INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA DENTÁRIA

BISFENOL A (BPA): SUA PRESENÇA NOS COMPÓSITOS E SISTEMAS ADESIVOS.

Trabalho submetido por
Nelson Silva Peixoto
para a obtenção do grau de Mestre em Medicina Dentária

Fevereiro de 2023

INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA DENTÁRIA

BISFENOL A (BPA): SUA PRESENÇA NOS COMPÓSITOS E SISTEMAS ADESIVOS.

Trabalho submetido por
Nelson Silva Peixoto
para a obtenção do grau de Mestre em Medicina Dentária

Trabalho orientado por
Prof. Doutor Pedro de Melo e Moura

Fevereiro de 2023

Agradecimentos

Ao meu orientador, Prof. Doutor Pedro de Melo e Moura, por ter aceitado ser meu orientador, e por toda a paciência, ajuda e simpatia.

Um especial obrigado aos Prof. Doutores Paulo Maurício e Irene Ventura.

À "família" Egas Moniz por contribuir para eu ter chegado até aqui.

Aos meus pais e irmãos por sempre me apoiarem, apesar de estarem longe.

À minha madrinha e primos pelo apoio e afeto que me deram ao longo desses anos.

À minha colega e amiga Cynthia por ter partilhado esses anos de estudos, pela amizade e apoio.

Resumo

O bisfenol A (BPA) é um dos produtos químicos de maior volume produzidos em todo o mundo. Ele é utilizado, por exemplo, na produção de resinas epóxi e de plásticos de policarbonato os quais que se encontram em muitos produtos de consumo.

Vários estudos, realizados em humanos, mostraram níveis mensuráveis de BPA nos fluídos corporais, sendo encontrado em adultos, crianças e também grávidas.

Com uma estrutura muito semelhante à dos estrogénios, ele foi classificado como um desregulador endócrino. Por causa da sua presença, vários efeitos foram observados, desde alterações comportamentais, cardiovasculares, no aparelho reprodutor, e até na cavidade oral.

Na área da medicina dentária, os monómeros mais encontrados são a família dos di-metacrilatos da qual o bis-GMA e seus derivados são mais usados. Presentes maioritariamente na parte orgânica das resinas compostas também se pode encontrar em quantidade inferior na parte resinosa dos adesivos.

Precauções, por parte do médico dentista, podem ser tomadas para reduzir grande parte da libertação do BPA após colocação do material restaurador no paciente. No entanto, novas alternativas estão presentes no mercado, que resolvem à partida a questão dos desreguladores endócrinos por não conter derivados de BPA nas suas composições. Essas alternativas, revelam propriedades promissoras.

Palavra-chaves: BPA, bisfenol A, compósitos, adesivos.

Abstracts

Bisphenol A (BPA) is one of the highest volume chemicals produced worldwide. It is used, for example, in the production of epoxy resins and polycarbonate plastics which are found in many consumer products.

Several human studies have shown measurable levels of BPA in body fluids. Found in adults, children, and also pregnant women.

With a structure very similar to the estrogens, it has been classified as an endocrine disruptor. Because of its presence, several effects were observed, from behavioral changes, cardiovascular, reproductive system, even in the oral cavity.

In the area of dentistry, the most common monomers are the family of di-methacrylates from which bis-GMA and its derivatives are most often used. Present mainly in the organic part of composite resins, they can also be found in smaller quantities in the resinous part of adhesives.

The dentist can take some precautions to reduce much of the BPA release after placement of the restorative material in the patient.

However, new alternatives are on the market, which resolve the issue of endocrine disruptors in the first place, as they do not contain BPA derivatives in their compositions. These alternatives reveal promising properties.

Keywords: BPA, bisphenol A, composites, adhesives.

Índice Geral

ÍNDICE DE FIGURAS **7**

ÍNDICE DE TABELAS **9**

LISTA DE SIGLAS **11**

I. INTRODUÇÃO **13**

II- DESENVOLVIMENTO **15**

1- BISFENOL A (BPA) 15

1.1- GENERALIDADES 15

Histórico 15

O que é? 15

Características 16

1.2- APLICAÇÕES E EXPOSIÇÃO 16

Aplicações 16

Exposição 16

1.3- EFEITOS BIOLÓGICOS 17

Desregulador Endócrino 17

Metabolismo e eliminação 19

Mecanismo de ação 21

Efeitos sistêmicos observados 25

Efeitos observados na cavidade oral 27

2- SISTEMAS ADESIVOS 29

COMPOSIÇÃO 29

Primer 29

Resina adesiva (Bond) 29

3- RESINAS COMPOSTAS 31

COMPOSIÇÃO 31

Matriz orgânica 31

As partículas de carga 34

Agentes de união 34

4- BISFENOL A NA MEDICINA DENTÁRIA 36

Degradação dos compostos 36

Libertação do BPA 38

5- AS ALTERNATIVAS AO BISFENOL A NA MEDICINA DENTÁRIA 41

OS SILORANOS 41

OS ORMOCER® 42

PRIME&BOND ACTIVE™ (SEM HEMA, TGDMA, BISFENOL) 44

III- CONCLUSÃO **45**

BIBLIOGRAFIA **47**

Índice de figuras

Figura 1- Reação de formação do BPA (Beserra et al., 2016) 15
Figura 2 Ilustração dos diferentes mecanismos de atuação possíveis do BPA dentro de uma célula (Adaptada de Cimmino, 2020) 24
Figura 3 Ilustração de diferentes mecanismos do BPA resultando numa consequência de efeito igual (Adaptada de Akash, 2020) 25
Figura 4 Vias de intoxicação e órgãos alvos (Traduzida e adaptada de Cimmino, 2020) 27
Figura 5- Observação macroscópica de incisivos de ratos tratados com perturbadores endócrinos e as suas prevalências (Adaptada de Jedeon et al, 2014). 28
Figura 6- Estrutura química do HEMA (Adaptada de Van Landuyt, 2007) 29
Figura 7- Síntese do bisfenol A glicidil metacrilato (Bis-GMA) (Adaptada de Simkova. 2020) 31
Figura 8- Estrutura química do UDMA (Adaptada de Van Landuyt, 2007) 32
Figura 9- - Estrutura química do TEGDMA (Adaptada de Van Landuyt, 2007) 33
Figura 10- Níveis de BPA após degradação do monómero. (Adaptada de De Nys, Duca, et al., 2021) 37
Figura 11- Ilustração do comportamento dos siloranos (Adaptado Filtek™ Silorane, 3M ESPE) 41
Figura 12- Ilustração da tecnologia Ormocer® no composto (Adaptada de VOCO GmbH, 2017) 42

Índice de Tabelas

Tabela 1- Lista das resinas compostas que não contêm bis-GMA ou derivados, nem derivados de BPA ou UDMA. (Traduzida e adaptada de Dursun et al. 2016)..... 32
Tabela 2- Comparação das propriedades do compósito versus Ormocer (Traduzida e adaptada de Kalra et al., 2012) 43

Lista de Siglas

10-MDP – 10-metacriloiloxidecil dihidrogénio fosfato

ATM – Articulação temporomandibular

BADGE – Bisfenol A diglicidílico éter

Bis-DMA – Bisfenol A dimetacrilato

Bis-EMA – *Bisphenol A ethoxylated dimethacrylate*

Bis-GMA – *Bisphenol A glycidyl methacrylate*

Bis-PMA – *2,2-bis(4-methacryloxypropoxyphenyl)propane*

BPA – *Bisphenol-A*

DE – Desregulador endócrino

ERR – *Estrogen-Related Receptor*

HEMA – *2-hydroxyethyl methacrylate*

HIM – Hipomineralização incisivo-molar

PENTA – dipentaeritritol pentacrilato fosfato

TEGDMA – *Triethylene glycol dimethacrylate*

PPAR – Peroxisome proliferator-activated receptor

SCENIHR – *Scientific Committee on Emerging and Newly Identified Health Risks*

UDMA – *Urethane dimethacrylate*

I. Introdução

O bisfenol A (BPA) é um dos produtos químicos de maior volume produzidos em todo o mundo. O BPA é usado na produção de plásticos de policarbonato e resinas epóxi usadas em muitos produtos de consumo. (Lassen et al., 2014; Vandenberg et al., 2007b)

A estrutura molecular do BPA é muito semelhante à de certas hormonas e, portanto, é classificado como um desregulador endócrino (Pfeifer, 2018).
Estudos em humanos mostraram que a maioria das crianças, assim como adultos, incluindo mulheres grávidas, têm níveis mensuráveis de BPA nos fluídos corporais e tecidos estudados. (Vandenberg et al., 2007).

Existem dois monómeros usados em resinas compostas e selantes cuja estrutura molecular contém um núcleo de BPA que são o bisfenol A diglicidil dimetacrilato (BisGMA) e e o bisfenol A dimetacrilato (BPDMA) (Pfeifer, 2018).
Algumas precauções clínicas devem ser tomadas para diminuir a liberação de BPA (Paula et al., 2019).

Vários estudos tentaram sintetizar novas classes de monómeros para substituir o *bis*- GMA nas resinas compostas odontológicas. (Wang, Matinlinna, He, Ahmed & Burrow, 2020).

II- Desenvolvimento

1- Bisfenol A (BPA)

1.1- Generalidades

Histórico

O bisfenol A foi descoberto e relatado pela primeira vez por Dianin em 1891 na Rússia. Em 1905 Theodor Zincke evidencia as suas propriedades físicas sem propor quaisquer utilidades de uso e até os dias de hoje a reação de Zincke é a que permanece nas indústrias (Allard & Colaiácovo, 2011; Otero, C. S.; Carvalho, 2014).

O seu potencial estrogénico foi descoberto em 1936 (Dodds & Lawson, 1936; Rouiller-Fabre et al., 2015). De facto, ele apresenta semelhanças com o estradiol e é capaz de se ligar ao seu receptor (Schlienger, 2014). No entanto existiam estrogéênios sintéticos mais potentes e ele foi esquecido e substituído pelo dietilestilbestrol (González-Parra et al., 2013).

O que é?

O monómero bisfenol A, também chamado de 4,4-dihidroxi-2,2-difenilpropano (C15H16O2), é um difenol que é sintetizado pela condensação de uma molécula de acetona com duas moléculas de fenol (fig.1), Na presença de um catalisador, uma resina fortemente acídica, que permite a troca de um protão com libertação de uma molécula de água. O BPA é moderadamente solúvel em água, mas a sua solubilidade é maior em soluções alcalinas aquosas, em álcool e acetona (Beserra et al., 2016; Corrales et al., 2015).

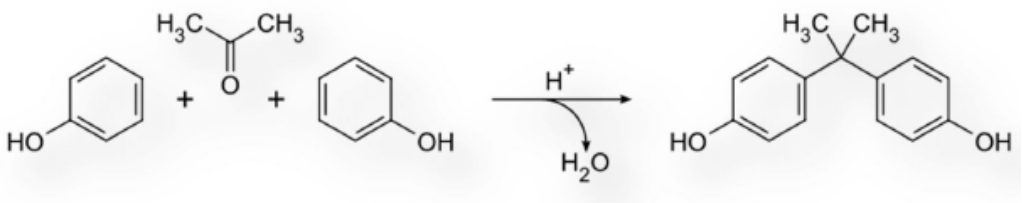

Figura 1- Reação de formação do BPA (Beserra et al., 2016)

Características

As propriedades que o BPA permite trazer aos materiais são uma maior dureza, transparência, leveza, uma maior estabilidade, flexibilidade e resistência à temperatura (Beserra et al., 2016; González-Parra et al., 2013).
Com o crescimento da era da indústria, no final dos anos 30, esse monómero teve maior importância na fabricação de polímeros (Guerald, 2014).

1.2- Aplicações e exposição

Aplicações

Inicialmente e maioritariamente o BPA foi usado como um monômero intermediário na fabricação de polímeros de policarbonatos (70%) e como reagente na síntese de resinas como as resinas epóxi (20%). Ele também se encontra como aditivo nas poliamidas, reagente presente na fabricação de retardantes de chama, revelador para papel térmico tipo faturas, antioxidante na indústria automóvel ou nos policloretos de vinil (Beserra et al., 2016; González-Parra et al., 2013; Guerald, 2014; Rouiller-Fabre et al., 2015).

Por estas razões o BPA encontra se em diversos produtos como as garrafas de plástico, latas, como camada interior de proteção contra a ferrugem, nos eletrodomésticos, em material de construção tais como as tubagens, no material elétrico, nos painéis de automóveis e em muito mais domínios (Bila & Dezotti, 2007; Seltenrich, 2015).

Nas últimas décadas, já antes do reconhecimento feito pela União Europeia, as preocupações sobre os riscos na saúde tais como efeitos reprodutivos, metabólicos ou no desenvolvimento levou os órgãos reguladores a proibir o BPA dos biberões (EC, 2011).

