

IMPLICAÇÕES BIOLÓGICAS DE MONÔMEROS DE USO ODONTOLÓGICO

BIOLOGICAL IMPLICATIONS OF DENTAL RESIN MONOMERS

Guilherme Anziliero Arossi¹

¹ Professor Adjunto do Curso de Odontologia da Universidade Luterana do Brasil - ULBRA Torres.

Data de entrada do artigo: 22/10/2012

Data de aceite do artigo: 19/02/2013

RESUMO

Introdução: Este trabalho investigou na literatura o potencial tóxico de todos os monômeros (TEGDMA, HEMA, UDMA e BisGMA) e derivados monoméricos (resinas compostas e adesivos dentinários) utilizados na composição de materiais resinosos de aplicação odontológica. Esses materiais vêm sendo usados amplamente como polímeros compostos capazes de restabelecer função e estética em reabilitações orais. Todas as evidências – embasadas em numerosas pesquisas – apontam para o risco potencial, associado aos adesivos e às resinas compostas, para a saúde dos pacientes e dos profissionais da área odontológica. No entanto, a significância clínica desses achados deve ser interpretada de modo mais amplo, associando maneiras de minimizar o impacto tóxico dos monômeros na saúde bucal humana, tais como utilizando materiais ionoméricos como forma de proteger o tecido pulpar, realizando fiscalização, conscientizando sobre a necessidade de uma polimerização adequada desses materiais, e fazendo uso de restaurações cerâmicas, que utilizam produtos monoméricos apenas em sua cimentação, diminuindo a biodisponibilidade monomérica para o meio bucal e pulpar.

Palavras-chaves: potencial tóxico, resinas compostas, adesivos dentinários.

ABSTRACT

Introduction: This study investigated in the literature the potential toxicity of all monomers (TEGDMA, HEMA, UDMA and BisGMA) and monomeric derivatives (composite resins and dentin-bonding agents) used in the composition of dental resin materials application. These materials have been widely used as polymer compounds able to restore function and aesthetics in oral rehabilitation. All evidence – grounded in numerous studies – point to the potential risk associated with adhesives and composite resins, to the health of patients and dental professionals. However, the clinical significance of these findings must be interpreted more broadly, associating ways to minimize the impact of toxic monomers in human oral health, such as by using ionomeric materials in order to protect the pulp tissue, conducting supervision, raising awareness about the need of suitable polymerization of such materials, and using ceramic restorations, that use monomeric products only in its cementation, reducing the monomeric bioavailability for the oral environment and pulp.

Key-words: toxicity, composite resin, dentin-bonding agents.

1. INTRODUÇÃO

Ao longo das últimas décadas a Odontologia passou por grandes transformações, embasadas na comprovação da ineficácia do modelo intervencionista e no desenvolvimento de materiais resinosos e de protocolos adesivos. A partir desta conquista houve o que se chama “Revolução Silenciosa”, que passou a reger os profissionais da área na busca de um novo paradigma: máxima prevenção e preservação, com mínima restauração^(1,2). A disponibilidade de um grupo de materiais de origem resinosa, com características estéticas, trouxe um crescimento significativo na demanda por procedimentos cosméticos⁽³⁾. Restaurações que mimetizam a estrutura dentária, associadas à “ditadura da beleza” – característica do final do século 20 e início do século 21 – popularizaram a odontologia estética⁽⁴⁾. Além disso, restaurações atípicas passaram a fazer parte do rol de opções que o profissional dispõe para satisfazer a demanda de sua clientela – o que permite a alteração da forma, cor e contorno dos dentes com excelentes resultados^(2,5).

A adesão resinosa aos tecidos dentários permitiu também a conservação de grandes quantidades da estrutura remanescente, associada a um aumento na resistência da estrutura final da restauração. Como consequência, há tanto ganho no tempo em que os materiais resinosos permanecem na cavidade bucal quanto na manutenção da função dos dentes restaurados^(6,7). Como uma restauração necessita de manutenção e requer, ocasionalmente, substituição, os produtos resinosos serão novamente utilizados, expondo novamente os tecidos bucais e os pacientes aos efeitos destes produtos.

Associado a essas mudanças nos materiais, um conhecimento mais completo sobre a etiopatogenia da doença cárie e periodontal trouxe um aumento da qualidade de vida para a população, já que permite a permanência dos dentes por um maior período de tempo. Esse avanço submete os órgãos dentários aos desafios do envelhecimento, levando a um marcado aumento nas restaurações de lesões cervicais não cariosas, fraturas, trincas, assim como de cáries radiculares e desgastes fisiológicos, especialmente em pacientes idosos⁽⁸⁻¹⁰⁾.

Os materiais resinosos comercialmente disponíveis são encontrados principalmente na forma de resinas compostas, cimentos resinosos e adesivos dentais. Por serem materiais compostos, as resinas possuem uma porção orgânica (monômeros) e outra inorgânica (carga, geralmente composta por vidros de quartzo, bário, silicato, alumínio e sílica coloidal). A adição de carga à matriz orgânica permitiu que a resina composta

pudesse desempenhar uma função restauradora mais eficiente – relacionada ao aumento de resistência e à diminuição da porção orgânica, responsável pela contração e degradação do material. Uma maior quantidade de carga confere ao produto final elevada viscosidade, o que resulta em diferentes derivados de um mesmo material, destinados as diferentes aplicações na clínica, ora mais viscoso, ora mais fluido, conforme a variação da proporção entre porção orgânica e inorgânica⁽²⁾.

