

Toxicidade de Disruptores Endócrinos Sintéticos Manipulados em Odontologia

A. M. Q. LÓPEZ^{1,*}, M. B. PONTES¹, M. C. TENÓRIO¹,

[1] Instituto de Química e Biotecnologia, Universidade Federal de Alagoas,
Maceió, AL, Brasil,

Submetido em 05/02/2015; Aceito em 25/05/2015; Publicado em 24/12/2015

Resumo. A saúde humana, em especial no tocante ao sistema endócrino, tem sido colocada em risco devido a interação com certos produtos químicos que, inalados, ingeridos através da água e/ou alimentos, ou absorvidos através da pele ou da mucosa oral (materiais envolvidos em tratamento odontológico), desencadeiam reações alérgicas, aumento de enzimas hepáticas relacionadas com a cirrose e de biomarcadores inflamatórios, além de doenças no aparelho reprodutor, anovulação, processos tumorigênicos, obesidade, diabetes, hipertensão e cardiopatias, por exemplo. Tais efeitos variam com o tempo de exposição, concentração, carga genética e período de vida do indivíduo submetido aos mesmos. Este trabalho apresenta um levantamento bibliográfico dos resultados divulgados sobre a toxicidade dos disruptores endócrinos sintéticos derivados de ftalatos e Bisfenol-A (BPA) e utilizados na formulação de resinas (compostas e acrílicas) e selantes odontológicos.

Palavras-chave. Bisfenol A, Ftalatos, Interferentes Endócrinos, Resina, Selantes.

Abstract. The human health, especially in relation to the endocrine system, has been endangered due to the interaction with certain chemicals, that if inhaled, ingested through water and/or food, or absorbed through the skin or oral mucosa (materials involved in dental treatment), trigger allergic reactions, increase hepatic enzymes related to cirrhosis and inflammatory biomarkers, and cause disease of the reproductive system, anovulation, tumorigenesis, obesity, diabetes, hypertension and heart disease, for instance. Such adverse effects vary with the time of exposure, concentration, genetic load and period of life of the person subjected to the same. This paper presents a literature report of the results on the toxicity of synthetic endocrine disruptors derived from phthalates and Bisphenol-A (BPA), used in the formulation of dental resin (composite and acrylic) and sealants.

1. Introdução

Face ao desenvolvimento de novos materiais, especialmente de origem resinosa com propriedades restaurativas estéticas e funcionais dos dentes, a Odontologia vem substituindo o modelo de ação intervencionista por procedimentos preventivos e de preservação com mínima restauração [1, 2]. As resinas possuem uma porção orgânica

*lopezmq@gmail.com, Professora Orientadora

(monômeros) responsável pela contração e degradabilidade do material, e outra inorgânica (carga), que aumenta sua viscosidade (vidros de quartzo, bário, silicato, alumínio e sílica coloidal), e cuja adição diminui a fração orgânica e aumenta a resistência. Assim, conforme suas aplicações clínicas (mudança de formato dental, restauração de fraturas, preenchimento de cavidades provocadas por cárie, minimização de imperfeições do esmalte dentário, etc), existem formulações resinosas mais viscosas ou mais fluidas [1].

Os monômeros utilizados como matéria-prima da porção orgânica, como Bis-GMA (bisfenol glicidilmetacrilato), TEGDMA (trietilenoglicol dimetacrilato), UDMA (uretano dimetacrilato) e HEMA (hidroxietil metacrilato), apresentam pesos moleculares, propriedades hidrofílicas, reatividade e viscosidade variados, o que altera a velocidade de formação de seu polímero final. Quanto mais polimerizado e biocompatível for o material, menor será o número de monômeros livres, porém o ambiente bucal sofre constantes alterações que acarretam em decomposição e liberação destes. Ao interagirem com distintos receptores e estruturas celulares, disparam reações tóxicas, alérgicas, inflamatórias e carcinogênicas - não só para cavidade oral, mas também para via gastrointestinal e demais tecidos que os absorverem. Isso é motivo de preocupação para a saúde tanto do paciente [3, 4, 5] quanto do profissional que o trata, visto que monômeros de baixo peso molecular atravessam luvas e são absorvidos através da epiderme [4].

Outra grande utilização desses materiais em Odontologia é a confecção de próteses e aparatos de controle da função mastigatória, optando-se, em geral, por resinas acrílicas que requerem plastificantes para aumentar a flexibilidade da moldagem, como os derivados de ftalato (dibutil, dioctol, dinonil, etc). Estas, porém, têm utilidade limitada para tratamentos ortodônticos de longo prazo. Já os reembasadores resilientes (materiais viscoelásticos que preenchem uma parte ou a totalidade da superfície interna das próteses totais ou parciais removíveis), que agem como amortecedores da força mastigatória transmitida entre a base dura da prótese e os tecidos de suporte [6], reduzindo a possibilidade de fratura desta e a inevitável reabsorção óssea ao longo do tempo [7], contêm além de polimetilmetacrilato (PMMA) e polietilmetacrilato (PEMA) [derivados do ácido metacrílico, $\text{CH}_2=\text{C}(\text{CH}_3)\text{COOH}$], o acetato de etilvinilo (EVA) e plastificantes do tipo ftalato de dioctilo (DOP), como nos aparelhos ortodônticos [8].

Assim, considerando que os aparelhos de correção permanecem na boca do paciente por 10-12 horas por dia, durante cerca dois a três anos, e que no Brasil a população usuária desses produtos e de próteses (superiores e inferiores) é de pelo menos 100 milhões (em 2010, 3,7% dos jovens de 15-19 anos, 32,8% dos adultos de 35-44 anos e 76,5% dos idosos de 65-74 anos usavam algum tipo de prótese dentária superior, e 0,6% dos jovens de 15-19 anos, 10,1% dos adultos de 35-44 anos e 44,9% dos idosos de 65-74 anos usavam algum tipo de prótese dentária inferior) [9], torna-se necessário conhecer como tais substâncias afetam a saúde, visando a reflexão de sua substituição por produtos menos prejudiciais. Este artigo objetiva revisar os resultados de pesquisas científicas sobre os efeitos biológicos dos derivados de ftalatos e bisfenol-A (BPA) utilizados na Odontologia.

2. Hormônios e Interferentes Endócrinos

Os processos fisiológicos do corpo humano são governados por dois sistemas: o nervoso e o endócrino. O primeiro conta com a rede neural para conduzir os impulsos

nervosos, enquanto o segundo conta com glândulas que sintetizam mensageiros químicos (hormônios) liberados na corrente sanguínea para agir em outras partes do corpo, portadoras de receptores específicos a eles, e disparando uma série de eventos que acarretam em mudança da atividade celular local a partir da membrana plasmática. São controlados por mecanismos complexos como os de *feedback*, isto é, podem ser ativados ou desativados conforme os níveis hormonais, e a interação hormônio-receptor pode ocorrer de forma agonista, provocando resposta com efeito biológico específico, ou antagonista, bloqueando a ação de outro hormônio [10, 11].

