



Avaliação do potencial carcinogênico do adesivo dentário em um modelo experimental de *Drosophila melanogaster*

Maria Luiza Alves Amorim¹, Gabriel Henrique Matias², Leryk Henrique dos Santos¹, Leonardo Bíscao Pereira³, Helvécio Marangon Júnior³

ARTIGO ORIGINAL

RESUMO

A Odontologia Adesiva surgiu com o intuito de minimizar infiltrações, deslocamentos e desgastes dentários desnecessários. Atualmente muito se sabe sobre propriedades físicas e químicas dos sistemas adesivos, porém ainda são necessários mais estudos a respeito de suas propriedades e efeitos biológicos. Os adesivos dentários possuem dois componentes que merecem atenção, o BIS-GMA e o bisfenol A (PMA), devido ao potencial danoso que possuem já relatado na literatura. Dessa forma, o presente estudo objetivou avaliar o potencial carcinogênico do adesivo dentário, utilizando como modelo experimental *Drosophila Melanogaster* a partir do ETT (*Epithelial Tumor Test*). As *Drosophila melanogaster* foram expostas à seis diferentes concentrações do adesivo Adper^{MR} Single Bond 2 (3M do Brasil – Sumaré – São Paulo), sendo elas: 1:20, 1:40, 1:80, 1:160, 1:320 e 1:640, utilizando como solvente água de osmose reversa, além do controle positivo com Cloridrato de Doxorrubicina (DXR) e do controle negativo com água de osmose reversa. Foi realizada comparação dos resultados obtidos com os grupos controles e foi possível observar que existe uma diminuição da atividade carcinogênica a medida que há um aumento das diluições do adesivo. No entanto, mais pesquisas são necessárias para afirmar sua carcinogenicidade.

Palavras-chave: Odontologia, Adesivos Dentinários, Carcinogênese, *Drosophila melanogaster*.

Evaluation of the carcinogenic potential of dental adhesive in an experimental model of *Drosophila melanogaster*

ABSTRACT

Adhesive Dentistry was created with the aim of minimizing infiltrations, displacements and unnecessary tooth wear. Currently, much is known about the physical and chemical properties of adhesive systems, but more studies are still needed regarding their properties and biological effects. Dental adhesives have two components that deserve attention, BIS-GMA and bisphenol A (PMA), due to their harmful potential already reported in the literature. Thus, the present study aimed to evaluate the carcinogenic potential of dental adhesive using *Drosophila Melanogaster* as an experimental model from the ETT (*Epithelial Tumor Test*). *Drosophila melanogaster* were exposed to six different concentrations of AdperMR Single Bond 2 adhesive (3M do Brasil – Sumaré – São Paulo), namely: 1:20, 1:40, 1:80, 1:160, 1:320 and 1:640 using reverse osmosis water as solvent, in addition to the positive control with Doxorubicin Hydrochloride (DXR) and the negative control with reverse osmosis water. A comparison of the results obtained with the control groups was performed and it was possible to observe that there is a decrease in carcinogenic activity as there is an increase in the dilutions of the patch. However, more research is needed to affirm its carcinogenicity.

Keywords: Dentistry, Dentin-Bonding Agents, Carcinogenesis, *Drosophila melanogaster*.

Instituição afiliada – 1- Acadêmico do Curso de Odontologia do Centro Universitário de Patos de Minas (UNIPAM). 2- Pesquisador do Centro Universitário de Patos de Minas (UNIPAM). 3- Professor Adjunto do Curso de Odontologia do Centro Universitário de Patos de Minas (UNIPAM).

Dados da publicação: Artigo recebido em 24 de Outubro e publicado em 04 de Dezembro de 2023.

DOI: <https://doi.org/10.36557/2674-8169.2023v5n5p4573-4586>

Autor correspondente: Maria Luiza Alves Amorim mariaamorim@unipam.edu.br

This work is licensed under a [Creative Commons Attribution 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).





INTRODUÇÃO

A Odontologia é uma área do conhecimento que com o passar dos anos vem buscando o desenvolvimento e aprimoramento dos materiais utilizados em seus pacientes. Procedimentos restauradores são cada vez menos invasivos, permitindo atingir altos níveis de qualidade com maior conservação dos tecidos dentários envolvidos, graças à evolução dos sistemas adesivos (AGUIAR, *et al.*, 2013). Dessa forma, os sistemas adesivos que são amplamente utilizados na clínica odontológica atual precisam entrar em pauta, uma vez que possuem características diversas que necessitam de minuciosa e constante avaliação para que se chegue o mais próximo do que seria um material restaurador ideal. A observação dos trabalhos que avaliam propriedades dos adesivos dentinários mostram que para que, estes tenham um bom desempenho clínico, devem apresentar: adesão ao substrato; molhamento; alto grau de polimerização; resistência física, química e mecânica e baixa citotoxicidade (CHAIN, 2013; SILVA; LUND, 2016). No entanto, apesar da grande quantidade de estudos que atestam a qualidade da adesão promovida por estes materiais, pouco se sabe a respeito de sua ação como um potencial agente carcinogênico. Na composição do adesivo encontramos substâncias como BIS-GMA e Bisfenol-A que são sabidamente agentes carcinogênicos e que interferem diretamente nas células com receptores de estrogênio (SÖDERHOLM; MARIOTTI, 1999).

O adesivo ao ser aplicado na superfície do dente em procedimentos restauradores ou ortodônticos pode não ser completamente polimerizado e sofrer o processo de lixiviação, o que vai permitir que o BIS-GMA seja absorvido e possa ser detectado em fluídos como urina e plasma dos pacientes causando efeitos tóxicos e carcinogênicos (GIOKA, *et al.*, 2005; OLEA, *et al.*, 1996; AHRARI, *et al.*, 2010).