Esses materiais sofrem um processo de polimerização que pode demorar até um mês para se esgotar. No protocolo restaurador direto, a ativação da polimerização, via fotopolimerização com luz visível, ocorre no interior da boca e determina uma reação autolimitada, que é, por consequência, incompleta. Os diversos monômeros utilizados como matéria-prima da porção orgânica – BisGMA, TEGDMA (trietilenoglicol dimetacrilato), UDMA (uretano dimetacrilato) e HEMA (hidroxietil metacrilato) – apresentam propriedades hidrofílicas variadas, assim como diferentes pesos moleculares, reatividade e viscosidade – o que altera a velocidade de formação de seu produto final, o polímero. Contudo, nem todo monômero originalmente presente é consumido. O entrelaçamento tridimensional da rede polimérica causa um aumento drástico na viscosidade do material, o que dificulta o estabelecimento de novas ligações poliméricas e propicia a formação de radicais livres de cadeias carbônicas, ou seja, monômeros livres, dentro do material⁽¹¹⁾.

Diferentes estudos experimentais forneceram evidências relativas à permanência de cerca de 5 % de monômeros livres – capazes de reagir com outros grupos de radicais carbônicos ou até mesmo com átomos de oxigênio e hidrogênio, por afinidade eletrônica ou polaridade⁽¹²⁻¹⁵⁾. Quando inseridos na cavidade bucal, na forma de restaurações, esses monômeros livres podem ter três destinos: ficarem presos no interior do material, contribuindo para sua degradação, difundirem-se através da dentina em direção ao tecido pulpar⁽¹⁶⁾ ou serem liberados para o ambiente bucal⁽¹⁷⁾. Mesmo após o esgotamento da polimerização, a degradação química da resina composta continua por toda vida útil da restauração, e é capaz de liberar subprodutos como o ácido metacrílico, com efeitos nocivos às células⁽¹⁸⁾.

Uma biocompatibilidade deficiente dos materiais resinosos é uma desvantagem atribuída aos monômeros livres⁽¹⁹⁾. Uma vez difundidos nos tecidos vivos, eles podem gerar diferentes tipos de interações com os mais diversos receptores e estruturas celulares – determinando reações tóxicas, alérgicas e inflamatórias⁽²⁰⁾. Como este material entra em contato com tecidos vivos, por longos períodos de tempo,

em um ambiente que sofre constantes variações térmicas e agressões físicas – a boca – a presença dos monômeros livres é uma preocupação adicional vinculada ao uso clínico desse material.

2. REVISÃO DE LITERATURA

Uma série de trabalhos científicos demonstrou a ação dos monômeros na fertilidade, embriogênese, toxicidade tecidual e citotoxicidade. Ratos expostos a TEGDMA, BisGMA, e bisfenol A mostraram diminuições significativas na taxa de fecundação e no sistema reprodutor⁽²¹⁻²⁴⁾. Uma vez dentro da célula, o TEGDMA é capaz de se distribuir entre os diferentes compartimentos celulares, de modo a alterar o estado metabólico intracelular⁽²⁵⁾. Diferentes associações desses monômeros, presentes nos produtos comerciais, podem gerar respostas variadas, expressas como efeitos sinérgicos aditivos e/ou antagonistas^(26,27).

Monômeros foram identificados como citotóxicos em culturas celulares primárias e secundárias, sendo as culturas primárias mais resistentes que as secundárias⁽²⁸⁾. Os monômeros também foram relacionados a um aumento no número de necrose e apoptose de modo dose/dependente, sendo o TEGDMA mais citotóxico do que o HEMA^(29,30). Bloqueio na progressão do ciclo celular, em cultura de células pulpares humanas, foi também atribuído ao HEMA⁽³¹⁾. Extratos monoméricos de adesivos dentários causam redução na síntese de DNA, relacionada à diminuição da atividade celular⁽³²⁾, além de alterar a viabilidade de monócitos humanos em cultura⁽³³⁾ – o que embasa a contraindicação de adesivo dentário como material para proteção pulpar direta⁽³⁴⁾. Em contrapartida, encontra-se evidência de que a interposição de uma barreira de tecido dentário (como ocorre na clínica) impede ou reduz significativamente a indução de danos provocados pelos monômeros originários de adesivos dentários, o que fala a favor do uso desses materiais nos processos adesivos que envolvem tecidos duros⁽³⁵⁾. Também as resinas compostas, especialmente as do tipo Flow, mostraram atividade citotóxica em cultura de fibroblastos^(36,37).

Uma série de testes de curta duração pode ser empregada para a caracterização dos danos genéticos induzidos por produtos químicos – permitindo definir o risco imposto por produtos de uso corrente na Odontologia –, facilitando a aplicação de medidas de prevenção que visam à redução da carga genotóxica. De fato, quando o bisfenol A – um subproduto do monômero BisGMA – foi avaliado por meio dos testes de micronúcleo (CBMN) e de polimerização de microtúbulos *in vitro*, observou-se um aumento

significativo na indução de micronúcleos (MN), que foi acompanhado por alteração da polimerização dos microtúbulos do fuso acromático. Esses achados permitiram classificar o bisfenol A como indutor tanto de eventos clastogênicos como aneugênicos⁽³⁸⁾. Foi também observado que a γ -tubulina – que participa da formação dos fusos mitóticos na metáfase – é alterada pelo bisfenol A, onde são formados múltiplos fusos, que levam à perda de cromossomos inteiros e a células aneuplóides. Como resultado da sua interferência sobre a formação do fuso mitótico, o bisfenol A é também capaz de inibir a multiplicação celular⁽³⁹⁾.

Estudos subsequentes revelaram que os monômeros BisGMA; UDMA; TEGDMA; GMA (glicidil metacrilato); bisfenol A; MMA (metil metacrilato) e HEMA não aumentam as taxas de revertentes no teste de Ames, indicando que tais produtos não induzem mutações pontuais em procariotos. No entanto, TEGDMA tem efeito comprovadamente clastogênico⁽⁴⁰⁾, sendo também mutagênico quando avaliado por meio do ensaio *hprt*⁽⁴¹⁾. Já o BisGMA e o UDMA não apresentaram atividade estatisticamente significativa como indutores de mutações – ainda que seus subprodutos GMA e bisfenol A tenham causado aumento na indução de micronúcleos em cultura de células V79⁽⁴⁰⁾. Por outro lado, BisGMA, TEGDMA, UDMA e HEMA provocaram fragmentação do DNA em linfócitos humanos saudáveis no teste cometa⁽⁴²⁾.