Por suas similaridades estruturais, os hormônios são agrupados em cinco classes principais. Os hormônios nitrogenados, em geral, interagem com os quatro tipos de receptores de membrana, enquanto os lipossolúveis interagem com os dois tipos de receptores nucleares intracelulares. O receptor nuclear tipo 1 se liga aos esteróides (estrógeno, andrógeno, progesterona, glico e mineralocorticoide) e o tipo 2 se liga aos hormônios tireoidianos, vitamina D, ácido retinóico, ácidos graxos livres e eicosanóides. Os receptores de estrógeno (ER), particularmente, são pouco específicos, sendo suscetíveis a ativação por distintos agentes sintéticos (xenoestrógenos) e que podem atingir a corrente sanguínea [12]. Segundo a Agência Americana de Proteção Ambiental, os chamados disruptores, desreguladores ou interferentes endócrinos (EI), são pequenas moléculas exógenas capazes de mimetizar, de forma antagonista ou agonista, alguns hormônios esteroidais ou da tireóide, estimulando ou bloqueando os receptores hormonais, acelerando a síntese ou desativando enzimas responsáveis pela secreção e transporte desses mensageiros e/ou destruindo sua habilidade de interagirem com os receptores celulares, e comprometendo os processos reprodutivos, de desenvolvimento, comportamento e manutenção da homeostase celular [10, 11, 13]. Por outro lado, a União Européia preconiza que os EIs podem: interagir com um receptor de hormônio ou alterar o metabolismo deste em um órgão endócrino, danificar diretamente um órgão endócrino ou sua função [14].

Existem dois tipos de EIs - os naturais e os sintéticos. Os primeiros são os chamados fitoestrógenos ou hormônios vegetais (isoflavonas, genisteína, metaresinol, enterodiol e daidzeína) e os estrogênios 17 β -estradiol, estrona e estriol, sendo eliminados do corpo em questão de horas após ingeridos. Os sintéticos (inseticidas, herbicidas, fungicidas e moluscicidas, dioxinas, PCB, alquilfenóis e seus subprodutos, HAP, ftalatos, bisfenol A, metais pesados, compostos farmacêuticos, como os estrogênios sintéticos DES e 17 α -etinilestradiol) não são bem metabolizados, ficando acumulados no tecido adiposo. Tais substâncias, assim como os hormônios, podem agir em concentrações mínimas, o que dificulta sua detecção e mensuração [14, 15].

2.1. Histórico, Características, Aplicação e Ação Biológica dos Ftalatos

Os ésteres de ácido ftálico (ftalatos) são substâncias orgânicas líquidas, incolores, pouco voláteis, inodoras, fracamente solúveis em água, mas solúveis em solventes orgânicos e óleos, derivadas do ácido 1,2-benzeno dicarboxílico, consistindo principalmente de um anel benzênico ligado a dois grupos ésteres na configuração orto [16, 12]. Foram pela primeira vez sintetizados por volta de 1850, a partir do anidrido ftálico oriundo da oxidação do naftaleno (Figura 1), e resultam da esterificação daquele com diver-

soos alcoóis (Figura 2), sendo utilizados por suas propriedades oleosas e plastificantes [16]. Suas cadeias laterais normais ou ramificadas conferem flexibilidade aos mesmos, como no cloreto de polivinila (PVC), um componente de bolsas de sangue, catéteres, brinquedos para crianças e embalagens plásticas, plastificantes de unhas postiças, etc., enquanto o anel benzênico auxilia na redução da viscosidade e dificulta a biodegradação [12].



Figura 1: Sequência da síntese de ftalato.

A produção mundial de ftalatos é da ordem de milhões de toneladas anuais, compondo diferentes produtos rotineiros, visto que contribuem para dissolver e fixar/estabilizar/conservar outros componentes e formam uma película umectante junto aos óleos - como em esmaltes para unhas, antissépticos, cosméticos, perfumes, tintas, colas, repelentes, nitrocelulose, acetato de celulose e lubrificantes [12]. Penetram facilmente através dos tecidos dérmicos e pulmonares e sua difusão para o meio (como para alimentos e material líquido e/ou gasoso veiculado por eles em procedimentos médicos) depende de fatores que variam da concentração e natureza dos mesmos até a temperatura de estocagem. O DEHP (di-2-etil-hexil-ftalato), Figura 2, pode ser inalado ou ingerido, seja a partir de oxigenação ou de injeção de fluidos intravenosos, hemodiálise ou alimentação entérica, todos viabilizados em tubos/bolsas de PVC [17]. Em fármacos, garantem a liberação gradativa das substâncias ativas [12, 18].

Durante a fase I de biotransformação, ftalatos relativamente polares e de baixo peso molecular são hidrolisados a monoéster e álcool. Já aqueles com alto peso molecular, por oxidação enzimática da cadeia alquila, geram primeiramente monoésteres, tornando-se gradativamente mais hidrofílicos. Ambos podem ou ser excretados (urina e fezes), ou sofrer biotransformação de fase II ao se conjugarem com o ácido glicurônico (conjugados glicuronídicos são mais hidrossolúveis), facilitando sua excreção urinária e reduzindo sua toxidez. As concentrações urinárias de ftalatos e de seus metabólitos têm sido amplamente utilizadas para avaliar a exposição humana aos mesmos [12].

Os efeitos dos ftalatos ingeridos nos alimentos, inalados (inseticidas), absorvidos pela pele (cosméticos ou repelentes de insetos contendo dimetil ftalato - DMP, dibutilftalato - DBP, dietilftalato - DEP, ou di-n-octilftalato - DnOP) ou assimilados endovenosamente, no indivíduo, sua descendência, ou (sub) populações, dependem da dose, do tempo e do período crítico de desenvolvimento em que ocorreu a exposição. Mulheres são mais propensas aos efeitos adversos do que os homens, por conta do maior uso de cosméticos contendo os mesmos, e em geral, a exposição aos diferentes tipos de ftalatos ocorre de forma regular, podendo apresentar-se em níveis elevados. Mamadeiras levadas a boca por crianças, por exemplo, representam potencial fonte de contaminação [16, 12, 17, 18].

