Vol.7, No.3, 161-166 (2018)
ISSN 2316-7262

BISFENOL A - toxicidade e impacto sobre a saúde dos pacientes na odontologia

Amanda Thais de Melo Silva[1], Rafaella Mykaelle Francisca da Silva[1], Izabel Cristina Gomes de Mendonça[2]

[1] Graduanda em Odontologia - Centro Universitário CESMAC
[2] Especialista em Dentística Restauradora (APCD – Brasil), Mestre em Pesquisa em Saúde pelo Centro Universitário CESMAC

Autor Correspondente
Amanda Thais de Melo Silva
R. da Harmônia - Farol,
57081-350, Maceió, Alagoas
rafaellamykaelle28@gmail.com

Recebido em 25 de junho (2018) | Aceito em 20 de setembro (2018)

RESUMO

O presente estudo foi realizado com o objetivo mostrar a toxicidade do Bisfenol A no uso odontológico. O mesmo é utilizado não só nas resinas mas também na fabricação de garrafas, mamadeiras, entre outros e vem apresentado impacto no organismo humano, principalmente modificações no sistema endócrino, reações alérgicas e hipertensão. Por conta disso, a ANVISA, desde 2012, vem proibindo seu uso na indústria. No que diz respeito uso odontológico, estudos apontaram que, quando a polimerização não é completa, ocorre a liberação de BFA do dente tratado para a saliva e em consequência para todo o corpo, mesmo sabendo-se que quando se faz a extração com os solventes adequados, é diminuído em cerca de 90% sua toxicidade, em poucos casos, a liberação do bisfenol A através de resinas compostas ou acrílicas, veio a causar reações adversas.

Palavras-chave: Bisfenol A-Glicidil Metacrilato; Toxicidade; Resinas Compostas

ABSTRACT

The present study was conducted with the objective of showing the toxicity of Bisphenol A in dental use. The same is used not only in resins but also in the manufacture of bottles, bottles, among others and it has been shown to have an impact on the human body, mainly modifications in the endocrine system, allergic reactions and hypertension. Because of this, ANVISA, since 2012, has been banning its use in industry. Regarding dental use, studies indicate that, when the polymerization is not complete, BFA is released from the treated tooth to the saliva and consequently to the whole body, even though it is known that when the extraction is done with the solvents Approximately 90% of its toxicity is reduced, in a few cases the release of bisphenol A through composite or acrylic resins has caused adverse reactions.

Key-words: Bisphenol A-Glycidyl Methacrylate; Toxicity; Composite Resins.

1. INTRODUÇÃO

As resinas compostas são utilizadas há várias décadas e são indispensáveis para alcançar alta qualidade em serviços modernos por causa das necessidades estéticas do paciente[1,2]. Os monômeros empregados na produção de compostos restauradores odontológicos são basicamente compostos de metacrilatos, onde o Bis-GMA é a base dos compostos restauradores atuais[3].

A maioria dos revestimentos dentários fotopolimerizáveis contêm uma mistura cuidadosamente selecionada de monômeros acrílicos mono- e multifuncionais, sendo o Bis-GMA, um dos mais amplamente utilizados[1]. A grande maioria das resinas epóxi são os éteres diglicidílicos do bisfenol A (BPA)[4].

A quantidade de Bis-GMA na mistura controla o mecanismo e a cinética da polimerização[5]. A matriz de resina de Metacrilato de Bisfenol-A-Glicidilo e um agente de acoplamento ou silano entre a matriz de resina e as partículas de enchimento foi a principal inovação[6]. O metacrilato de bisfenol A-glicidilo (Bis-GMA) é utilizado para construir a estrutura tridimensional dos compostos de resina dentária[7]. A molécula Bis-GMA possui dois grupos hidroxilo que promovem a absorção de água[6], é composta de dois anéis aromáticos na sua estrutura[3]. No bisfenol A, o composto é constituído por um único

Copyright © 2016 Openly accessible at http://www.rvacbo.com.br/

isômero[8].

