

**U. PORTO**



FACULDADE DE  
MEDICINA DENTÁRIA  
UNIVERSIDADE DO PORTO

---

***A utilização de Bisfenol A em  
Medicina Dentária e o seu  
potencial risco para a saúde  
humana***

---

Artigo de Revisão Bibliográfica

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA DENTÁRIA

**Sara da Costa Tavares**

Porto, 2019



MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA DENTÁRIA

ARTIGO DE REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

***“A utilização de Bisfenol A em Medicina Dentária e o seu potencial risco para a saúde humana”***

**Sara da Costa Tavares**

Estudante do 5º ano do Mestrado Integrado em Medicina Dentária

up201405183@fmd.up.pt

*Monografia apresentada à Faculdade de Medicina Dentária da Universidade do Porto no âmbito da Unidade Curricular “Monografia de Investigação/Relatório de Atividade Clínica”*

**Orientador**

***João Miguel Silva e Costa Rodrigues***

Professor Auxiliar Convidado com Agregação da Faculdade de Medicina Dentária da Universidade do Porto

**Coorientador**

***Paulo Rui Galvão Ribeiro de Melo***

Professor Associado com Agregação da Faculdade de Medicina Dentária da Universidade do Porto

Porto, 2019

# Resumo

O bisfenol A (daqui em diante abreviado para BPA) é um composto químico amplamente utilizado na produção de resinas epóxi e plásticos de policarbonato, que servem de base para a confecção de inúmeros produtos de uso quotidiano, como garrafas, embalagens de alimentos, biberões, papel térmico, equipamento eletrónico, entre inúmeros outros. Alguns derivados do BPA, como o bis-GMA, são também componentes de uma grande parte dos materiais restauradores, selantes e adesivos à base de resina utilizados frequentemente na Medicina Dentária. O BPA é considerado um disruptor endócrino e tem vindo a ser associado a várias doenças, como a obesidade, problemas reprodutivos, alterações no desenvolvimento infantil e diversos tipos de cancro, o que gerou preocupação em torno da sua utilização e da exposição massiva a este composto.

O objetivo desta monografia é proceder a uma revisão bibliográfica que enumere e sistematize os diferentes problemas que são associados ao BPA, bem como compreender em que medida a utilização deste composto em Medicina Dentária poderá resultar em efeitos adversos nos pacientes, constituindo um risco para a saúde humana.

A pesquisa bibliográfica foi realizada na base de dados online *Pubmed*, tendo sido selecionados os artigos relevantes para uma abordagem ampla ao tema.

Os resultados obtidos traduzem algumas controvérsias e limitações da evidência atual, denotando-se a necessidade de realizar mais estudos e de homogeneizar as metodologias utilizadas, tal como salientado pelos diversos autores consultados. Contudo, foi possível retirar algumas conclusões, nomeadamente quanto à toxicidade do BPA, bem como ao seu impacto na área da Medicina Dentária. Neste contexto, não se pode excluir a contribuição dos materiais dentários para a exposição dos pacientes e profissionais ao BPA, pelo que se mostra premente a adoção de cuidados que minimizem esta exposição, bem como a necessidade de encontrar substitutos viáveis para os produtos à base de BPA atualmente utilizados.

## **Palavras-chave:**

Bisfenol A;  
Toxicidade;  
Xenoestrogénio;  
Disruptor endócrino;  
Efeitos adversos;  
Materiais dentários;  
Medicina Dentária;  
Resinas;  
Bis-GMA;  
Análogos do Bisfenol A.

# Abstract

Bisphenol A (hereinafter abbreviated to BPA) is a chemical compound widely used in the production of epoxy resins and polycarbonate plastics, which are the base of everyday products such as bottles, food packaging, bottles, thermal paper, electronic devices, among others. Some BPA derivatives, such as bis-GMA, are also the components of a large part of restorative materials, sealants and resin-based adhesives used in Dental Medicine. BPA is considered to be an endocrine disrupter since it has been associated with diseases such as obesity, reproductive problems, child development disturbances and several types of cancer, which causes concern related to its use and the massive exposure to this compound.

The aim of this monograph is to carry out a bibliographic review that enumerates and systematizes the different problems associated with BPA, as well as understanding if the use of BPA in dental materials may result in adverse effects in patients, becoming a risk to human health.

The bibliographic research was carried out in the Pubmed online database, and the relevant articles were selected in order to broadly approach to the topic.

The results express some controversies and limitations of current evidence, denoting the need for further investigation and more homogeneous methodologies, as emphasized by the consulted authors. However, it was possible to draw some conclusions, namely about BPA's toxicity and its impact in Dentistry. In this context, we can not exclude the contribution of dental materials to the BPA exposure of both patients and professionals, therefore it is crucial to adopt measures to minimize this exposure, as well as it is necessary to find viable substitutes for the currently used BPA-based products.

## **Keywords:**

Bisphenol A;  
Toxicity;  
Xenoestrogen;  
Endocrine disruptor;  
Adverse effects;  
Dental materials;  
Dentistry;  
Resins;  
Bis-GMA;  
Bisphenol A analogs.

# Agradecimentos

## **Ao meu Orientador,**

*Por toda a dedicação, profissionalismo, apoio e paciência. E muito mais que isso, por ser um exemplo como professor e como pessoa, que tanto admiro. Foi um dos professores que mais me marcou neste meu percurso na faculdade, logo desde o primeiro ano, pelo gosto em ensinar e por saber fazê-lo da melhor forma. Obrigada por tudo, Professor!*

## **Ao meu Coorientador,**

*Agradeço toda a disponibilidade e a colaboração. A si devo o facto de ter falado neste assunto, o que me deu a ideia de o tornar no tema da minha monografia. Devo-lhe também muitas das bases de Medicina Dentária que levo deste curso. Reconheço-lhe um grande sentido de profissionalismo e uma extraordinária capacidade de trabalho.*

## **Aos meus Pais,**

*Nunca este pequeno parágrafo seria justo ou suficiente para expressar toda a minha gratidão e tudo o que representam para mim. Obrigada por serem desde sempre o meu apoio incondicional, por todos os sacrifícios, esforços e investimentos, por toda a dedicação, por fazerem de mim a vossa prioridade absoluta, por estarem sempre presentes, por todo o orgulho que demonstram, por serem os meus modelos, por terem toda a paciência do mundo, por me fazerem feliz, por todo o amor e carinho... A vós devo tudo: a minha existência, a minha vida, a minha alegria, o meu crescimento, a minha educação, os meus valores, as minhas aprendizagens... a pessoa que sou e o meu futuro. E obrigada por terem tido a paciência de ler esta monografia em busca dos pequenos erros que me escaparam.*

## **Ao meu Miguel,**

*Por tudo e mais alguma coisa e mais um bocadinho! Não há palavras para ti nem para nós, por isso todo o esforço de escrita sobre ti é um trabalho ingrato, pela sua impossibilidade. Obrigada por tudo... Pelas tardes que passaste pacientemente a ver-me escrever a tese na tua secretária. Por seres a minha força, a minha motivação, o meu companheiro de todas as horas, o meu porto seguro... Por toda a paciência, por me aturares, por todo o orgulho (o meu e o teu), por todas as gargalhadas, por todo o mimo que me dás, pelo brilho nos olhos, pelo meu sorriso, por me fazeres feliz... Por me fazeres transcender, por seres quem és, por teres esse teu feitio, por tudo o que aprendo contigo. Por me fazeres ser eu e por te abrires comigo. Por seres o meu exemplo e inspiração, como pessoa e profissional (até na monografia, que redigi sempre com a tua ao meu lado). Obrigada por me mostrares que as utopias afinal existem e por todos os "mais que". Contigo tudo é fácil. Contigo sei que sou capaz de vencer todos os obstáculos.*

## **Aos meus Colegas e Amigos,**

*Por todos os momentos e companheirismo, por tornarem este percurso tão mais bonito e mais fácil, por me ensinarem tanto e fazerem de mim alguém melhor. Às pessoas mais especiais, palavras não chegam para vos agradecer por tudo o que me deram. Obrigada por estarem lá, por me fazerem sorrir diariamente, por todas as partilhas dentro e fora da faculdade, por todo o apoio, por me darem força para ultrapassar obstáculos, por todo o carinho, por serem para mim um exemplo, acima de tudo, por me permitirem levar aquilo que mais importa nesta caminhada: amizades, no seu verdadeiro e pleno significado. Têm um lugar cativo no meu coração, que partilhemos muitos mais momentos na nossa vida adulta. Obrigada por tudo!*