Além de mutações pontuais no teste *hprt*, o TEGDMA e HEMA causam aumento estatisticamente significativo na frequência de micronúcleos com uma relação dose-dependente. Essa resposta foi atribuída à ligação dos carbonos ativos, presentes nos monômeros funcionais, às cadeias de DNA – via adição de Michael^(40,43). Monômeros livres causam alteração na secreção de citocinas e no metabolismo lipídico, estresse celular, efeito estrogênico, danos à membrana celular, inibição da atividade enzimática (proteína-quinase) assim como da síntese de DNA, RNA e proteínas, apoptose celular e alteração da estabilidade REDOX⁽⁴⁴⁾.

As ações genotóxica e citotóxica dos monômeros resinosos também estão relacionadas à produção de radicais livres. O HEMA e o TEGDMA aumentam a produção de oxigênio reativo e diminuem os níveis da glutathione intracelular. Como consequência, ambos os monômeros contribuem para a indução tanto de danos genéticos, expressos como acréscimos estatisticamente significantes nas frequências de MN, quanto de apoptose^(45,46). Contudo, essas frequências são significativamente reduzidas na presença do antioxidante NAC (N-acetilcisteína). Estudo semelhante evidenciou o efeito protetor do NAC, associado não apenas à indução de MN, mas também a atrasos no

ciclo celular^(47,48). Do mesmo modo, antioxidantes como a vitamina C e a E, são capazes de diminuir a ação tóxica do TEGDMA e HEMA em cultura de células, regularizando os níveis de glutatona^(45,49).

Pesquisadores⁽⁵⁰⁻⁵²⁾ utilizaram como bioensaio o SMART em *Drosophila melanogaster*, que detecta mutação gênica, cromossômica e recombinação mitótica. Existe uma alta conservação entre rotas bioquímicas e funções regulatórias entre as duas espécies^(53,54), o que torna esse teste um excelente modelo para estudar a genotoxicidade e seus mecanismos moleculares.

Avaliando os monômeros individualizados⁽⁵¹⁾, observou-se que apenas o TEGDMA e o UDMA induziram eventos genotóxicos, principalmente relacionados à recombinação entre cromossomos homólogos, que ocorre durante o processo mitótico⁽⁵⁵⁾. Embora induzam recombinação em células proliferativas, ambos os monômeros também mostram ação mutagênica. Quando avaliado em *Salmonella typhimurium*, o TEGDMA não induziu mutações pontuais⁽⁴¹⁾, embora tenha mostrado respostas positivas em cultura de células V79^(41,43). Análises moleculares baseadas no gene *hprt* evidenciam um espectro específico de ação do TEGDMA — expresso como deleções totais do exon desse gene⁽⁴⁰⁾. Foi também demonstrado que o TEGDMA induz quebras de cadeia de DNA, quando avaliado no teste Cometa^(42,56). A exemplo do TEGDMA, o monômero UDMA induz tanto recombinação quanto mutação no SMART, sendo 1,6 vezes mais ativo genotoxicamente do que o TEGDMA⁽⁵¹⁾. Embora o UDMA provoque aumentos significativos de quebras de DNA, tanto em cultura de células de linfócitos humanos como de glândulas salivares^(42,56), não foram observadas respostas positivas quanto aos parâmetros micronúcleo em células V79⁽⁴⁰⁾ e mutações pontuais no teste de Ames⁽⁴¹⁾.

Dentre os mecanismos genotóxicos exercidos pelos monômeros, deve-se ainda considerar a sua ação como indutores de estresse oxidativo intracelular. Esse fenômeno oxidativo endógeno, que ocorre normalmente dentro de cada célula, possui um sistema de redução, para que o oxigênio reativo (ROS) liberado não interfira com processos bioquímicos essenciais à manutenção da homeostasia celular. Antioxidantes como a glutatona, vitamina C e E servem a esse propósito, porém, a célula está sempre submetida a algum grau de estresse oxidativo, fenômeno que vem sendo relacionado com os processos de envelhecimento e morte celular. A presença de monômeros resinosos no citosol aparentemente consome grandes quantidades de antioxidantes pela formação de complexos

moleculares monômero-antioxidantes, como, por exemplo, TEGDMA-glutaciona ou TEGDMA-NAC, via reação de adição de Michael⁽⁵⁷⁾ — o que impede que a oxirredução ocorra normalmente. Isso acaba por gerar um aumento no estresse oxidativo, causando danos genômicos, que ativam mecanismos de reparo de DNA, entre eles a recombinação homóloga evidenciada neste estudo^(45-47,58).

Ainda que o TEGDMA e o UDMA sejam moléculas bifuncionais, algumas peculiaridades das suas estruturas químicas fazem com que atuem de maneira diferente sobre o material genético. O TEGDMA reage com centros nucleofílicos do DNA — induzindo ligações intracadeia⁽⁵⁹⁾. Por outro lado, a presença do grupo carbamato na cadeia principal do UDMA facilita a sua hidrólise, via digestão proteolítica, gerando subprodutos eletrofílicos, que interagem com o DNA⁽⁶⁰⁾. Desta maneira, o efeito final do TEGDMA e do UDMA pode estar associado a quebras de cadeia que seriam responsáveis por sua ação mutagênica e recombinogênica.