Além de estar presente na formulação das resinas (composta e acrílicas) e selantes odontológicos, o bisfenol A é um composto muito empregado na indústria para produzir polímeros sintéticos usados também no revestimento de latas de alimentos, na produção de policarbonato com aplicações em mamadeiras, garrafões de água e outros recipientes de alimentos e bebidas[9], na produção de policloreto de vinila (PVC), manufatura de papel térmico, poliuretano, poliamida e de produto para retardamento de chama[10]. Embora o BPA seja um material resistente, sua liberação no ambiente é possível quando a polimerização é incompleta ou através de hidrolização causada por altas temperaturas[11], a ingestão diária desse composto pode ter efeitos nocivos à saúde humana[12].

Embora o BFA seja um material resistente, sua liberação no ambiente é possível quando a polimerização é incompleta ou através de hidrolização causada por altas temperaturas. A partir do revestimento das latas de alimentos, foi detectada liberação de BFA em concentrações na faixa de 0,004 a 0,023mg/kg de alimento (24). Constatou-se, também, que o BFA escapa dos dentes tratados com resinas para a saliva: até 950mg de BFA foram coletadas na saliva durante a primeira hora após a polimerização[11].

Estudos afirmaram que o Bis-GMS tem efeito citotóxico[13-17]. Foram relatadas reações alérgicas, causados pelo Bis-GMA, em pacientes que utilizaram resina1. Após a ingestão, o bisfenol A é conjugado no fígado com ácido glucurônico, onde perde atividade estrogênica e é excretado no intestine[9]. O Bis-GMA provocou rupturas severas de DNA de cadeia dupla em linfócitos humanos no plasmídeo de DNA isolado[7].

O bisfenol A é um produto químico que interfere no sistema endócrino[17] e diminuiu a síntese de nefrina e podocina[9]. A exposição no pré-natal e pós-natal ao bisfenol A pode afetar o desenvolvimento precoce do cérebro[15], causando problemas neurológicos em crianças expostas a ele nos primeiros anos de vida, além da possibilidade de transferência materno-fetal[18]. Entretanto, ao entrar em contato com alimentos, resíduos de BPA migram para o mesmo, favorecendo uma exposição diária desse composto, cujos efeitos podem ser nocivos a saúde humana[19].

No Brasil, a ANVISA (Agência Nacional de Vigilância Sanitária) determinou a proibição, em todo o país, da fabricação e da venda de mamadeiras de plástico que contenham BPA. Essa medida entrou em vigor a partir de janeiro de 2012, e o principal argumento da instituição é que estudos realizados com animais mostraram que o BPA pode causar problemas neurológicos, sobretudo, em crianças expostas à esta substância química nos primeiros anos de vida, além da possibilidade de transferência materno-fetal do BPA [20].

Diante do exposto, faz-se relevante conhecer o bisfenol A, um composto tóxico presente na resina, material muito utilizado hoje como material restaurador, que pode ser prejudicial à saúde, estudando sua composição, toxicidade e os problemas causados à saúde.

Este trabalho teve por objetivo consultar na literatura especializada a toxicidade e impacto à saúde do bisfenol A e averiguar se a presença do bisfenol A na composição das resinas compostas pode causar danos à saúde dos pacientes odontológicos.

2. Revisão de Literatura

O presente estudo refere-se a uma pesquisa básica, exploratória de caráter bibliográfico, com abordagem qualitativa. Para as referências foram pesquisados artigos disponíveis nas bases de dados Bireme, Scielo, Ebsco e Pubmed, incluindo-se, publicações nos idiomas português, inglês e espanhol. Após a consulta aos Descritores em Ciência da Saúde (DeCS), foram utilizados os descritores: Bis-fenol A-Glicidil Metacrilato; Toxicidade; Resinas Compostas; Odontologia. O período de estudo foi limitado a literatura pertinente publicada no período de 2000 a 2017, sendo incluídos também, estudos apresentados em período anterior ao acima determinado, em função da importância dos mesmos para o entendimento do tema, assim como, pesquisas complementares em livros-texto, monografias, dissertações, teses e trabalhos disponíveis online.

As necessidades estéticas do paciente fizeram com que o clínico realizasse cada vez mais restaurações com resinas compostas, mesmo em superfícies que sofram diretamente a ação de grandes cargas mastigatórias, em especial as superfícies oclusais dos dentes posteriores ao nível das cúspides de trabalho e as funcionais da parte anterior. No entanto, o alto nível de desgaste que apresentam, resultado da carga que ocorre sobre eles em muitos casos, pode levar à diminuição da dimensão vertical e afetar o equilíbrio do sistema estomatognático, além de possibilitar a ingestão de resíduos tóxicos da resina, liberados pelo atrito associado ao calor dos

alimentos[2].