# Índice

|   |           |
|---|-----------|
| <b>1. Introdução</b> .....  | <b>1</b>  |
| <b>2. Materiais e Métodos</b> .....   | <b>3</b>  |
| <b>3. Características físico-químicas do BPA</b> .....                                    | <b>4</b>  |
| <b>4. As utilizações do BPA e formas de exposição</b> .....                               | <b>4</b>  |
| 4.1. A utilização do BPA na Medicina Dentária.....  | 5         |
| <b>5. Efeitos adversos na saúde humana associados ao BPA</b> .....                        | <b>6</b>  |
| 5.1. Problemas reprodutivos: fertilidade e problemas relacionados com a<br>gestação ..... | 7         |
| 5.2. Alterações no desenvolvimento infantil e na puberdade .....                          | 8         |
| 5.2.1. Problemas respiratórios .....  | 9         |
| 5.2.2. Sensibilização alérgica a alimentos.....   | 9         |
| 5.2.3. Alterações do SNC .....  | 9         |
| 5.3. Obesidade e Diabetes Mellitus do tipo 2 .....  | 10        |
| 5.4. Neoplasias .....   | 10        |
| 5.5. Outros efeitos.....  | 11        |
| 5.5.1. Tecido ósseo .....   | 11        |
| 5.5.2. Sistema imunológico.....   | 11        |
| 5.5.3. Alterações dentárias .....   | 12        |
| 5.5.4. Alterações vasculares.....   | 12        |
| 5.5.5. Influência na Doença de Parkinson.....   | 12        |
| <b>6. Impacto do BPA usado em Medicina Dentária – alguns estudos</b> .....                | <b>13</b> |
| 6.1. Cuidados para minimizar a exposição .....  | 14        |
| <b>7. Alternativas ao BPA</b> .....   | <b>15</b> |
| 7.1. Produtos “BPA free” .....  | 16        |
| 7.2. Eliminação do BPA existente no ambiente .....  | 16        |
| <b>8. Discussão e Conclusão</b> .....   | <b>17</b> |
| <b>9. Referências bibliográficas</b> .....  | <b>19</b> |
| <b>10. Anexos</b> .....   | <b>24</b> |

# Índice de Figuras

|   |          |
|---|----------|
| <b>Fig. 1 – Estrutura química do BPA (1). .....</b> | <b>4</b> |
|---|----------|

# Lista de Abreviaturas

**BPA** – Bisfenol A

**DNA** – Ácido Desoxirribonucleico

**RNA** – Ácido Ribonucleico

**miRNA** – Micro-RNA

**IgE** – Imunoglobulina E

**SNC** – Sistema Nervoso Central

**SNP** – Sistema Nervoso Periférico

**TNF- $\alpha$**  – Fator de Necrose Tumoral Alfa

**EFSA** – European Food Safety Authority

**LED** – Light Emitting Diode (Díodo Emissor de Luz)

**BPS** – Bisfenol S

**BPF** – Bisfenol F

**BPAF** – Bisfenol AF

**BPZ** – Bisfenol Z

**TBBPA** – Tetrabromobisfenol A

# 1. Introdução

O bisfenol A (daqui em diante abreviado para BPA, do inglês “bisphenol A”) é um composto químico que se insere no grupo dos disruptores endócrinos ou xenoestrogénios, que são compostos naturais ou sintéticos capazes de desregular funções endócrinas ao mimetizarem ou ao bloquearem a atividade de hormonas endógenas e que produzem efeitos adversos na saúde (1, 2). Foi sintetizado pela primeira vez em 1891 pelo químico russo Alexander P. Dianin numa reação de condensação de duas moléculas de fenol e uma de acetona, na presença de cloreto de hidrogénio como catalisador (1).

Este composto é o xenoestrogénio criado pelo homem mais relevante e é um dos químicos mais produzidos e utilizados do mundo. Em 2003 a produção anual de BPA excedeu os 3 milhões de toneladas. É amplamente utilizado na produção de resinas epóxi e plásticos de policarbonato, que servem de base para a confeção de inúmeros produtos de uso quotidiano, como garrafas, embalagens para acondicionar alimentos, tetinas de biberões, papel térmico, equipamento eletrónico, entre inúmeros outros. O BPA e outros compostos químicos relacionados são também componentes de uma grande parte dos materiais restauradores e adesivos à base de resina utilizados em Medicina Dentária (1-10).

O BPA começou a ser estudado enquanto agente com atividade estrogénica em 1930 (1). Entretanto tornou-se alvo de grande apreensão e intenso escrutínio público quando começaram a surgir preocupações por ser tão presente a exposição no dia-a-dia e por estar associado a várias doenças, como a obesidade, doenças cardiovasculares, problemas reprodutivos e diversos tipos de cancro (6, 10, 11). De facto, vários autores têm documentado efeitos adversos na saúde humana associados ao BPA, incluindo efeitos disruptores endócrinos e no sistema imunológico. Cumulativamente, associa-se ainda o BPA a alterações no desenvolvimento infantil, na gestação e no sistema nervoso central (3-6, 8, 11, 12).

Devido à constante e diária exposição ao BPA e à sua tendência para a bioacumulação, este composto requer especial atenção e monitorização. Esta pode incluir, por exemplo, testes clínicos à concentração do BPA na urina, com vista a avaliar a exposição ao composto e também o nível de dependência de exposição diária ao mesmo (2).

Várias entidades já se preocuparam em regular e impor limitações à sua utilização. A European Food Standards Agency (EFSA) estabeleceu um valor de segurança, designado de exposição diária tolerável (tolerable daily intake - TDI) para o BPA, que foi reduzido de 50 para 4µg/kg(peso corporal)/dia em 2015 (13, 14). Estima-se que os atuais níveis de exposição ao BPA na generalidade da população europeia estejam abaixo desse valor. Contudo, já se observaram alguns efeitos adversos com valores de exposição abaixo deste patamar (15).

As preocupações relacionadas com o eventual impacto do BPA na saúde humana, juntamente com a questão das limitações impostas à sua utilização, levaram

à procura de substitutos para este composto, que têm sido utilizados de forma crescente na indústria e que incluem análogos do BPA que, no entanto, também têm demonstrado efeitos nocivos na saúde humana (16). Estas preocupações levaram também a investigações no sentido de minimizar a exposição e de monitorizar o perfil toxicocinético do BPA, por exemplo, no feto durante a gestação (17).

Na área da Medicina Dentária, há estudos que mostram um aumento da concentração de BPA na saliva e também na urina após a realização de procedimentos dentários com materiais à base de derivados do mesmo, como o bis-GMA (3, 7, 12).

Este é, portanto, um tema de grande relevância, já que em muito diz respeito à saúde humana e tem uma íntima relação com a área da Medicina Dentária, na medida em que alguns dos materiais utilizados com mais frequência têm o BPA como componente. Desta forma, este composto entra diretamente em contacto com a cavidade oral.

Com efeito, o objetivo desta dissertação é proceder a uma revisão bibliográfica que enumere e sistematize os diferentes efeitos em humanos que são associados ao BPA, bem como compreender em que medida a utilização deste composto em Medicina Dentária poderá resultar em efeitos adversos nos pacientes, constituindo um risco para a saúde humana.

## 2. Materiais e Métodos

A base de dados utilizada para proceder à pesquisa bibliográfica foi a *Pubmed* e foram usadas as seguintes palavras-chave: “bisphenol A”, “bisphenol A and effects”, “bisphenol A and health”, “bisphenol A interactions”, “bisphenol A and systemic toxicity”, “bisphenol A and dentistry”, “bisphenol A and dental materials”, “bisphenol S”, “bisphenol F”. A pesquisa foi restringida a artigos publicados nos últimos 10 anos e que estivessem disponíveis na sua versão completa de forma gratuita. Todas as fases da pesquisa implicaram como critério de inclusão a direta relação dos artigos com o objetivo da presente monografia. O idioma e o tipo de artigo não constituíram critérios de exclusão.

Inicialmente a pesquisa foi direcionada para artigos que abordassem os efeitos do BPA na saúde humana, bem como para artigos que relacionassem esta substância com a área da Medicina Dentária, e foram excluídos os artigos que não correspondessem ao filtro “*humans*”.

Numa segunda fase, a pesquisa foi estendida a artigos sobre análogos do BPA e sobre produtos ditos “BPA-free”.

Finalmente, a pesquisa passou a incluir estudos sem o filtro de espécie, devido à relevância dos mesmos para a abordagem do tema desta dissertação.

No total foram encontrados 1150 artigos, tendo sido selecionados 78 para esta revisão bibliográfica.

### 3. Características físico-químicas do BPA

O BPA (4,4'-isopropilidenedifenol; 2,2-bis(4-hidroxifenil)-propano) é um sólido cristalino branco com peso molecular de 228.29 g/cm<sup>3</sup>. O seu ponto de fusão é de 156°C e o ponto de ebulição é de 220°C (a uma pressão de 5 hPa). Apresenta alta solubilidade em gorduras e baixa solubilidade em água. O BPA pertence a um grupo de fenóis que apresentam o grupo hidroxilo diretamente ligado ao anel aromático, grupo que lhe confere a sua grande reatividade. Tal como outros fenóis, o BPA pode ser convertido em éteres, ésteres e sais e pode sofrer substituição eletrofílica como nitração, sulfonação ou alquilação (1).

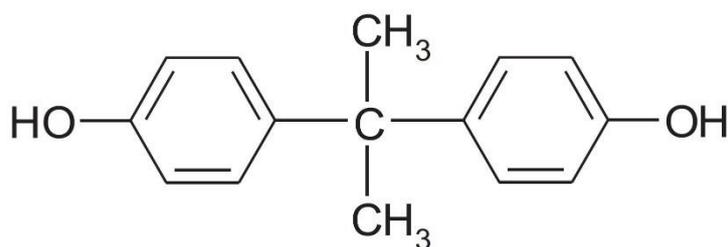


Fig. 1 – Estrutura química do BPA (1).