Exposição

Entretanto, o BPA quando polimerizado liga-se a outro perante ligações éster, as quais são sensíveis às reações de hidrólise. A hidrólise é catalisada pelo calor e pelo contato

com substâncias ácido-básicas. Por esse motivo, materiais compostos por BPA submetendo-se as alterações físico-químicas vão libertar monómeros livres (Welshons et al., 2006) (Corrales et al., 2015).

Embora se encontre uma quantidade não negligenciável no ambiente, o BPA tem capacidade de se decompor rapidamente no ar. A principal fonte de exposição do ser humano ao BPA é de origem alimentar, devido a sua elevada presença em recipientes alimentares (Corrales et al., 2015; Inserm, 2011).

Para evidenciar que os humanos estejam expostos ao BPA, houve estudos que foram realizados e concluídos. Os resultados indicavam que a grande maioria da população, cerca de 90%, apresentava no organismo resíduos de BPA mensuráveis através da urina. (Calafat et al., 2005). Por exemplo, a equipa de Carwile et al. em 2009, constatam que o consumo de bebidas frias em garrafas de policarbonato numa semana aumenta as concentrações de BPA na urina em dois terços. Concluindo esse aumento, sendo independente à exposição de outras fontes (Carwile et al., 2009).
Stahlhut et al., tambem em 2009, investiga a relação nivéis de BPA e o tempo de jejum. Eles observam que os valores não diminuem rapidamente e sugerem outras fontes de exposição (Stahlhut et al., 2009).

Estudos em animais observaram quando as mães de ratos eram alimentadas por BPA, os fetos eram rapidamente expostos. Demais, mostrou uma acumulação do mesmo, no leite materno, presente em quantidades duas vezes maiores do que no soro materno. Assim o estudo conclui que após nascimento as crias continuam expostas através do desmame (Yoo et al., 2001) (Calafat et al., 2005).
A equipa de Zalko, em 2003, relata valores medidos de BPA, sobre forma não conjugada, em soro fetal humano, logo após o parto. A equipa conclui, níveis de BPA observados eram semelhantes aos dos fetos ratos (Zalko et al., 2003).

1.3- Efeitos biológicos

Desregulador Endócrino

Como foi relatado inicialmente, o BPA tem uma estrutura muito semelhante ao estradiol. O estradiol pertence a grande família das hormonas esteróides, todas elas sintetizadas a partir do colesterol; essas hormonas são lipossolúveis (Russell & Grossmann, 2019).
O estradiol também chamado E2, é a principal hormona que pertence ao grupo dos estrogénios, com a estrona (E1) e o estriol (E3). Presente em ambos os sexos, ele difere da hormona andrógena, a testosterona, somente por uma reação de aromatização. Embora o estradiol tenha uma concentração significativamente maior no sexo feminino. Nas mulheres o estradiol atua essencialmente no desenvolvimento e na manutenção do aparelho reprodutivo feminino e dos caracteres sexuais secundários. Nos homens, o estradiol e os recetores dos estrogénios também se encontram em vários tecidos do corpo, como em tecidos reprodutivos masculinos e somáticos (Russell & Grossmann, 2019).
O estradiol é uma hormona com um papel importante na regulação de hormonas do eixo hipotálamo-hipofisário como a GnRH (*Gonadotropin-Releasing Hormone)* e a LH (***L**uteinizing **H**ormone)* que atuam no desenvolvimento das funções reprodutivas.
Foi também observado uma ação ao nível do crescimento ósseo durante a puberdade e manutenção da densidade óssea (Russell & Grossmann, 2019).
Como consequências, níveis alterados de hormonas podem conduzir a efeitos indesejados (Wang et al., 2020).
Foram encontrados estudos a discutir a relação de níveis de estradiol relativamente a distúrbios da ATM (articulação temporomandibular). Pois, problemas relacionados a ATM têm uma maior probabilidade, entre 60% a 80%, de afetar as mulheres (Oyetola et al., 2017). Oyetola et al., em 2017, e Wang et al. em 2020, observam que níveis elevados de estradiol no sangue, podem influenciar o mecanismo de regulação da dor; e ser implicados na fisiopatologia da ATM, quando comparados com indivíduos sãos (Oyetola et al., 2017; Wang et al., 2020).

O que lhe confere um potencial endócrino, ou seja, um potencial estrogénico. Isso significa que o BPA tem a capacidade de atuar no seu lugar e assim impedir o efeito esperado do estradiol (Mazur et al., 2012; Mazzaoui et al., 2002; Otero, C. S.; Carvalho, 2014; Rouiller-Fabre et al., 2015).

Em 1996 a Agencia de Proteção Ambiental (EPA) dos Estados Unidos definiu primeiramente um perturbador/desregulador endócrino como «todo o agente exógeno que interfere na produção, libertação, transporte, metabolismo, ligação, ação ou eliminação

no corpo de hormonas naturais responsáveis pela manutenção da homeostase e da regulação dos processos de desenvolvimento» (Kavlock et al., 1996)

Entretanto várias entidades como a União Europeia ou a Organização Mundial da Saúde também definiram o que era um desregulador endócrino incluindo uma noção de risco para a saúde. Zoeller et al. (2012), estimavam que a definição não deveria incluir a capacidade de produzir efeitos adversos uma vez que há incertezas em relação à dose de exposição, à duração e ao período de maior sensibilidade à exposição ao agente. Por isso, Zoeller et al. (2012) estão em concordância com a definição da EPA e decidem simplificá-la no seguinte:
«Um desregulador endócrino é um químico exógeno, ou mistura de produtos químicos, que interfere em qualquer aspecto da ação da hormona» (Thomas Zoeller et al., 2012).

Em 2017, o BPA foi reconhecido na União Europeia, como um desregulador endócrino (DE) e como uma substância que suscita elevada preocupação, pelo qual há evidência científica de prováveis graves efeitos para a saúde humana (European Chemicals Agency, 2017b) e para o meio ambiente (European Chemicals Agency, 2017a).

Metabolismo e eliminação

Para a correta compreensão dos efeitos do BPA no organismo, vários estudos foram realizados acerca da farmacocinética do mesmo. Estes estudos foram realizados em primatas, por serem os que se assemelham mais à fisiologia humana.
Como já referido anteriormente, a maior exposição ao BPA seria de origem alimentar, ou seja, por via oral e sua ingestão. Contudo há estudos que mostram que a entrada do BPA no organismo também pode ser feita através da pele e dos pulmões (Ejaredar et al., 2016), e também através da mucosa oral (Gayrard et al., 2013).

Após ingestão, o BPA é rapidamente e grandemente absorvido pelo trato gastrointestinal e transportado para o fígado pela veia porta antes de atingir a circulação sistémica (Bernardo et al., 2015; Mazur et al., 2012). No fígado ocorrem a maioria das metabolizações do corpo, quer seja para absorver, guardar ou fornecer os nutrientes para

o organismo. Também tem um mecanismo de depuração com os produtos bacterianos ou medicamentosos. Esse mecanismo é possível através de reações enzimáticas, as quais são reagrupadas em fase I e fase II. Na fase I aparecem na maioria, reações de oxidação catalisadas pelo citocromo P450. Na fase II são reações de conjugação onde o metabolito é conjugado com outra molécula através de enzimas. Essas conjugações resultam num metabolito mais hidrófilo e assim mais facilmente eliminado (Ramadori et al., 2008).

Na passagem hepática, o BPA não é extensamente metabolizado nas reações de fase I mas sim nas reações de conjugação de fase II. Assim os subprodutos formados pelo fígado são o BPA- glicuronídeo em grande maioria e o BPA-sulfato que se encontra numa quantidade menor (Bernardo et al., 2015; Vandenberg et al., 2013).

Foi demonstrado que o metabólito BPA-glicuronídeo, *in vitro*, não competia com o receptor dos estrogénios e por isso não apresentava nenhuma atividade estrogénica (Matthews et al., 2001).
Assim pode-se considerar como sendo uma reação de desintoxicação feita pelo fígado (Pritchett et al., 2002), uma vez que esses metabólitos se tornam hidrófilos e podem ser eliminados do organismo através da urina. Segundo Mazur e colaboradores em 2012, 95% do BPA é excretado na urina sobre a forma BPA- glicuronídeo, sendo o restante excretado nas fezes na forma livre. Deve-se notar que o BPA tem uma meia-vida relativamente curta de 6h em humanos (Mazur et al., 2012; Rochester, 2013).
Observe-se que em espécies diferentes tais como os roedores, a eliminação é completamente oposta (Mazur et al., 2012). Daí a importância de diferenciar resultados obtidos em espécies não humanas e a necessidade de ser cuidadoso ao extrapolar (Mazur et al., 2012).

Em relação aos diferentes tecidos e fluídos do corpo humano, foi encontrada em vários estudos a presença de níveis mensuráveis de BPA na placenta e líquido amniótico de grávidas, como no plasma de fetos. O que demonstra que o BPA passa a barreira placentária e havendo riscos de níveis mais elevados no feto e recém-nascido do que nos adultos, devido a imaturidade do desenvolvimento do fígado (Ejaredar et al., 2016; Vandenberg et al., 2007a).

Mecanismo de ação

Historicamente o BPA foi mostrado como tendo um potencial estrogénico por ter similitudes com o estradiol. Ao longo dos anos observou-se que o BPA atua, na verdade, em diferentes vias moleculares e diferentes partes do corpo. Originalmente descobriu-se que podia atuar por via genómica através dos recetores de estrogénios e hormonas lipófilas, e depois também por via não genómica (Cimmino et al., 2020).

Vários estudos confirmaram que de facto ele tinha capacidade de se ligar aos recetores de estrogênios α e β, com efeitos agonistas ou antagonistas segundo condições (Gao et al., 2015; Li et al., 2012).

Via genómica:

Esses recetores nucleares para os estrogénios são amplamente expressos em diferentes partes do corpo. Entre vários resultados de investigação, por ser o mais estudado e descrito, foi descoberto que o recetor estrogénico α, considerado como principal regulador, tem a capacidade de manter a homeostasia da glicose em vários tecidos. Temos como exemplos o tecido adiposo, os músculos, o cérebro, o fígado etc. Assim, quando o recetor estrogénico α é ativado, tanto pelo BPA como pelo estradiol, observa-se uma melhoria na produção de insulina por via não clássica. Ambos, BPA e estradiol regulam de maneira positiva o recetor, chamando-se neste caso efeito agonista. Isto resulta num aumento inútil de produção de insulina, o que favorece a sua resistência pelo fígado e pelos músculos e contribui para o desenvolvimento a prazo da Diabetes *Mellitus* de tipo 2 (fig.3) (Akash et al., 2020).

Os *Estrogen-Related Receptors (ERR),* subclasse dos recetores nucleares órfãos, família de receptores que não se identificou o alvo ou cuja função não foi bem descoberta, têm atividade transcripcional constitutiva, e por ter semelhança com os recetores dos estrogénios, o BPA mostrou ter uma forte ligação com eles (Acconcia et al., 2015).

Porém não foram os únicos que o BPA mostrou ter ligações. De facto, o BPA mostrou ter também ligações com outros recetores nucleares tais como receptores androgénicos, da progesterona, receptor X do fígado (*liver X receptor*) e receptor activado por proliferador do peroxissoma (*peroxisome proliferator activated receptor*), por exemplo (Rehan et al., 2015; Rouiller-Fabre et al., 2015).

Vários estudos mostraram que o BPA é capaz de competir com a 5a-dihidrotestosterona (DHT) pela ligação aos receptores androgénicos (ARs). Com a ajuda de estudos *in silico* foi relatada a capacidade do BPA se ligar a vários locais na superfície do AR por meio de interações hidrofóbicas, e assim mostrar o efeito anti-androgénico do BPA (Kojima et al., 2018; Perera et al., 2017).

Mecanicamente, o BPA atua em várias vias moleculares em muitos tecidos. Ele pode interagir com vários receptores, tanto os receptores nucleares como os ligados à membrana, atuar com fatores de transcrição, e também pode induzir alterações a nível epigenético (Koutaki et al., 2022).

Os receptores ativados por proliferadores de peroxissoma (PPARs) também pertencem à superfamília dos receptores nucleares (fig.3). Estes receptores possuem uma grande quantidade de efeitos biológicos, homeostase energética, no metabolismo dos ácidos gordos como a adipogénese, proliferação e diferenciação das células e ter resposta no sistema imunitário. Estes receptores encontram-se em vários tecidos do corpo como músculo, fígado, tecido adiposo e intestino, entre outros. Embora os mecanismos moleculares subjacentes ainda não estejam claros, observou-se uma sobre expressão de fatores de transcrição pró-adipogénicos associados à hipertrofia dos adipócitos apenas em roedores fêmeas, quando expostos ao BPA durante o período pós-natal, via leite durante a lactação. Observa-se mais uma vez, resultados diferentes entre género (Pu et al., 2017). No tecido adiposo de criança o BPA aumenta a expressão de PPAR, enquanto em células adultas a evidência já não é tão clara (Boucher et al., 2016).

Assim, ao interagir com o recetor nuclear irá desencadear reações com o DNA e atuar como um fator de transcrição. Via mais lenta comparada com a via não genómica, mas

com efeitos consideráveis, pois os recetores estão presentes em vários órgãos e têm uma ampla diversidade de produzir efeitos possíveis.