Não foram obtidos resultados positivos para os monômeros BisGMA e HEMA — o que caracteriza ambos os produtos como destituídos de ação mutagênica e recombinogênica⁽⁵¹⁾. Investigações anteriores demonstraram que o HEMA não induz mutações pontuais, embora em concentrações elevadas aumente, de modo significativo, a indução de micronúcleos *in vitro*^(40,47). Ao mesmo tempo, observou-se que o HEMA induz quebras de cadeia de DNA, no teste Cometa — que são reparadas^(42,56). Os dados negativos obtidos para o HEMA, no SMART, podem estar relacionados às baixas doses empregadas — uma vez que esse monômero foi bastante tóxico para as células, o que não corresponde aos dados sobre a sua citotoxicidade *in vitro*⁽⁴⁷⁾. No que se refere à mutagênese do BisGMA, os dados da literatura são bastante escassos e limitados a estudos *in vitro* — demonstrando que ele atua como indutor de mutações gênicas e cromossômicas^(40,42,47,56). Ainda que esse monômero apresente resposta positiva no teste Cometa, os danos induzidos são reparados durante o ciclo celular^(42,56). O BisGMA é o monômero com maior fórmula estrutural em relação aos demais monômeros, assim sua consequente inflexibilidade pode dificultar o seu acesso ao núcleo — o que explicaria a ausência de genotoxicidade em um sistema eucariótico, como o empregado no SMART⁽⁵¹⁾.

Em relação aos produtos comerciais derivados dos monômeros resinosos, observaram-se incrementos na resposta mutagênica de um cimento resinoso para obturação de canais radiculares em endodontia⁽⁶¹⁾.

Esses resultados concordam com os dados obtidos, quando o mesmo produto foi avaliado pelo teste de Ames⁽⁶²⁾. Em contrapartida, não foram observados efeitos genotóxicos para os cimentos AH 26 e AH Plus, no teste de micronúcleos⁽⁶³⁾. A partir da investigação da genotoxicidade e a citotoxicidade de cimentos odontológicos disponíveis comercialmente, incluindo cimentos de ionômero de vidro (CIV) convencionais, CIVs modificados por resina e cimentos resinosos em culturas de linfócitos humanos; foi observado que os cimentos com componentes resinosos (CIVs modificados e cimentos resinosos) induziram aumento significativo nas frequências de trocas entre cromátides-irmãs e mutações cromossômicas. Os CIV convencionais produziram apenas pequenos efeitos citogenéticos⁽⁶⁴⁾.

Já os monômeros liberados a partir de resinas compostas induziram aumentos significativos na incidência de MN⁽⁶⁵⁾. Adicionalmente, moléculas experimentais monoméricas multifuncionais, que vêm sendo produzidas para a fabricação de novas resinas odontológicas, mostraram respostas diferentes – enquanto os oxiranos induziram acréscimos de micronúcleos em células V79, os siloranos não interferiram sobre esse parâmetro genético⁽⁶⁶⁾.

Os extratos derivados de adesivos dentinários foram citotóxicos em culturas de células V79, no entanto, acréscimos significativos nas frequências de MN foram atribuídos apenas ao extrato derivado do AdheSE⁽⁶⁷⁾. Em outro estudo⁽⁵²⁾, avaliou-se os próprios adesivos dentinários, observando que o Adper Single Bond Plus promoveu a ocorrência de recombinação entre cromossomos homólogos. No entanto, o Prime&Bond 2.1 induziu tanto recombinação quanto eventos mutacionais, ainda que em menor extensão. Esses dados indicam que ambos os adesivos produzem danos primários no DNA, que são preferencialmente processados por mecanismos de reparação do tipo recombinacional. Os vários efeitos biológicos associados ao UDMA e ao HEMA, presentes nos adesivos, incluem o DNA como alvo celular, especialmente em investigações *in vitro*^(40,41,47). Associando os dados obtidos para os monômeros⁽⁵¹⁾ – por meio do teste SMART – com os observados para os adesivos dentários, pode-se atribuir a genotoxicidade do Prime&Bond 2.1 e do Adper Single Bond Plus à presença do UDMA. Entretanto, o Prime&Bond 2.1 foi mais potente do que o Adper Single Bond Plus, o que pode estar relacionado a maior concentração de UDMA – representada por 20% no Prime&Bond 2.1 e por 1 a 5% no Adper Single Bond Plus.

Extratos derivados de resinas compostas, para

utilização pela técnica direta e indireta, foram avaliados quanto aos seus efeitos genotóxicos em linfócitos humanos e apresentaram aumentos significativos nas frequências de trocas entre cromátides-irmãs e mutações cromossômicas, o que ocorreu em menor escala para as resinas laboratoriais. Esses achados apontam para o papel crucial da polimerização sobre o potencial toxicogenético dos produtos resinosos⁽⁶⁸⁾. Arossi et al.⁽⁵⁰⁾ avaliaram, no SMART, extratos aquosos de diferentes resinas compostas – Charisma, Fill Magic, Fill Magic Flow, Durafill, TPH Spectrum, Concept, Natural Look, Filtek Z250 e Filtek P60. Somente o extrato da Fill Magic Flow evidenciou genotoxicidade, relacionada à indução de recombinação entre cromossomos homólogos. De fato, a Fill Magic Flow é uma resina de baixa densidade, já que possui alta quantidade de matriz orgânica – o que propicia maior permanência de monômeros livres, não polimerizados⁽³⁶⁾. Adicionalmente, essa resina contém uma relativamente alta concentração do TEGDMA, que é o monômero mais facilmente liberado em meio aquoso⁽⁶⁹⁾. De fato, esse monômero comprovadamente contribui para a indução de MN em extratos aquosos de resinas compostas⁽⁶⁵⁾.