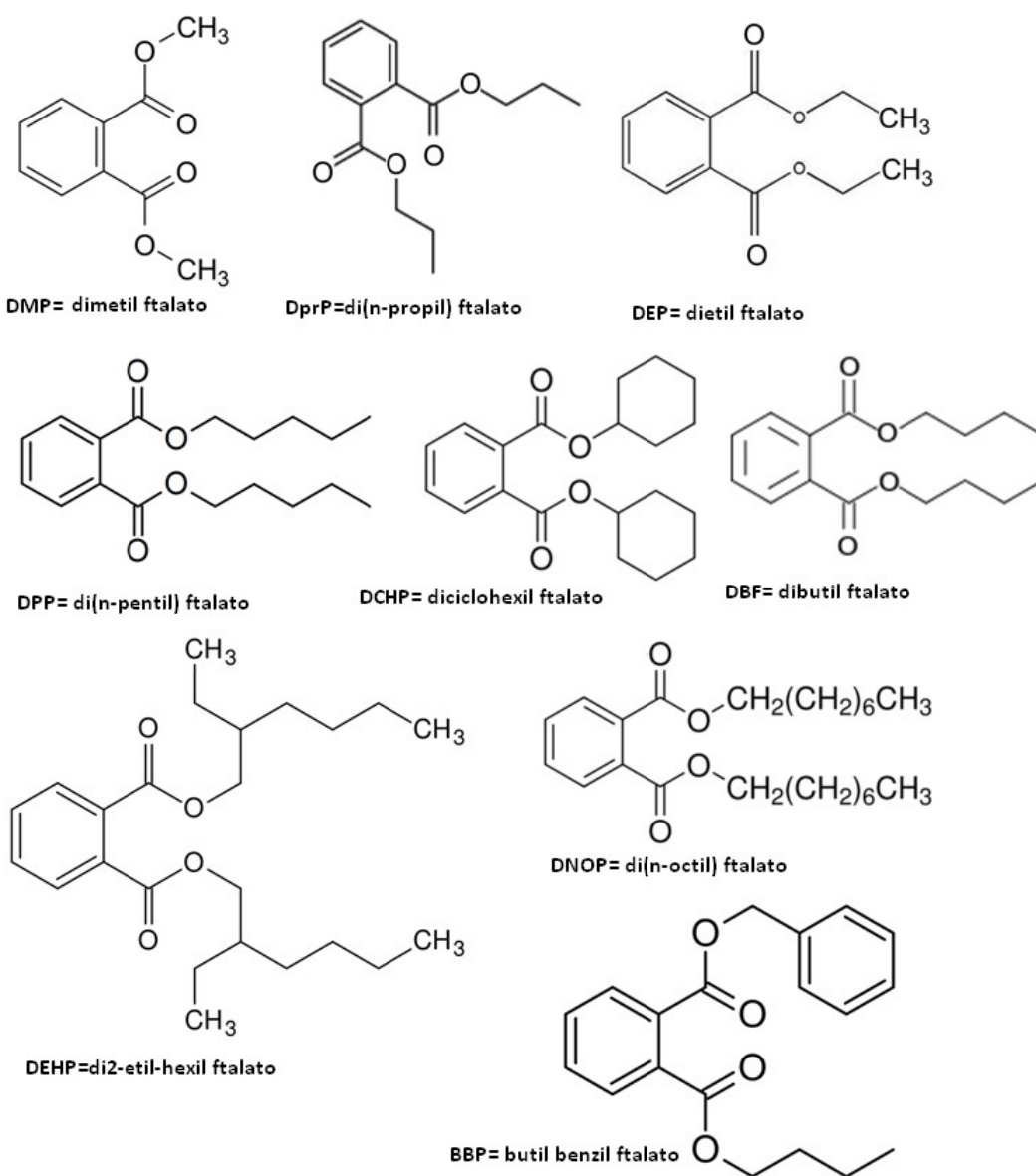


Figura 2: Diferentes tipos de ftalatos presentes em produtos plastificantes.

A toxicidade aguda é baixa, porém, existem indícios de cronicidade. A primeira resulta da acentuada propriedade irritante do produto químico nos epitélios externos e internos. Na pele seca, essa ação é menor, mas com a umidade, o índice de inflamação aumenta. Contato repetido pode causar dermatite alérgica e sensibilização pulmonar, levando a ataques de asma [16]. Ensaio da exposição de homens e mulheres a DBP e

DEP revelaram que estes causaram diminuição da função pulmonar de homens adultos, o que não foi verificado em mulheres [12]. Cada tipo de éster ftalato apresenta propriedades tóxicas específicas [16]. Já alguns dos efeitos tóxicos crônicos resultam da exposição intrauterina, a qual é passível de gerar alterações testiculares nos embriões do sexo masculino, devido ao decréscimo na síntese de testosterona pela redução na expressão de genes envolvidos no transporte de colesterol e na esteroidogênese. Além disso, a distância anogenital pode ser reduzida e também gerar uma incompleta virilização em crianças do sexo masculino após a exposição pré-natal a essas substâncias, o que pode ser monitorado por meio da concentração urinária de alguns ftalatos durante a gravidez da progenitora. Vários ftalatos, como o DEHP, o DBP, ftalato de benzilo e butilo (BzBP) são teratogênicos em animais. O DBP também é tóxico para os testículos, possivelmente através do seu metabólito ftalato monobutílico (MBP); outros metabólitos como monobenzil ftalato (MBzP) e mono- 2-etil-hexil ftalato (MEHP), são tóxicos para células de Sertoli e teratogênicos a animais [16].

Há evidências de que os ftalatos aumentam a produção de espécies reativas do oxigênio no fígado antes que as oxidases peroxissomais sejam induzidas. Danos ao DNA de espermatozóides foram associados a altos níveis do monoéster do DEP, e o declínio de parâmetros do espermograma (motilidade, contagem e morfologia dos espermatozóides), foram relacionados a elevadas concentrações de monoésteres de BBP, DBP e DEHP. O estresse oxidativo, afetando a função mitocondrial dos espermatozóides e causando a peroxidação lipídica de suas membranas plasmáticas, podem explicar a redução de sua motilidade [12].

Além disso, diagnóstico de câncer de mama em mulheres pré-menopáusicas, independentemente de outros fatores de risco, está associado a altas concentrações urinárias de monoetilftalato (MEP)- um metabólito do DEP também correlacionado com o desenvolvimento de adenomiose e leiomiomas. Ocorre, ainda, relação entre o metabólito de DEHP e endometriose. Em animais, a ação antiestrogênica dos ftalatos ocorre através de uma via de sinalização mediada pelos receptores capazes de suprimir a produção de estradiol nos ovários, levando à anovulação. Alterações nos níveis de hormônio folículo-estimulante (FSH) e inibina B são proporcionais ao aumento de metabólitos de BBP na urina, embora não se saiba se essas são alterações fisiológicas relevantes [12, 17]. Finalmente, altas concentrações urinárias dos metabólitos de DBP, DEP e DEHP em crianças de 4 a 9 anos foram associadas a alterações dos hormônios da tireóide e a fatores de crescimento. O desenvolvimento prematuro dos seios de meninas porto-riquenhas de 8 meses a 8 anos foi relacionado a aumento significativo nas concentrações desses metabólitos na urina [12].