Via não genómica:

Além de ter ação na via genómica, os xenoestrogénios podem atuar por meio de vias de sinalização não genómicas e ser iniciadas pela membrana celular (fig.2) (Wozniak et al., 2005)

Assim, as moléculas que mimetizam os estrogénios, ao atuar ao invés do estradiol, causam uma perturbação da sinalização que pode levar um aumento ou uma inibição da mesma (Cimmino et al., 2020).

Estudos mostram que o BPA tem a capacidade de interagir com diferentes proteínas da membrana celular. Comparativamente com a sinalização feita por via genómica, mais demorada, escala de horas; a sinalização iniciada pela membrana celular tem geralmente um tempo de resposta de segundos a minutos. Foi demostrado, por exemplo, que a proteína acoplada a proteína G *(G-protein-coupled receptor 30),* a GPR30, proteína da membrana celular responde rapidamente ao estrogénio (Akash et al., 2020; Prossnitz et al., 2007). Essa mesma proteína GPR30 é ativada, alterada quando está presente com o BPA (Akash et al., 2020).

Foi encontrado na literatura que o BPA tem a capacidade de ativar recetores do tipo Toll (TLR), recetores da membrana, que por sua vez ativam vias de sinalização específicas, o que resulta numa sobre expressão de citosinas pró-inflamatórias. Essa família de recetores tem um papel crucial no sistema imunitário inato (Akash et al., 2020; Liao et al., 2016).

Via epigenética:

Paralelamente o BPA tem ação a nível epigenético, ou seja, consegue interferir e modificar a expressão dos genes, através de diferentes mecanismos. Por exemplo, o BPA consegue modificar a expressão das DNA metiltransferases, que tem um papel na metilação de diversos genes. Pode induzir modificações nas histonas, proteínas que têm função no enrolamento e desenrolamento do DNA e permitir a sua expressão. Nota-se também uma alteração da expressão de múltiplos miRNAs que são reguladores pós-transcripcionais que podem inibir a expressão de um gene. Todos esses genes que

encontram a sua expressão alterada podem codificar para um número variável de proteínas, algumas delas com um papel direto no material genético, como os factores de transcrição ou então serem proteínas que não têm qualquer repercussão significativa (Akash et al., 2020; Cimmino et al., 2020).

Resumindo, cada um desses recetores nucleares ou da membrana, ou proteínas diversas têm funções específicas no organismo, e se o seu funcionamento se encontrar alterado, podem provocar efeitos adversos em escala maior e serem visíveis a nível sistémico (fig.2) (Akash et al., 2020; Cimmino et al., 2020).

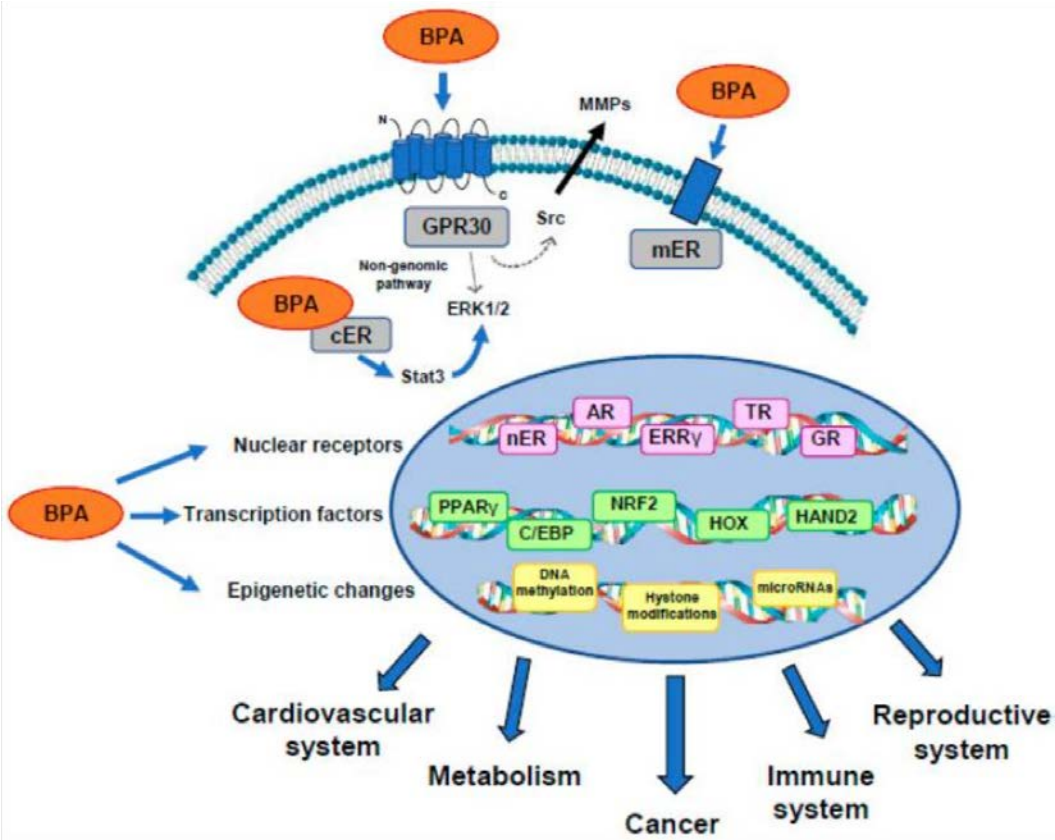

Figura 2 Ilustração dos diferentes mecanismos de atuação possíveis do BPA dentro de uma célula (Adaptada de Cimmino, 2020)

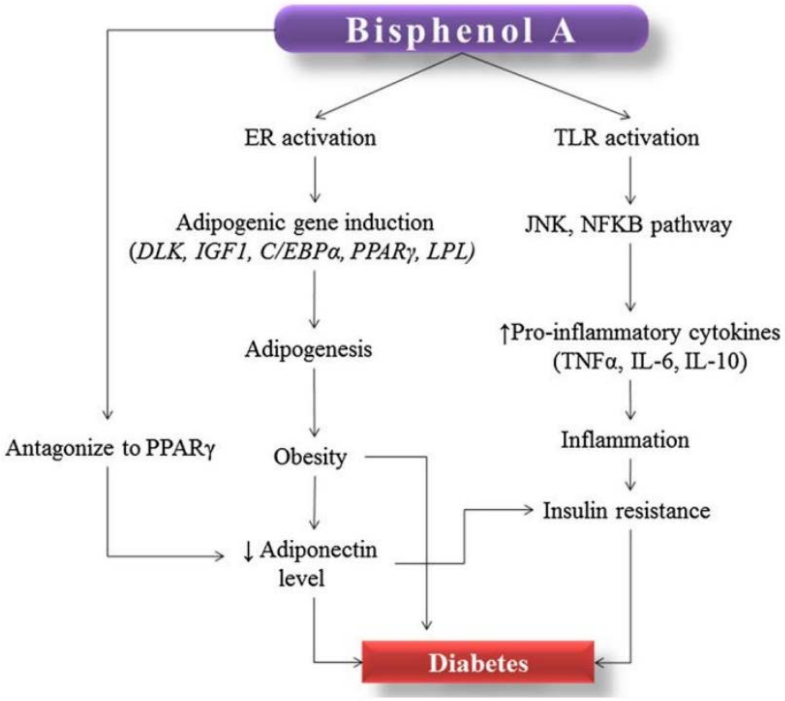

Figura 3 Ilustração de diferentes mecanismos do BPA resultando numa consequência de efeito igual (Adaptada de Akash, 2020)

Efeitos sistêmicos observados

Foram encontrados inúmeros efeitos biológicos devido ao BPA, porém, em espécies diferentes como os roedores, isto devido ao facto de haver menos estudos realizados em humanos e pelo facto de estes estudos serem mais difíceis de realizar em humanos (González-Parra et al., 2013; Rouiller-Fabre et al., 2015; Welshons et al., 2006).

Foram realizados estudos com exposição pré-natal ao BPA para determinar a existência de algum efeito no desenvolvimento neurobiológico e comportamental. Em roedores observou-se alteração no desenvolvimento do sistema nervoso das crias o que pode resultar em alterações comportamentais. Além disso, notou-se um dimorfismo sexual e uma disfunção cognitiva, entre outros. Em humanos, Braun et al. em 2009, mostraram que concentrações aumentadas de BPA em grávidas foram associadas a maior frequência de comportamentos externalizantes, do tipo hiperatividade ou agressividade em meninas, situação que é mais comummente encontrada em crianças de sexo masculino. (Braun et al., 2009; Kundakovic & Champagne, 2011; Weiss, 2011). Verifica-se que uma alta

prevalência nos distúrbios comportamentais prediz a continuação de problemas do comportamento na idade adulta (Inadera, 2015).

Também foram feitas observações a nível do sistema cardiovascular (fig.2). Numerosos estudos mostraram que pacientes saudáveis expostos ao BPA apresentavam aumento da pressão arterial e diminuição da variabilidade da frequência cardíaca (Bae et al., 2012). A associação positiva na hipertensão e doença arterial periférica revelou ser independente dos fatores de riscos convencionais (Shankar et al., 2012; Shankar & Teppala, 2012). De facto, o BPA mostrou interagir diretamente em canais iónicos de miócitos (Posnack, 2014) sendo esses parâmetros alguns dos fatores de risco para as doenças cardiovasculares (Bae et al., 2012; Cimmino et al., 2020).

No sistema reprodutor (fig.2), o BPA foi associado ao desenvolvimento de carcinogénese da próstata em roedores e epitélio humano. O mesmo efeito foi observado em células do cancro da mama e em roedores com exposição pré-natal. Mileva, em 2014, afirma que estudos têm evidência para que o BPA possa ser classificado como carcinogéneo da mama e da próstata, pois observou que o BPA pode-se ligar a múltiplos recetores. No entanto conclui-se que mais estudos são necessários para determinar a bioquímica do mecanismo. (Cimmino et al., 2020; Mileva et al., 2014).

Embora haja estudos que não evidenciam uma relação de causa-efeito, também foi observada a existência de uma correlação do BPA com a obesidade, a diabetes e insulinorresistência (fig3), apesar de ter similitudes com o aumento do consumo de produtos alimentares e o aumento do uso de plástico (Fenichel et al., 2013; vom Saal et al., 2012). De facto, uma maior ingestão de alimentos pode levar a que uma maior parte da alimentação dos indivíduos seja contaminada por plástico, como por exemplo alimentos embalados (Cimmino et al., 2020; Fenichel et al., 2013; Schlienger, 2014).

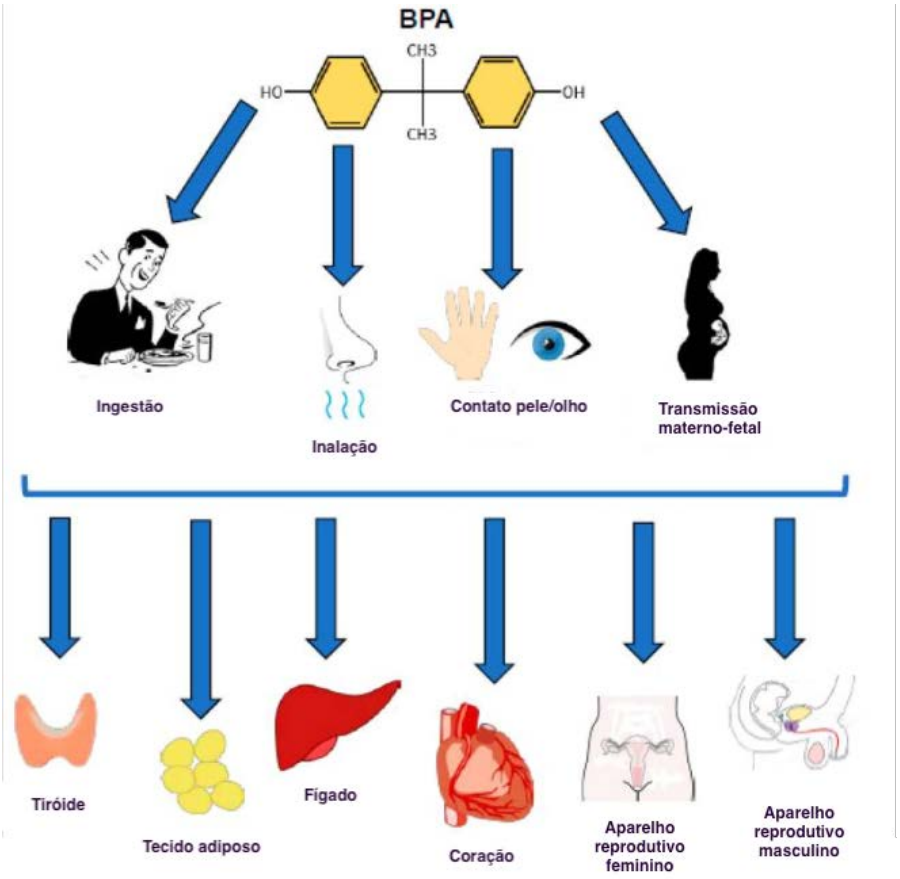

Figura 4 Vias de intoxicação e órgãos alvos (Traduzida e adaptada de Cimmino, 2020)

Efeitos observados na cavidade oral

Em relação a cavidade oral, investigadores descobriram que o BPA poderia ter efeitos no esmalte, mais precisamente na amelogénese, fase de formação do esmalte que ocorre num período de pré e pós-natal até aos três anos de vida. Como já visto, período vulnerável aos perturbadores endócrinos (Courson & Muller-Bolla, 2017; Rouiller-Fabre et al., 2015).