Os demais extratos aquosos não aumentaram de modo estatisticamente significativo a indução de eventos genotóxicos, quando comparados ao controle negativo. Esses dados sugerem que, em situações semelhantes aquelas a que os humanos estão expostos a estas resinas – um ambiente aquoso –, Charisma, Fill Magic, Durafill, TPH Spectrum, Concept, Natural Look, Filtek Z250 e Filtek P60 não causam alterações relacionadas a mutações, pontuais e cromossômicas, assim como à recombinação. Esses achados se justificam na medida em que resinas tipo Flow liberam maiores quantidades de monômeros não polimerizados em relação às resinas de média e alta densidade⁽⁷⁰⁾. Associando essas informações, é possível sugerir que os rearranjos de DNA induzidos pelo extrato aquoso da Fill Magic Flow – principalmente associados à recombinação entre cromossomos homólogos – estão correlacionados a sua baixa densidade. Este ponto é interessante, uma vez que levanta a possibilidade de que as resinas de baixa densidade possam atuar como genotoxinas, quando submetidas a um ambiente aquoso, que mimetiza as condições em que essas resinas convivem – o interior da boca⁽³⁶⁾. Arossi et al.⁽⁵⁰⁾ estão de acordo com Schweikl et al. (2005)⁽⁶⁵⁾, mostrando acréscimos na indução de micronúcleos associados a extratos aquosos de outras resinas compostas (Solitaire, Solitaire 2, Tetric Ceram, Dyract AP, Definite). No entanto, os dados explícitos em Arossi et al.⁽⁵⁰⁾ são os primeiros a atribuir a resinas de baixa densidade – como é o caso da Fill Magic

Flow – a habilidade de induzir eventos relacionados à recombinação mitótica.

É importante que a escolha dos materiais a serem utilizados na clínica odontológica esteja embasada em conhecimentos prévios da atividade tóxicogenética – permitindo a utilização de produtos com funções semelhantes, porém destituídos de atividade genotóxica.

A utilização de bioensaios para detecção de eventos toxicológicos permitiu ampliar o perfil dos produtos utilizados na prática odontológica, contribuindo para o conhecimento das suas interações com alvos celulares, com ênfase no material genético. A partir da análise da literatura sobre o comportamento citotóxico e genotóxico dos produtos resinosos, observa-se que há uma preocupação em identificar: (i) o tipo de dano induzido; (ii) os agentes químicos com ação tóxico-genética, assim como (iii) o provável mecanismo envolvido na gênese dos danos. Monômeros metacrilatos usados em Odontologia encontram-se associados em diversos produtos e mostram comportamentos biológicos distintos nos diferentes testes utilizados. Esses materiais exercem efeitos citoplasmáticos, interferindo no ciclo celular, alterando o equilíbrio REDOX e por vezes conduzindo a apoptose; além de alterações nucleares, via aneugênese, clastogênese e indução de mutação pontual, basicamente em estudos *in vitro*. Além disso, a recombinação mitótica, como via de atuação genotóxica, foi evidenciada pelos estudos de Arossi et al.⁽⁵⁰⁻⁵²⁾. Considerada uma importante fonte de variabilidade genética durante o processo meiótico, sua maquinaria também atua durante a mitose, auxiliando nas correções de danos induzidos no DNA, ao mesmo tempo em que leva à instabilidade do genoma⁽⁷¹⁾.

A somatória dos resultados obtidos para os monômeros resinosos, adesivos dentinários e extratos aquosos, provenientes de resinas compostas, evidencia que alguns dos compostos incluídos dentro dessas três classes possuem uma característica comum – a habilidade de induzir recombinação entre cromossomos homólogos, durante o processo de divisão celular por mitose. De fato, esse evento vem sendo progressivamente valorizado como tendo um papel crucial na perda da heterozigose, e como tal na carcinogênese⁽⁷¹⁾. Ainda que a literatura descreva alguns destes produtos como indutores de mutação cromossômica *in vitro*, os dados do presente estudo apontam para a sua ação recombinogênica *in vivo* – enfatizando outro risco associado a esses materiais dentários, a indução de recombinação homóloga (HR) em células somáticas. Embora a HR desempenhe um papel fundamental no reparo de

lesões presentes no material genético, uma série de evidências experimentais mostra a sua ação deletéria, via geração de rearranjos genômicos – o que significa que os eventos mediados por HR podem ter um papel importante para a carcinogênese. Essa afirmativa está baseada em evidências experimentais que apontam para a associação direta entre aumento em HR e ocorrência de desordens hereditárias humanas, que predis põem ao câncer. Outras indicações relacionam-se à demonstração de que exposição a carcinógenos induz a acréscimos nas frequências de HR em diferentes organismos experimentais, que incluem fungos, assim como culturas de células de camundongo e de células humanas⁽⁷²⁾. Deste modo, o uso dos adesivos dentários no interior da boca, em contato direto com os tecidos vivos, é mais um risco potencial a que estamos expostos.

Seria, pois, prudente reavaliar os produtos utilizados na restauração dentária, considerando a resposta de ensaios genéticos envolvendo organismos eucarióticos, metodologia *in vivo* e detecção de um amplo espectro de lesões que podem ser induzidas no DNA de células somáticas.

3. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Além da ação genotóxica sobre o dente propriamente dito, os monômeros provenientes dos adesivos e das resinas compostas podem exercer a sua ação sobre as mucosas orais, agindo como auxiliar na promoção da carcinogênese. Como o câncer bucal é um problema de saúde pública e a população já está exposta a um grande número de substâncias mutagênicas (álcool, fumo, radiação solar, traumas térmicos e mecânicos, além de processos inflamatórios e proliferativos), subprodutos de restaurações estéticas encontram um campo propício ao dano biológico.