O BPA, presente nas resinas, é um desses resíduos tóxicos. Assim como outros compostos naturais e sintéticos, ele tem a capacidade de imitar as ações do hormônio estrogênio em células vivas e animais. Essa atividade estrogênica tem sido associada a alguns problemas de saúde, tais como câncer de mama e de próstata, distúrbios metabólicos e disfunção reprodutiva[21].

A retenção das resinas compostas aos tecidos dentais é um fator muito levado em consideração quando se deseja um procedimento eficiente associado ao fator estético e também à conservação da estrutura dental quando da comparação com outras técnicas restauradoras, fato que vem aumentando consideravelmente o uso clínico das resinas[17] e, por conseguinte, o consumo do bisfenol A presente no Bis-GMA, base dos compostos restauradores atuais. O fomento no emprego das resinas compostas como material restaurador é motivo de preocupação entre os pesquisadores que veem na toxicidade de alguns dos seus componentes possíveis efeitos nocivos à saúde[1,3,22].

O aumento na concentração de Bis-GMA leva ao aumento da viscosidade das soluções (maior peso molecular e menor mobilidade das moléculas de Bis-GMA) devido às diferentes estruturas moleculares dos monômeros que compõe as soluções3. Por este motivo é muito empregado pelos fabricantes de resinas compostas, pois a alta viscosidade do monômero de Bis-GMA atua como diluente de compostos de menor viscosidade, agindo como facilitador para se alcançar uma viscosidade ideal que permita a incorporação das partículas no processamento destes compósitos[3].

Alguns autores afirmam que as resinas comercialmente aplicáveis são uma mistura de polímeros de diferentes pesos moleculares e, em alguns casos, de diferentes compostos epóxi, bisfenol A/bisfenol F, por isso é importante conhecer a composição exata dos produtos que os trabalhadores manipulam, nem sempre são fáceis devido a declaração incorreta da fórmula pelo fabricante e a capacidade de sensibilizar os diferentes alergênicos que compõem o produto[23].

- **Toxicidade do Bisfenol A**

As propriedades estrogênicas do BPA são conhecidas desde a década de 1930. Porém, só recentemente os resultados dos estudos com ele desenvolvidos sugerem que a exposição ao BPA, mesmo aquelas na faixa geralmente comercializada, podem ter efeitos adversos na saúde humana e especialmente no desenvolvimento infantil. Os autores afirmam ainda que mais de 2 milhões de toneladas do produto são produzidas por ano com previsão de 6% a 10% de crescimento na demanda futura[24].

É sabido que o bisfenol A diminui a síntese de nefrina e podocina, proteínas de clivagem de filtração envolvidas tanto nos mecanismos de proteinúria (é um bom preditor da progressão da doença renal) como na sobrevivência de podócitos. A análise nas células endoteliais murinas tratadas com bisfenol A apresentou a ativação de genes envolvidos na regulação vascular, como angiotensina II e calmodulina quinase II-cálcio (CaMKII - promove o desacoplamento enzimático do óxido nítrico sintase endotelial, o que leva à produção de radicais livres de oxigênio em vez de óxido nítrico, principal vasodilatador e fator de proteção do endotélio). Esse aumento na produção de radicais de oxigênio livre indica que o bisfenol A, além de induzir a hipertensão, poderia participar nos mecanismos de dano vascular, assim como na progressão da lesão aterosclerótica[9].

Em um estudo desenvolvido, onde se examinou as relações entre o bisfenol A e o comportamento ansioso, habilidades espaciais e agressividade, em descendentes de roedores de fêmeas expostas oralmente ao bisfenol A durante a gestação e / ou amamentação, mostrou que exposições ao desenvolvimento de doses baixas de bisfenol-A , por exemplo, ⩽ 120 μg / dia, foram associadas a aberrações comportamentais nos filhos desses animais[24].