A hipomineralização incisivo-molar (HIM) é uma anomalia do esmalte de origem sistêmica, ocorrendo na fase de maturação, em que o volume do esmalte não altera, mas existe sim uma deficiência na sua mineralização. Caracterizada por afetar pelo menos um molar permanente, também pode afetar os incisivos permanentes. Com etiologia multifatorial, a hipóxia ao nascimento, dioxina, hipocalcemia, antibióticos, o bisfenol A são suspeitos causar essa anomalia (Courson & Muller-Bolla, 2017; da Cunha Coelho et al., 2018).

A equipa de Jedeon mostrou que roedores expostos ao BPA apresentavam hipomineralização similar à da HIM em humanos (fig.5). Quando não estivesse combinado com vários perturbadores endócrinos de efeitos similares como o vinclozolin, a genisteína; o BPA afetava mais severamente o esmalte. Para terminar, a equipa também observou que o BPA junto com o flúor agravava a hipomineralização que já acontecia com os compostos isolados. Pode-se explicar pela sensibilidade do esmalte ao fluoreto e consequentemente à fluorose dentária (Jedeon et al., 2016; Jedeon, Loiodice, et al., 2014; Jedeon, Marciano, et al., 2014).

Treatment	Prevalence of affected rats
Control (C)	0%
Genistein Vinclozolin (G/V)	37.5%
Bisphenol A (BPA)	75%
Genistein Bisphenol A (G/BPA)	50%
Vinclozolin Bisphenol A (V/BPA)	50%
Genistein Vinclozolin Bisphenol A (G/V/BPA)	50%

Figura 5- Observação macroscópica de incisivos de ratos tratados com perturbadores endócrinos e as suas prevalências (Adaptada de Jedeon et al, 2014).

Porque a sua etiologia não é totalmente conhecida, a equipa de Jedeon continua a estudar como o BPA pode interferir na amelogénese e então participar na HIM. Notou-se, no epitélio dentário, que um pequeno grupo de genes expostos ao BPA e ao fluoreto de sódio (NaF) viram a sua expressão afetada. Entre eles, identificaram-se genes como a ENAM e a AMELX, que estão diretamente envolvidos na formação do esmalte. De facto, esses genes codificam proteínas da matriz do esmalte, nomeadamente a enamelina e a amelogenina. Outro grupo de genes está envolvido na homeostasia de iões, como genes SLCs, anidrases carbônicas e calbidina-1. Têm papel no transporte de cálcio e fosfato para a correta formação dos cristais de esmalte. A heterogeneidade e a gravidade da hipomineralização do esmalte resultam da alteração da expressão desses genes (Jedeon et al., 2016).

2- Sistemas adesivos

Composição

Primer

O *primer* é definido sendo uma solução de polímeros hidrófilos e hidrófobos. Os polímeros hidrófilos permitem a adesão dentina, cujo monómero mais usado é o hidroxi-etil-metacrilato (HEMA) (fig. 6). Com a sua capacidade de aderir às fibras de colagénio, ele permite que elas não colapsem após evaporação da água, penetrando na rede de colagénio. Os polímeros hidrófobos têm adesão a resina adesiva. O *primer* ainda é composto por solventes orgânicos tais como o álcool ou acetona que permitem o transporte dos polímeros e ajudam na libertação da água. Após aplicação do primer, a superfície inicialmente hidrófila acaba por se tornar hidrofóbica para receber o bond (Degrange & Pourreyron, 2009; Koubi et al., 2008). O primer por si só não é suscetível de conter bisfenol A na sua composição (Van Landuyt et al., 2007).

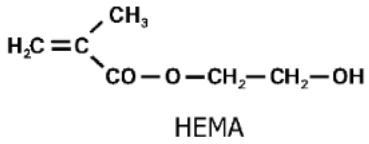

Figura 6- Estrutura química do HEMA (Adaptada de Van Landuyt, 2007)

Resina adesiva (*Bond*)

A resina adesiva, também chamada de *bond*, vai conter na sua maioria monómeros hidrofóbicos que possuem dois sítios ativos. Um sítio atuando na superfície dentinária e infiltrando-se nos túbulos e outro que irá interagir com a resina composta posteriormente colocada. O *bond* infiltrado nos túbulos dentinários, que chamamos de *resin tags* é definido pelo prolongamento da resina adesiva nos túbulos e permite entre outro uma adesão mecânica quando polimerizado. Principalmente esses monómeros são compostos pelo bis-GMA e o UDMA. O que traz uma outra fonte de potencial de contaminação por BPA (Guastalla et al., 2005; Van Landuyt et al., 2007).

3- Resinas compostas

Composição

As resinas compostas contêm três principais elementos sendo eles: uma matriz orgânica resinosa, partículas de carga inorgânicas e um agente de união (Nguyen, 2006; Vreven et al., 2005).

Matriz orgânica

A fase orgânica, que pode representar 25 a 50% do volume da resina composta, permite a correta manipulação e sua utilização enquanto material de restauração direta. Contudo, as suas propriedades podem-lhes trazer desvantagens, como ter fraca resistência mecânica, elevada contração de polimerização e coeficiente de expansão térmica e por absorver água facilmente (Nguyen, 2006).
Essa matriz é composta por monómeros resinosos, diluentes, inibidores, iniciadores e outros aditivos (Nguyen, 2006; Vreven et al., 2005).

Os monómeros mais encontrados são os di-metacrilatos que englobam o bis-GMA também chamado de bisfenol A glicidil metacrilato ou 2,2-bis- (4- (2-hidroxi-3-metacriloxipropoxi) fenil) propano. Ele é obtido através de uma reação de adição através uma molécula de BPA com dois metacrilatos de glicidil e libertação de água (Šimková et al., 2020) (fig. 7).

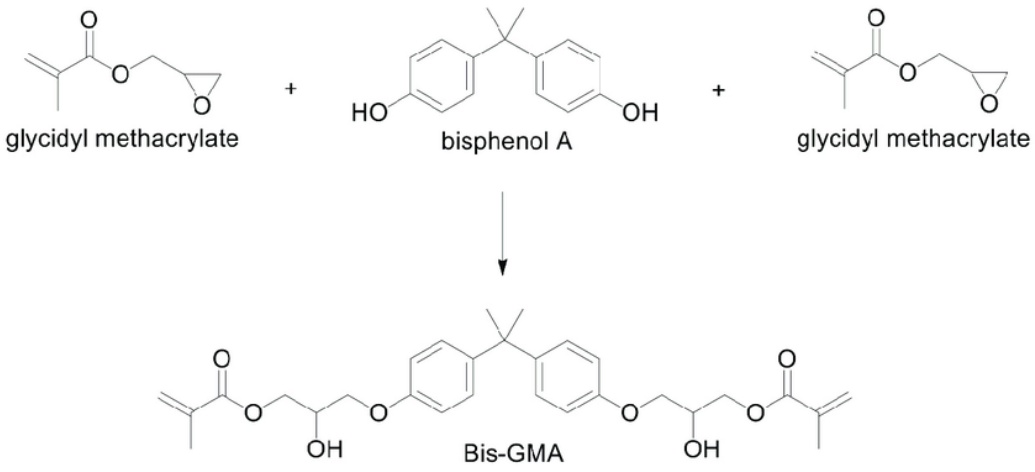

Figura 7- Síntese do bisfenol A glicidil metacrilato (Bis-GMA) (Adaptada de Simkova. 2020)

Também encontramos os seus derivados como o Bis-EMA, Bis-MA, Bis-PMA, Bis-DMA. Criados para serem mais hidrófobos, contêm também derivados de BPA. Em 2016 foram analisadas por Dursun 130 resinas compostas. Este autor mostrou que 75% tinham na sua composição monómeros de Bis-GMA e somente 13% eram livre de derivados de BPA (Dursun et al., 2016; Vreven et al., 2005).

Resinas compostas	**Fabricantes**	
Aelite LS Packable	Bisco	Sem bis-GMA ou derivado de BPA: resina composta com UDMA e também TEGDMA
Clearfil Majesty ES Flow	Kuraray	
Clearfil Majesty Flow	Kuraray	
Fantasista	Sun Medical	
Fusio	JEneric Pentron	
Gradia Direct	GC	
Gradia Direct Flo	GC	
Gradia Direct LoFlo	GC	
Metafil CX	Sun Medical	
Perfect Feel	Itena	
Perfect Feel Flow	Itena	
Renamel Microfill (+ superBrite)	Cosmedent	
Tetric	Ivoclar Vivadent	
Venus Diamond	Heraeus Kulzer	
Venus Pearl	Heraeus Kulzer	
Wave (3 viscosités)	Southern Dental	
Xtrem nano	Apol	
Filtek Silorane	3M	Sem derivados de BPA ou UDMA

Tabela 1- Lista das resinas compostas que não contêm bis-GMA ou derivados, nem derivados de BPA ou UDMA. (Traduzida e adaptada de Dursun et al. 2016)

Após o Bis-GMA como mais usado, vem o UDMA também chamado de dimetacrilato de uretano ou diuretano (fig. 8). Por ter menor viscosidade, ele permite trazer mais partículas de carga à resina composta. Contudo, traz-lhe maior contração de polimerização. Ele pode ser encontrado no mercado como único monómero na composição. Quimicamente o UDMA é livre de derivados de BPA (Van Landuyt et al., 2007; Vreven et al., 2005).

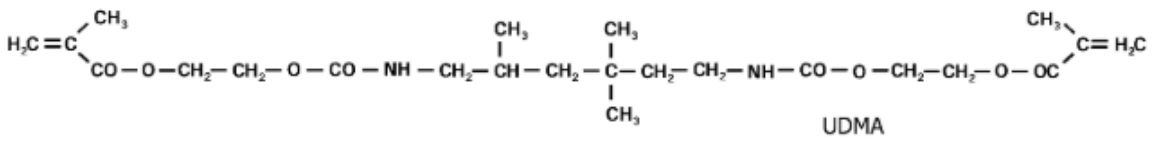

Figura 8- Estrutura química do UDMA (Adaptada de Van Landuyt, 2007)

Na matriz orgânica também se podem encontrar diluentes, que vão controlar a viscosidade do material que os monómeros trouxeram. Embora o tempo de presa seja maior, também diminuem a resistência a abrasão, ainda assim os diluentes permitem obter um correto manuseamento por parte do clínico. O mais utilizado é o TEGDMA (fig. 9), também um dimetacrilato, mas de menor peso molecular. E também livre de derivados de BPA na sua estrutura química. (Jager, 2011; Van Landuyt et al., 2007; Vreven et al., 2005).

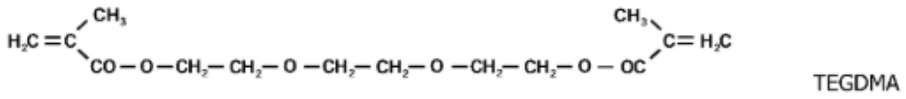

Figura 9- - Estrutura química do TEGDMA (Adaptada de Van Landuyt, 2007)

Os inibidores presentes na matriz orgânica vão permitir obter um controlo na conservação da resina, e evitar uma polimerização espontânea, pois existe uma degradação natural, mas lenta, dos ativadores da polimerização. Os mais usados são derivados de fenol como o butilhidroxitolueno (BHT) e o éter monometílico de hidroquinona (MEHQ) (Van Landuyt et al., 2007; Vreven et al., 2005).

Por sua vez, os iniciadores/ativadores vão iniciar uma reação em cadeia com a libertação de radicais livres que irão interagir com os monómeros livres para serem polimerizados. No caso da fotopolimerização, que é mais usada, o iniciador será a canforoquinona. Esta irá interagir com o ativador num comprimento de onda específico (470nm) dado pelo fotopolimerizador. O ativador que permite a interação, e o mais usado, é uma amina terciaria, o DMAEMA (2- (dimetilamino) etil metacrilato) (Jager, 2011; Nguyen, 2006; Van Landuyt et al., 2007; Vreven et al., 2005)

As partículas de carga

Existe uma grande diversidade em relação as partículas de carga que podem variar por sua composição, sua quantidade ou pelo tamanho das partículas. A maioria das propriedades mecânicas da resina composta encontra-se melhorada quando o volume chega até os 60%. As partículas de carga trazem um aumento a resistência à fratura, ao desgaste, permitem dureza, estabilidade dimensional, uma melhor compatibilidade do coeficiente de expansão térmica com os tecidos dentários. E por diminuir a proporção em matriz orgânica há uma redução da contração de polimerização e um manuseamento facilitado (Jager, 2011; Nguyen, 2006; Vreven et al., 2005).