Em uma situação em que esses monômeros livres sejam deglutidos, pode-se ainda considerar a sua ação na via gastrointestinal e nos demais tecidos do organismo, pois os monômeros de uso odontológico são passíveis de absorção e distribuição tecidual^(73,74). Outra forma de agressão dos monômeros relaciona-se à prática clínica, já que os monômeros de baixo peso molecular (TEGDMA e HEMA) podem passar a barreira das luvas, podendo vir a sensibilizar/agredir e/ou interagir com os dedos do profissional, que manipula esse produto⁽⁷⁵⁾.

Materiais resinosos e técnicas adesivas estão de tal modo difundidos, que dificilmente serão encontrados meios para frear seu uso – a não ser que se indiquem alternativas para a sua substituição. Isto não significa

que os produtos de origem resinosa sejam utilizados na reabilitação oral de maneira indiscriminada. Formas de minimizar o impacto tóxico dos monômeros na saúde bucal humana incluem: (i) restauração de dentes vitais com materiais ionoméricos, como forma de proteger o tecido dentino-pulpar da penetração intratubular de monômeros resinosos em direção ao tecido pulpar. Isso reduziria o efeito toxicogênico dos materiais resinosos sobre a polpa – já que os ionômeros são ácidos fracos, facilmente neutralizados pela dentina, e com moléculas bastante extensas, sem a habilidade de penetrar nos

túbulos dentários, ao mesmo tempo em que apresentam melhores resultados de biocompatibilidade^(64,68); (ii) fiscalização e conscientização da necessidade de uma polimerização adequada desses materiais, considerando modos de inserção em pequenos incrementos, acesso adequado da luz a toda massa restauradora, assim como equipamentos de polimerização corretamente calibrados; (iii) utilização de restaurações cerâmicas, que utilizam produtos monoméricos apenas em sua cimentação, diminuindo a biodisponibilidade monomérica para o meio bucal e pulpar.

REFERÊNCIAS

1. Roulet JF, Degrange M. Adhesion: the silent revolution in dentistry. Chicago: Quintessence Books; 2000.
2. Busato ALS, Barbosa AN, Porto CLA, Reston EG, Saad JRC, Reichert LA et al. Dentística – Novos princípios restauradores. São Paulo: Editora Artes Médicas Ltda., 2004.
3. Formolo E, Demarco FF, Barbosa NA, Braghini M, Rodrigues JRS. Prevalência de restaurações de amálgama ou resina composta em dentes posteriores: estudo preliminar. JBC j. bras. clin. odontol. integr.. 2003;7:120-124.
4. Menezes JA. Ditadura da beleza. Epistem. somat. 2006;3:265-267.
5. Centola ALB, Nascimento TN, Giraldo KCFM. Reanatomização: procedimento utilizado para reabilitação da estética – relatos de casos clínicos. Jornal Brasileiro de Clínica & Estética em Odontologia. 2000;4:42-45.
6. França FM, Worschech CC, Paulillo LA, Martins LR, Lovadino JR. Fracture resistance of premolar teeth restored with different filling techniques. J Contemp Dent Pract. 2005;6:62-69.
7. Soares PV, Santos-Filho PC, Martins LR, Soares CJ. Influence of restorative technique on the biomechanical behavior of endodontically treated maxillary premolars. Part I: fracture resistance and fracture mode. J Prosthet Dent. 2008;99:30-37.
8. Colman HL, Entwistle B, Meskin L. Changing patient needs and their impact on clinical education. J Dent Educ. 1985;49:636-39.
9. Spencer P, Bohaty B, Haynes JI, Iwersen AE, Sabates C. Change in dental treatment needs in an urban pediatric population, 1977 to 1987. ASDC J Dent Child. 1989;56:463-66.
10. Widdop FT. Caring for the dentate elderly. Int Dent J. 1989;39:85-94.
11. Arossi GA. Avaliação de microdureza superficial de resinas compostas submetidas a diferentes métodos de polimerização complementar. [Dissertação]. Canoas: Universidade Luterana do Brasil; 2004.
12. Ferracane JL. Correlation between hardness and degree of conversion during the setting reaction of unfilled dental restorative resins. Dent. mater. 1985;1:11-14.
13. Kildal KK, Ruyter IE. How different curing methods affect the degree of conversion of resin-based inlay/onlay materials. Acta Odontol Scand. 1993;52:315-22.
14. Park SH, Lee CS. The difference in degree of conversion between light-cured and additional heat-cured composites. Oper. Dent. 1996;21:213-17.
15. Bagis YH, Rueggeberg FA. Mass loss in urethane/TEGDMA and BisGMA/TEGDMA based resin composites during post cure heating. Dent. mater. 1997;13:377-80.
16. Gerzina TM, Hume WR. Diffusion of monomers from bonding resin-resin composite combination through dentin in vitro. J. Dent. 1996;24:125-28.
17. Ortengren U, Wellendorf H, Karlsson S, Ruyter IE. Water sorption and solubility of dental composites and identification of monomers released in an aqueous environment. J. oral rehabil. 2001;28:1106-15.
18. Yap AU, Lee HK, Sabapathy R. Release of methacrylic acid from dental composites. Dent. mater. 2000;16:172-79.
19. Geurtsen W. Biocompatibility of non-amalgam dental filling materials. Crit Rev Oral Biol Med. 2000;11:333-55.
20. Leggat PA, Kedjarune U. Toxicity of methyl methacrylate in dentistry. Int Dent J. 2003;53:126-31.
21. Al-Hiyasat AS, Darmani H, Elbetieha AM. Effects of bisphenol A on adult male mouse fertility. European Journal of Oral Science. 2002;110:163-67.
22. Schwengberg S, Bohlen H, Kleinsasser N, Kehe K, Seiss M, Walther UI et al. Vitro embryotoxicity assessment with dental restorative materials. J Dent. 2005;33:49-55.
23. Darmani H, Al-Hiyasat AS. The resin monomer triethylene glycol dimethacrylate exhibits reproductive toxicity in male mice. Reprod. fertil. dev. 2005;17:401-406.
24. Darmani H, Al-Hiyasat AS. The effects of BIS-GMA and TEG-DMA on female mouse fertility. Dent.