### 4. As utilizações do BPA e formas de exposição

Cerca de 95% do BPA é utilizado na produção de polímeros sintéticos, como resinas epóxi e plásticos de policarbonato, uma vez que o composto lhes confere boas propriedades mecânicas, baixa adsorção de humidade e estabilidade térmica. Estes polímeros são então utilizados na produção de inúmeros produtos, incluindo garrafas, embalagens para alimentos, brinquedos, tetinas de biberões e chupetas, dispositivos médicos, produtos dentários, equipamentos eletrónicos, CDs e DVDs. São também utilizados no revestimento interior de latas de bebidas e de canalizações de água, com vista a aumentar a sua durabilidade e a preservar o sabor da água/bebida sem este se tornar metálico. O BPA é também utilizado na produção de cloreto de vinil, enquanto estabilizador e antioxidante, bem como na produção de papel térmico, que é produzido em grandes quantidades para dar origem a recibos, livros, etiquetas e, depois de reciclado, a brochuras, bilhetes, envelopes, jornais, papel de cozinha, papel higiénico e cartões de embalagens de comida (1, 2, 6).

A exposição ambiental ocorre a partir da própria atmosfera, sobretudo devido à atividade industrial, a partir da água dos rios e efluentes, do solo, dos resíduos urbanos e industriais, e ainda através das bebidas, água potável, leite, ovos, carne e muitos

outros alimentos, devido à contaminação durante os processos de produção e manipulação e à migração do BPA presente nos recipientes que os contêm (1, 2, 6, 14, 18). Ainda que a forma mais significativa de exposição seja a ingestão, esta pode igualmente ocorrer por inalação e contacto dérmico. O BPA encontra-se presente no ar, sob a forma de poeira, em espaços interiores, como casas e escritórios, já que migra dos polímeros sintéticos (1, 6, 18). O contacto e a contaminação de alimentos podem também ocorrer através das mãos ao segurar em determinados objetos. Por exemplo, ao segurar num recibo de papel térmico imediatamente após a utilização de um desinfetante para as mãos com químicos que potenciem a penetração dérmica (presentes na maioria destes produtos) e ao comer com as mãos em seguida, o BPA livre presente na superfície do papel é transferido para o alimento, tal como sugerido por Hormann A, *et al* (19).

Existe ainda a designada exposição ocupacional, relacionada com a prática de determinadas profissões. Esta ocorre principalmente por inalação e contacto dérmico e inclui sobretudo trabalhadores da área da construção e da produção de BPA e de resinas epóxi. O número de trabalhadores expostos é relativamente baixo. No entanto, condições de trabalho inapropriadas e faltas ao código de segurança e proteção individual, particularmente nos países menos desenvolvidos, traduzem-se em efeitos nocivos nos trabalhadores (1, 20).

#### **4.1. A utilização do BPA na Medicina Dentária**

O BPA é usado na produção de materiais utilizados com grande frequência na prática da Medicina Dentária, tais como resinas compostas, selantes e adesivos ortodônticos, entre outros (9, 21, 22).

Os selantes à base de resina são aplicados sobretudo na face oclusal de molares permanentes em crianças para prevenir cáries e a progressão de cáries em fases iniciais. Tem-se assistido a um aumento constante da sua utilização, que surge em larga escala como tratamento preventivo em consultas de rotina. Estes selantes à base de resina começaram a ser comercializados em meados da década de 1960 (9).

As resinas compostas para tratamentos restauradores são também utilizadas de forma rotineira para restaurar dentes cariados, fraturados, com malformações e outros problemas. Têm visto as suas propriedades melhoradas de forma contínua, como a resistência, a facilidade de aplicação e as características estéticas, o que as torna cada vez mais populares (9).

As resinas usadas no material dentário são compostas por derivados do BPA, que se tratam de monómeros líquidos que se transformam em sólidos após polimerização química ou com luz. O derivado usado com mais frequência é o bisfenol-A-glicidil-dimetacrilato (bis-GMA). Outros derivados também frequentemente usados incluem o bisfenol-A-dimetacrilato (bis-DMA) e o bisfenol-A-diglicidil-éter (BADGE), bem como o bisfenol-A-etoxilato-dimetacrilato (bis-EMA) e o bis-GMA uretano-modificado (2,

9). São ainda adicionados às resinas outros monómeros para aumentar a viscosidade, como o trietilenoglicol-dimetacrilato (TEGDMA) e o dimetacrilato de uretano (UDMA), que não são derivados do BPA. Contudo, alguma evidência, ainda que limitada, sugere que estes dois compostos são citotóxicos (9).

Muitos dos selantes e compósitos existentes no mercado não apresentam nos rótulos a composição monomérica específica ou usam descrições genéricas (9).

Vários estudos mostram que, após realizada a polimerização dos materiais dentários, uma percentagem do monómero fica por polimerizar, o que se traduz num potencial para os derivados do BPA presentes nesses materiais passarem para a saliva (9). Ainda não está completamente esclarecido se todos estes derivados têm potencial para serem hidrolisados em BPA pelas enzimas salivares, tal como foi já observado no bis-DMA, bem como *in vitro* no bis-GMA (7, 9). No entanto, vários estudos têm mostrado um aumento da concentração de BPA na saliva e na urina após a colocação destes materiais e um decréscimo passado alguns dias, conforme será explorado adiante nesta dissertação (2, 3, 7, 9, 12, 21, 23-29). Desta forma, este composto entra diretamente em contacto com a cavidade oral dos pacientes, que constitui uma porta de entrada do organismo.

## **5. Efeitos adversos na saúde humana associados ao BPA**

O BPA, uma vez ingerido, sofre metabolização hepática e incorre num processo de glucuronidação, sendo subsequentemente excretado na urina sob a forma conjugada. Este processo é rápido e resulta em baixas quantidades de BPA livre, que é a forma capaz de interagir com os recetores de estrogénios. Contudo, existe evidência crescente de que o BPA livre, mesmo em baixas quantidades, tem capacidade para gerar efeitos tóxicos (6).

A sua ação enquanto disruptor endócrino encontra-se estabelecida. É um composto que mimetiza o estrogénio, apresenta capacidade de se ligar a múltiplos recetores humanos, funciona também como bloqueador da resposta a estrogénios endógenos ao competir com os mesmos e é capaz de induzir *stress* oxidativo. Consequentemente, o BPA interfere em diversos mecanismos relacionados com o desenvolvimento, reprodução e metabolismo (1, 5, 10, 30). Este composto sintético pode ter efeitos tanto a curto como a longo prazo, sendo que os efeitos ocorrem tipicamente através de mecanismos epigenéticos, como a metilação do DNA, desmetilação e desacetilação de histonas e comprometimento de miRNAs, resultando em genes disfuncionais e, consequentemente, na desregulação de vários processos biológicos. Encontram-se já descritas algumas das complexas vias de atuação do BPA, incluindo os múltiplos recetores a que este se liga e as vias de sinalização celular

implicadas. Contudo, existe ainda pouca informação neste âmbito e as evidências são por vezes inconsistentes e até contraditórias (6, 10, 11, 31).

O potencial disruptivo, oxidativo e mutagénico do BPA traduz-se em efeitos adversos na saúde de animais e humanos, incluindo alterações no desenvolvimento infantil, problemas hepáticos, alterações do SNC e SNP, comprometimento imunológico, cancro, obesidade, diabetes, doenças cardiovasculares, problemas reprodutivos e relacionados com a gestação, entre outros (1, 2, 5, 6, 11).

### **5.1. Problemas reprodutivos: fertilidade e problemas relacionados com a gestação**

Os estudos atuais atestam que o BPA é um agente tóxico para os ovários, útero e próstata em níveis de exposição inferiores àqueles que eram tidos como o nível mínimo a que se observam efeitos e o nível de segurança (15). Relativamente à infertilidade humana, os estudos são contraditórios. Ainda que os estudos não apresentem resultados consistentes neste sentido, parece haver evidência do efeito negativo do BPA na qualidade espermática e na sua motilidade e vitalidade, bem como do aumento da concentração no soro de testosterona, de hormona luteinizante (LH) e estradiol, numa relação proporcional à dose de exposição do homem ao BPA (6, 15, 32). No que concerne à fertilidade feminina, observa-se uma maior concentração de BPA nas mulheres inférteis em relação às férteis (33). Adicionalmente, no que diz respeito ao fracasso na implantação em mulheres e à taxa de natalidade, a evidência mostra-se ambígua e inconclusiva, não existindo estudos que mostrem uma clara relação de causalidade (6, 15). Não obstante, várias investigações em modelos animais demonstram que a morfologia e a função dos órgãos reprodutores femininos são afetadas pelo BPA (33). Li Q, *et al* (34), no seu estudo de investigação em ratos prenhes sujeitos a exposição crónica de BPA, observaram alterações funcionais uterinas, nomeadamente no epitélio endométrico e no estroma, afetando a implantação embrionária.

A exposição ao BPA é também associada ao desenvolvimento da síndrome do ovário poliquístico, ainda que com evidência limitada (15, 35). Hu Y, *et al* (35), na sua revisão sistemática e meta-análise sobre o assunto, afirmaram que os níveis de BPA encontrados nas pacientes com a síndrome foram maiores do que os do grupo controlo e mais acrescentam que este composto estará ainda envolvido na resistência à insulina e no hiperandrogenismo observado no quadro da síndrome do ovário poliquístico.

No que concerne ao impacto do BPA durante a gestação, a evidência atual atesta que o composto consegue facilmente atravessar a placenta e o cordão umbilical, afetando o feto. A evidência assevera que o BPA simula respostas biológicas semelhantes às do estradiol, além de ter capacidade de interagir com múltiplos alvos dentro e fora do núcleo celular (6, 36).

