), quatro artigos foram relatos de caso (Passos; Melo; Moreira, 2008; Moura et al., 2016; González-Núñez et al., 2010; Dias et al., 2021), avaliando apenas poucos pacientes, dois artigos foram estudos transversais (Moura et al., 2018; Sousa et al., 2020), avaliando uma grande quantidade de dentes decíduos, dois foram ensaio clínico randomizado (Luengo-Ferreira et al., 2016; Luengo-Ferreira et al. 2019), com uma grande quantidade de molares decíduos avaliados, um artigo caracterizou-se como estudo retrospectivo (Souza; Souza; Duarte, 2014), e um como estudo prospectivo (Carloto, 2020). O ano de publicação dos artigos variou de 2008 a 2021.

Resultados dos estudos incluídos

No que se refere ao sucesso clínico dos estudos clínicos incluídos, cerca de 66,7% (Tabela 1) apresentou total sucesso clínico, sem alterações pós-operatórias. Em relação ao sucesso radiográfico, 55,7% dos estudos apresentou total sucesso radiográfico, e 33,3% apresentou resultado inferior a 95% (<95%).

Tabela 1. Estudos clínicos incluídos e seus respectivos resultados.

<u>País/Ano</u>	<u>Título</u>	<u>Dente</u>	<u>n</u>	<u>Follow-up</u>	<u>Sucesso clínico (%)</u>	<u>Sucesso radiográfico (%)</u>	<u>Conclusão</u>
Brasil, 2020	Eficácia da pasta ctz no tratamento endodôntico de dentes decíduos em crianças com deficiência: estudo clínico prospectivo	Molar	13	6 meses	100%	100%	A utilização da pasta CTZ na terapia pulpar em dentes decíduos sem a manipulação dos canais é uma alternativa no tratamento de pacientes não colaborativos, que necessitem manter estes dentes até a sua esfoliação fisiológica.
Brasil, 2021	Evaluation of pulping therapy in deciduous teeth using chlorphenicol tetracycline and Zinc oxide	Incisivo, pré-molar e molar	5	6 meses	100%	100%	O uso de pasta CTZ mostrou-se clinicamente e radiograficamente eficaz em todos os dentes tratados durante um acompanhamento de 180 dias, a fim de fornecer condições clínicas para a manutenção de dentes decíduos na cavidade oral e para cumprir o ciclo fisiológico.
Colombia, 2010	Técnica de endodoncia no instrumentada mediante el uso de la pasta CTZ	Molar	1	7 meses	100%	100%	O uso da pasta CTZ, é uma técnica simples e fácil de realizar, reduzir o tempo de trabalho e tem mostrado excelentes resultados clínicos devido ao efeito antimicrobiano; ademais promove uma estabilização do processo de reabsorção raiz e de não interferir com reabsorção fisiológica do órgão dental decíduo.
México, 2016	Efectividad clínica y radiográfica de la pasta antibiótica CTZ en pulpotomías de molares primarios. ensayo clínico aleatorio controlado	Molar	20	3 meses	70%	100%	A pasta CTZ é uma alternativa no tratamento de pulpotomias de molares temporários. Oferece um efeito antimicrobiano, estabilização do processo de reabsorção da raiz, sem causar danos à formação do dente permanente.
Brasil, 2019	Clinical and radiographic evaluation of formocresol and chloramphenicol, tetracycline and zinc oxide-eugenol antibiotic paste in primary teeth pulpotomies: 24 month follow up	Molar	40	24 meses	100%	97,4%	A pasta de antibiótico CTZ não demonstra superioridade estatística para formocresol, por isso seu uso para o tratamento de pulpotomias de dentes com polpas vitais não é totalmente justificado e o possível risco de reações alérgicas em pacientes devem ser consideradas.
Brasil, 2016	Endodontic treatment of primary molars with antibiotic paste: A report of 38 cases	Molar	43	36 meses	100%	93,5%	Havia 100% e 93% de sucesso clínico e radiográfico, respectivamente. Os resultados sugerem que a pasta CTZ é uma terapia opcional para polpa de molares primários.
Brasil, 2008	Utilização da pasta CTZ em dente decíduo com necrose pulpar – relato de caso	Molar	1	14 meses	100%	100%	A terapia pulpar com a pasta CTZ é simples e promove excelente resultado clínico e radiográfico em dentes com prognóstico desfavorável (mobilidade dentária) e crianças não colaboradoras.
Brasil, 2014	Acompanhamento clínico e radiográfico de dentes decíduos submetidos à terapia pulpar com a pasta CTZ	Incisivo e molar	36	24 meses	58,3%	58,3%	Diante dos dados clínicos e radiográficos apresentados, a utilização da pasta CTZ na terapia pulpar de dentes decíduos oportunizou a manutenção dos dentes tratados sem oferecer prejuízos aos seus sucessores, representando uma alternativa simples e de baixo custo.