REFERÊNCIAS

- mater. 2006;22:353-358.
25. Engelmann J, Leyhausen G, Leibfritz D, Geurtsen W. Metabolic effects of dental resin components in vitro detected by NMR spectroscopy. *J. dent. res.* 2001;80:869-75.
 26. Walther UI, Walther SC, Liebl B, Reichl FX, Kehe K, Nilius M et al. Cytotoxicity of ingredients of various dental materials and related compounds in L2- and A549 cells. *J Biomed Mater Res.* 2002;63:643-49.
 27. Moharamzadeh K, Van Noort R, Brook IM, Scutt AM. Cytotoxicity of resin monomers on human gingival fibroblasts and HaCaT keratinocytes. *Dent. mater.* 2007;23:40-44.
 28. Thonemann B, Schmalz G, Hiller KA, Schweikl H. Responses of L929 mouse fibroblasts, primary and immortalized bovine dental papilla-derived cell lines to dental resin components. *Dent. mater.* 2002;18:318-23.
 29. Janke V, Von Neuhoff N, Schlegelberger B, Leyhausen G, Geurtsen W. TEGDMA causes apoptosis in primary human gingival fibroblasts. *J. dent. res.* 2003;82:814-18.
 30. Becher R, Kopperud HM, Al RH, Samuelsen JT, Morisbak E, Dahlman HJ et al. Pattern of cell death after in vitro exposure to GDMA, TEGDMA e HEMA and two compomers extracts. *Dent. mater.* 2005;22:630-40.
 31. Li N, Miao X, Takakuwa M, Sato K, Sato A. Effect of dental material HEMA monomer on human dental pulp cells. *Artif Cells Blood Substit Immobil Biotechnol.* 1999;27:85-90.
 32. Gioka C, Bourauel C, Hiskia A, Kletsas D, Eliades T, Eliades G. Light-cured or chemically cured orthodontic adhesive resins? A selection based on the degree of cure, monomer leaching, and cytotoxicity. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 2005;127:413-19.
 33. Vahid A, Hadjati J, Kermanshah H, Ghabraei S. Effects of cured dentin bonding materials on human monocyte viability. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2004;98:619-21.
 34. Costa CA, Hebling J, Hanks CT. Current status of pulp capping with dentin adhesive systems: a review. *Dent mater.* 2000;16:188-97.
 35. Schmalz G, Schuster U, Koch A, Schweikl H. Cytotoxicity of low pH dentin-bonding agents in a dentin barrier test in vitro. *J Endod.* 2002;28:188-92.
 36. Al-Hiyasat AS, Darmani H, Milhem MM. Cytotoxicity evaluation of dental resin composites and their flowable derivatives. *Clinical Oral Investigation.* 2005;9:21-5.
 37. Darmani H, Al-Hiyasat AS, Milhem MM. Cytotoxicity of dental composites and their leached components. *Quintessence Int.* 2007;38:789-95.
 38. Pfeiffer E, Rosenberg B, Deuschel S, Metzler M. Interference with microtubules and induction of micronuclei in vitro by various bisphenols. *Mutat Res.* 1997;390:21-31.
 39. Lehmann L, Metzler M. Bisphenol A and its methylated congeners inhibit growth and interfere with microtubules in human fibroblasts in vitro. *Chem Biol Interact.* 2004;147:273-85.
 40. Schweikl H, Schmalz G, Spruss T. The induction of micronuclei in vitro by unpolymerized resin monomers. *J. dent. res.* 2001;80:1615-20.
 41. Schweikl H, Schmalz G, Rackebrandt, K. The mutagenic activity of unpolymerized resin monomers in *Salmonella typhimurium* and V79 cells. *Mutat Res.* 1998;415:119-30.
 42. Kleinsasser NH, Wallner BC, Harreus UA, Kleinjung T, Folwaczny M, Hickel R et al. Genotoxicity and cytotoxicity of dental materials in human lymphocytes as assessed by the single cell microgel electrophoresis (comet) assay. *J. dent.* 2004;32:229-34.
 43. Schweikl H, Schmalz G. Triethylene glycol dimethacrylate induces large deletions in the hprt gene of V79 cells. *Mutat Res.* 1999;438:71-8.
 44. Schweikl H, Spagnuolo G, Schmalz G. Genetic and cellular toxicology of dental resin monomers. *J. dent. res.* 2006;85:870-7.
 45. Stanislawski L, Lefevre M, Bourd K, Soheili-Majd E, Goldberg M, Perianin A. TEGDMA-induced toxicity in human fibroblasts is associated with early and drastic glutathione depletion with subsequent production of oxygen reactive species. *J Biomed Mater Res.* 2003;66:476-82.
 46. Chang HH, Guo MK, Kasten FH, Chang MC,