Basak S, *et al* (13), procederam a uma investigação *in vitro* em que concluíram que a exposição ao BPA em concentrações muito inferiores às encontradas na placenta humana é suficiente para provocar a disrupção da expressão genética nas células tronco-blasticas placentárias humanas durante o primeiro trimestre de gestação, nomeadamente através da metilação do DNA de vias de resposta ao *stress* e regulação negativa de fatores de crescimento angiogénicos, afetando o crescimento celular, o desenvolvimento e a angiogénese.

Relativamente ao impacto que o BPA possa ter no peso dos recém-nascidos ou no risco de nascimento pré-termo, a evidência é controversa. Há estudos que parecem demonstrar que uma maior concentração de BPA materna leva a um menor peso dos recém-nascidos, outros parecem demonstrar precisamente o oposto e há ainda outros que afirmam não terem encontrado qualquer relação entre ambas as variáveis. Relativamente à hipótese de os fetos do sexo masculino poderem ser mais ou menos afetados que os do sexo feminino nesta eventual relação de causa-efeito, os estudos também apresentam conclusões opostas. O mesmo acontece relativamente à questão da duração da gestação, nomeadamente no âmbito dos nascimentos pré-termo, tratando-se de uma questão ainda pouco estudada, com estudos a sugerir uma relação e outros a afirmar não haver uma relação significativa (15, 36).

Existe muito pouca evidência referente ao risco de aborto espontâneo enquanto consequência da exposição materna ao BPA, ainda que a existente sugira uma relação de causa-efeito (6, 36).

No que concerne ao desenvolvimento de diabetes gestacional, a evidência atual não suporta a existência de uma relação com a exposição ao BPA (36).

As preocupações relacionadas com o eventual impacto deste composto na gestação levaram já à investigação de formas de monitorizar e prever o perfil toxicocinético do BPA no feto durante a gestação (17).

## **5.2. Alterações no desenvolvimento infantil e na puberdade**

O organismo em desenvolvimento é mais suscetível a consequências negativas advindas de disruptores endócrinos, pelo que fetos, recém-nascidos, bebés e crianças representam um grupo de risco elevado, aliado ao facto de este mesmo grupo estar normalmente exposto a níveis mais elevados de BPA, devido, por exemplo, ao tipo de dieta e uso de brinquedos, além das suas características fisiológicas e metabólicas (6).

Já no que concerne ao impacto da exposição ao BPA no desenrolar da puberdade, são poucos os estudos que demonstram alguma correlação. Alguns autores encontraram uma relação significativa entre a concentração de BPA na urina, o peso corporal e a puberdade precoce, o que pode ser explicado pelo próprio efeito obesogénico do composto. Contudo, face à evidência atual no âmbito do efeito do BPA

na puberdade, é difícil retirar quaisquer conclusões claras, uma vez que os resultados são contraditórios (37).

### **5.2.1. Problemas respiratórios**

Xie M, *et al* (38) levaram a cabo uma revisão sistemática de estudos coorte cujos resultados sugerem que a concentração média de BPA no período pré-natal está associada ao risco de desenvolvimento de asma na infância. Além disto, verificaram uma associação possível entre concentrações urinárias de BPA no período pós-natal e a asma em crianças pequenas. Pelo contrário, Berger K, *et al* (39), na sua investigação baseada numa amostra de 392 crianças, não encontraram associação entre a exposição uterina ao BPA e o risco provável de asma ou alergias. Referem, no entanto, que parece existir alguma evidência de associação com a exposição ao BPA, mas quando esta ocorre no início da infância.

### **5.2.2. Sensibilização alérgica a alimentos**

No estudo conduzido por Tsuji M, *et al* (40) em 98 crianças com idades entre os 6 meses e 1 ano, os resultados obtidos sugerem que a exposição ao BPA no início da infância pode gerar sensibilização alérgica a alguns alimentos. Os resultados foram bastante expressivos no que toca ao trigo, com os níveis da IgE específica elevados. Já relativamente ao leite, observaram uma ténue associação, mas não estatisticamente significativa.

### **5.2.3. Alterações do SNC**

Ainda que esta área seja difícil de estudar pela sua subjetividade e variabilidade, pensa-se que algumas anomalias do sistema nervoso central e periférico possam ser atribuídas a altos níveis de BPA livre, já que a concentração sanguínea de BPA nas crianças afetadas parece ser significativamente maior quando comparado com o grupo controlo (6, 36). O BPA foi já associado a um aumento do estado de ansiedade, agressividade, hiperatividade e depressão, a alterações no domínio emocional e relacional, a problemas de atenção e de conduta em crianças, aquando da exposição no período pré-natal ou no início da infância, não havendo, contudo, evidências sólidas (6, 41-43). O quociente de aprendizagem não parece ser afetado. Os estudos sugerem uma distribuição dos efeitos dependente do sexo da criança, mas a evidência é contraditória ao tentar atribuir determinadas alterações a uma tendência para afetar mais rapazes ou raparigas (6, 42, 43).

### **5.3. Obesidade e Diabetes Mellitus do tipo 2**

Vários artigos têm vindo a sugerir uma relação entre a exposição ao BPA e o desenvolvimento de problemas no metabolismo da glicose e de obesidade, tanto em adultos como em crianças (44-46).

A evidência existente é inconclusiva e inconsistente no que toca à relação entre o BPA e o risco de obesidade (47). A maioria dos estudos sugere uma relação positiva entre as concentrações de BPA encontradas na urina e no soro e a tendência para a obesidade. Por outro lado, existe uma minoria de estudos que sugerem uma relação negativa (45). Contudo, este facto não implica a exclusão da hipótese de que o BPA possa efetivamente ter consequências a este nível (47). Aliás, uma análise aos estudos epidemiológicos, *in vivo* e *in vitro* indica que o BPA deve ser considerado um agente ambiental obesogénico, sobretudo quando a exposição ocorre durante períodos de desenvolvimento, como o período pré-natal e infância, em que parece haver uma maior suscetibilidade aos efeitos do BPA (45). Adicionalmente, estudos *in vitro* e análises sanguíneas demonstram claramente que este composto promove a adipogénese, desregulação lipídica e da homeostasia da glicose e inflamação do tecido adiposo, contribuindo para a patofisiologia da obesidade (45).

Hwang S, *et al* (48) observaram na sua meta-análise uma relação positiva entre os níveis de BPA na saliva e no soro e o risco aumentado de desenvolvimento de Diabetes Mellitus do tipo 2. Embora não se compreendam ainda inteiramente os mecanismos que levam a esta relação, é possível perceber como esta hipótese é verosímil do ponto de vista biológico, já que o BPA, enquanto disruptor endócrino, interfere em diversos mecanismos relacionados com a diabetes, como a homeostasia da glicose, obesidade, esteatose hepática, resistência à insulina, disfunção das células beta pancreáticas, inflamação e *stress* oxidativo. Em estudos com modelos animais, observou-se que o BPA cria um estado de resistência à insulina ao induzir a secreção de insulina e glucagon pelas ilhotas de Langerhans pancreáticas, ao mesmo tempo que interfere nos mecanismos de sinalização de insulina dos tecidos periféricos, nomeadamente nos tecidos muscular, adiposo e hepático (31, 48, 49). Além disto, estudos em animais confirmam que a exposição a pequenas doses de BPA durante a gestação e lactação induzem um estado de resistência à insulina e diminuição da tolerância à glicose, tanto nos animais gestantes como na sua descendência (49).

### **5.4. Neoplasias**

O BPA tem sido considerado um carcinogénico por ter vindo a ser associado ao surgimento de diferentes tipos de cancro, tais como o cancro da mama, do colo do útero, do ovário, da próstata, do pulmão, do fígado, do pâncreas e da tiroide, sobretudo quando a exposição ocorre no início de vida, em fases de desenvolvimento. Existem diversos artigos a caracterizar os efeitos carcinogénicos do BPA e, inclusivamente, têm vindo a ser descritos vários mecanismos moleculares subjacentes a esses efeitos (6, 30, 50, 51). Este composto mostrou ainda indícios de ter capacidade de induzir resistência ao

tratamento do cancro da mama com tamoxifeno, um modulador seletivo do recetor de estrogénio, segundo os resultados do estudo conduzido por Huang B, *et al* (52).

Relativamente à possibilidade de desenvolvimento de metástases, Jia B, *et al* (18) desenvolveram uma investigação em que demonstraram que o BPA tem capacidade para interagir diretamente com a integrina  $\beta 1$ . Esta subunidade do grupo das integrinas, quando ativada, induz a migração de células tumorais, pelo que, neste estudo, os autores provaram que o mecanismo de metástase tumoral pode resultar diretamente da interação do BPA com a integrina  $\beta 1$ . Além disto, demonstraram ainda que a concentração de BPA correspondente à exposição ambiental é suficiente para ativar este mecanismo.

## **5.5. Outros efeitos**

### **5.5.1. Tecido ósseo**

Miki Y, *et al* (53) levaram a cabo uma investigação em que procuraram esclarecer os efeitos do BPA nos osteoblastos humanos, através da sua ligação direta ao recetor nuclear esteroide e xenobiótico (SXR), que tem um papel importante no metabolismo ósseo, nomeadamente na ativação dos osteoblastos. Estes autores, numa primeira fase, confirmaram a presença deste recetor nos osteoblastos humanos, tanto no tecido ósseo adulto como fetal, e ainda nas células mesenquimatosas e tecido conjuntivo fetais. Este recetor, por outro lado, não foi encontrado nos osteoclastos. Numa fase posterior, avaliaram *in vitro* os efeitos do BPA nos osteoblastos, tendo observado uma expressão aumentada dos genes-alvo do SXR, bem como proliferação celular e acumulação de colagénio, o que sugere que o BPA possa influir na homeostasia óssea fetal e em adultos, através do SXR.