Brasil, 2008*A	Avaliação "in vitro" e "in vivo" de uma pasta antibiótica empregada no tratamento endodôntico de dentes decíduos	Molar e pré-molar	6	6 meses	66,7%	50%	Esses resultados sugerem que a técnica minimamente invasiva empregando a pasta CTZ pode ser uma alternativa ao tratamento endodôntico radical evitando a perda precoce de dentes decíduos, com comprometimento pulpar.
----------------	--	-------------------	---	---------	-------	-----	--

Fonte: Autores.

Em relação aos estudos *in vitro* (Tabela 2), a avaliação da atividade antimicrobiana da pasta CTZ demonstrou resultados positivos em todos os estudos, com diferentes proporções da pasta CTZ e meios de cultura sendo avaliados. Contudo, foi demonstrado que a pasta CTZ apresentou maior citotoxicidade que a pasta Feapex em um dos estudos incluídos.

Tabela 2. Estudos *in vitro* incluídos e seus respectivos resultados.

<u>País/Ano</u>	<u>Título</u>	<u>Pastas</u>	<u>Storage</u>	<u>Resultados</u>	<u>Conclusão</u>
Brasil, 2008*B	Avaliação "in vitro" e "in vivo" de uma pasta antibiótica empregada no tratamento endodôntico de dentes decíduos	Pasta L&C® (Dentsply®, Brasil), OZE, CTZ, 3Mix, e Guedes-Pinto.	48 horas	Os resultados dos experimentos "in vitro" demonstraram que a pasta TZ possui atividade antimicrobiana comparável à da pasta 3 Mix e superior aos demais materiais sobre todos os tipos de microrganismos, exceto para a <i>P.aeruginosa</i> onde a CTZ apresentou uma atividade menor do que a da pasta 3 Mix apesar de ainda superior às demais. Além disso, a CTZ demonstrou atividade antimicrobiana por difusibilidade sobre o <i>S.mutans</i> e <i>E.faecalis</i> .	Esses resultados sugerem que a técnica minimamente invasiva empregando a pasta CTZ pode ser uma alternativa ao tratamento endodôntico radical evitando a perda precoce de dentes decíduos, com comprometimento pulpar. Porém, um ensaio clínico com tamanho amostral adequado e acompanhamento de longa duração deve ser realizado para que se possa obter evidência conclusiva sobre a efetividade do tratamento clínico com a pasta CTZ.
Brasil, 2020	In vitro cytotoxic effects of different endodontic pastes used in pediatric dentistry	Calen PMCC (S.S.White, Brasil), Feapex (Formula and Action, Brasil) e CTZ (Lenzafarm, Brasil),	24 horas	A viabilidade celular foi significativamente alterada de acordo com o material testado ($p < 0,05$) e sua concentração ($p < 0,05$). As amostras Feapex apresentaram maior viabilidade celular do que os outros materiais em todas as concentrações testadas ($p < 0,05$).	De acordo com os resultados do presente estudo, a pasta Feapex parece ser a melhor opção de uso entre as pastas analisadas, uma vez que apresentou citotoxicidade menor do que as pastas Calen PMCC e CTZ.
Brasil, 2019	Do different proportions of antibiotics in the CTZ paste interfere with the antimicrobial action? In vitro study	CTZ	24 horas	Não foram encontradas diferenças estatísticas para <i>Enterococcus faecalis</i> entre os grupos A, B e C ($p = 0,1986$). Houveram diferenças estatísticas para <i>Escherichia coli</i> entre os grupos B e C ($p = 0,029$), e para <i>Candida albicans</i> entre grupos A e C ($p = 0,006$). Os grupos A, B e C tiveram diferenças significativas tanto com positivo quanto com os controles negativos para todos os microrganismos.	As três diferentes proporções da pasta CTZ mostraram eficácia antimicrobiana contra <i>Enterococcus faecalis</i> , <i>Escherichia coli</i> e <i>Candida albicans</i> .
Brasil, 2008	Antimicrobial activity of different root canal filling pastes used in deciduous teeth	CTZ (Pharmacia Brasil Ltda, Brasil), MTA (Ángelus Soluções em Odontologia, Brasil), Calen (S.S.White, Brasil), OZE (S.S.White, Brasil) e Guedes-Pinto (Inodon Laboratório, Brasil).	72 horas	A atividade antimicrobiana completa foi observada para o CTZ e Pastas MTA, que apresentaram ausência de turbidez para todos os períodos experimentais, enquanto as pastas Guedes-Pinto, OZE, Calen e L & C apresentaram crescimento microbiano. O controle positivo confirma a viabilidade da mistura microbiana e o controle negativo provaram a ausência de contaminação dos pontos utilizados.	De acordo com a metodologia utilizada e os resultados obtidos, pode-se concluir que apenas as pastas CTZ e MTA apresentam atividade antimicrobiana contra a ação microbiana sobre os diferentes períodos experimentais.
Brasil, 2020	Antimicrobial activity of	CTZ (Barraderm, Brasil), 3Mix,	24 horas	Observou-se inibição de UFC para todas as pastas, maior para CTZ no	Concluiu-se que as pastas apresentaram atividade