Ao verificar o efeito deletério do BPA no tecido hepático de ratas, foi observado o efeito prejudicial ao fígado devido ao aumento das atividades das enzimas hepáticas séricas com baixos níveis de proteínas totais e albumina. Além disso, o BPA induziu estresse oxidativo hepático via depleção de enzimas antioxidantes concomitante com o aumento da peroxidação lipídica e superexpressão da caspase-3. De acordo com os autores, o BPA altera a permeabilidade da membrana dos hepatócitos, a qual perde sua integridade funcional resultando em vazamento celular dessas enzimas para a circulação[25]. Os resultados histopatológicos de uma pesquisa em ratos Wistar, indicaram veias centrais e portal dilatadas e congestionadas e áreas inflamatórias no fígado, como também cilindros nos túbulos urinários e necrose tubular aguda nos testes renais[26].

Foi comprovado que o bisfenol A é um potencial desregulador endócrino porque tem a capacidade de imitar a atividade do estrogênio natural[27]. Foi demonstrado que o diâmetro do túbulo seminífero e a espessura do epitélio testicular de ratos Wistar diminuíram após a exposição ao BPA devido ao baixo nível sérico de testosterona, à toxicidade do BPA e à redução da diminuição significativa no peso dos animais. Os resultados deste estudo demonstraram que o BPA pode destruir o tecido do testículo e reduzir a espermatogênese fornecendo mais evidências sobre o efeito adverso oxidativo do BPA no testículo que pode levar à infertilidade[28,29].

Ao avaliar os efeitos do BPA no sagui comum adulto (Callithrix jacchus) animal cuja espermatogênese guarda semelhanças com a humana, foi possível observar alterações ultraestruturais na morfologia testicular causadas pelo BPA, entre elas efeitos degenerativos na membrana basal, nas células de Sertoli, nas células de Leydig e em outras células germinativas em desenvolvimento, podem ser indicativas de uma produção perturbada de espermatozóides[30].

Ainda na área de reprodução humana, a gonadotrofina coriônica humana (hCG) é um hormônio de considerável importância no estabelecimento, promoção e manutenção da gravidez[31]. Em uma extensa revisão de trabalhos científicos, ficou esclarecido que a exposição a produtos químicos de desregulação endócrina, particularmente do bisfenol A, podem alterar a produção de hCG e através desta ação exercer uma grande variedade de complicações na gravidez, como abortos, anomalias cromossômicas fetais, pré-eclâmpsia, distúrbios no crescimento e desenvolvimento fetal, doenças trofoblásticas gestacionais entre outras[32].

- **Possíveis efeitos das resinas compostas sobre a saúde**

O metacrilato de glicidila (BisGMA), como já foi mencionado anteriormente, é um monômero presente na composição das resinas compostas, material amplamente usados em restaurações dentárias e que contém bisfenol A em sua composição[22]. Embora o BPA seja um material resistente, sua liberação no ambiente oral é possível quando a polimerização é incompleta ou através de hidrolização provocada por certas condições de temperatura e pH, causando efeitos biológicos adversos nas células humanas[12,22].

Em experimento foi comprovado que o Bis-GMA tem efeito citotóxico e que mesmo com a polpa exposta a concentrações inferiores, é capaz de recuperar sua viabilidade quando o Bis-GMA é removido[22]. Componentes frequentes das resinas dentárias mostraram ação citotóxica mesmo com grandes diluições e verificou-se que se anteriormente for realizada a extração com solventes adequados ao material causa redução de sua citotoxicidade em quase 90%, em proporção diretamente dependente da temperatura de extração[1].

O Bis-GMA também é considerado citotóxico com capacidade para alterar o ciclo celular e induzir o estresse oxidativo levando a apoptose e necrose de forma dependente da concentração[10,11]. Estudos mostraram que o Bis-GMA é genotóxico para linfócitos humanos. Ele provocou rupturas severas de DNA de cadeia dupla em linfócitos humanos no plasmídeo de DNA isolado, sugerindo que o Bis-GMA pode interagir diretamente com o DNA e ser o responsável por um atraso do ciclo celular na fase S7.