No âmbito do período pós-menopausa, Vitku J, *et al* (54) conduziram um estudo preliminar em 14 mulheres pós-menopausa com osteoporose diagnosticada e procederam à comparação desta amostra com um grupo controlo de 10 mulheres na mesma faixa etária, mas sem osteoporose. Os resultados preliminares obtidos sugerem que o BPA, bem como outros disruptores endócrinos, pode ter efeitos no metabolismo cálcio-fosfato e interferir na remodelação óssea.

### **5.5.2. Sistema imunológico**

Embora a evidência não seja ainda clara e consistente neste âmbito, o BPA aparenta ter efeitos imunotóxicos (4). Diversos estudos apontam para a capacidade do BPA interferir na função dos mastócitos, macrófagos, linfócitos T, linfócitos B e células dendríticas. Está também associado ao desenvolvimento de inflamação, através do aumento da secreção de citocinas pro-inflamatórias, entre as quais o TNF- $\alpha$  e a interleucina-6 (11).

### **5.5.3. Alterações dentárias**

Jedeon K, *et al* (55) realizaram um estudo de investigação em que expuseram ratos a doses baixas de BPA durante o período perinatal, tanto na presença como na ausência de fluoretos, e analisaram o transcriptoma das células envolvidas na síntese de esmalte. Ocorreram defeitos no esmalte comparáveis aos das patologias humanas, nomeadamente a hipomineralização incisivo molar e a fluorose dentária, tendo sido mais graves nos ratos expostos ao BPA e simultaneamente aos fluoretos do que nos ratos expostos a apenas um dos agentes. A análise transcriptómica ao epitélio dentário revelou um pequeno grupo de genes cuja expressão foi afetada pelo BPA, sendo que a maioria destes genes estava envolvida na amelogenese. Além de estabelecer uma relação entre a exposição ao BPA e defeitos no esmalte dentário, os autores sugerem que esta listagem de genes que poderá permitir a utilização do esmalte dentário como marcador precoce da exposição a agentes ambientais tóxicos, atendendo à sua capacidade única de guardar registo da patofisiologia dos ameloblastos.

### **5.5.4. Alterações vasculares**

Gao F, *et al* (56) levaram a cabo um estudo em que concluíram que o BPA provoca a proliferação e inflamação das células vasculares do músculo liso (VSMCs), devido à sua capacidade de aumentar a expressão do antigénio nuclear de proliferação celular, bem como a expressão da Angiotensina II, por meio do recetor de estrogénio  $\alpha$  e do recetor de estrogénio acoplado à proteína G, ambos presentes nas VSMCs. Este facto poderá ter relevância nomeadamente ao nível do aneurisma aórtico e outras doenças vasculares, ainda que o papel da homeostasia das VSMCs no aneurisma aórtico não esteja ainda bem estabelecido. Contudo, é sabido que, em condições normais, estas células raramente proliferam e alguns estudos relatam que a perda de contratilidade destas células constitui um dos primeiros eventos no desenvolvimento do aneurisma aórtico (56).

Elevadas concentrações urinárias de BPA são ainda associadas a uma maior probabilidade de desenvolver hipertensão (46).

### **5.5.5. Influência na Doença de Parkinson**

Landolfi A, *et al* (57) conduziram o primeiro estudo a sugerir uma associação entre o metabolismo do BPA e a neurodegeneração da Doença de Parkinson. O BPA sofre conjugação hepática com ácido glucurónico, sendo subsequentemente excretado na urina. Estes autores observaram uma quantidade significativamente inferior de BPA conjugado nos doentes de Parkinson em comparação com o grupo controlo. Subsequentemente, invocam a necessidade de esclarecer os mecanismos subjacentes ao metabolismo do BPA nestes doentes e sugerem que o BPA possa ter um papel na etiopatogénese da Doença de Parkinson, dados os seus efeitos na transmissão dopaminérgica que estão já atualmente documentados.

## 6. Impacto do BPA usado em Medicina Dentária – alguns estudos

Vários estudos têm obtido como resultados o aumento das concentrações de BPA na saliva e na urina após a aplicação de selantes e de resinas compostas em restaurações dentárias. Os maiores níveis de BPA detetados na saliva ocorrem especialmente imediatamente após ou uma hora após a colocação do selante e decrescem depois com o tempo. Nenhum estudo reportou vestígios de BPA no sangue. Em alguns casos, são detetadas altas concentrações de BPA na urina mesmo em medições a longo prazo após a colocação de selantes (58).

Berge T, *et al* (7) avaliaram 20 indivíduos com 6 ou mais restaurações em compósito e compararam-nos com um grupo controlo de outros 20 indivíduos, tendo encontrado concentrações salivares mais elevadas de BPA não conjugado no grupo com restaurações.

Han D, *et al* (25) observaram 124 crianças coreanas com vista a estabelecer uma relação entre a concentração salivar de BPA e o número de superfícies dentárias com selantes. Após o controlo de variantes que pudessem causar viés, não conseguiram obter resultados com significância estatística, mas encontraram níveis bastante superiores de BPA na saliva do grupo em estudo em comparação com os níveis encontrados no grupo controlo.

Lee J, *et al* (12) recolheram amostras salivares de 30 voluntários em três momentos distintos: antes de serem realizadas restaurações, 5 minutos após a realização das restaurações e 7 dias depois. Antes de colocadas as novas restaurações, não foram encontradas diferenças significativas entre indivíduos com e sem restaurações prévias e a concentração salivar de BPA não estava correlacionada com o número de faces dentárias com resina composta. Depois de realizadas as novas restaurações em compósito, os níveis de BPA salivares aumentaram após 5 minutos e esse aumento foi proporcional ao número de faces restauradas. Após 7 dias, os níveis diminuíram, mas mantiveram-se acima dos iniciais medidos antes das novas restaurações. De qualquer modo, em nenhum momento os valores encontrados ultrapassaram o nível de segurança estabelecido pela EFSA.

Kingman A, *et al* (3) avaliaram a saliva e urina de 172 indivíduos e obtiveram resultados semelhantes aos do estudo anterior. Em relação às elevadas concentrações de BPA na urina, estas tornaram-se evidentes mais tardiamente (entre 9 a 30 horas após as novas restaurações) que as encontradas na saliva.

Também Maserejian N, *et al* (23), no estudo que realizaram em 91 indivíduos com idades compreendidas entre os 3 e os 17 anos, encontraram aumentos na concentração de BPA em amostras de urina recolhidas no dia seguinte ao tratamento. Estes valores deixaram de ser detetáveis entre 14 dias a 6 meses após o tratamento.

Chung S, *et al* (24) realizaram um estudo na Coreia do Sul em que analisaram as concentrações urinárias de BPA em 495 crianças, que agruparam mediante o número

de selantes/restaurações em compósito. Observaram diferenças nas concentrações de BPA a partir das 11 superfícies restauradas/com selantes.

Também na ortodontia é utilizado material produzido à base de derivados do BPA, incluindo alguns aparelhos, *brackets* em policarbonato e adesivos para fixar *brackets* ou contenções linguais, tanto resinosos como de ionómero de vidro modificado (mas não o cimento de ionómero de vidro) (8, 59). São vários os estudos *in vitro* e *in vivo* que descrevem a liberação de BPA de materiais utilizados em ortodontia, ainda que sem ultrapassar o valor da exposição diária tolerável definida pela EFSA ( $TDI_{EFSA}=4\mu\text{g}/\text{kg}(\text{peso corporal})/\text{dia}$ ) (22).

Segundo os estudos de Kang Y, *et al* (26), Eliades T, *et al* (27), Manoj M, *et al* (28), Moreira M, *et al* (29), os adesivos ortodônticos, tanto os auto como os fotopolimerizáveis, libertam pequenas quantidades de BPA, o que se traduz num aumento das concentrações de BPA na urina e na saliva. As concentrações variam consoante a marca, mas nunca foram observadas concentrações acima do valor de segurança de referência (29). A liberação de BPA durante os 30 minutos iniciais é elevada, sendo que depois decresce, mas pode permanecer ainda após 1 mês (28). Malkiewicz K, *et al* (60) também observaram a liberação de BPA em seis adesivos comercializados na Europa e comumente utilizados, após procederem à sua eluição em água.

Raghavan A, *et al* (21) avaliaram e compararam as concentrações salivares de BPA resultantes da colocação de três tipos diferentes de aparelhos de contenção: aparelho fabricado em vácuo, placa de Hawley termoformada e placa de Hawley fabricada por cura química. Foram encontradas concentrações salivares de BPA estatisticamente significativas nos três grupos. Os níveis mais elevados foram encontrados no grupo do aparelho fabricado em vácuo, seguido pela placa de Hawley fabricada por cura química, correspondendo os níveis mais reduzidos à placa de Hawley termoformada.

## **6.1. Cuidados para minimizar a exposição**

Alguns estudos recomendam algumas técnicas de aplicação dos materiais dentários com vista a minimizar a exposição ao BPA e seus derivados. Vários estudos mostram que, após realizada a polimerização, uma percentagem do monómero fica por polimerizar, permanecendo tipicamente numa camada líquida à superfície das restaurações, onde o oxigénio inibe a polimerização. Este facto traduz-se num potencial para os derivados do BPA passarem para a saliva (9). Assim, são sugeridas algumas técnicas para remover esta camada superficial, como gargarejar com água durante 30 segundos após a colocação do material ou utilizar pedra-pomes numa bola de algodão ou numa taça profilática de borracha montada num instrumento rotativo. Na polimerização, há também cuidados sugeridos como manter a ponta do fotopolimerizador o mais próximo possível da resina (9, 22).