	antibiotic pastes used in pulp therapy through direct contact with a multispecies biofilm: a pilot study	3Mix1, 3Mix3.		meio seletivo para <i>Candida</i> (p<0,001)e 3Mix1 nos demais meios (p<0,004).	antimicrobiana contra o biofilme de multiespécies testado e que a nova metodologia de contato direto proposta foi eficiente. Além disso, as diluições utilizadas mostraram-se adequadas para essa metodologia.
Brasil, 2016	Cellular profile of primary molars with pulp necrosis after treatment with antibiotic paste	CTZ	-	Diferenças médias foram observadas para os neutrófilos, linfócitos, monócitos e eosinófilos ao comparar os grupos 1 e 2. O número médio de neutrófilos observado no Grupo 2 foi 41% menor em relação ao Grupo 1, enquanto o número médio de leucócitos mononucleares (linfócitos e monócitos) do grupo de dentes deteriorados foi 30% maior em relação ao grupo de dentes saudáveis.	A interface de glóbulos sanguíneos dentários de dentes tratados com pasta CTZ era semelhante ao que foi encontrado em dentes saudáveis e esfoliados e foi fisiologicamente diferente de dentes deteriorados não tratados. O perfil celular de molares primários após o tratamento com pasta CTZ sugere manutenção de integridade do elemento dentário.

Fonte: Autores.

4. Discussão

A complexidade microbiológica e morfológica dos canais radiculares e a falta de cooperação das crianças são fatores que dificultam a preparação químico-mecânica convencional de molares decíduos com polpa necrótica durante o tratamento endodôntico. Devido a essas limitações, muitas crianças com dentes decíduos com polpas necróticas sofrem extrações dentárias precoces (Moura et al., 2016). De acordo com Vendramini et al. (2016) a pasta CTZ, composta por 250mg de cloranfenicol, 250mg de tetraciclina e 500mg de óxido de zinco e eugenol, corroborou pelo uso de materiais alternativos que possuem técnica operatória simples e bons resultados clínicos.

O sucesso do tratamento endodôntico na odontologia pediátrica é diretamente influenciado pela eliminação dos microrganismos nos canais radiculares infectados. As espécies individuais da microbiota endodôntica são geralmente de baixa virulência, mas coletivamente são patogênicas devido a uma combinação de fatores (Amorim et al., 2006). No estudo de Moura et al. (2016a), amostras de sangue foram retiradas imediatamente após a extração, o sangue da interface da cavidade do dente foi coletado e esfregaços foram realizados para avaliação posterior. O estudo demonstrou que a interface da celularidade do sangue na cavidade dentária dos dentes decíduos tratados com pasta CTZ é semelhante aos de dentes saudáveis esfoliados, e fisiologicamente diferente dos dentes cariados não tratados, ou seja, o perfil celular dos molares decíduos após o tratamento com pasta CTZ sugere manutenção da integridade do alvéolo dentário.