Foram relatadas reações alérgicas por pacientes que utilizaram resina, causados por moléculas de Bis-GMA; outras substâncias, como o metacrilato de metilo, têm uma toxicidade à polpa relativamente alta1. Outro estudo investigou a citotoxicidade in vitro e a expressão de citocinas pró-inflamatórias de materiais resinosos provisórios em células-tronco da polpa dental humana de cultura primária (hDPSCs) e concluiu que os materiais resinosos foram citotóxicos para hDPSCs e podem afetar negativamente o tecido pulpar[33]. Foram examinados 14 homens em um estudo de avaliação de exposição à doas marcas de selantes odontológicos. Após a aplicação dos selantes, os autores mediram o BPA em amostras de saliva e urina coletadas em intervalos prescritos após a colocação dos selantes. Eles usaram métodos baseados em espectrometria de massa de diluição de isótopos seletivos e sensíveis para medições de BPA, fornecendo assim os resultados mais confiáveis. A exposição ao BPA após a colocação do selante Delton LC foi significativamente maior do que a exposição após a colocação do Helioseal F. Pacientes tratados com Delton LC apresentaram doses significativamente maiores de BPA (110 mcg) do que aqueles tratados com Helioseal F (5,5 mcg) ($P < 0,0001$). Concluindo que os selantes devem continuar a ser uma parte útil da prática odontológica preventiva de rotina, especialmente aqueles que lixiviam quantidades insignificantes de BPA[34-38].

Porém, segundo os autores, os selantes dentários podem ser uma fonte pontual para a exposição de baixo nível de BPA em quantidade que mostram efeitos na

saúde em roedores. Mais pesquisas são necessárias para determinar se a exposição humana ao BPA nesses níveis causa efeitos adversos[33].

Vários estudos encontraram doses de BPA ou seus derivados na saliva ou na urina de pacientes após a colocação de resina composta. Os pesquisadores examinaram 130 resinas compostas de diversos fabricantes e verificaram que (86,2%) continham derivados do BPA, (74,7%) no bis-GMA, (13,1%) sem monômero derivado do BPA (UDMA , às vezes com TEGDMA) e (4,6%) com UDMA (apenas); (0,8%) não continha um derivado de BPA ou UDMA ou TEGDMA. O BPA puro nunca foi relatado. Este trabalho estabeleceu uma lista de 18 resinas compostas que não contêm nenhum derivado de BPA. Os fabricantes devem ser obrigados a relatar a composição exata de seus produtos, uma vez que muitas vezes permanece incerto ou incompleto.

Em revisão sistemática de trabalhos, foram avaliados criticamente a literatura que caracteriza o conteúdo de BPA de materiais dentários e a exposições ao BPA a partir de materiais odontológicos e potenciais riscos à saúde. O BPA é liberado das resinas dentárias através da hidrólise enzimática salivar dos derivados do BPA, e o BPA é detectável na saliva por até 3 horas após a colocação da resina. A quantidade e a duração da absorção sistêmica de BPA não são claras a partir dos dados disponíveis. Produtos dentários contendo dimetacrilato de glicidil derivado do bisfenol A (bis-GMA) têm menor probabilidade de serem hidrolisados em BPA e têm menos estrogenicidade do que aqueles que contêm dimetacrilato de bisfenol A (bis-DMA). A maioria dos outros derivados de BPA utilizados em materiais dentários não foram avaliados quanto à estrogenicidade. A exposição ao BPA pode ser reduzida limpando e enxaguando superfícies de selantes e compósitos imediatamente após a colocação[22].

Com base nos benefícios comprovados dos materiais dentários à base de resinas e na brevidade da exposição ao BPA, os autores recomendam o uso contínuo com adesão estrita às técnicas de aplicação de precaução. O uso desses materiais deve ser minimizado durante a gravidez sempre que possível. Os fabricantes devem relatar informações completas sobre a composição química dos produtos odontológicos e incentivar o desenvolvimento de materiais com menor potencial estrogênico[22].

3. Considerações Finais

O bisfenol A está presente não somente em materiais odontológicos, mas também é utilizado na fabricação de materiais como garrafas plásticas e mamadeiras. É citotóxico, mesmo com grandes diluições, e pode causar reações alérgicas, interfere no sistema endócrino, é responsável pela disfunção endotelial e hipertensão e pode participar de mecanismos de dano vascular como na lesão aterosclerótica. Em relação às resinas utilizadas na odontologia, constatou-se que o BFA escapa dos dentes tratados para a saliva. Porém, como foi dito no presente estudo, se for feita a extração com os solventes adequados, ocasionará uma redução em média de 90% de sua toxicidade, porém, alguns poucos casos apresentaram alguma reação a presença do bisfenol A.