A colocação de dique de borracha durante a realização de restaurações dentárias reduz a concentração salivar no momento do tratamento. Contudo, não se

observa uma diminuição da concentração do BPA na urina, o que sugere que o uso de dique não diminui a absorção de BPA pelo organismo (3).

No âmbito da ortodontia, os resultados do estudo de Raghavan A, *et al* (21), apresentado previamente, sugerem que, de entre os aparelhos de contenção estudados, a placa de Hawley termoformada é a escolha mais aconselhada por ter demonstrado menor libertação de BPA.

Relativamente à questão da libertação de BPA pelos adesivos ortodônticos, Purushothaman D, *et al* (61) demonstraram que os clínicos deverão utilizar fotopolimerizadores LED e colocar a sua ponta o mais próximo possível do *bracket*, além de cumprirem o tempo de fotopolimerização indicado pelo fabricante. Estas ações garantem uma menor libertação de BPA e um maior grau de conversão do mesmo. Afirmam ainda que os compósitos com cura química são menos nocivos neste aspeto, já que têm demonstrado uma menor libertação de BPA e maior grau de conversão comparativamente com os compósitos fotopolimerizáveis.

Eliades T (8) sistematizou algumas medidas sugeridas na área da ortodontia com vista a minimizar a exposição tanto dos pacientes como dos clínicos. No que toca à colocação dos adesivos ortodônticos, sugere, além das questões referidas pelo artigo anterior, que o paciente bocheche com grande quantidade de água após a colocação do material e que o uso de cimento de ionómero de vidro seja privilegiado como adesivo. Relativamente ao momento de remoção dos adesivos, sugere que se utilize um adesivo fácil de retirar sem fragmentar, que se remova a maior quantidade possível de material sem recorrer a instrumentos rotativos, que se use aspiração cirúrgica e máscaras de proteção e que se evite uma exposição contínua e de longo prazo aos aerossóis produzidos neste contexto.

Lyapina M, *et al* (62) realizaram um estudo piloto em 40 estudantes de medicina dentária, tendo concluído que estes sofrem uma sensibilização alérgica a substâncias de borrachas, bem como ao BPA, devido ao manuseio de materiais à base destas substâncias durante o curso.

## 7. Alternativas ao BPA

Face aos problemas de segurança atribuídos ao BPA e às limitações impostas na sua utilização, começaram a ser usados alguns dos seus análogos como alternativa, entre os quais, o bisfenol S (BPS), bisfenol F (BPF), bisfenol AF (BPAF), bisfenol Z (BPZ) e tetrabromobisfenol A (TBBPA). A sua utilização é crescente de dia para dia nos tempos que correm e a evidência sobre estes compostos é ainda limitada. No entanto, em vários artigos, alguns deles publicados no início deste ano (baseados em modelos computacionais e animais), estas substâncias foram já evidenciando provas do seu potencial para provocar efeitos adversos equivalentes ao BPA, pelo que vários autores recomendam vivamente que a sua utilização na indústria seja reconsiderada (16, 63-72). Adicionalmente, Dueñas-Mas M, *et al* (73) detetaram a presença de análogos do

BPA no ar de espaços públicos interiores, como lojas e restaurantes, o que contribuí para a exposição ambiental dos humanos a estes agentes.

### **7.1. Produtos “BPA free”**

Ali M, *et al* (74) pesquisaram a presença de BPA residual e resultante de migração em diversos biberões que se encontravam comercializados com o rótulo de “BPA free”, “BPA safe” ou “BPA clear”. Ainda que o estudo apresente limitações, os resultados indicaram a presença de quantidades residuais de BPA em alguns dos produtos testados. As quantidades encontradas situavam-se abaixo dos valores considerados seguros, mas, de qualquer forma, as designações utilizadas nos rótulos mostraram-se inapropriadas e incorretas. Bittner G, *et al* (75) obtiveram resultados semelhantes ao analisar resinas termoplásticas “BPA free”, tendo observado em algumas delas a libertação de químicos com atividade estrogénica.

Na área da Medicina Dentária, têm vindo já a ser desenvolvidos materiais sem BPA, como compósitos e adesivos ortodônticos. No entanto, contêm TEGDMA, um componente que se pensa também ser tóxico, e as suas propriedades mecânicas necessitam de algumas melhorias, ainda que sejam promissoras e, em alguns aspetos, sejam até melhores que as dos materiais à base de bis-GMA (76-78).

### **7.2. Eliminação do BPA existente no ambiente**

Investigações demonstraram que o BPA é muito menos tóxico para plantas e microrganismos, como bactérias, fungos e algas, que são capazes de transformar este composto em metabolitos com menor toxicidade e menor semelhança com estrogénios. Consequentemente, alguns destes organismos têm sido usados com vista a remover o BPA do ambiente (1).

## 8. Discussão e Conclusão

Nesta dissertação foram explorados vários efeitos adversos associados ao BPA, bem como o seu impacto no âmbito da Medicina Dentária, em que é tão utilizado. Ainda que a evidência atual, de uma forma geral, não seja absolutamente conclusiva e consistente, há fortes indícios que apontam no sentido do BPA ter sérias consequências na saúde humana, a vários níveis.

É unânime entre os diferentes autores que são necessários mais estudos para compreender os mecanismos subjacentes à influência do BPA na saúde humana, nomeadamente em cada um dos efeitos adversos descritos. É crucial ainda que o desenho destes estudos seja melhorado de forma a evitar eventuais variáveis de confusão e distorção de resultados, passando, por exemplo, pela recolha de dados detalhados sobre as diferentes fontes de exposição ao BPA a que o indivíduo possa estar sujeito. Deverão igualmente apresentar metodologias semelhantes para que possam ser comparáveis. Alguns resultados discordantes dever-se-ão precisamente às diferenças nos desenhos experimentais, entre as quais a grande variedade de doses de BPA que são administradas, aos diferentes tempos de exposição e aos fatores de confusão de resultados que não são controlados, como a via de administração do BPA. Adicionalmente, é necessário que haja o cuidado de utilizar materiais de recolha de amostras sem BPA, senão há o risco de contaminação das amostras e enviesamento dos resultados.

Outra questão prende-se com o método utilizado nos estudos para a medição das concentrações de BPA. Apesar de ser o método mais utilizado, não está claro que a medição da concentração urinária de BPA num determinado momento seja um indicativo com validade para a exposição a longo prazo a este composto, até porque sofre grande variabilidade ao longo do tempo em cada indivíduo, tanto ao longo do dia como entre dias ou anos, e porque mede os níveis de BPA conjugado, que já não está ativo biologicamente. A concentração de BPA no soro, de uma maneira geral, é defendido como sendo um indicador mais apropriado já que parece refletir os verdadeiros níveis de BPA ativo no organismo. Contudo, há autores que apontam este método como não sendo apropriado, já que pode sofrer contaminação e que os aparelhos que fazem a medição poderão não ter capacidade para medir com exatidão valores tão diminutos de BPA como os que se encontram geralmente no soro. Com efeito, não existe ainda informação suficiente que permita determinar qual será o método mais adequado para a medição da exposição ao BPA a utilizar nos estudos de investigação. Neste contexto, foi já sugerida a possibilidade de utilizar o esmalte dentário e as alterações nele ocorridas como marcador viável da exposição a fatores ambientais tóxicos, como o BPA, possibilidade esta que poderá ser explorada futuramente.

No âmbito da Medicina Dentária, não está claro ainda qual o peso da exposição ao BPA resultante dos materiais dentários, tanto para pacientes como para profissionais, na exposição total dos indivíduos, face às múltiplas fontes de exposição no dia a dia. Uma vez mais, múltiplos artigos apontam para a necessidade fazer mais estudos, com vista a obter evidências mais sólidas relativas aos eventuais efeitos do BPA contido nos

materiais dentários na saúde humana. Além disso, é necessário ter em conta as limitações dos estudos realizados, como por exemplo a influência da ingestão de alimentos e da altura do dia em que é feita a recolha de saliva nos estudos que utilizam este fluído para analisar as concentrações de BPA após procedimentos dentários. Adicionalmente, existe uma grande dificuldade em obter análises exatas e precisas do BPA proveniente dos materiais dentários, já que estes consistem em complexas misturas de vários componentes que podem levar a identificações incorretas de extratos. Este facto torna ainda mais premente a necessidade de uma boa metodologia e métodos de deteção de alta especificidade e sensibilidade.

Independentemente das limitações da evidência atual, existem, de facto, efeitos adversos associados ao BPA, pelo que é crucial levar a cabo cuidados na utilização de materiais à base deste composto, nomeadamente na área da Medicina Dentária, com vista a minimizar a exposição tanto de pacientes como de profissionais, tal como descrito na secção 6.1. desta dissertação.

O futuro passará pela realização de mais investigação a fim de explorar e desenvolver produtos ditos “BPA free” para os mais diversos fins. Nestes incluem-se os produtos dentários, que deverão atingir propriedades adequadas ao seu uso clínico, de forma a substituírem os produtos à base de BPA utilizados atualmente. Toda esta investigação deverá procurar igualmente garantir que estes novos produtos não apresentam também efeitos adversos associados aos seus componentes.