O estudo de Andrade (2008), apresentou resultados dos experimentos *in vitro* onde, demonstraram que a pasta CTZ possui atividade antimicrobiana comparável à da pasta 3 Mix e superior aos demais materiais sobre todos os tipos de microrganismos, exceto para a *P.aeruginosa*, onde a CTZ apresentou uma atividade menor do que a da pasta 3 Mix apesar de ainda superior às demais. Além disso, a CTZ demonstrou atividade antimicrobiana por difusibilidade sobre o *S.mutans* e *E.faecalis*. Da mesma forma, Oliveira et al. (2019) trouxe em seu estudo que as três proporções diferentes de pasta CTZ avaliadas, mostraram eficácia antimicrobiana contra *Enterococcus faecalis*, *Escherichia coli* e *Candida albicans*.

Nesse mesmo contexto, o estudo de Piva, Franco-Junior e Estrela (2008), demonstrou que a atividade antimicrobiana completa foi observada para o CTZ e Pastas MTA (agregado trióxido mineral), que apresentaram ausência de turbidez para todos os experimentos, enquanto as pastas Guedes-Pinto, OZE (cimento de óxido de zinco e eugenol) e Calen apresentaram crescimento microbiano. Ou seja, de acordo com a metodologia utilizada e os resultados obtidos neste estudo, pode-se concluir que apenas as pastas CTZ e MTA apresentaram atividade antimicrobiana contra a mistura microbiana sobre os diferentes períodos experimentais analisados.

Na literatura existem várias opções de materiais que podem ser utilizados no tratamento endodôntico de dentes decíduos. Os avanços tecnológicos simplificaram os procedimentos endodônticos em relação à técnica rotatória, por exemplo. No entanto, o bom tratamento também depende da redução ou eliminação do agente infeccioso, instrumentação apropriada, irrigação eficiente e materiais antibacterianos compatíveis com o material obturador, além do conhecimento de cada caso (Hecksher et al., 2019).

De acordo com as recomendações da *American Academy of Pediatric Dentistry* (AAPD), uma das terapias pulpares conservadoras mais indicadas para o tratamento de dentes decíduos vitais é o capeamento pulpar indireto (Neto et al., 2013). Essa técnica é definida pela remoção parcial do tecido cariado e colocação de um material biocompatível, com o objetivo de remineralizar o tecido comprometido remanescente. Esse procedimento vem sendo recomendado por diversos autores em razão do seu alto índice de sucesso (Piva et al., 2008).

O sucesso da terapia pulpar não depende apenas do material a ser empregado. A indicação do tratamento mais adequado deve estar pautada no correto diagnóstico através de criteriosa anamnese, exames clínicos e radiográficos bem como na cuidadosa execução da técnica e acompanhamento dos pacientes (Junior et al., 2014). Devido algumas especificações da dentição decídua, como sua proximidade com o germe do dente sucessor, por exemplo, os materiais obturadores utilizados para essa finalidade devem apresentar outras características, além da desinfecção radicular (Moura et al., 2016).

O material ideal de preenchimento do canal radicular para dentes decíduos deve ter diversas propriedades, como ser inofensivo a tecidos e aos germes dos dentes permanentes, ser reabsorvido rapidamente e ter caráter antisséptico (Vargas-Ferreira et al., 2010). Conforme Vargas-Ferreira *et al.* (2010), nos casos de pulpectomia em dentes decíduos, mais de 90% de todas as escolas de odontologia no Brasil optaram pela utilização da pasta de preenchimento de Guedes, composta por iodofórmio, paraclorfenol e Rifocort. A combinação bem-sucedida desses três medicamentos foi relacionada a terapia endodôntica de dentes decíduos em vários estudos, mostrando excelente biocompatibilidade com fibroblastos pulpares e gerando processos inflamatórios leves.

A técnica da pulpotomia com a pasta CTZ tem sido uma prática ensinada no Brasil, em cursos de especialização em odontopediatria, para o tratamento da cárie severa (Oliveira et al., 2019). Existem estudos que indicam que a eficácia da pasta antibiótica CTZ se deve à sua ação antimicrobiana, principalmente devido à presença em sua composição de dois antibióticos de amplo espectro: tetraciclina e cloranfenicol (Luengo-Ferreira et al., 2019).