REFERÊNCIAS

- Huang GF, Wang YL et al. Stimulation of glutathione depletion, ROS production and cell cycle arrest of dental pulp cells and gingival epithelial cells by HEMA. *Biomaterials*. 2005;26:745-53.
47. Lee DH, Lim BS, Lee YK, Ahn SJ, Yang HC. Involvement of oxidative stress in mutagenicity and apoptosis caused by dental resin monomers in cell cultures. *Dent. mater.* 2006;22:1086-92.
48. Schweikl H, Hartmann A, Hiller KA, Spagnuolo G, Bolay C, Brockhoff G et al. Inhibition of TEGDMA and HEMA-induced genotoxicity and cell cycle arrest by N-acetylcysteine. *Dent. mater.* 2007;23:688-95.
49. Walther UI, Siagian II, Walther SC, Reichl FX, Hickel R. Antioxidative vitamins decrease cytotoxicity of HEMA and TEGDMA in cultured cell lines. *Arch. oral. biol.* 2004;49:125-31.
50. Arossi GA, Dihl RR, Lehmann M, Reguly ML, Andrade HH. Genetic toxicology of dental composite resin extracts in somatic cells in vivo. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2010;107(1):625-9.
51. Arossi GA, Lehmann M, Dihl RR, Reguly ML, Andrade HHR. Induced DNA Damage by Dental Resin Monomers in Somatic Cells. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2010;106:124-129.
52. Arossi GA, Dihl RR, Lehmann M, Cunha KS, Reguly ML, Andrade HHR. In vivo genotoxicity of dental bonding agents. *Mutagenesis*. 2008;24:169-72.
53. Artavanis-Tsakonas S, Matsuno K, Fortini ME. Notch signaling. *Science*. 1995;268:225-32.
54. ST. John MA, Xu T. Understanding human cancer in a fly? *Am J Hum Genet.* 1997;61:1006-10.
55. Andrade HHR, Reguly ML, Lehmann M. Wing somatic mutation and recombination test. In: Henderson, D.S. (Ed). *Drosophila Cytogenetics Protocols*. New Jersey: Humana Press, 2004; 389-412.
56. Kleinsasser NH, Schmid K, Sassen AW, Harreus UA, Staudenmaier R, Folwaczny M et al. Cytotoxic and genotoxic effects of resin monomers in human salivary gland tissue and lymphocytes as assessed by the single cell microgel electrophoresis (Comet) assay. *Biomaterials*. 2006;27:1762-70.
57. Geurtsen W, Leyhausen G. Chemical-biological interactions of the resin monomer triethyleneglycol-dimethacrylate (TEGDMA). *J Dent Res*. 2001;80:2046-2050.
58. Eckhardt A, Gerstmayr N, Hiller K, Bolay C, Waha C, Spagnuolo G et al. TEGDMA-induced oxidative DNA damage and activation of ATM and MAP kinases. *Biomaterials*, 2009;30:2006-14.
59. Besaratinia A, Pfeifer GP. DNA adduction and mutagenic properties of acrylamide. *Mutat Res*. 2005;580:31-40.
60. Lee RP, Parkinson A, Forkert PG. Isozyme-selective metabolism of ethyl carbamate by cytochrome P450 (CYP2E1) and carboxylesterase (hydrolase A) enzymes in murine liver microsomes. *Drug Metab Dispos*. 1998;26:60-5.
61. Schweikl H, Schmalz G. The induction of micronuclei in V79 cells by the root canal filling material AH Plus. *Biomaterials*. 2000;21:939-44.
62. Schweikl H, Schmalz G, Federlin M. Mutagenicity of the root canal sealer AH Plus in the Ames test. *Clinical Oral Investigation*. 1998;2:125-9.
63. Miletic I, Jukic S, Anic I, Zeljezic D, Garaj-Vrhovac V, Osmak, M. Examination of cytotoxicity and mutagenicity of AH26 and AH Plus sealers. *Int Endod J*. 2003;36:330-5.
64. Bakopoulou A, Mourelatos D, Tsiftoglou AS, Giassin NP, Mioglou E, Garefis P. Genotoxic and cytotoxic effects of different types of dental cement on normal cultured human lymphocytes. *Mutat Res*. 2009;672:103-12.
65. Schweikl H, Hiller KA, Bolay C, Kreissl M, Kreismann W, Nusser A et al. Cytotoxic and mutagenic effects of dental composite materials. *Biomaterials*. 2005;26:1713-19.
66. Schweikl H, Schmalz G, Weinmann W. The induction of gene mutations and micronuclei by oxiranes and siloranes in mammalian cells in vitro. *J Dent Res*. 2004;83:17-21.
67. Demirci M, Hiller KA, Bosl C, Galler K., Schmalz G, Schweikl H. The induction of oxidative stress, cytotoxicity, and genotoxicity by dental adhesives. *Dent. mater.* 2008;24:362-71.
68. Bakopoulou A, Mourelatos D, Tsiftoglou AS, Mioglou E, Garefis P. Sister-chromatid exchange, chromosomal aberrations and delays in cell-cycle

REFERÊNCIAS

kinetics in human lymphocytes induced by dental composite resin eluates. *Mutat Res.* 2008;649:79-90.

69. Moharamzadeh K, Van Noort R, Brook IM, Scutt AM. HPLC analysis of components released from dental composites with different resin compositions using different extraction media. *J Mater Sci Mater Med.* 2007;18:133-7.

70. Deliperi S, Bardwell DN. An alternative method to reduce polymerization shrinkage in direct posterior composite restorations. *J Am Dent Assoc.* 2002;133:1387-1398.

71. Bishop AJ, Schiestl RH. Role of homologous recombination in carcinogenesis. *Exp Mol Pathol.* 2003;74:94-105.

72. Reliene R, Bishop AJ, Schiestl RH. Involvement of homologous recombination in carcinogenesis. *Adv Genet.* 2007;58:67-87.

73. Reichl FX, Durner J, Hickel R, Kunzelmann KH, Jewett A, Wang MY et al. Distribution and excretion of TEGDMA in guinea pigs and mice. *J Dent Res.* 2001;80:1412-15.

74. Reichl FX, Durner J, Hickel R, Spahl W, Kehe K, Walther U et al. Uptake, clearance and metabolism of TEGDMA in guinea pigs. *Dent. mater.* 2002;18:581-9.

75. Nakamura M, Oshima H, Hashimoto Y. Monomer permeability of disposable dental gloves. *J Prosthet Dent.* 2003;90:81-5.

Endereço para correspondência:

Guilherme Anziliero Arossi
guilhermeclinica@gmail.com