2.2. Histórico, Características, Aplicação e Ação Biológica dos Derivados de Bisfenol A

O BPA (Figura 3) foi descoberto em 1831 pelo químico russo A.P. Dianin, mas em 1905, o alemão T. Zincke aprimorou sua síntese, por meio da condensação da acetona com dois equivalentes de fenol e ácido clorídrico como catalisador, ou uma resina de poliestireno sulfonada e concentração maior de fenol para garantir a reação [19, 20].

Em meados de 1930 já se sabia que o BPA era um análogo do estrogênio utilizado para acelerar o crescimento de gado e aves e aumentar a produção de prolactina em

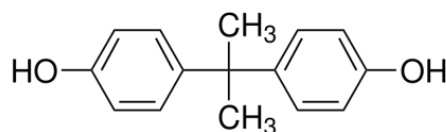


Figura 3: Estrutura química geral do Bisfenol A.

mulheres [19], ainda que outros estudos realizados em diferentes condições tenham reforçado a influência sobre a biossíntese de estrógeno e proliferação de células da hipófise anterior primária e GH3 [3], mas não sobre a produção de prolactina, ou às funções da tireóide e de células assassinas naturais [12]. Em 1953, de forma independente, H. Schnell (alemão) e D. Fox (norte-americano) desenvolveram processos de síntese de policarbonato - polímero este bastante estável, flexível e resistente. A partir de então, tem sido usado na produção de resinas epoxi e derivados para confecção de garrafas descartáveis, recipientes para armazenamento de alimentos, tubulações de água, retardador de chama, adesivos, etc., com novas aplicações sendo continuamente desenvolvidas (revestimento interno de latarias, material odontológico a base de Bis-GMA, como resinas de restaurações provisórias e compostas, cimentos resinosos e de ionômero, coroas protéticas, desensibilizantes dentinários, restauradores estéticos, lentes de óculos, discos compactos, material elétrico/eletrônico, eletrodomésticos, tintas em pó, papel térmico, etc.) [19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26]. Estima-se que a produção mundial anual de BPA atualmente seja maior que 5 milhões de toneladas, destinadas a resinas de policarbonato (71%) e epóxi (27%) [19, 20].

Os efeitos do BPA dependem de sua lipofilicidade, bioacumulação, dose, tempo, forma e período da vida em que ocorreu a exposição, da carga genética, dos mecanismos de biotransformação e de excreção, e se estes podem ser reversíveis ou não, ou manifestarem-se de forma aguda ou ficarem latentes, etc [14]. Em recente revisão publicada pela Organização Mundial para Saúde, relatou-se que, em comparação com os ftalatos, existem menos estudos associando a exposição humana ao BPA com o desenvolvimento de asma ou de alergias, mas os resultados disponíveis sugerem que este é pró-inflamatório. Culturas de linfócitos T-auxiliares (Th2) de camundongos fêmeas submetidas a BPA apresentaram altos níveis de interleucina-4 (IL-4). *In vivo*, a exposição pré e pós-natal precoce de ratos gerou maior resposta de Th2, inflamação eosinofílica e níveis IgE, enquanto a exposição perinatal levou a maior hipersensibilidade, inflamação brônquica e comportamento anti-social [17]. Além disso, células dendríticas derivadas de monócitos humanos expostos a BPA *in vitro* produziram citocinas que favorecem o desenvolvimento de respostas alérgicas dominadas por Th2. Por último, o BPA reforçou a produção de imunoglobulina M (IgM) a partir de certos tipos de linfócitos, implicando em doenças inflamatórias auto-imunes [17].

De acordo com a Agência Americana para Administração de Alimentos e Drogas (USFDA), a absorção de BPA a partir de recipientes de plástico policarbonato ou de resinas epóxi em contato com alimentos ou bebidas, por exemplo, tem sido estimada em menos do que 0,118 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de massa corporal/dia, sendo a dose de exposição oral crônica diária máxima limitada a 0,05 mg/kg de massa corporal e a da migração da substância a partir de embalagens para os alimentos de 3 mg/kg de alimento. Já o parlamento da União Européia estabeleceu como limite máximo de BPA em águas a

concentração de 0,1 ng/mL [19, 27, 28, 29]. Monômeros de BPA lixiviados de recipientes plásticos ou de metal recoberto, de resinas compósitas, etc., para corpos d'água [28], também causam toxicidade aguda, em concentrações de 0,001-0,010 $\mu\text{g/mL}$ [30]. Apesar de resinas e selantes dentários liberarem BPA para saliva (até 950 μg do mesmo durante a primeira hora após a polimerização) [27], ou a poeira doméstica contaminada e o contato dérmico permitirem respectivamente a inalação e a absorção do mesmo, a principal exposição se dá pela via oral através de alimentos e ingestão de água e bebidas [22, 29], levando à rápida absorção e metabolização desse composto para sua forma solúvel BPAglucuronido (BPAG), nas paredes do intestino e no fígado, através da enzima uridina difosfato glucosil-transferase (UGT) [19].

Pouco se conhece sobre ativação/inativação, farmacocinética e metabolismo do BPA no homem, porém sabe-se que o complexo microsomal P_{450} , presente em quase todos os tecidos (especialmente no fígado e nas adrenais), e que consiste de uma superfamília de isoenzimas intimamente relacionadas, cataboliza uma grande variedade de substratos hidrofóbicos, tanto de origem endógena (hormônios esteróides, prostaglandinas, vitamina D) quanto exógena (drogas, poluentes ambientais). Em ratos, o BPA é quimicamente convertido a BP-o-quinona via 5-hidroxifenol e BP-semiquinona, e estes podem ligar-se covalentemente ao DNA *in vitro* na presença de sistemas de ativação de peroxidase ou do citocromo P450 (CYP) microsomal de hepatócitos, sugerindo que um membro da família CYP1 poderia ser responsável por sua hidroxilação, interferindo assim nos efeitos dos estrógenos por inibir as proteínas-chave do metabolismo daqueles no fígado [29].