No estudo desenvolvido por Carloto (2020), foi avaliado o desempenho clínico e radiográfico pós tratamento de pulpotomia em dentes com pulpite irreversível ou necrose pulpar em 14, 90 e 180 dias com a utilização da pasta antibiótica CTZ. Os resultados observados foram positivos para a manutenção do dente decíduo até sua esfoliação fisiológica. A pesquisa demonstrou que com uso da pasta CTZ é possível trazer benefícios para os pacientes não colaborativos, evitando extrações dentárias frente a um comprometimento pulpar. Da mesma forma, Dias *et al.* (2021) concluiu em seu estudo, que o uso da pasta CTZ é uma alternativa simples, viável e satisfatória.

González-Núñez *et al.* (2010) observou no seu estudo, que após 7 meses da colocação da pasta, clinicamente o molar decíduo avaliado apresentou-se assintomático, sem mobilidade e com função mastigatória normal. Segundo o mesmo estudo, a pasta CTZ mostrou excelentes resultados e reduz a concentração das bactérias ao nível mínimo. As características da pasta permitem ao clínico realizar o tratamento pulpar em menos tempo e para obter resultados superiores em comparação com técnicas convencionais.

Um estudo desenvolvido por Souza, Duarte e Souza (2014), avaliou 36 elementos, sendo 25 molares inferiores, 8 molares superiores e 3 incisivos submetidos à terapia pulpar com a pasta antibiótica CTZ. Dos 36 elementos analisados, 15 (41,6%) apresentaram alterações clínicas e radiográficas. Clinicamente, foi observada alteração de cor em 2 incisivos, 2 molares superiores e em 6 molares inferiores; 3 casos de dor e 2 com presença de fístula no grupo dos molares inferiores. A

hipoplasia do esmalte foi a única alteração clínica observada em sucessores permanentes (30,0%). A avaliação radiográfica apresentou as alterações pesquisadas em 3 molares superiores e 12 molares inferiores. Diante dos dados clínicos e radiográficos apresentados no estudo, a utilização da pasta CTZ na terapia pulpar de dentes decíduos oportunizou a manutenção dos dentes tratados sem oferecer prejuízos aos seus sucessores, representando uma alternativa simples e de baixo custo.

Moura *et al.* (2016b), realizou procedimentos endodônticos com uso da pasta antibiótica CTZ em 38 molares decíduos com polpas necróticas. Os pacientes foram avaliados clínica e radiograficamente em momentos diferentes. Os critérios que definiram o sucesso clínico foram a falta de abscesso periapical e mobilidade compatível com a idade cronológica. As avaliações radiográficas consistiram na ausência de radioluscência na região de bifurcação radicular e reabsorção óssea patológica. Houve 100% e 93% de sucesso clínico e radiográfico, respectivamente. Com isso, os resultados sugerem que a pasta CTZ é uma terapia opcional para polpa de molares decíduos.

A tetraciclina é um fármaco que age contra um grande grupo de bactérias, tanto aeróbicas como anaeróbicas facultativas, espiroquetas e microrganismos Gram (+) e Gram (-). O cloranfenicol é um fármaco de amplo espectro, quando em grandes concentrações ou contra microrganismos altamente sensíveis ele também pode ser bactericida. Tem poder de ação contra várias bactérias gram-negativas e todos microrganismos anaeróbios. O óxido de zinco e eugenol tem ação antibacteriana e propriedades analgésicas, extraídas do cravo-da-índia (Reis *et al.*, 2016).

No estudo desenvolvido por Luengo-Ferreira *et al.* (2016), foram analisados 40 molares decíduos, divididos em dois grupos: Formocresol (n = 20), CTZ (n = 20). O comportamento clínico em 3 meses mostrou 75% de sucesso para molares tratados com formocresol e 70% para CTZ. Radiograficamente, obteve-se 90% de sucesso para o grupo com formocresol e 100% para a pasta CTZ. Sucesso em 6 meses formocresol foi 85% e CTZ 80%. O sucesso radiográfico mostrado foi de 65% para aqueles tratados com formocresol e 80% para CTZ ($p > 0,05$). Segundo o estudo, a pasta CTZ é uma alternativa no tratamento das pulpotomias de molares temporários. Pois oferece um efeito antimicrobiano, estabilização do processo de reabsorção radicular, sem prejudicar a formação do dente permanente.