REFERÊNCIAS

[1] Ríoz Hernandéz, M et al. Evaluación toxicológica in vitro de materiales poliméricos de restauración dental compuestos por BIS-GMA. Havana: Anu Toxicol, 2001, 1 (1): 65-72.

[2] Sallas-Castro, Yeni; Lozano-Castro, Felipe. Estudio in vitro de la microdureza superficial en resinas compuestas de metacrilato y silorano. Kiru, 2014, 11(1): 69-73.

[3] Vidotti, Hugo Alberto. O papel da concentração de nanofibras e da composição da matriz resinosa nas propriedades flexurais de compósitos experimentais baseados em nanofibras. Bauru: 2015, p. 113.

[4] Ponten, Ann; BRUZE, Magnus. Contact allergy to epoxy resin based on diglycidyl ether of bisfenol F. Contact Derm, 2001, 44: 98-99.

[5] Furuse, Adilson Yoshio. Influência do sistema fotoiniciador nas propriedades fisicoquímicas de resinas experimentais. Bauru: 2009, 130 p.

[6] Rodriguíguez g., Douglas r.; Pereira s., Natalie a. Evolución y tendencias actuales en resinas compuestas. Caracas: Acta Odontol Venez, 2008, 46(3): 381-392.

[7] Drozdz, Kinga et al. Bisphenol A-glycidyl methacrylate induces a broad spectrum of DNA damage in human lymphocytes. Arch Toxicol, 2011, 31 (32): 8164-71.

[8] Jimenéz Bajo, L. et al. Sensibilización a bisfenol A y bisfenol F en trabajadores expuestos a resinas epoxi. Madri: Med. segur. trab., 2008, 54(211): 39-45.

[9] Bosch, Ricardo, J. et al. El bisfenol A: un factor ambiental implicado en el daño nefrovascular. Catabria: Nefrologia, 2016, vol.36 no.1.

[10] Bernardo PEM., Navas SA, Murata LTF, Alcântara MRS. Bisfenol a: o uso em embalagens para alimentos, exposição e toxicidade – Uma Revisão. Rev Inst Adolfo Lutz. 2015; 74(1):1-11.

[11] Chang, Mei-Chi et al. The role of reactive oxygen species and hemeoxygenase-1 expression in the cytotoxicity, cell cycle alteration and apoptosis of dental pulp cells induced by BisGMA. Biomaterials, 2010, 31:8164-8171.

[12] Goloubkova T., Spritzer P.M. Xenoestrogênios: o Exemplo do Bisfenol-A. Arq Bras Endocrinol Metab Vol 44, nº 4,

2000, 323- 330.

[13] LI, Yi Ching et al. The role of DNA damage and caspase activation in cytotoxicity and genotoxicity of macrophages induced by bisphenol-A-glycidyldimethacrylate. Int Endod J 2012;45:499-507.

[14] Yano, Junya et al. Apoptosis and survivability of human dental pulp cells under exposure to Bis-GMA. Bauru: J. appl. oral sci, 2011, 19(3): 218-22.

[15] Lejonklou, Margareta H. et al. Effects of Low-Dose Developmental Bisphenol A Exposure on Metabolic Parameters and Gene Expression in Male and Female Fischer 344 Rat Offspring. 2017, 125(6): 067018.

[16] Lim, Youn-Hee et al. Prenatal and postnatal bisphenol A exposure and social impairment in 4-year-old children. 2017, 16(1): 79.

[17] Barrett, Emily S. et al. First-Trimester Urinary Bisphenol A Concentration in Relation to Anogenital Distance, an Androgen-Sensitive Measure of Reproductive Development, in Infant Girls. 2017. Environ Health Perspect, 125 (7): 077008.

[18] Youssef, Jandyra A. Resistência de união à dentina de resinas compostas associadas a sistemas adesivos com e sem carga. São Paulo: Pesqui Odontol Bras,2001, 15(2): 157-60.

[19] Oliveira G.C.P., Araújo J.V.S., Junior A.M.C., Palombit K. Bisfenol A: Possíveis efeitos e danos ao organismo - Revisão de literatura. Jorn. Inter. Bioc., v.2, n.2, 2017.

[20] Villavicencio Espinosa, CA. Avaliação da interface de adesão à dentina humana de um sistema restaurador adesivo à base de silorano, em cavidades de Classe I, analisados por teste de microtração e microscopia óptica. Bauru: 2013, p. 74.