As cargas podem ser minerais, sendo esse tipo de carga o mais encontrado. São compostas por sílica cristalina, que é o quartzo, ou sílica não cristalina, que é o vidro. Geralmente associadas com metais pesados tais como o bário ou estrôncio; estes absorvem os raios x e permitem a visualização da resina composta por radiopacidade e indiretamente de cárie secundária (Nguyen, 2006; Vreven et al., 2005).

Também existem cargas organo-minerais, que é o caso dos Ormocer® à base de cerâmica organicamente modificada. São compostos por um núcleo de sílica recoberto por grupos funcionais de metacrilato (Jager, 2011).

Em relação ao tamanho das partículas foi observado que as resinas que contêm diferentes tamanhos de partículas ocupavam maior espaço por preencher mais. E melhorava as propriedades do material. Por essa razão as resinas compostas micro-híbridas são as mais eficazes por combinar qualidades mecânicas com propriedades ópticas e estéticas (Métais, 2013; Nguyen, 2006; Vreven et al., 2005).

Agentes de união

Essas propriedades da matriz orgânica e das partículas de cargas são possíveis se uma ligação forte e durável for estabelecida entre esses dois componentes. De facto, uma boa coesão permite diminuir a solubilidade da resina composta e impedir a separação das

fases orgânica e inorgânica por hidrólise. O agente de união mais usado é o silano, que pode estabelecer ligações covalentes com a resina composta após polimerização e criar ligação com três cargas (Jager, 2011; Vreven et al., 2005).

4- Bisfenol A na Medicina Dentária

Como anteriormente referido, a maioria das resinas compostas contem derivados de BPA na sua composição por conter o bis-GMA, a principal molécula responsável. Alguns fabricantes não divulgam a composição exata das suas resinas compostas, por motivos estratégicos ou segredos comerciais, mas também não são obrigados perante a lei a fazê-lo. No entanto, vários estudos se interessaram como o Bis-GMA e o BPA se comportam uma vez colocados como restauração na boca do paciente (De Nys, Putzeys, et al., 2021) .

Degradação dos compostos

A cavidade oral é um lugar onde ocorrem vários fenómenos. Na cavidade oral existem variações de temperatura, de pH, reações enzimáticas com a saliva e as bactérias e também forças mecânicas durante a mastigação. Todos esses fenómenos a que as resinas compostas estão permanentemente expostas fazem com que haja degradação do material. Na prática, a degradação é ligeira, mas persistente a longo prazo (Jager, 2011; Tanaka et al., 2020).

Estudos iniciais mostravam que somente o Bis-DMA podia ser degradado em BPA por enzimas esterases presentes na saliva humana (Söderholm & Mariotti, 1999).
Foi depois descoberto que a colesterol esterase podia hidrolisar os monómeros de Bis-GMA e de Bis-EMA. Isso implica que foi mostrada uma libertação desses monómeros, mas não de BPA (Finer et al., 2004).
Estudos mais recentes, já do ano 2021, mostraram que afinal não só o Bis-DMA pode ser degradado em BPA (fig.10), mas também vários derivados como o Bis-GMA, Bis-EMA, Bis-PMA e o BADGE (Putzeys et al., 2019), quando em contato com a saliva humana ou pela bactéria *Streptococcus mutans in vitro* (De Nys, Duca, et al., 2021). A bactéria *Streptococcus mutans* é uma bactéria acidogénica primária que está presente na saliva bem como na placa dentária. O mecanismo de ação da bactéria dá-se através da metabolização dos hidratos de carbono da dieta tendo como resultado o ácido láctico.

Essa bactéria que tem um papel no início do processo da cárie, também possui uma enzima que tem atividade de esterase, sendo ela conhecida pela ação da degradação da resina na região restauração-dente. A pesquisa mediu níveis aumentados de BPA quando a resina está em contacto com a bactéria. Apesar dos resultados encontrados nesse estudo realizado *in vitro*, concluiu-se que são precisas mais pesquisas nessa área (De Nys, Putzeys, et al., 2021).

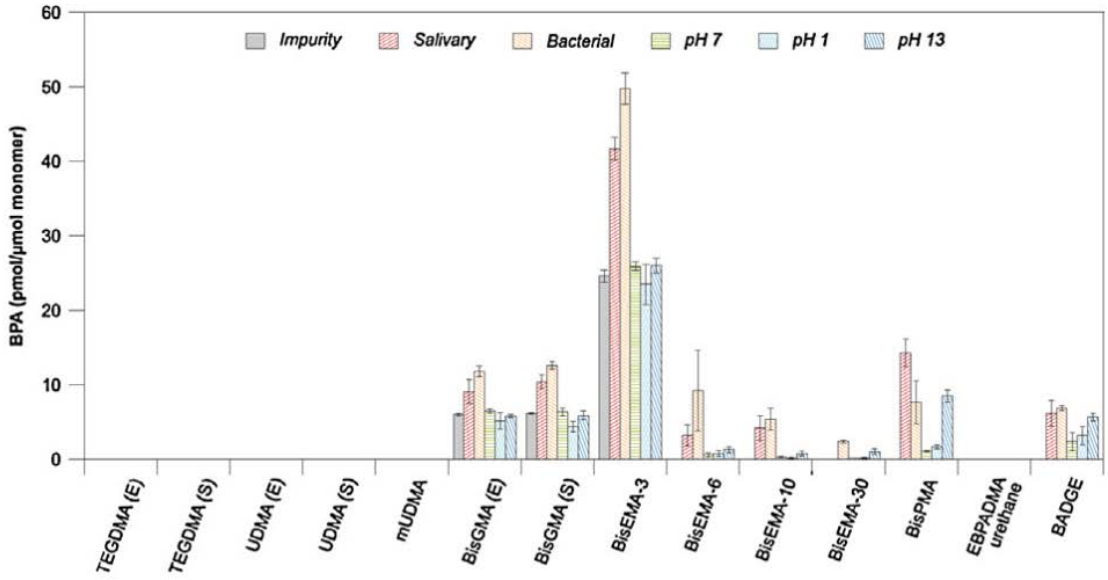

Figura 10- Níveis de BPA após degradação do monómero. (Adaptada de De Nys, Duca, et al., 2021)

Umas das desvantagens das resinas compostas são a sua solubilidade e absorção de água. Estes dois fenómenos ajudam na degradação das restaurações e reduzem sua durabilidade a longo prazo. Para resistir melhor à degradação a resina composta deveria ser o menos solúvel possível. Foi sugerido, no entanto, que uma absorção mínima pode ser benéfica para combater o efeito da contração de polimerização (Berthault et al., 2008).

Os problemas do envelhecimento e do desgaste das restaurações com resina são vários. Podem surgir rupturas do agente de união entre as cargas e os monómeros devido a defeitos de superfície, como as porosidades, o polimento, o incremento de bolhas de ar ou de uma polimerização incompleta. Pode também acontecer ruptura nos polímeros, pois a dimensão, a localização e o processo de colocação do material têm algum impacto no

envelhecimento. É observado um desgaste maior nos molares do que nos pré-molares, quando ocorre um contato oclusal, e nos primeiros anos após colocação do material (Vreven et al., 2005).

Em relação à polimerização, que é parcialmente responsável pela integridade ou degradação do material restaurador, foi mostrada que a última camada de resina nunca era completamente polimerizada. O oxigênio é o principal responsável por inibir a reação de polimerização e permite a libertação de monómeros livres. No entanto essa característica também é o que nos permite fazer incrementos de resina por camadas. Uma solução para combater a camada de inibição de polimerização causada pelo oxigénio seria a colocação de glicerina por cima da última camada de resina, e efectuar a polimerização da última camada assim. Desta forma a polimerização encontrar-se-ia livre da inibição pelo oxigénio (Bergmann et al., 1991; Vreven et al., 2005).

Outra razão que justifica encontrar moléculas de BPA livre é devido à forma de fabrico pelos comerciantes. Pois, o BPA não faz parte apropriadamente da composição da resina composta, mas encontra-se sim indiretamente. Chamamos esse BPA solto de impureza (De Nys, Duca, et al., 2021).

Libertação do BPA

A degradação do material ajuda-nos a observar e possivelmente avaliar a quantidade de monómeros de bis-GMA ou de BPA que podem ser libertados. Vários estudos investigaram a maneira como é libertado e o seu comportamento no organismo dos pacientes (Dursun et al., 2016).

Embora existam contradições entre estudos *in vitro* e *in vivo*, há evidência que existe libertação de bis-GMA e de BPA das resinas compostas, selantes e adesivos ortodônticos (Löfroth et al., 2019; Sabour et al., 2020).
Além disso, os valores encontrados não são iguais, no entanto vários pesquisadores tendem à mesma conclusão. Através de colheita de amostras *in vivo*, de saliva ou de urina, obtiveram-se valores com rápido e significativo aumento da concentração de BPA logo

após a colocação da resina como material restaurador nos dentes do paciente. Na saliva, a concentração do BPA varia durante algumas horas. Sua eliminação pela urina também foi observada como sendo rápida, máxima nos primeiros dias e voltava depois aos valores normais de referência (Lopes-Rocha et al., 2021; McKinney et al., 2020).

Em aparelhos de contenção foi avaliada uma concentração máxima na primeira semana de uso, pelo que foi sugerido que o uso de um aparelho de Hawley seria mais favorável em relação a problemática do BPA (Raghavan et al., 2017).

Em 2017 foi realizado um estudo sobre a liberação de BPA dos aparelhos ortodônticos de Hawley e de goteiras. Foram encontrados níveis estatisticamente significativos para ambos os grupos. Os resultados mostraram níveis mais altos de libertação nas goteiras, seguidas pelos aparelhos de Hawley realizados por polimerização química e finalmente o aparelho de Hawley realizado por polimerização térmica. Este último foi o que apresentou as menores quantidades de BPA libertado na saliva. Sendo assim, fica a critério do médico dentista a utilização de goteiras ou aparelho de Hawley, devendo contudo, ter em conta esta problemática. (Raghavan et al., 2017).

5- As alternativas ao Bisfenol A na Medicina Dentária

Os siloranos

Os siloranos são monómeros compostos por moléculas de siloxano e de oxirano (óxido de etileno). Ao contrário dos monómeros de metacrilatos que apresentam cadeias lineares, os siloranos tem uma configuração em anel (fig. 11). O centro composto de siloxano, hidrófobo, melhora a estabilidade hidrolítica por diminuir a absorção e solubilidade em água. Os oxiranos têm um papel na polimerização com ajuda da canforoquinona, dador de electrão, para desencadear a abertura do anel e iniciar a polimerização catiônica. Esse tipo de reação não liberta radicais livres, como acontece na polimerização dos metacrilatos. Essa particularidade permite que os siloranos tenham uma contração de polimerização que é menor (ESPE 3M, 2007; Nguyen, 2006; Zimmerli et al., 2010).

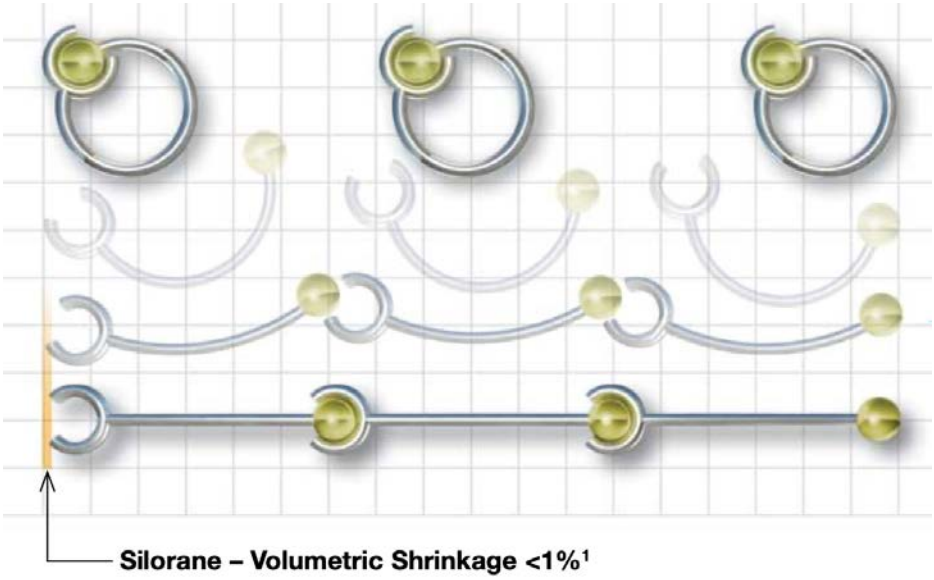

Figura 11- Ilustração do comportamento dos siloranos (Adaptado Filtek™ Silorane, 3M ESPE)

Até os dias de hoje, o único material composto por siloranos foi introduzido no mercado em 2007 pela 3M com a gama Filtek™ Silorane. Estudos mostraram resultados aceitáveis para restaurações posteriores de classe I e II. Contudo, o facto de ter menor contração de

polimerização não quer dizer que seja um fator determinante para que os siloranos sejam superiores às resinas compostas (Magno et al., 2016).