Corroborando com esses resultados, Luengo-Ferreira *et al.* (2019), após 24 meses de acompanhamento foi obtido um sucesso clínico de 100% e 94,3%, nos grupos CTZ e formocresol, respectivamente ($\chi^2 = 0,450$, $p > 0,05$). O sucesso radiográfico foi de 97,4% e 94,3% respectivamente ($\chi^2 = 0,920$, $p > 0,05$). Segundo o estudo, o desempenho da pasta antibiótica CTZ foi superior ao formocresol. Contudo, não foram observadas diferenças estatisticamente significativas entre os grupos de tratamento clínica ou radiograficamente.

O receio ao uso da tetraciclina se faz presente pelo risco de um possível manchamento dos dentes permanentes, entretanto não existem relatos clínicos comprovando o manchamento do dente sucessor (Piva; Junior; Estrela, 2008). Outros pontos positivos desta técnica são: diminuição de custo operatório, a biocompatibilidade alta, altos níveis bactericida e bacteriostáticos, ausência de instrumentação dos canais (Pinheiro *et al.*, 2013).

Considerando as peculiaridades inerentes à anatomia radicular dos molares decíduos e a falta de cooperação de muitas crianças, os tratamentos endodônticos convencionais tornam-se complexos e impraticáveis em muitas situações. O uso da pasta CTZ é uma técnica alternativa para uso nessas situações (Moura *et al.*, 2016).

Embora os tratamentos com a pasta antibiótica CTZ venham sendo utilizados por clínicos e por escolas de Odontologia do Brasil durante muito tempo, poucos estudos clínicos longitudinais, observacionais e laboratoriais, foram observados com evidências que comprovem ou validem a eficácia desse material. Com isso, vê-se a necessidade do desenvolvimento de mais estudos laboratoriais e clínicos para confirmar os achados desta revisão integrativa, objetivando padronizar os protocolos de tratamento endodôntico de dentes decíduos com o uso da pasta antibiótica CTZ.

5. Conclusão

Apesar do conhecido sucesso clínico da técnica endodôntica, há necessidade de um protocolo clínico para o tratamento pulpar em dentes decíduos baseado em comprovações científicas. As principais indicações clínicas da pasta CTZ estão relacionadas à utilização para procedimentos endodônticos em molares decíduos com polpas necróticas em pacientes não colaborativos, promovendo benefícios e evitando extrações dentárias frente a um comprometimento pulpar. Dentre as vantagens do uso da pasta CTZ, pode-se citar a ausência de instrumentação dos canais, a alta biocompatibilidade, e principalmente a atividade antimicrobiana à níveis bactericida e bacteriostático. Acerca das desvantagens, tem-se a necessidade de mais pesquisas avaliando a eficácia da pasta CTZ. Apesar dos índices de sucesso clínico da pasta CTZ, que possibilita o desaparecimento dos sinais e sintomas rapidamente, existe uma carência de pesquisas experimentais, laboratoriais e clínicas sobre o tema, que validem sua indicação na prática odontológica e verifiquem a influência do tratamento no desenvolvimento dos dentes permanentes sucessores.

Para trabalhos futuros, é sugerido o estudo de protocolos clínicos para o tratamento em dentes decíduos na endodontia que utilizam a pasta CTZ, investigando fatores como sucesso radiográfico e clínico.