## 9. Referências bibliográficas

1. Michałowicz J. Bisphenol A – Sources, toxicity and biotransformation. *Environmental Toxicology and Pharmacology*. 2014;37(2):738-58.
2. Konieczna A, Rutkowska A, Rachoń D. Health risk of exposure to Bisphenol A (BPA)2015. 5-11 p.
3. Kingman A, Hyman J, Masten SA, Jayaram B, Smith C, Eichmiller F, et al. Bisphenol A and other compounds in human saliva and urine associated with the placement of composite restorations. *The Journal of the American Dental Association*. 2012;143(12):1292-302.
4. Kimber I. Bisphenol A and immunotoxic potential: A commentary. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*. 2017;90:358-63.
5. Rochester JR. Bisphenol A and human health: A review of the literature. *Reproductive Toxicology*. 2013;42:132-55.
6. Mileva G, Baker LS, Konkle TA, Bielajew C. Bisphenol-A: Epigenetic Reprogramming and Effects on Reproduction and Behavior. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2014;11(7).
7. Berge TLL, Lygre G, A. G. Jönsson B, Lindh C, Björkman L. Bisphenol A concentration in human saliva related to dental polymer-based fillings2017.
8. Eliades T. Bisphenol A and orthodontics: An update of evidence-based measures to minimize exposure for the orthodontic team and patients. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*. 2017;152(4):435-41.
9. Fleisch AF, Sheffield PE, Chinn C, Edelstein BL, Landrigan PJ. Bisphenol A and Related Compounds in Dental Materials. *Pediatrics*. 2010;126(4):760.
10. Gassman NR. Induction of oxidative stress by bisphenol A and its pleiotropic effects. *Environmental and molecular mutagenesis*. 2017;58(2):60-71.
11. Murata M, Kang J-H. Bisphenol A (BPA) and cell signaling pathways. *Biotechnology Advances*. 2018;36(1):311-27.
12. Lee J-H, Yi S-K, Kim S-Y, Kim J-S, Son S-A, Jeong S-H, et al. Salivary bisphenol A levels and their association with composite resin restoration. *Chemosphere*. 2017;172:46-51.
13. Basak S, Srinivas V, Duttaroy AK. Bisphenol-A impairs cellular function and alters DNA methylation of stress pathway genes in first trimester trophoblast cells. *Reproductive Toxicology*. 2018;82:72-9.
14. Santonicola S, Ferrante MC, Murru N, Gallo P, Mercogliano R. Hot topic: Bisphenol A in cow milk and dietary exposure at the farm level. *Journal of Dairy Science*. 2019;102(2):1007-13.
15. Tomza-Marciniak A, Stępkowska P, Kuba J, Pilarczyk B. Effect of bisphenol A on reproductive processes: A review of in vitro, in vivo and epidemiological studies. *Journal of Applied Toxicology*. 2018;38(1):51-80.
16. Siracusa JS, Yin L, Measel E, Liang S, Yu X. Effects of bisphenol A and its analogs on reproductive health: A mini review. *Reproductive Toxicology*. 2018;79:96-123.
17. Sharma RP, Schuhmacher M, Kumar V. The development of a pregnancy PBPK Model for Bisphenol A and its evaluation with the available biomonitoring data. *Science of The Total Environment*. 2018;624:55-68.

18. Jia B, Shi T, Li Z, Shan S, Ji P, Li Z. Toxicological effects of bisphenol A exposure-induced cancer cells migration via activating directly integrin  $\beta$ 1. *Chemosphere*. 2019;220:783-92.
19. Hormann AM, vom Saal FS, Nagel SC, Stahlhut RW, Moyer CL, Ellersieck MR, et al. Holding Thermal Receipt Paper and Eating Food after Using Hand Sanitizer Results in High Serum Bioactive and Urine Total Levels of Bisphenol A (BPA). *PLOS ONE*. 2014;9(10):e110509.
20. Caporossi L, Papaleo B. Bisphenol A and Metabolic Diseases: Challenges for Occupational Medicine. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2017;14(9).
21. Raghavan AS, Pottipalli Sathyanarayana H, Kailasam V, Padmanabhan S. Comparative evaluation of salivary bisphenol A levels in patients wearing vacuum-formed and Hawley retainers: An in-vivo study. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*. 2017;151(3):471-6.
22. Halimi A, Benyahia H, Bahije L, Adli H, Azeroual M-F, Zaoui F. A systematic study of the release of bisphenol A by orthodontic materials and its biological effects. *International Orthodontics*. 2016;14(4):399-417.
23. Maserejian NN, Trachtenberg FL, Wheaton OB, Calafat AM, Ranganathan G, Kim H-Y, et al. Changes in urinary bisphenol A concentrations associated with placement of dental composite restorations in children and adolescents. *The Journal of the American Dental Association*. 2016;147(8):620-30.
24. Chung S-Y, Kwon H, Choi Y-H, Karmaus W, Merchant AT, Song K-B, et al. Dental composite fillings and bisphenol A among children: a survey in South Korea. *International Dental Journal*. 2012;62(2):65-9.
25. Han D-H, Kim M-J, Jun E-J, Kim J-B. Salivary Bisphenol-A Levels due to Dental Sealant/Resin: A Case-Control Study in Korean Children. *J Korean Med Sci*. 2012;27(9):1098-104.
26. Kang Y-G, Kim J-Y, Kim J, Won P-J, Nam J-H. Release of bisphenol A from resin composite used to bond orthodontic lingual retainers. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*. 2011;140(6):779-89.
27. Eliades T, Voutsas D, Sifakakis I, Makou M, Katsaros C. Release of bisphenol-A from a light-cured adhesive bonded to lingual fixed retainers. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*. 2011;139(2):192-5.
28. Manoj MK, Ramakrishnan R, Babjee S, Nasim R. High-performance liquid chromatography analysis of salivary bisphenol A levels from light-cured and chemically cured orthodontic adhesives. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*. 2018;154(6):803-8.
29. Moreira MR, Matos LG, de Souza ID, Brigante TAV, Queiroz MEC, Romano FL, et al. Bisphenol A release from orthodontic adhesives measured in vitro and in vivo with gas chromatography. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*. 2017;151(3):477-83.
30. Shafei A, Ramzy MM, Hegazy AI, Husseny AK, El-hadary UG, Taha MM, et al. The molecular mechanisms of action of the endocrine disrupting chemical bisphenol A in the development of cancer. *Gene*. 2018;647:235-43.
31. Rahmani S, Pour Khalili N, Khan F, Hassani S, Ghafour-Boroujerdi E, Abdollahi M. Bisphenol A: What lies beneath its induced diabetes and the epigenetic modulation? *Life Sciences*. 2018;214:136-44.
32. Cariati F, D'Uonno N, Borrillo F, Iervolino S, Galdiero G, Tomaiuolo R. "Bisphenol a: an emerging threat to male fertility". *Reproductive Biology and Endocrinology*. 2019;17(1):6.

33. Ziv-Gal A, Flaws JA. Evidence for bisphenol A-induced female infertility: a review (2007-2016). *Fertility and Sterility*. 2016;106(4):827-56.
34. Kannan A, Flaws JA, Davila J, Bagchi IC, Li Q, Bagchi MK. Chronic Exposure to Bisphenol A Affects Uterine Function During Early Pregnancy in Mice. *Endocrinology*. 2016;157(5):1764-74.
35. Hu Y, Wen S, Yuan D, Peng L, Zeng R, Yang Z, et al. The association between the environmental endocrine disruptor bisphenol A and polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Gynecological Endocrinology*. 2018;34(5):370-7.
36. Pergialiotis V, Kotrogianni P, Christopoulos-Timogiannakis E, Koutaki D, Daskalakis G, Papantoniou N. Bisphenol A and adverse pregnancy outcomes: a systematic review of the literature. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. 2018;31(24):3320-7.
37. Leonardi A, Cofini M, Rigante D, Lucchetti L, Cipolla C, Penta L, et al. The Effect of Bisphenol A on Puberty: A Critical Review of the Medical Literature. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2017;14(9).
38. Xie M-Y, Ni H, Zhao D-S, Wen L-Y, Li K-S, Yang H-H, et al. Exposure to bisphenol A and the development of asthma: A systematic review of cohort studies. *Reproductive Toxicology*. 2016;65:224-9.
39. Berger K, Eskenazi B, Balmes J, Kogut K, Holland N, Calafat AM, et al. Prenatal high molecular weight phthalates and bisphenol A, and childhood respiratory and allergic outcomes. *Pediatric Allergy and Immunology*. 2019;30(1):36-46.
40. Tsuji M, Koriyama C, Ishihara Y, Vogel CFA, Kawamoto T. Association between bisphenol A diglycidyl ether-specific IgG in serum and food sensitization in young children. *European Journal of Medical Research*. 2018;23(1):61.
41. Ejaredar M, Lee Y, Roberts DJ, Sauve R, Dewey D. Bisphenol A exposure and children's behavior: A systematic review. *Journal Of Exposure Science And Environmental Epidemiology*. 2016;27:175.
42. Mustieles V, Pérez-Lobato R, Olea N, Fernández MF. Bisphenol A: Human exposure and neurobehavior. *NeuroToxicology*. 2015;49:174-84.
43. Tewar S, Auinger P, Braun JM, Lanphear B, Yolton K, Epstein JN, et al. Association of Bisphenol A exposure and Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder in a national sample of U.S. children. *Environmental Research*. 2016;150:112-8.
44. Stojanoska MM, Milosevic N, Milic N, Abenavoli L. The influence of phthalates and bisphenol A on the obesity development and glucose metabolism disorders. *Endocrine*. 2017;55(3):666-81.
45. Legeay S, Faure S. Is bisphenol A an environmental obesogen? *Fundamental & Clinical Pharmacology*. 2017;31(6):594-609.
46. Rancière F, Lyons JG, Loh VHY, Botton J, Galloway T, Wang T, et al. Bisphenol A and the risk of cardiometabolic disorders: a systematic review with meta-analysis of the epidemiological evidence. *Environmental Health*. 2015;14(1):46.
47. Oppeneer SJ, Robien K. Bisphenol A exposure and associations with obesity among adults: a critical review. *Public Health Nutrition*. 2014;18(10):1847-63.
48. Hwang S, Lim J-e, Choi Y, Jee SH. Bisphenol A exposure and type 2 diabetes mellitus risk: a meta-analysis. *BMC Endocrine Disorders*. 2018;18(1):81.