Apesar do Filtek™ Silorane (3M ESPE) não apresentar BPA na sua composição, o *primer* (Silorane System Adhesive Self-Etch Primer, 3M ESPE) e o adesivo (Silorane System Adhesive Bond, 3M ESPE) contêm monómeros de Bis-GMA, HEMA e TEGDMA. Por essa razão, a gama não é livre de BPA (ESPE 3M, 2007).

Atualmente a 3M já não produz esse material e por esse motivo já não se encontra no mercado. Os siloranos ainda são relativamente recentes quando comparados comos metacrilatos, e há falta estudos para verificar se podem ser uma alternativa às resinas compostas tradicionais (ESPE 3M, 2007).

Os Ormocer®

O termo Ormocer® é uma marca registada cujo nome surge do acrónimo *Organically Modified Ceramics*. Os compósitos Ormocer® (fig. 12) são compostos por uma matriz organo-inorgânica. Eles possuem um esqueleto inorgânico de dióxido de silício ao qual se fixam moléculas orgânicas polimerizáveis - partículas de carga compostas por cerâmica e sílica (Klauer et al., 2019; Nguyen, 2006; Tagtekin et al., 2004; VOCO GmBH, 2017)

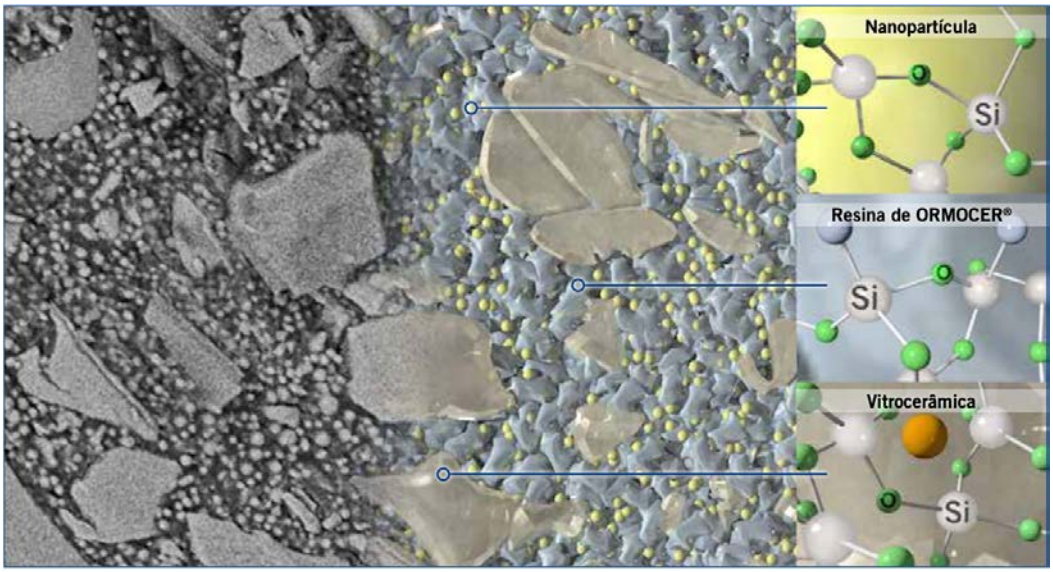

Figura 12- Ilustração da tecnologia Ormocer® no composto (Adaptada de VOCO GmbH, 2017)

Num primeiro tempo, a rede inorgânica já vem formada quando se aplica o compósito na cavidade oral do paciente. Quanto à rede orgânica é polimerizada por grupos funcionais de metacrilato induzidos pela fotopolimerização. Esta reacção liberta radicais livres (Nguyen, 2006; VOCO GmBH, 2017)

Tal como os siloranos, os Ormocers® foram inicialmente concebidos para reduzir a contração de polimerização, que é a desvantagem das resinas de metacrilatos. Por essa razão, os Ormocer® apresentam menor contração de polimerização do que as resinas compostas convencionais. Além disso, estudos clínicos observaram, que os parâmetros funcionais, estéticos e biológicos eram bons e não se observaram diferenças significativas em relação aos compósitos tradicionais (Tagtekin et al., 2004).

Em 2012, Kalra et al. comparou um compósito híbrido *standard* com o compósito Admira® da VOCO, utilizado com o seu respetivo adesivo, o Admira® Bond, ambos compostos por Ormocer®, e observaram que algumas propriedades, nomeadamente polimerização da matriz, profundidade da polimerização, resistência à tração, à flexão, e adaptação às margens, eram melhores do que o compósito *standard* (Tab. 1). Apesar de não serem diferenças significativas, os Ormocer® parecem ser uma escolha aceitável para restaurações estéticas diretas (Kalra et al., 2012).

Propriedades mecânicas	**Compósito híbrido**	**Ormocer**
Polimerização da matriz	-	+
Monômeros livres	+	-
Profundidade da prolimerização	-	+
Resistência à tração	-	+
Resistência à flexão	-	+
Força de adesão ao cisalhamento	=	=
Resistência à compressão	+	-
Adaptação às margens	-	+
Considerações clínicas		
Estética	aceitável	aceitável
Manuseamento	aceitável	aceitável
Disponibilidade	aceitável	aceitável
Financeiramente	-	+

Tabela 2- Comparação das propriedades do compósito versus Ormocer (Traduzida e adaptada de Kalra et al., 2012)

Como se pode constatar, o uso de Ormocers® implica as mesmas condições de utilização dos compósitos, e por isso também se deve recorrer a aplicação de um adesivo.
Foi observado que o compósito Admira® Fusion (VOCO GmbH) não continha monómeros como o Bis-GMA, HEMA ou TEGDMA. Isto faz com que ele seja livre de BPA. No entanto, o seu respetivo adesivo, o Admira® Bond (VOCO GmbH), apesar de conter Ormocers®, não é livre de BPA, pois tem na sua composição Bis-GMA (VOCO GmBH, 2017).

Prime&bond active™ (sem HEMA, TGDMA, bisfenol)

O *Prime&bond active*™ da Dentsply Sirona, apresenta-se como um adesivo universal que apareceu no mercado em 2016. Esse *primer* e *bond* juntos oferecem um condicionamento suave (pH>2,5) e permitem utilizar a técnica *Selective Enamel Etching,* entre outros. Este adesivo é composto por monómeros acídicos, o PENTA, uma resina de acrilato modificada com ácido fosfórico e 10-MDP (Dentsply Sirona, 2018)

Apresenta propriedades de adesão que não foram alteradas conforme a humidade da superfície, quando comparado com outros adesivos universais. Além de que essa humidade também não alterava a sua espessura ou da camada híbrida. (Sugimura et al., 2019)
Assim, este adesivo optimiza a interação que ele tem com a água e obteve resultados melhores quando aplicado como *Self-Etch* do que pela técnica *Etch-and-Rinse* (Spicciarelli et al., 2020).

III- Conclusão

Assim, o BPA é principalmente utilizado como monómero na fabricação de resinas epóxi e policarbonatos. Ele faz parte do nosso dia-a-dia, pois podemos encontrá-lo em inúmeros objetos do quotidiano, e na alimentação. Por esse facto, a sua absorção no organismo privilegia preferencialmente a contaminação por ingestão oral de BPA.

Evidenciado por ser um desregulador endócrino, os vários e diversos estudos em relação aos seus efeitos no organismo humano ainda não conseguiram encontrar resultados que sejam realmente significativos. Por ter o chamado *low dose effect*, ou pelo facto de os estudos apresentarem viés e limitações ainda é necessário investigar mais nessa área.

Em relação ao meio da Medicina Dentária, foi visto que a maioria das resinas compostas no mercado contêm o monómero Bis-GMA na sua composição. Sendo ele o principal responsável pela libertação do BPA, por hidrólise ou por impuridade.

A avaliação da libertação dos monómeros de BPA que foi evidenciada nos presentes estudos encontra-se dentro do limite tolerável imposto.

No entanto, apareceram no mercado alternativas, quer seja ao nível da resina composta ou dos adesivos, de materiais de restaurações livres de Bis-GMA e assim livres de BPA. Materiais já estudados e investigados a apresentar propriedades tanto mecânicas, biológicas ou estéticas semelhantes e por vezes melhores do que os compostos e adesivos tradicionais.

Assim, nos dias de hoje existem outras opções de tratamento disponíveis. Pacientes mais suscetíveis como grávidas ou na odontopediatria pode ser uma escolha mais segura biologicamente, afastando o desregulador endócrino já presente em quantidade não negligenciável no nosso ambiente.

Bibliografia

Acconcia, F., Pallottini, V., & Marino, M. (2015). Molecular mechanisms of action of BPA. *Dose-Response: An International Journal*, *13*(4), 1–9. https://doi.org/10.1177/1559325815610582

Akash, M. S. H., Sabir, S., & Rehman, K. (2020). Bisphenol A-induced metabolic disorders: From exposure to mechanism of action. *Environmental Toxicology and Pharmacology*, *77*(March), 1–13. https://doi.org/10.1016/j.etap.2020.103373

Allard, P., & Colaiácovo, M. P. (2011). Bisphenol A. In *Reproductive and Developmental Toxicology* (pp. 673–686). Academic Press. https://doi.org/10.1016/B978-0-12-382032-7.10050-5

Bae, S., Kim, J. H., Lim, Y. H., Park, H. Y., & Hong, Y. C. (2012). Associations of bisphenol a exposure with heart rate variability and blood pressure. *Hypertension*, *60*(3), 786–793. https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.112.197715

Bergmann, P., Noack, M., & Roulet, J. (1991). Marginal adaptation with glass-ceramic inlays adhesively luted with glycerine gel. *Quintessence Int*, *22*(9), 739–744.

Bernardo, P. E. M., Navas, S. A., Murata, L. T. F., & Alcântara, M. R. da S. de. (2015). Bisfenol A: o uso em embalagens para alimentos, exposição e toxicidade - uma revisão. *Revista Do Instituto Adolfo Lutz*, *74*(1), 1–11.

Berthault, G., Durand, A., Lasfargues, J., & Decup, F. (2008). Les nouveaux composites : évaluation et intérêts cliniques pour les restaurations en technique directe. *Revue d'odonto-Stomatologie*, *37*(3), 177–197.

Beserra, M. R., Schiavini, J. de A., Rodrigues, W. C., & Pereira, C. de S. S. (2016). O Bisfenol A: Sua Utilização e a Atual Polêmica em Relação aos Possíveis Danos à Saúde Humana. *Revista Eletrônica TECCEN*, *5*(1), 37. https://doi.org/10.21727/teccen.v5i1.478

Bila, D. M., & Dezotti, M. (2007). Desreguladores endócrinos no meio ambiente: efeitos e conseqüências. *Química Nova*, *30*(3), 651–666. https://doi.org/10.1590/s0100-40422007000300027

Boucher, J. G., Gagné, R., Rowan-Carroll, A., Boudreau, A., Yauk, C. L., & Atlas, E. (2016). Bisphenol A and bisphenol S induce distinct transcriptional profiles in differentiating human primary preadipocytes. *PLoS ONE*, *11*(9), e0163318. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0163318

Braun, J. M., Yolton, K., Dietrich, K. N., Hornung, R., Ye, X., Calafat, A. M., & Lanphear, B. P. (2009). Prenatal bisphenol A exposure and early childhood behavior. *Environmental Health Perspectives*, *117*(12), 1945–1952. https://doi.org/10.1289/ehp.0900979

Calafat, A. M., Kuklenyik, Z., Reidy, J. A., Caudill, S. P., Ekong, J., & Needham, L. L. (2005). Urinary concentrations of bisphenol A and 4-Nonylphenol in a human reference population. *Environmental Health Perspectives*, *113*(4), 391–395. https://doi.org/10.1289/ehp.7534

Carwile, J. L., Luu, H. T., Bassett, L. S., Driscoll, D. A., Yuan, C., Chang, J. Y., Ye, X., Calafat, A. M., & Michels, K. B. (2009). Polycarbonate bottle use and urinary bisphenol A concentrations. *Environmental Health Perspectives*, *117*(9), 1368–1372. https://doi.org/10.1289/ehp.0900604

Cimmino, I., Fiory, F., Perruolo, G., Miele, C., Beguinot, F., Formisano, P., & Oriente, F. (2020). Potential mechanisms of bisphenol a (BPA) contributing to human disease. In *International Journal of Molecular Sciences* (Vol. 21, Issue 16, pp. 1–22). Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI). https://doi.org/10.3390/ijms21165761

Corrales, J., Kristofco, L. A., Baylor Steele, W., Yates, B. S., Breed, C. S., Spencer Williams, E., & Brooks, B. W. (2015). Global assessment of bisphenol a in the environment: Review and analysis of its occurrence and bioaccumulation. *Dose-Response: An International Journal*, *13*(3), 1–29. https://doi.org/10.1177/1559325815598308

Courson, F., & Muller-Bolla, M. (2017). Hypominéralisation molaire-incisive. *EMC - Médecine Buccale*, *0*(0), 1–6. https://doi.org/10.1016/S1877-7864(17)78992-6

da Cunha Coelho, A. S. E., Mata, P. C. M., Lino, C. A., Macho, V. M. P., Areias, C. M. F. G. P., Norton, A. P. M. A. P., & Augusto, A. P. C. M. (2018). Dental hypomineralization treatment: A systematic review. In *Journal of Esthetic and Restorative Dentistry* (pp. 1–14). John Wiley & Sons, Ltd. https://doi.org/10.1111/jerd.12420

De Nys, S., Duca, R. C., Vervliet, P., Covaci, A., Boonen, I., Elskens, M., Vanoirbeek, J., Godderis, L., Van Meerbeek, B., & Van Landuyt, K. L. (2021). Bisphenol A as degradation product of monomers used in resin-based dental materials. *Dental Materials*, *37*(6), 1020–1029. https://doi.org/10.1016/j.dental.2021.03.005

De Nys, S., Putzeys, E., Duca, R. C., Vervliet, P., Covaci, A., Boonen, I., Elskens, M.,

Vanoirbeek, J., Godderis, L., Van Meerbeek, B., & Van Landuyt, K. L. (2021). Long-term elution of bisphenol A from dental composites. *Dental Materials*, *37*(10), 1561–1568. https://doi.org/10.1016/j.dental.2021.08.005

Degrange, M., & Pourreyron, L. (2009). Les systèmes adhésifs amélo-dentinaires. *Réalités Cliniques*, *16*, 327–347. http://addaidf.free.fr/wa_files/CLINIC-Sept-ADDA.pdf

DentsplySirona. (2018). *Prime&bond active™*.