Referências

- Andrade, F. B. F. S. (2008) *Avaliação "in vitro" e "in vivo" de uma pasta antibiótica empregada no tratamento endodôntico de dentes decíduos* (Dissertação de Mestrado). Universidade Estadual do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brasil.
- Amorim L. F. G., Toledo, O. A., Estrela, C. R. A., Decurcio, D. A. & Estrela C. (2006). Antimicrobial Analysis of Different Root Canal Filling Pastes Used in Pediatric Dentistry by Two Experimental Methods. *Braz Dent J*, 17(4), 317-322.
- Botelho, L. L. R., Cunha, C. C. A., & Macedo, M. (2011). O método da revisão integrativa nos estudos organizacionais. *Gestão e Sociedade*, 5(11), 121-136.
- Carloto M. M. M. (2020). *Eficácia da pasta CTZ no tratamento endodôntico de dentes decíduos em crianças com deficiência: estudo clínico prospectivo* (Dissertação de Mestrado). Universidade Estadual Paulista, São Paulo, Brasil.
- Cunha, C. B. C. S., Barcelos, R & Primo, L. G. (2005). Soluções irrigadoras e Materiais Obturadores Utilizados na Terapia Endodôntica de Dentes Decíduos. *Pesquisa Brasileira em Odontopediatria e Clínica Integrada*, 5(1), 75- 83.
- Dias, G. F., Tramontin, J., Santos, P. P., Rossi, F. & Rigoni, M. (2021). Evaluation of pulping therapy in deciduous teeth using chlorhexenicol tetracycline and Zinc oxide. *RGO, Rev Gaúch Odontol*, 69. Recuperado de: <https://doi.org/10.1590/1981-863720210004920200008>
- Ern, A. B., Pinto, K. P., Moreira, E. J. L. & Silva, E. J. N. L. (2020). In vitro cytotoxic effects of different endodontic pastes used in pediatric dentistry. *Revista Brasileira de Odontologia*, 77, 1. Recuperado de: <https://doi.org/10.18363/rbo.v77.2020.e1771>
- González-Núñez, D., Trejo-Quiroz, P., León-Torres, C. & Carmona-Ruiz. (2010). Técnica de endodoncia no instrumentada mediante el uso de la pasta CTZ. *Rev. Estomat*, pp. 27-32.
- Guedes, C. N. C. S. (2012). *Avaliação Clínica e Radiográfica de Intervenções Pulpares Realizadas com Pasta CTZ na Clínica Odontológica Infantil da UFPI* (Monografia de Especialização). Universidade Federal do Piauí, Piauí, Brasil.
- Hecksher F., Vidigal, B., Coelho, P. Otoni, D. Alvarenga, C. & Nunes, E. (2019). Endodontic Treatment in Artificial Deciduous Teeth through. Manual and Mechanical Instrumentation: A Pilot Study. *International Journal of Clinical Pediatric Dentistry*. 12(1), 15–17.
- Junior, E. S. Oliveira, L. B., Abanto, J., Moura, A. C. V. M., Navarro, R. S. & Imparato, J. C. (2014). Evidências científicas atuais sobre a terapia pulpar de dentes decíduos. *Revista da Associação Paulista de Cirurgios Dentistas*, 68(3), 259-262.
- Lopes, H. P. & Siqueira Júnior, J. F. (2010). *Endodontia: biologia e técnica*. Guanabara Koogan.
- Luengo-Ferreira J., Medina, A. R., Montoya, M. E. H., Rosas, C. Y. D., Medrano, L. E. C & García, I. T. (2016). Efectividad Clínica y Radiográfica de la Pasta Antibiótica CTZ en Pulpotomías de Molares Primarios. Ensayo Clínico Aleatorio Controlado. *Int. J. Odontostomat*. 10(3),425-431.
- Ferreira, J. L., Ayala-Jiménez, S., Medrano, L. E. C., García, I. T. & Alvarez, M. A. (2019). Clinical and Radiographic Evaluation of Formocresol and Chloramphenicol, Tetracycline and Zinc Oxide-Eugenol Antibiotic Paste in Primary Teeth Pulpotomies: 24 month follow up. *Journal Of Clinical Pediatric Dentistry*, 43(1), 16-21.
- Moura, L.F.A.D., Lima, M. D. M., Lima, C. C. B., Bandeira, A. V. L., Moura, M. S., Junior, A. M. C. & Rizzo, M. S. (2018). Cellular profile of primary molars with pulp necrosis after treatment with antibiotic paste. *International Journal Of Experimental Pathology*, 99(5), 264-268.
- Moura, L.F.A.D., Lima, M. D. M., Lima, C. C. B., Machado, J. I. A. G., Moura, M. S. & Carvalho P. V. (2016). Endodontic Treatment of Primary Molars with Antibiotic Paste: A Report of 38 Cases. *The Journal of Clinical Pediatric Dentistry*, 40(3), 175-177.