A estrutura de dois anéis fenólicos insaturados do BPA tem pouca homologia com a do estradiol (E_2), mas é semelhante a do dietilestilbestrol (DES), do hexestrol e do tamoxifeno (Figura 4) - substância esta que justamente inibe a ação biológica dos estrogênios por ligar-se a seus receptores. Por outro lado, em alguns tecidos o BPA age como o estradiol, e recentemente mostrou-se que ele pode ligar-se aos receptores " α " e " β " do E_2 ($ER\alpha$ e $ER\beta$) dos mamíferos com afinidade pelo menos $1.000 \times$ inferior a deste [20, 27], interrompendo o comportamento cromossômico nos oócitos por causar um fenótipo meiótico específico em metáfase, e um aumento do risco de não disjunção em anáfase (afeta negativamente a formação do fuso, a dinâmica do centrôssoma, o alinhamento e a segregação cromossômica) [12], além de antagonizar a ação da tireoxina e da testosterona [25, 30]. Estudos em leveduras revelaram a ocorrência de um receptor protéico de E_2 e, posteriormente, a existência de um ligante com atividade estrogênica, mas que não era endógeno e sim presente no meio de cultivo preparado com água autoclavada em frasco de policarbonato. Após purificado, quantificado (2-3 mg/L da água autoclavada) e identificado como BPA, constatou-se seu efeito a partir de 10-20 nM [27, 29].

Até recentemente, o BPA era considerado um xenoestrogênio muito fraco, porque, em alguns ensaios *in vitro* (por exemplo, em células de útero de algumas estirpes de ratas ou de algumas linhagens de células de câncer de mama humano), demonstrara ser de $10.000-100.000 \times$ menos potente do que o E_2 , e em ratas *in vivo* apresentou potência apenas $100-500 \times$ inferior a E_2 [3]. No entanto, estudos moleculares revelaram várias formas de como o BPA estimula as respostas celulares em doses muito baixas, além de efeitos iniciados pela ligação a $ER\alpha$ e $ER\beta$. Pesquisas demonstraram que, em diferentes tecidos, o BPA não apenas tem a eficácia de E_2 , mas também é igualmente potente,

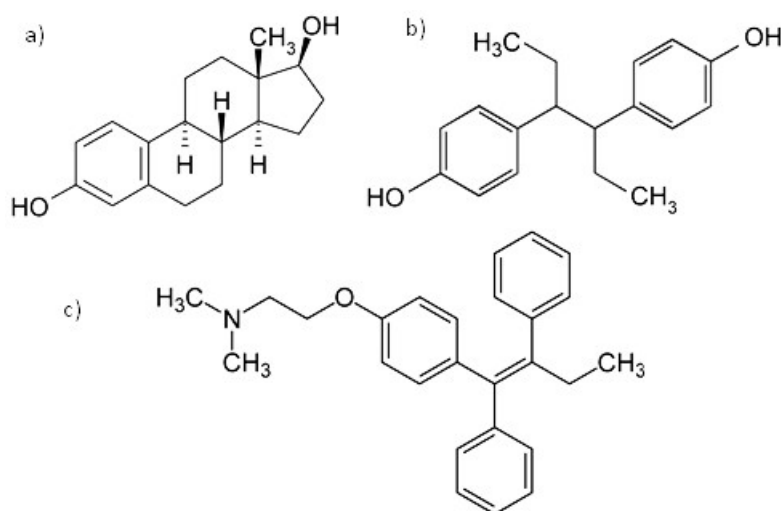


Figura 4: Estruturas química do Estradiol (a), do Estriol (b) e do Tamoxifeno (c).

com alterações na função da célula *in vitro* em concentração de 0,23 pg/mL de meio de cultura [28].

A fase crítica para a exposição ao BPA é aquela do desenvolvimento dos tecidos de um indivíduo (estágios pré-natal, neonatal e lactação) e da puberdade (transição da fecundidade fisiológica). Na vida adulta, os efeitos são reversíveis. Quando ratas e ratos sofreram exposição na fase crítica, ocorreram mudanças estruturais em áreas do cérebro relacionadas com a diferenciação sexual e nos receptores de progesterona do hipotálamo, além de avanço da puberdade, estimulação do desenvolvimento das glândulas mamárias, transtornos sexuais, abertura vaginal em maior idade, ciclo irregular, prolongado ou permanente, aumento do tamanho e peso do útero, alterações no desenvolvimento dos órgãos genitais masculinos, e redução no número de filhotes por ninhadas [31].

No ser humano, exposição ao BPA, mesmo a baixas concentrações, afeta a tireoide, a diferenciação e função do sistema nervoso central e o sistema reprodutor [10], detectando-se o mesmo no plasma, leite materno, tecido placentário e líquido amniótico [31]. O efeito toxicológico mais acentuado *in vivo*, especialmente durante o desenvolvimento fetal e neonatal, é explicado não só através de sua ligação a proteínas plasmáticas produzidas para regular a absorção de estradiol endógeno nos tecidos, mas pela capacidade limitada do fígado de fetos e recém-nascidos em conjuguar (desativar) tal molécula. Os esteróides endógenos modulam o metabolismo do BPA, o que contribui para os níveis de circulação mais elevados deste nos homens em relação ao sexo feminino [28]. Ensaios envolvendo mulheres portadoras de endometriose e mulheres sadias férteis, evidenciaram elevada taxa sérica de BPA nas primeiras [31, 32], assim como em ratas observou-se hiperplasia de endométrio e distúrbios em ovários [20].

O BPA é um agonista de uma forma mutada do receptor androgênico de algumas linhagens de câncer da próstata de ratos [28], além de alterar características microscópicas testiculares, de reduzir a produção diária de espermatozoides e de elevar o peso

da próstata de ratos que, no estágio pré-natal, haviam sido expostos a baixas doses (20-400 mg/kg/dia) [33]. Análises epidemiológicas também correlacionam a exposição ao BPA com a obesidade de adultos, o aumento de enzimas hepáticas marcadoras de cirrose, a elevação de biomarcadores inflamatórios e de produção de insulina causando a diabetes insulino-resistente, hipertensão, doença arterial periférica, risco de doença cardiovascular em adultos e doenças do sistema reprodutivo [34]. Sendo um xenoestrogênio, o BPA também tem efeitos tumorigênicos através de indução de fatores de crescimento e proto-oncogenes, além de interferir na regulação da síntese do material genético, levando a um estado de proliferação celular patológica na hipófise, na mama e, possivelmente, no útero [27].

Na prática odontológica, após a escultura para efetuar restaurações, as resinas epoxi são usadas combinando adesivos e agentes de cura (catalisador ou endurecedor, derivado de amina ou ácidos anidridos). O BPA é sujeito a polimerização iniciada por ativação química (produtos autopolimerizáveis que utilizam peróxido de benzoilo como iniciador) ou radiação luminosa (fotopolimerizáveis) a 400-500 nm. Esta última excita (triplete) o foto-iniciador estável canforoquinona e abstrai um próton da amina alifática aceleradora (Figura 5), formando um complexo excitado que origina dois radicais livres (moléculas com elétrons desemparelhados) [21].