[21] BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. RESOLUÇÃO - RDC Nº 56, DE 16 DE NOVEMBRO DE 2012. Dispõe sobre a lista positiva de monômeros, outras substâncias iniciadoras e polímeros autorizados para a elaboração de embalagens e equipamentos plásticos em contato com alimentos. Disponível em http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2012/rdc0056_16_11_2012.html. Aceso em 22/08/2018.

[22] Ponten, Ann; Bruze, Magnus. Contact allergy to epoxy resin based on diglycidyl ether of bisfenol F. Contact Derm, 2001, 44: 98-99.

[23] Myers DEHRJ. Current status of potential bisphenol toxicity in dentistry. Gen Dent. 2011 Jul-Aug;59(4):262-5.

[24] Drozdz K, Wysokinski D, Krupa R, Wozniak K. Bisphenol A-glycidyl methacrylate induces a broad spectrum of DNA damage in human lymphocytes. Arch Toxicol. 2011 Nov;85(11):1453-61.

[25] Ponten, A et al. Chemical análisis of monomers in epoxy resins based on bisphenol F and A. Contact Derm, 2004, 50: 289-297.

[26] Peluso ME, Munnia A, Ceppi M. Bisphenol-A exposures and behavioural aberrations: median and linear spline and meta-regression analyses of 12 toxicity studies in rodents. Toxicology. 2014 Nov 5;325:200-8.

[27] Fleisch AF, Sheffield PE, Chinn C, Edelstein BL, Landrigan PJ. Bisphenol A and related compounds in dental materials. Pediatrics. 2010 Oct;126(4):760-8.

[28] Abdel-Rahman HG, Abdelrazek HMA, Zeidan DW, Mohamed RM, Abdelazim AM.Lycopene: Hepatoprotective and Antioxidant Effects toward Bisphenol A-Induced Toxicity in Female Wistar Rats. Oxid Med Cell Longev. 2018 Jul 26;2018:5167524.

[29] Poormoosavi SM, Najafzadehvarzi H, Behmanesh MA, Amirgholami R. Protective effects of Asparagus officinalis extract against Bisphenol A- induced toxicity in Wistar rats. Toxicol Rep. 2018 Mar 9;5:427-433.

[30] El Ghazzawy IF, Meleis AE, Farghaly EF, Solaiman A. Histological study of the possible protective effect of pomegranate juice on bisphenol-A induced changes of the caput epididymal epithelium and sperms of

[31] Behmanesh MA, Najafzadehvarzi H, Poormoosavi SM. Protective Effect of Aloe vera Extract against Bisphenol A Induced Testicular Toxicity in Wistar Rats. Cell J. 2018 Jul;20(2):278-283.

[32] Jin P, Wang X, Chang F, Bai Y, Li Y, Zhou R, et al. Low dose bisphenol A impairs spermatogenesis by suppressing reproductive hormone production and promoting germ cell apoptosis in adult rats. J Biomed Res. 2013;27(2):135–144.

[33] Vijaykumar T, Singh D, Vanage Gr, Dhumal Rv, Dighe VD. Bisphenol A-induced ultrastructural changes in the testes of common marmoset. Indian J Med Res. 2017 Jul;146(1):126-137.

[34] Rao C.V. Multiple non-traditional promising therapies with human chorionic gonadotropin. Austin J. Obstet. Gynecol. 2016;3:1066.

[35] Paulesu l, Rao cv, Ietta f, Pietropolli a, Ticconi c. HCG and Its Disruption by Environmental Contaminants during Human Pregnancy. Int J Mol Sci. 2018 Mar 20;19(3).

[36] Jun SK, Mahapatra C, Lee HH, Kim HW, Lee JH. Biological Effects of Provisional Resin Materials on Human Dental Pulp Stem Cells. Oper Dent. 2017 Mar/Apr;42(2):E81-E92.

[37] Joskow R, Barr DB, Barr JR, Calafat AM, NEEDHAM LL, RUBIN C. Exposure to bisphenol A from bis-glycidyl dimethacrylate-based dental sealants. J Am Dent Assoc. 2006 Mar;137(3):353-62.

[38] Dursun E, Fron-Chabouis H, Attal JP, Raskin A. Bisphenol A Release: Survey of the Composition of Dental Composite Resins. Open Dent J. 2016 Aug 31;10:446-453.