49. Provisiero PD, Pivonello C, Muscogiuri G, Negri M, De Angelis C, Simeoli C, et al. Influence of Bisphenol A on Type 2 Diabetes Mellitus. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2016;13(10).
50. Cuomo D, Porreca I, Cobellis G, Tarallo R, Nassa G, Falco G, et al. Carcinogenic risk and Bisphenol A exposure: A focus on molecular aspects in endoderm derived glands. *Molecular and Cellular Endocrinology*. 2017;457:20-34.
51. Seachrist DD, Bonk KW, Ho S-M, Prins GS, Soto AM, Keri RA. A review of the carcinogenic potential of bisphenol A. *Reproductive Toxicology*. 2016;59:167-82.
52. Huang B, Luo N, Wu X, Xu Z, Wang X, Pan X. The modulatory role of low concentrations of bisphenol A on tamoxifen-induced proliferation and apoptosis in breast cancer cells. *Environmental Science and Pollution Research*. 2019;26(3):2353-62.
53. Miki Y, Hata S, Nagasaki S, Suzuki T, Ito K, Kumamoto H, et al. Steroid and xenobiotic receptor-mediated effects of bisphenol A on human osteoblasts. *Life Sciences*. 2016;155:29-35.
54. Vitku J, Kolatorova L, Franekova L, Blahos J, Simkova M, Duskova M, et al. Endocrine disruptors of the bisphenol and paraben families and bone metabolism. *Physiological research*. 2018;67(Supplementum 3):S455-s64.
55. Jedeon K, Houari S, Loiodice S, Thuy TT, Le Normand M, Berdal A, et al. Chronic Exposure to Bisphenol A Exacerbates Dental Fluorosis in Growing Rats. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2016;31(11):1955-66.
56. Gao F, Huang Y, Zhang L, Liu W. Involvement of estrogen receptor and GPER in bisphenol A induced proliferation of vascular smooth muscle cells. *Toxicology in Vitro*. 2019;56:156-62.
57. Landolfi A, Troisi J, Savanelli MC, Vitale C, Barone P, Amboni M. Bisphenol A glucuronidation in patients with Parkinson's disease. *NeuroToxicology*. 2017;63:90-6.
58. Kloukos D, Pandis N, Eliades T. In vivo bisphenol-A release from dental pit and fissure sealants: A systematic review. *Journal of Dentistry*. 2013;41(8):659-67.
59. Kloukos D, Pandis N, Eliades T. Bisphenol-A and residual monomer leaching from orthodontic adhesive resins and polycarbonate brackets: A systematic review. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*. 2013;143(4):S104-S12.e2.
60. Małkiewicz K, Turło J, Marciniuk-Kluska A, Grzech-Leśniak K, Gašior M, Kluska M. Release of bisphenol A and its derivatives from orthodontic adhesive systems available on the European market as a potential health risk factor. *Annals of Agricultural and Environmental Medicine*. 2015;22(1):172-7.
61. Purushothaman D, Kailasam V, Chitharanjan AB. Bisphenol A release from orthodontic adhesives and its correlation with the degree of conversion. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*. 2015;147(1):29-36.
62. Lyapina MG, Krasteva A, Dencheva M, Tzekova M, Nikolov G, Yaneva-Deliverska M, et al. Pilot study of contact sensitization to rubber allergens and bisphenol A amongst dental students. *International Journal of Occupational Medicine and Environmental Health*. 2017;30(3):397-405.
63. Skledar DG, Carino A, Trontelj J, Troberg J, Distrutti E, Marchianò S, et al. Endocrine activities and adipogenic effects of bisphenol AF and its main metabolite. *Chemosphere*. 2019;215:870-80.
64. Usman A, Ahmad M. Computational study suggesting reconsideration of BPA analogues based on their endocrine disrupting potential estimated by binding affinities to nuclear receptors. *Ecotoxicology and Environmental Safety*. 2019;171:154-61.

65. Huang W, Zhao C, Zhong H, Zhang S, Xia Y, Cai Z. Bisphenol S induced epigenetic and transcriptional changes in human breast cancer cell line MCF-7. *Environmental Pollution*. 2019;246:697-703.
66. Marotta V, Russo G, Gambardella C, Grasso M, La Sala D, Chiofalo MG, et al. Human exposure to bisphenol AF and diethylhexylphthalate increases susceptibility to develop differentiated thyroid cancer in patients with thyroid nodules. *Chemosphere*. 2019;218:885-94.
67. Grandin FC, Lacroix MZ, Gayrard V, Viguié C, Mila H, de Place A, et al. Is bisphenol S a safer alternative to bisphenol A in terms of potential fetal exposure ? Placental transfer across the perfused human placenta. *Chemosphere*. 2019;221:471-8.
68. Wang W, Zhang X, Qin J, Wei P, Jia Y, Wang J, et al. Long-term bisphenol S exposure induces fat accumulation in liver of adult male zebrafish (*Danio rerio*) and slows yolk lipid consumption in F1 offspring. *Chemosphere*. 2019;221:500-10.
69. Lee S, Kim C, Shin H, Kho Y, Choi K. Comparison of thyroid hormone disruption potentials by bisphenols A, S, F, and Z in embryo-larval zebrafish. *Chemosphere*. 2019;221:115-23.
70. Gramec Skledar D, Peterlin Mašič L. Bisphenol A and its analogs: Do their metabolites have endocrine activity? *Environmental Toxicology and Pharmacology*. 2016;47:182-99.
71. Rochester JR, Bolden AL. Bisphenol S and F: A Systematic Review and Comparison of the Hormonal Activity of Bisphenol A Substitutes. *Environmental health perspectives*. 2015;123(7):643-50.
72. Eladak S, Grisin T, Moison D, Guerquin M-J, N'Tumba-Byn T, Pozzi-Gaudin S, et al. A new chapter in the bisphenol A story: bisphenol S and bisphenol F are not safe alternatives to this compound. *Fertility and Sterility*. 2015;103(1):11-21.
73. Dueñas-Mas MJ, Ballesteros-Gómez A, Rubio S. Supramolecular solvent-based microextraction of emerging bisphenol A replacements (colour developers) in indoor dust from public environments. *Chemosphere*. 2019;222:22-8.
74. Ali M, Jaghbir M, Salam M, Al-Kadamany G, Damsees R, Al-Rawashdeh N. Testing baby bottles for the presence of residual and migrated bisphenol A. *Environmental Monitoring and Assessment*. 2018;191(1):7.
75. Bittner GD, Denison MS, Yang CZ, Stoner MA, He G. Chemicals having estrogenic activity can be released from some bisphenol a-free, hard and clear, thermoplastic resins. *Environmental Health*. 2014;13(1):103.
76. Iliadi A, Eliades T, Silikas N, Eliades G. Development and testing of novel bisphenol A-free adhesives for lingual fixed retainer bonding. *European Journal of Orthodontics*. 2015;39(1):1-8.
77. Liang X, Liu F, He J. Synthesis of none Bisphenol A structure dimethacrylate monomer and characterization for dental composite applications. *Dental Materials*. 2014;30(8):917-25.
78. Yu B, Liu F, He J. Preparation of low shrinkage methacrylate-based resin system without Bisphenol A structure by using a synthesized dendritic macromer (G-IEMA). *Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials*. 2014;35:1-8.

## **10. Anexos**

- I. Declaração de Autoria do Trabalho Apresentado
- II. Parecer do Orientador

# **ANEXO I**

**U. PORTO**

 FACULDADE DE  
MEDICINA DENTÁRIA  
UNIVERSIDADE DO PORTO

## DECLARAÇÃO

### Monografia de Investigação/Relatório de Atividade Clínica

Declaro que o presente trabalho, no âmbito da Monografia de Investigação/Relatório de Atividade Clínica, integrado no Mestrado Integrado em Medicina Dentária, da Faculdade de Medicina Dentária da Universidade do Porto, é da minha autoria e todas as fontes foram devidamente referenciadas.

Porto, 20 de maio de 2019



---

(A autora)

# **ANEXO II**

**U. PORTO**



FACULDADE DE  
MEDICINA DENTÁRIA  
UNIVERSIDADE DO PORTO

## **Parecer do Orientador**

Informo que o Trabalho de Monografia desenvolvido pela estudante Sara da Costa Tavares, com o título: “A utilização de Bisfenol A em Medicina Dentária e o seu potencial risco para a saúde humana”, está de acordo com as regras estipuladas na FMDUP, foi por mim conferido e encontra-se em condições de ser apresentado em provas públicas.

Porto, 20 de maio de 2019

O Orientador

---

(Professor João Miguel Silva e Costa Rodrigues)