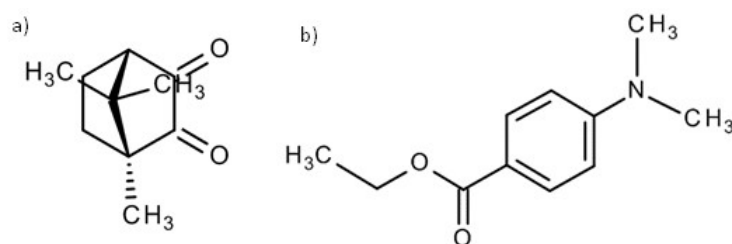


Figura 5: Estrutura química geral dos foto-iniciadores de polimerização de resina a) (1R)-(-)-canforoquinona e b) Etil 4-dimetilaminobenzoato.

O derivado da canforoquinona (cetila) é inativo, enquanto o radical amina tem energia para atacar a dupla ligação vinílica ($C = C$) e iniciar a polimerização dos monômeros, formando um complexo (radical-monômero) que aumenta com o tempo de exposição aos fótons de luz. Monômeros como BPA formam ésteres diglicídlicos de cadeia cruzada com os agentes de endurecimento (como epícloridrina), gerando o produto final sólido. Alguns epóxis polimerizam em poucos minutos a temperatura ambiente, enquanto outros precisam de tempo ou calor adicional para solidificar, não sendo sensibilizantes. A incorreta polimerização do BPA reduz a resistência, e conduz ao aumento de monômeros residuais (quando correta é de apenas 5%) e diminuição da biocompatibilidade da restauração. Encerrada a operação de polimerização, o material continua sofrendo degradação térmica e/ou hidrólise ácida ou alcalina [21], liberando subprodutos, que interagem de diversas formas com receptores e estruturas celulares, causando reações tóxicas, alérgicas e inflamatórias, como dermatite de contato alérgica, urticária e leucoedema [4, 35, 34]. Um estudo recente relacionou a atividade da microbiota oral e de enzimas salivares sobre a matriz polimérica de resina composta e adesivos utilizados em

restaurações [30].

Os monômeros e produtos que não participam da polimerização podem ou reagir com átomos de hidrogênio e oxigênio ou com grupos de radicais carbônicos retidos no material restaurador, facilitando sua transformação, ou entrar em contato com a polpa dental através dos túbulos dentinários. Podem também permanecer na cavidade bucal, aumentando o risco de carcinogênese num ambiente já em constante exposição a outros agentes mutagênicos (álcool, fumo, radiação solar, variações de temperatura, agressões físicas e processos inflamatórios) [4], ou, ainda, no caso das substâncias iniciadoras, aceleradoras (aminas terciárias, benzofenonas, fenil-salicilato, metil-salicilato e monobenzoato de resorcinol), inibidoras (hidroquinona, p-metoxifenol e butilcresol) e aditivas (sais de cádmio, titânio, cálcio e zinco utilizados como pigmentos), causar sensibilização [36].

Estudo com 32 ratos machos Wistar recém desmamados, distribuídos em grupos iguais em que foram administrados 4 tratamentos [1] água destilada de forma subcutânea (ADS) e água destilada sobre os dentes (ADD); 2) ADS e selante derivado de bis-GMA autopolimerizável (Alpha Seal Auto[®], DFL, Brasil); 3) ADS e selante derivado de bis-GMA fotopolimerizável (FluroShield[®], Dentsply, Brasil); 4) cipionato de estradiol (E.C.P. [®], Pfizer, Brasil) de forma subcutânea e ADD], permitiu avaliar, após 30 dias, a concentração de estradiol no sangue dos mesmos, e a massa dos testículos e glândulas vesiculares removidos depois do sacrifício dos animais. O grupo que recebeu estradiol (“4”) obteve índices de massas corporal/testicular/de glândula vesicular, de diâmetro tubular seminífero total e de luz tubular repleta de espermatozoides, e de nível de testosterona sérica inferiores aos dos demais grupos, superando-os apenas na concentração sérica de estradiol. O epitélio tubular mostrou-se menor nos grupos “2” e “4” [37].

A via de eliminação, por sua vez, difere entre os seres vivos. No homem, cerca de 80% do BPAG é excretado em cerca de 6 horas pela urina, enquanto em roedores e diferentes primatas, a excreção deste requer 20-80 horas, translocando-se do fígado aos intestinos, onde ocorre reabsorção do BPA para a corrente sanguínea [33]. Saliva colhida após a restauração (resina composta) de dentes de 172 pacientes, apresentou altos níveis de BPA e alguns outros metabólitos cerca de 1 hora após o tratamento, desaparecendo desta após 8 horas. No entanto, o BPA aumentou 43% na urina colhida entre 9 e 30 horas após tais pacientes serem submetidos a restauração, enquanto os demais componentes foram detectados na urina em níveis basais. A utilização do dique de borracha durante o procedimento diminuiu a concentração do BPA na saliva, mas não influenciou na concentração urinária do mesmo [38]. Estudo semelhante com 15 militares americanos saudáveis da base naval (NAS) de Atlanta, em Marietta, e duas marcas de selante (Helioseal F[®] e Delton[®]) revelou presença de BPA aumentada em todas as amostras de urina e saliva colhidas no pós-tratamento dos pacientes com o selante Delton[®] [39]. Pesquisa com 21 pacientes submetidos a preparo cavitário e preenchimento com resina composta também revelou aumento dos níveis salivares de BPA [40].

Visando, então, minimizar-se o impacto tóxico do BPA na saúde bucal, já se propôs restaurar dentes vitais com materiais ionoméricos (ácidos fracos facilmente neutralizados pela dentina, e com moléculas bastante extensas, sem a habilidade de penetrar nos túbulos dentários), protegendo o tecido dentino-pulpar da penetração intratubular e

assim reduzindo o efeito tóxico-genético sobre a polpa, além de acesso adequado da luz a toda massa restauradora, maior conscientização do uso correto desses materiais, com modos de inserção em pequenos incrementos, e intensificação da fiscalização para uso de equipamentos calibrados até o surgimento de alternativas [4].

3. Considerações Finais

As ações de interferentes endócrinos (EIs) vem sendo pesquisadas, e ainda que os resultados dos estudos mais antigos sejam controversos devido às diferentes condições (*in vitro* × *in vivo*) e variáveis farmacocinéticas as quais foram obtidos, é fato que derivados de ftalatos e BPA, por serem lipossolúveis e persistentes, afetam a homeostasia e o desenvolvimento do organismo de acordo com as formas, frequência e tempo de exposição (crônica a baixas concentrações ou aguda a altas concentrações) num dado período de vida.