- Neto, N. L., Fernandes, A. P., Marques, N. C. T., Sakai, V. T., Moretti, A. B. S., Machado, M. A. A. M., Abdo, R. C. C. & Oliveiram, T. M. (2013). Terapia pulpar em dentes decíduos: possibilidades terapêuticas baseadas em evidências. *Rev Odontol UNESP*, 41(2), 130-137.
- Oliveira, S. C. M., Omena, A. L. C. S., Lucena, G. A., Ferreira, I. A. Imparato, J. C. & Calvo, A. F. B. (2019). Do Different Proportions of Antibiotics in the CTZ Paste Interfere with the Antimicrobial Action? In Vitro Study. *Pesquisa Brasileira em Odontopediatria e Clínica Integrada*, 19(1), 1-8.
- Passos, I. A., Melo, J. M. & Moreira, P. V. L. (2008) Utilização da pasta CTZ em dente decíduo com necrose pulpar - relato de caso. *Odontologia. Clín.-Científ.*, 7(1), 63-65.
- Pinheiro, H. H. C., Assunção, L. R. S., Torres, D. K. B., Miyahara, L. A. N. & Arantes, D. C. (2013). Terapia Endodôntica em Dentes Decíduos por Odontopediatras. *Pesquisa Brasileira em Odontopediatria e Clínica Integrada*, 13(4), 351-360.
- Pink, C., Shashibhushan, K. K. & Subbareddy, V.V. (2011). Endodontic treatment of necrosed primary teeth using two different combinations of antibacterial drugs: An in vivo stud. *J Indian Soc Pedod Prev Dent*, 29(2), 121-127.
- Piva, F., Junior, I. M. F. & Estrela, C. (2008). Antimicrobial Activity of Different Root Canal Filling Pastes Used in Deciduous Teeth. *Materials Research*, 11(2), 171-173.
- Reis, B. D. S., Barbosa, C. C. N., Soares, L. C., Brum, S. C., Cecilio, O. L. & Marques, M. M. (2016). Análise “in vitro” da atividade antimicrobiana da pasta ctz utilizada como material obturador na terapia pulpar de dentes decíduos. *Revista Pró-universus*, 7(3), 39-42.
- Ribeiro, M. N., Ramos, M. E. F. & Peixoto, K. S. (2011). Saúde bucal em crianças na idade escolar em nova xavantina - MT1. *Interdisciplinar: Revista da Univar*, 6(1), 12-16.
- Sakai, V. T., Moretti, A. B., Oliveira, T. M.; Fornetti, A. P., Santos, C. F. & Machado, M. A. (2009). Pulpotomy of human primary molars with MTA and Portland cement: a randomised controlled trial. *Br Dent J*, 207(3), 128-9.
- Sancas, M. C., Souza, A. C. L., Monteiro, A. S. N., Pintor, A. V. B., Duarte, L. & Primo, L. S. S. G. (2020). Antimicrobial Activity of Antibiotic Pastes used in Pulp Therapy Through Direct Contact with a Multispecies Biofilm: A Pilot Study. *Revista Científica do CRO-RJ (Rio de Janeiro Dental Journal)*, 5(1), 17-23.
- Siqueria, J. R., J. F. & Rôças, I. N. (2011). Microbiologia e tratamento de infecções endodônticas. In: Cohen, S. & Hargreaves, M. *Caminhos da polpa*. (10a ed., Cap. 14, pp. 598-620). Rio de Janeiro, RJ: Elsevier.
- Sousa, H. C. S., Lima, M. D. M., Lima, C. C. B. & Moura M. S. (2020). Prevalence of Enamel Defects in Premolars Whose Predecessors Were Treated with Extractions or Antibiotic Paste. *Oral Health Prev Dent*, 18(1), 793-798.
- Souza, S. A.; Souza, P. M. & Duarte, R. C. (2014). Acompanhamento clínico e radiográfico de dentes decíduos submetidos à terapia pulpar com a pasta CTZ. *Brazilian Research in Pediatric Dentistry and Integrated Clinic*, 14(3), 56-68.
- Vendramini, R. L. (2016). *A Efetividade da Pasta CTZ no Tratamento Pulpar de Dentes Decíduos* (Monografia de Especialização). Faculdade Sete Lagoas – FACSETE, Campo Grande, Brasil.
- Vargas-Ferreira, F., Argonese, M. P., Friedrich, H. C., Weiss, R. D. N., Friedrich, R. S. & Praetzel, J. R. (2010). Ação antimicrobiana de pastas de preenchimento de canais radiculares utilizadas em dentes decíduos. *Rev. odonto ciênc*, 25(1), 65-68.