Dodds, E. C., & Lawson, W. (1936). Synthetic œstrogenic agents without the phenanthrene nucleus. In *Nature* (Vol. 137, Issue 3476, p. 996). https://doi.org/10.1038/137996a0

Dursun, E., Fron-Chabouis, H., Attal, J.-P., & Raskin, A. (2016). Bisphenol A Release: Survey of the Composition of Dental Composite Resins. *The Open Dentistry Journal*, *10*(1), 446–453. https://doi.org/10.2174/1874210601610010446

Ejaredar, M., Lee, Y., Roberts, D. J., Sauve, R., & Dewey, D. (2016). Bisphenol A exposure and children's behavior: A systematic review. *Journal of Exposure Science and Environmental Epidemiology*, 1–9. https://doi.org/10.1038/jes.2016.8

ESPE 3M. (2007). *Filtek ™ Silorane*.

European Chemicals Agency. (2017a). *Agreement of the member state committee on the identification of 4,4-isopropylidenediphenol (bisphenol A) as a substance of very high concern for the environment*.

European Chemicals Agency. (2017b). *Agreement of the member state committee on the identification of 4,4'-isopropylidenediphenol (bisphenol A) as a substance of very high concern*.

Fenichel, P., Chevalier, N., & Brucker-Davis, F. (2013). Bisphenol A: An endocrine and metabolic disruptor. *Annales d'Endocrinologie*, *74*(3), 211–220. https://doi.org/10.1016/j.ando.2013.04.002

Finer, Y., Jaffer, F., & Santerre, J. P. (2004). Mutual influence of cholesterol esterase and pseudocholinesterase on the biodegradation of dental composites. *Biomaterials*, *25*, 1787–1793. https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2003.08.029

Gao, H., Yang, B. J., Li, N., Feng, L. M., Shi, X. Y., Zhao, W. H., & Liu, S. J. (2015). Bisphenol A and hormone-associated cancers: Current progress and perspectives. *Medicine (United States)*, *94*(1), 1–8. https://doi.org/10.1097/MD.0000000000000211

Gayrard, V., Lacroix, M. Z., Collet, S. H., Viguié, C., Bousquet-Melou, A., Toutain, P.

L., & Picard-Hagen, N. (2013). High bioavailability of bisphenol A from sublingual exposure. *Environmental Health Perspectives*, *121*(8), 951–956. https://doi.org/10.1289/ehp.1206339

González-Parra, E., Herrero, J. A., Elewa, U., Bosch, R. J., Arduán, A. O., & Egido, J. (2013). Bisphenol A in chronic kidney disease. In *International Journal of Nephrology* (pp. 1–9). Hindawi Limited. https://doi.org/10.1155/2013/437857

Guastalla, O., Viennot, S., & Allard, Y. (2005). Collages en odontologie. *EMC (Elsevier SAS, Paris) - Odontologie*, 23-065-D-10.

Guerald, C. C. T. (2014). *Degradação do bisfenol-A na presença de ácido tioglicólico: Estudo da influência dos parâmetros de processo em reator batelada com recirculação empregando-se o processo foto-fenton: Vol. Dissertaçã* (Issue Escola de Engenharia Mauá do Centro Universitário do Instituto Mauá de Tecnologia, São Caetano do Sul).

Inadera, H. (2015). Neurological effects of bisphenol A and its analogues. In *International Journal of Medical Sciences* (Vol. 12, Issue 12, pp. 926–936). Ivyspring International Publisher. https://doi.org/10.7150/ijms.13267

Inserm. (2011). Reproduction et environnement. *Collection Expertise Collective*, 1–89.

Jager, S. (2011). *Les résines composites fluides : données actuelles*.

Jedeon, K., Houari, S., Loiodice, S., Thuy, T. T., Le Normand, M., Berdal, A., & Babajko, S. (2016). Chronic Exposure to Bisphenol A Exacerbates Dental Fluorosis in Growing Rats. *Journal of Bone and Mineral Research*, *31*(11), 1955–1966. https://doi.org/10.1002/jbmr.2879

Jedeon, K., Loiodice, S., Marciano, C., Vinel, A., Lavier, M. C. C., Berdal, A., & Babajko, S. (2014). Estrogen and bisphenol a affect male rat enamel formation and promote ameloblast proliferation. *Endocrinology (United States)*, *155*(9), 3365–3375. https://doi.org/10.1210/en.2013-2161

Jedeon, K., Marciano, C., Loiodice, S., Boudalia, S., Canivenc Lavier, M. C., Berdal, A., & Babajko, S. (2014). Enamel hypomineralization due to endocrine disruptors. *Connective Tissue Research*, *55*(1), 43–47. https://doi.org/10.3109/03008207.2014.923857

Kalra, S., Singh, A., Gupta, M., & Chadha, V. (2012). Ormocer: An aesthetic direct restorative material; An in vitro study comparing the marginal sealing ability of organically modified ceramics and a hybrid composite using an ormocer-based bonding agent and a conventional fifth-generation bonding agent. *Contemporary*

Clinical Dentistry, *3*(1), 48–53. https://doi.org/10.4103/0976-237X.94546

Kavlock, R. J., Daston, G. P., DeRosa, C., Fenner-Crisp, P., Gray, L. E., Kaattari, S., Lucier, G., Luster, M., Mac, M. J., Maczka, C., Miller, R., Moore, J., Rolland, R., Scott, G., Sheehan, D. M., Sinks, T., & Tilson, H. A. (1996). Research needs for the risk assessment of health and environmental effects of endocrine disrupters: A report of the U.S. EPA-sponsored workshop. In *Environmental Health Perspectives* (Vol. 104, Issue 4, pp. 715–740). https://doi.org/10.1289/ehp.96104s4715

Klauer, E., Belli, R., Petschelt, A., & Lohbauer, U. (2019). Mechanical and hydrolytic degradation of an Ormocer®-based Bis-GMA-free resin composite. *Clinical Oral Investigations*, *23*(5), 2113–2121. https://doi.org/10.1007/s00784-018-2651-3

Kojima, H., Takeuchi, S., Sanoh, S., Okuda, K., Kitamura, S., Uramaru, N., Sugihara, K., & Yoshinari, K. (2018). Profiling of bisphenol A and eight its analogues on transcriptional activity via human nuclear receptors. *Toxicology*, *413*, 48–55. https://doi.org/10.1016/j.tox.2018.12.001

Koubi, S.-A., Brouillet, J.-L., & Pignoly, C. (2008). Restaurations esthétiques postérieures en technique directe. *EMC (Elsevier Masson SAS, Paris)-Odontologie*, *28-730-G-1*, 1–6. https://doi.org/10.1016/j.emcodo.2005.08.001

Koutaki, D., Paltoglou, G., Vourdoumpa, A., & Charmandari, E. (2022). The impact of bisphenol A on thyroid function in neonates and children: A systematic review of the literature. In *Nutrients* (Vol. 14, Issue 1, p. 168). MDPI. https://doi.org/10.3390/nu14010168

Kundakovic, M., & Champagne, F. A. (2011). Epigenetic perspective on the developmental effects of bisphenol A. In *Brain Behavior Immunity* (Vol. 25, Issue 6, pp. 1084–1093). NIH Public Access. https://doi.org/10.1016/j.bbi.2011.02.005

Lassen, T. H., Frederiksen, H., Jensen, T. K., Petersen, J. H., Joensen, U. N., Main, K. M., Skakkebaek, N. E., Juul, A., Jørgensen, N., & Andersson, A. M. (2014). Urinary bisphenol a levels in young men: Association with reproductive hormones and semen quality. *Environmental Health Perspectives*, *122*(5), 478–484. https://doi.org/10.1289/ehp.1307309

Li, Y., Burns, K. A., Arao, Y., Luh, C. J., & Korach, K. S. (2012). Differential estrogenic actions of endocrine-disrupting chemicals Bisphenol A, Bisphenol AF, and zearalenone through estrogen receptor α and β in Vitro. *Environmental Health Perspectives*, *120*(7), 1029–1035. https://doi.org/10.1289/ehp.1104689

Liao, S. L., Tsai, M. H., Lai, S. H., Yao, T. C., Hua, M. C., Yeh, K. W., Chiang, C. H., Huang, S. Y., & Huang, J. L. (2016). Prenatal exposure to bisphenol-A is associated with Toll-like receptor-induced cytokine suppression in neonates. *Pediatric Research*, *79*(3), 438–444. https://doi.org/10.1038/pr.2015.234

Löfroth, M., Ghasemimehr, M., Falk, A., & Vult von Steyern, P. (2019). Bisphenol A in dental materials – existence, leakage and biological effects. In *Heliyon* (Vol. 5, Issue 5). Elsevier Ltd. https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2019.e01711

Lopes-Rocha, L., Ribeiro-Gonçalves, L., Henriques, B., Özcan, M., Tiritan, M. E., & Souza, J. C. M. (2021). An integrative review on the toxicity of Bisphenol A (BPA) released from resin composites used in dentistry. *Journal of Biomedical Materials Research - Part B Applied Biomaterials*, *109*(11), 1942–1952. https://doi.org/10.1002/jbm.b.34843

Magno, M. B., Nascimento, G. C. R., da Rocha, Y. S. P., d'Paula Gonçalves Ribeiro, B., Loretto, S. C., & Maia, L. C. (2016). Silorane-based composite resin restorations are not better than conventional composites - A meta-analysis of clinical studies. *The Journal of Adhesive Dentistry*, *18*(5), 375–386. https://doi.org/10.3290/j.jad.a36916

Matthews, J. B., Twomey, K., & Zacharewski, T. R. (2001). In vitro and in vivo interactions of bisphenol A and its metabolite, bisphenol A glucuronide, with estrogen receptors α and β. *Chemical Research in Toxicology*, *14*(2), 149–157. https://doi.org/10.1021/tx0001833

Mazur, C. S., Marchitti, S. A., Dimova, M., Kenneke, J. F., Lumen, A., & Fisher, J. (2012). Human and rat ABC transporter efflux of bisphenol A and bisphenol A glucuronide: Interspecies comparison and implications for pharmacokinetic assessment. *Toxicological Sciences*, *128*(2), 317–325. https://doi.org/10.1093/toxsci/kfs167

Mazzaoui, S. A., Burrow, M. F., Tyas, M. J., Rooney, F. R., & Capon, R. J. (2002). Long-term quantification of the release of monomers from dental resin composites and a resin-modified glass ionomer cement. *Journal of Biomedical Materials Research*, *63*(3), 299–305. https://doi.org/10.1002/jbm.10184

McKinney, C. M., Leroux, B. G., Seminario, A. L., Kim, A., Liu, Z., Samy, S., & Sathyanarayana, S. (2020). A Prospective Cohort Study of Bisphenol A Exposure from Dental Treatment. *Journal of Dental Research*, *99*(11), 1262–1269. https://doi.org/10.1177/0022034520934725

Métais, L. (2013). *Adhésion et photopolymérisation : données actuelles et évaluation des pratiques dans un échantillon de praticiens du Finistère*. https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01057685

Mileva, G., Baker, S. L., Konkle, A. T. M., & Bielajew, C. (2014). Bisphenol-A: Epigenetic reprogramming and effects on reproduction and behavior. In *International Journal of Environmental Research and Public Health* (Vol. 11, Issue 7, pp. 7537–7561). https://doi.org/10.3390/ijerph110707537

Nguyen, P. (2006). *Les polymères utilisés dans les composites dentaires : concept , développement et prospectives*.