No tocante a Odontologia, essa preocupação é relativamente recente, e ainda que os fabricantes de materiais resinosos relatem que não utilizam ftalatos ou mesmo o BPA diretamente, estes podem ser encontrados em compósitos [por exemplo, metacrilato de BPA diglicidil éter (bis-GMA) com dimetacrilato de BPA (bis-DMA)] e selantes, em duas situações: 1) como subproduto da degradação enzimática desse material na saliva; 2) como produtos residuais (traços) deixados no processo de fabricação dos ingredientes utilizados. A exposição a altos níveis de selantes dentários em meados de 1980 tem sido apontada e correlacionada a efeitos como a feminização precoce e diminuição no tamanho dos testículos. Há, ainda, a preocupação com o aumento da taxa de abortos ou incidência de câncer testicular e diminuição da contagem de espermatozoides, respectivamente em jovens dentistas/técnicos em prótese dentária do sexo feminino e masculino, já que existe uma relação causal com a exposição a xenoestrógenos.

Uma vez que os dados não são conclusivos quanto a concentração máxima de monômeros livres que pode estar presentes na cavidade bucal, assim como seu lançamento em esgotos de consultórios sem estação de tratamento específico, é imprescindível que mais estudos sejam conduzidos visando promover leis reguladoras para a adequada manipulação diária dessas substâncias além da proteção dos pacientes. Esse potencial nocivo será melhor compreendido a medida que mais ensaios moleculares forem conduzidos.

Referências

- [1] A. L. S. BUSATO, A. N. PORTO, C. L. A. PORTO, E. G. RESTON, J. R. C. SAAD, and L. A. REICHERT, et al., *Dentística: Novos Princípios Restauradores*. São Paulo: Ed. Artes Méd. Ltda, 2004.
- [2] J. A. MENEZES, "Ditadura da Beleza," *Epistem. Somat.*, vol. 3, pp. 265–267, 2006.
- [3] G. A. AROSSI, *Avaliação de Microdureza Superficial de Resinas Compostas Submetidas a Diferentes Métodos de Polimerização Complementar*. Dissertação de Mestrado, Universidade Luterana do Brasil, Canoas, RS, Brasil, 2004.
- [4] G. A. AROSSI, "Implicações Biológicas de Monômeros de Uso Odontológico," *Rev. Bras. Ciên. Saúde*, vol. 35, pp. 45–55, 2013.

- [5] W. GEURTSSEN and G. C. LEYHAUSEN, "Chemical-Biological Interactions of the Resin Monomer Triethyleneglycoldimethylacrylate (TEGDMA)," *J. Dent. Res.*, vol. 80, no. 12, pp. 2046–2050, 2001.
- [6] R. G. CRAIG, J. M. POWERS, and J. C. WATAHA, *Dental Materials: Properties and Manipulation*, 11th ed. St. Louis: Mosby, 2002, 668p.
- [7] C. D. HATRICK, S. EAKLE, and W. F. BIRD, *Dental Materials: Clinical Applications for Dental Assistants and Dental Hygienists*, 2nd ed. USA: Elsevier, 2011, 304p.
- [8] S. K. PARK, Y. K. LEE, B. S. LIM, and C. W. KIM, "Changes in Properties of Short-term-use Soft Liners after Thermocycling," *J. Oral Rehabil.*, vol. 31, no. 7, pp. 717–724, 2004.
- [9] BRASIL. Ministério da Saúde, "Projeto SB Brasil 2010: Pesquisa Nacional de Saúde Bucal 2010. Resultados Principais." Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde - Brasília, 2012, 116p. http://bvsmis.saude.gov.br/bvs/publicacoes/pesquisa_nacional_saude_bucal.pdf. Acessado em Dez. 2015.
- [10] E. G. P. FONTENELE, M. R. A. MARTINS, A. R. P. QUIDUTE, and R. M. MONTENEGRO JR, "Contaminantes Ambientais e os Interferentes Endócrinos," *Arq. Bras. Endocrinol. Metab.*, vol. 54, no. 1, pp. 6–16, 2010.
- [11] C. V. GOUVEA, M. F. COSTA, C. A. COSTA NETO, K. M. WEIG, T. R. MAGALHÃES F^o, and R. N. BARROS, "Avaliação dos Aparelhos Fotoativadores Utilizados em Odontologia," *RGO*, vol. 56, no. 4, pp. 399–403, 2008.
- [12] P. A. ZUCCOLI, L. M. LOBATO, J. A. MAGALHÃES, and G. CARNEIRO, "Toxicidade de Ftalatos em Cosméticos," *Cosm. Toilet*, vol. 25, pp. 54–58, 2013.
- [13] G. GHISELLI and W. JARDIM, "Interferentes Endócrinos no Ambiente," *Química Nova*, vol. 30, no. 3, pp. 696–706, 2007.
- [14] D. M. BILA and M. DEZOTTI, "Desreguladores Endócrinos no Meio Ambiente: Efeitos e Conseqüências," *Química Nova*, vol. 30, no. 3, pp. 651–666, 2007.
- [15] J. SANTAMARTA, "A Ameaça dos Disruptores Endócrinos," *Rev. Agroecol. Desenv. Rur. Sust.*, vol. 2, no. 3, pp. 18–29, 2001.
- [16] M. HIRATA-KOIZUMI, M. TAKAHASHI, M. MATSUMOTO, T. KAWAMURA, A. ONO, and A. HIROSE, "Toxicity Effects of Phthalate Substitute Plasticizers Used in Toys," *Kokuritsu Iyakuhin Shokuhin Eisei Kenkyusho Hokoku (Japan)*, vol. 130, pp. 31–42, 2012.
- [17] A. BERGMAN, J. J. HEINDEL, S. JOBLING, K. A. KIDD, and R. T. ZOELLER, "State of the Science of Endocrine Disrupting Chemicals - 2012." Geneve, Switzerland: WHO Press: United Nations Environ. Program. World Health Org., IOMC/WHO/UNEP, 2013, 296p.

- [18] B. C. BLOUNT, M. J. SILVA, S. P. CAUDILL, L. L. NEEDHAM, J. L. PIRKLE, and E. J. SAMPSON, et al., "Levels of Seven Urinary Phthalate Metabolites in a Human Reference Population," *Environm Health Perspect.*, vol. 108, no. 10, pp. 979–982, 2000.
- [19] G. GONZÁLEZ, R. PÉREZ, C. SÁNCHEZ, C. ARMENDÁRIZ, C. GIRONÉS, and A. FERNÁNDEZ, et al., "Toxicidad del Bisfenol A (BPA): Migración desde los Envases a los Alimentos," *Revista Profesional de Formación Continuada*, vol. 7, no. 87, pp. 58–65, 2011.
- [20] A. J. MENDES, "The Endocrine Disrupters: a Major Medical Challenge," *Food Chem. Toxicol.*, vol. 40, pp. 781–788, 2002.
- [21] M. COELHO, "Endocrine Disruptors and Dental Materials: Health Implications Associated with their Use in Brazil," *Cad. Saúde Públ.*, vol. 18, no. 2, pp. 505–509, 2002.
- [22] N. KHALIL, J. R. EBERT, L. WANG, S. BELCHER, M. LEE, S. A. CZERWINSKI, and K. KANNAN, "Bisphenol A and Cardiometabolic Risk Factors in Obese Children," *Sci Total Environ.*, vol. 470-471C, pp. 726–732, 2013.
- [23] H. A. LEE, Y. J. KIM, H. LEE, H. S. GWAK, E. A. PARK, and S. J. CHO, et al., "Effect of Urinary Bisphenol A on Androgenic Hormones and Insulin Resistance in Pre-Adolescent Girls: a Pilot Study from the Ewha Birth Growth Cohort," *Int. J. Environ. Res. Public Health*, vol. 10, no. 11, pp. 5737–5749, 2013.
- [24] R. A. PEREIRA, S. FRANCISCONI, and S. PORTO, "Cimentação de Pinos Estéticos com Cimento Resinoso: uma Revisão," *Rev. Fac. Odont. Piracicaba*, vol. 17, no. 1, pp. 43–47, 2005.
- [25] F. F. SODRÉ, M. A. F. LOCATELLI, and W. F. JARDIM, "Occurrence of Emerging Contaminants in Brazilian Drinking Waters: a Sewage-to-Tap Issue," *Wat. Air Soil Pollut.*, vol. 206, pp. 57–67, 2010.
- [26] M. A. VALDÉS, M. A. AMÉ, M. A. BISTONI, and D. A. WUNDERLIN, "Occurrence and Bioconcentration of Pharmaceuticals in a Fish Species Inhabiting the Suquía River Basin (Córdoba, Argentina)," *Sci. Total Environ.*, vol. 472C, pp. 389–396, 2013.
- [27] T. GOLOUBKOVA and P. M. SPRITZER, "Xenoestrogênios: o Exemplo do Bisfenol-A," *Arq. Bras. Endocrinol. Metab.*, vol. 4, no. 4, pp. 323–330, 2000.
- [28] E. G. STEPHEN, A. TIBA, and N. KOZIOL, "Update: Bisfenol-A in Dental Materials," *ADA Profes. Product Rev.*, vol. 8, pp. 2–5, 2013.
- [29] W. V. WELSHONS, S. C. NAGEL, and F. S. VOOM-SAAL, "Large Effects from Small Exposures. III. Endocrine Mechanisms Mediating Effects of Bisphenol A at Levels of Human Exposure," *Endocrinol.*, vol. 147, no. 6, pp. 56–69, 2006.

- [30] Y. DELAVIZ, Y. FINER, and J. P. SANTERRE, "Biodegradation of Resin Composites and Adhesives by Oral Bacteria and Saliva: a Rationale for New Material Designs that Consider the Clinical Environment and Treatment Challenges," *Dental Mat.*, vol. 30, no. 1, pp. 16–32, 2014.
- [31] N. CARDOSO, M. PANDOLFI, O. PONZO, S. CARBONE, R. PENALBA, and M. DICUGNO, et al., "Efectos de la Administración de Bisfenol A en Etapas Clave de la Maduración Sexual," *Revista SAEGRE*, vol. 17, no. 3, pp. 47–55, 2010.
- [32] L. COBELLIS, G. LATINI, C. DE FELICE, S. RAZZI, I. PARIS, and F. RUGGERI, et al., "High Plasma Concentrations of Di-(2-ethylhexyl)-phthalate in Women with Endometriosis," *Hum. Reprod.*, vol. 18, no. 7, pp. 1512–1515, 2003.
- [33] W. VOLKEL, T. COLNOT, G. CSANADY, J. FILSER, and W. DEKANT, "Metabolism and Kinetics of Bisphenol A in Humans at Low Doses Following Oral Administration," *Chem. Res. Toxicol.*, vol. 15, pp. 1281–1287, 2002.
- [34] N. OLEA, R. PULGAR, P. PÉREZ, F. OLEA-SERRANO, A. RIVAS, and A. NOVILLO-FERTRELL, et al., "Estrogenicity of Resin-Based Composites and Sealants Used in Dentistry," *Environm. Health Perspect.*, vol. 104, no. 3, pp. 298–305, 1996.
- [35] A. FOURIE, H. CARMAN, and T. SINGH, "Epoxy Resin Exposure and Dermatitis - A case study," *Curr. Allergy & Clin. Immun.*, vol. 21, no. 1, pp. 39–42, 2008.
- [36] R. VIEIRA, B. FERNANDES, M. GONÇALO, and A. FIGUEIREDO, "Dermatite de Contacto Alérgica Ocupacional por Acrilatos." Serviço de Dermatologia dos Hospitais da Universidade de Coimbra, Portugal - Boletim Informativo GPEDC, 2003.
- [37] S. P. VEIGA, L. SANTOS, H. SLEIMAN, K. M. OLIVEIRA, C. A. OLIVEIRA, and R. M. ROMANO, et al., "Efeitos *In Vivo* de Resina Dental à Base de Dimetacrilato Glicerolato (BISGMA) na Puberdade de Ratos Wistar," *Rev. Bras. Toxicol.*, vol. 23, no. 1-2, pp. 35–41, 2010.
- [38] A. KINGMAN, J. HYMAN, S. A. MASTEN, B. JAYARAM, C. SMITH, and F. EICHMILLER, et al., "Bisphenol A and Other Compounds in Human Saliva and Urine Associated with the Placement of Composite Restorations," *JADA*, vol. 143, no. 12, pp. 1292–1302, 2012.
- [39] R. JOSKOW, D. B. BARR, J. R. BARR, A. M. CALAFAT, L. I. NEEDHAM, and C. RUBIN, "Exposure to Bisphenol A from Bis-Glycidyl Dimethacrylate-Based Dental Sealants," *JADA*, vol. 137, pp. 353–362, 2006.
- [40] N. SASAKI, K. OKUDA, T. KATO, H. KAKISHIMA, H. OKUMA, and K. ABE, et al., "Salivary Bisphenol-A Levels Detected by ELISA After Restoration with Composite Resin," *J. Mat. Sci. Med.*, vol. 16, pp. 297–300, 2005.