Otero, C. S.; Carvalho, M. S. (2014). *Bisfenol-A e os efeitos da substância no desenvolvimento humano: a violação oculta dos direitos da personalidade na transparência e resistância do plástico*.

Oyetola, E., Adesina, O., Oluwadaisi, A., Adewale, A., Adewole, O., & Anizoba, E. (2017). Temporomandibular joint pain: Clinical presentations and response to conservative treatments in a nigerian tertiary hospital. *Journal of International Society of Preventive and Community Dentistry*, *7*(3), 98–103. https://doi.org/10.4103/jispcd.JISPCD_7_17

Perera, L., Li, Y., Coons, L. A., Houtman, R., van Beuningen, R., Goodwin, B., Auerbach, S. S., & Teng, C. T. (2017). Binding of bisphenol A, bisphenol AF, and bisphenol S on the androgen receptor: Coregulator recruitment and stimulation of potential interaction sites. *Toxicology in Vitro*, *44*, 287–302. https://doi.org/10.1016/j.tiv.2017.07.020

Posnack, N. G. (2014). The Adverse Cardiac Effects of Di(2-ethylhexyl)phthalate and Bisphenol A. *Cardiovascular Toxicology*, *14*(4), 339–357. https://doi.org/10.1007/s12012-014-9258-y

Pritchett, J. J., Kuester, R. K., & Sipes, I. G. (2002). Metabolism of bisphenol A in primary cultured hepatocytes from mice, rats, and humans. *Drug Metabolism and Disposition*, *30*(11), 1180–1185. https://doi.org/10.1124/dmd.30.11.1180

Prossnitz, E. R., Arterburn, J. B., & Sklar, L. A. (2007). GPR30: A G protein-coupled receptor for estrogen. In *Molecular and Cellular Endocrinology* (Vols. 265–266, pp. 138–142). NIH Public Access. https://doi.org/10.1016/j.mce.2006.12.010

Pu, Y., Gingrich, J. D., Steibel, J. P., & Veiga-Lopez, A. (2017). Sex-specific modulation of fetal adipogenesis by Gestational Bisphenol A and Bisphenol S Exposure. *Endocrinology*, *158*(11), 3844–3858. https://doi.org/10.1210/en.2017-

00615

Putzeys, E., Nys, S. De, Cokic, S. M., Duca, R. C., Vanoirbeek, J., Godderis, L., Meerbeek, B. Van, & Van Landuyt, K. L. (2019). Long-term elution of monomers from resin-based dental composites. *Dental Materials*, *35*(3), 477–485. https://doi.org/10.1016/j.dental.2019.01.005

Raghavan, A. S., Pottipalli Sathyanarayana, H., Kailasam, V., & Padmanabhan, S. (2017). Comparative evaluation of salivary bisphenol A levels in patients wearing vacuum-formed and Hawley retainers: An in-vivo study. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, *151*(3), 471–476. https://doi.org/10.1016/j.ajodo.2016.07.022

Ramadori, G., Moriconi, F., Malik, I., & Dudas, J. (2008). Physiology and pathophysiology of liver inflammation, damage and repair. *Journal of Physiology and Pharmacology : An Official Journal of the Polish Physiological Society*, *59*(1), 107–177.

Rehan, M., Ahmad, E., Sheikh, I. A., Abuzenadah, A. M., Damanhouri, G. A., Bajouh, O. S., Al Basri, S. F., Assiri, M. M., & Beg, M. A. (2015). Androgen and progesterone receptors are targets for bisphenol A (BPA), 4-methyl-2,4-bis-(p-hydroxyphenyl)pent-1-ene-A potent metabolite of BPA, and 4-tert-octylphenol: A computational insight. *PLoS ONE*, *10*(9). https://doi.org/10.1371/journal.pone.0138438

Rochester, J. R. (2013). Bisphenol A and human health: A review of the literature. In *Reproductive Toxicology* (Vol. 42, pp. 132–155). https://doi.org/10.1016/j.reprotox.2013.08.008

Rouiller-Fabre, V., Guerquin, M. J., N'Tumba-Byn, T., Muczynski, V., Moison, D., Tourpin, S., Messiaen, S., Habert, R., & Livera, G. (2015). Nuclear receptors and endocrine disruptors in fetal and neonatal testes: A gapped landscape. In *Frontiers in Endocrinology* (Vol. 6, Issue MAY, p. 58). Frontiers. https://doi.org/10.3389/fendo.2015.00058

Russell, N., & Grossmann, M. (2019). Estradiol as a male hormone. In *European Journal of Endocrinology* (Vol. 181, Issue 1, pp. 23–43). Bioscientifica Ltd. https://doi.org/10.1530/EJE-18-1000

Sabour, A., El Helou, M., Roger-Leroi, V., & Bauer, C. (2020). Release and toxicity of bisphenol-A (BPA) contained in orthodontic adhesives: A systematic review. *International Orthodontics*, *19*(1), 1–14.

https://doi.org/10.1016/j.ortho.2020.11.002

Schlienger, J. L. (2014). Impact métabolique de l'exposition au bisphénol A: État des lieux. *Médecine Des Maladies Métaboliques*, *8*(3), 340–345. https://doi.org/10.1016/S1957-2557(14)70819-3

Seltenrich, N. (2015). A hard nut to crack: Reducing chemical migration in food-contact materials. *Environmental Health Perspectives*, *123*(7), A175–A179. https://doi.org/10.1289/ehp.123-A174

Shankar, A., & Teppala, S. (2012). Urinary bisphenol A and hypertension in a multiethnic sample of US adults. *Journal of Environmental and Public Health*, *2012*, 1–5. https://doi.org/10.1155/2012/481641

Shankar, A., Teppala, S., & Sabanayagam, C. (2012). Bisphenol A and peripheral arterial disease: Results from the NHANES. *Environmental Health Perspectives*, *120*(9), 1297–1300. https://doi.org/10.1289/ehp.1104114

Šimková, M., Tichý, A., Dušková, M., & Bradna, P. (2020). Dental Composites - a Low-Dose Source of Bisphenol A? *Physiological Research*, *69*, 295–304. https://doi.org/10.33549/physiolres.934518

Söderholm, K. J., & Mariotti, A. (1999). BIS-GMA-based resins in dentistry: Are they safe? *Journal of the American Dental Association*, *130*(2), 201–209. https://doi.org/10.14219/jada.archive.1999.0169

Spicciarelli, V., Ounsi, H. F., Ferrari, M., Corsentino, G., Marruganti, C., & Grandini, S. (2020). Push-out Bond Strength of Fiber Posts Cemented Using New Universal Adhesives on Etched and Nonetched Intraradicular Dentin. *The Journal of Contemporary Dental Practice*, *21*(1), 91–96.

Stahlhut, R. W., Welshons, W. V., & Swan, S. H. (2009). Bisphenol A data in NHANES suggest longer than expected half-life, substantial nonfood exposure, or both. *Environmental Health Perspectives*, *117*(5), 784–789. https://doi.org/10.1289/ehp.0800376

Sugimura, R., Tsujimoto, A., Hosoya, Y., Fischer, N. G., Barkmeier, W. W., Takamizavva, T., Latta, M. A., & Miyazaki, M. (2019). Surface moisture influence on etch-and-rinse universal adhesive bonding. *American Journal of Dentistry*, *32*(1), 33–38. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30834729/

Tagtekin, D. A., Yanikoglu, F. C., Bozkurt, F. O., Kologlu, B., & Sur, H. (2004). Selected characteristics of an Ormocer and a conventional hybrid resin composite. *Dental Materials*, *20*(5), 487–497. https://doi.org/10.1016/j.dental.2003.06.004

Tanaka, C. B., Lopes, D. P., Kikuchi, L. N. T., Moreira, M. S., Catalani, L. H., Braga, R. R., Kruzic, J. J., & Gonçalves, F. (2020). Development of novel dental restorative composites with dibasic calcium phosphate loaded chitosan fillers. *Dental Materials*, *36*(4), 551–559. https://doi.org/10.1016/j.dental.2020.02.004

Thomas Zoeller, R., Brown, T. R., Doan, L. L., Gore, A. C., Skakkebaek, N. E., Soto, A. M., Woodruff, T. J., & Vom Saal, F. S. (2012). Endocrine-disrupting chemicals and public health protection: A statement of principles from the Endocrine Society. *Endocrinology*, *153*(9), 4097–4110. https://doi.org/10.1210/en.2012-1422

Van Landuyt, K. L., Snauwaert, J., De Munck, J., Peumans, M., Yoshida, Y., Poitevin, A., Coutinho, E., Suzuki, K., Lambrechts, P., & Van Meerbeek, B. (2007). Systematic review of the chemical composition of contemporary dental adhesives. In *Biomaterials* (Vol. 28, Issue 26, pp. 3757–3785). Biomaterials. https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2007.04.044

Vandenberg, L. N., Hauser, R., Marcus, M., Olea, N., & Welshons, W. V. (2007a). Human exposure to bisphenol A (BPA). *Reproductive Toxicology*, *24*(2), 139–177. https://doi.org/10.1016/j.reprotox.2007.07.010

Vandenberg, L. N., Hauser, R., Marcus, M., Olea, N., & Welshons, W. V. (2007b). Human exposure to bisphenol A (BPA). *Reproductive Toxicology*, *24*, 139–177. https://doi.org/10.1016/j.reprotox.2007.07.010

Vandenberg, L. N., Hunt, P. A., Myers, J. P., & Vom Saal, F. S. (2013). Human exposures to bisphenol A: Mismatches between data and assumptions. In *Reviews on Environmental Health* (Vol. 28, Issue 1, pp. 37–58). https://doi.org/10.1515/reveh-2012-0034

VOCOGmBH. (2017). *Admira® Fusion*.

vom Saal, F. S., Nagel, S. C., Coe, B. L., Angle, B. M., & Taylor, J. A. (2012). The estrogenic endocrine disrupting chemical bisphenol A (BPA) and obesity. In *Molecular and Cellular Endocrinology* (Vol. 354, Issues 1–2, pp. 74–84). Mol Cell Endocrinol. https://doi.org/10.1016/j.mce.2012.01.001

Vreven, J., Raskin, A., Sabbagh, J., Vermeersch, G., & Leloup, G. (2005). Résines composites. *EMC (Elsevier SAS, Paris)*, *23-065-E-1*, 1–21.

Wang, T., Matinlinna, J. P., He, J., Ahmed, K. E., & Burrow, M. F. (2020). Biomechanical and biological evaluations of novel BPA-free fibre-reinforced composites for biomedical applications. *Materials Science and Engineering C*, *117*(October), 111309. https://doi.org/10.1016/j.msec.2020.111309

Weiss, B. (2011). Endocrine disruptors as a threat to neurological function. In *Journal of the Neurological Sciences* (Vol. 305, Issues 1–2, pp. 11–21). J Neurol Sci. https://doi.org/10.1016/j.jns.2011.03.014

Welshons, W. V., Nagel, S. C., & Vom Saal, F. S. (2006). Large effects from small exposures. III. Endocrine mechanisms mediating effects of bisphenol A at levels of human exposure. In *Endocrinology* (Vol. 147, Issue 6). Endocrinology. https://doi.org/10.1210/en.2005-1159

Wozniak, A. L., Bulayeva, N. N., & Watson, C. S. (2005). Xenoestrogens at picomolar to nanomolar concentrations trigger membrane estrogen receptor-α-mediated Ca2+ fluxes and prolactin release in GH3/B6 pituitary tumor cells. *Environmental Health Perspectives*, *113*(4), 431–439. https://doi.org/10.1289/ehp.7505

Yoo, S. D., Shin, B. S., Lee, B. M., Lee, K. C., Han, S.-Y., Kim, H. S., & Park, K. L. (2001). Bioavailability and mammary excretion of bisphenol a in Sprague-Dawley rats. *Journal of Toxicology and Environmental Health*, *64*(5), 417–426. https://doi.org/10.1080/152873901753170740

Zalko, D., Soto, A. M., Dolo, L., Dorio, C., Rathahao, E., Debrauwer, L., Faure, R., & Cravedi, J. P. (2003). Biotransformations of bisphenol A in a mammalian model: Answers and new questions raised by low-dose metabolic fate studies in pregnant CD1 mice. *Environmental Health Perspectives*, *111*(3), 309–319. https://doi.org/10.1289/EHP.5603

Zimmerli, B., Strub, M., Jeger, F., Stadler, O., & Lussi, A. (2010). Composite materials: composition, properties and clinical applications. A literature review. *Schweizer Monatsschrift Fur Zahnmedizin = Revue Mensuelle Suisse d'odonto-Stomatologie = Rivista Mensile Svizzera Di Odontologia e Stomatologia*, *120*(11), 972–986.