O câncer é uma das doenças responsáveis pelo maior número de mortes no mundo, sendo um processo patológico complexo e que não possui apenas uma causa para seu surgimento. Dessa forma, muito se estuda sobre fatores desencadeantes intrínsecos e extrínsecos de tal neoplasia maligna, uma vez que muitos deles podem ser contornados de alguma forma (WARD, 2002).

De acordo com o INCA - Instituto Nacional de Câncer (2022) o câncer surge a



partir de uma mutação genética, ou seja, uma alteração no DNA da célula é o ponto de partida para o desenvolvimento da lesão. A partir dessa alteração, a célula passa a receber informações erradas para suas atividades.

Segundo Ward (2002), a célula possui mecanismos próprios de funcionamento para que essa complete seu ciclo dentro da normalidade. Porém, quando os chamados *checkpoints* (pontos de controle que permitem que a célula complete o seu ciclo sem alterações) são rompidos, a fase de iniciação para o desenvolvimento de uma neoplasia pode ter princípio. A contribuição de diversos fatores, como herança de genes mutados e a exposição a agentes endógenos ou exógenos contribuem para o surgimento da célula oncológica (MIGLIORE; COPPEDÈ, 2002).

Sabendo-se da necessidade de avaliar substâncias exógenas como sendo potenciais desencadeadores de alterações no ciclo celular o teste ETT (*Epithelial Tumor Test*) realizado nas popularmente conhecidas como “moscas da fruta” (*Drosophila Melanogaster*), consiste em uma metodologia de detecção de tumores epiteliais, o qual avalia a carcinogenicidade de fármacos e produtos ambientais. As *Drosophila melanogaster* são bastante utilizadas para avaliação toxicológica devido a sua genética bem documentada e a sua biologia de desenvolvimento, sendo utilizada a mais de 50 anos para esse fim. Além disso, são organismos que possuem várias vantagens para serem usados para estudo, como o fato de serem organismos eucarióticos com tempo de geração curto, baixo custo de cultura e que permitem instalações simples para um cultivo grande (NEPOMUCENO, 2015).

Os sistemas sendo um material corriqueiramente utilizado na prática profissional do cirurgião dentista em procedimentos reabilitadores, requerem investigação dos potenciais riscos à carcinogênese.

Seguindo os princípios bioéticos da não maleficência e beneficência, os quais são de extrema importância para a atuação do cirurgião-dentista (BANDEIRA, *et al.*, 2014) e, entendendo a importância de um tratamento no qual as propriedades do material utilizado sejam conhecidas em sua amplitude, é fundamental a investigação a respeito do potencial oncogênico dos sistemas adesivos uma vez que componentes isolados de sua formulação apresentam este potencial (GOODSON, *et al.*, 2011; DROZDZ, *et al.*, 2011). Portanto, esta pesquisa objetivou avaliar o efeito carcinogênico de um adesivo



dentário Adper^{MR} Single Bond 2 (3M do Brasil – Sumaré- São Paulo), utilizando o Teste de Detecção de Tumores Epiteliais (ETT) em *Drosophila Melanogaster*.

METODOLOGIA

Este trabalho é uma pesquisa laboratorial de caráter experimental, com abordagem quantitativa. A pesquisa foi conduzida no Laboratório de Citogenética e Mutagênese do Centro Universitário de Patos de Minas – UNIPAM, onde o produto testado foi submetido ao Teste para Detecção de Tumores Epiteliais (ETT) utilizando *Drosophila melanogaster* como modelo biológico.

O produto testado foi o adesivo dentário Adper^{MR} Single Bond 2 (3M do Brasil – Sumaré- São Paulo), sendo este um sistema adesivo em frasco único de 5ª geração com solvente de água e álcool contendo 10% em peso de carga nanoparticulada. No trabalho foi definida a dose tóxica (T50) onde 50% ou mais dos animais expostos à substância não tiveram o seu ciclo de desenvolvimento completo e a partir desta dose foram realizadas diluições de 1:20, 1:40, 1:80, 1:160, 1:320 e 1:640, utilizando como solvente água de osmose reversa.

Como controle positivo para indução da formação de tumores foi utilizado o Cloridrato de Doxorrubicina (DXR), denominado comercialmente como Adriblastina[®] (CAS 25316-40-9), substância esta que apresenta atividade carcinogênica comprovada em *D. melanogaster* (AMARAL, *et al.*, 2022). O medicamento foi preparado para a obtenção de uma concentração final de 0,4mM, concentração esta já estabelecida e descrita na literatura por diversos autores como sendo ideal para indução da carcinogênese em *D. melanogaster*. Como controle negativo foi utilizada água de osmose reversa.

2.1 TESTE PARA DETECÇÃO DE TUMORES EPITELIAIS EM *Drosophila melanogaster*

O teste genético que foi utilizado foi o *Epithelial Tumor Test* (ETT), que avalia alterações cromossômicas induzidas em *D. melanogaster*, por meio do gene *wts*. Este



teste consiste na utilização de duas linhagens de *D. melanogaster*, sendo elas: *wts* e *mwh*, que são portadoras dos genes *warts* e *multiple wing hairs*, respectivamente. A linhagem *wts* foi fornecida pelo Bloomington Drosophila Stock Center, da Universidade de Indiana nos Estados Unidos (USA), registrado sob o número: Bloomington/7052 e a linhagem *mwh/mwh* foi fornecida pelo Dr. Ulrich Graf (Physiology and Animal Husbandry, Institute of Animal Science, ETH Zurich, Schwerzenbach, Switzerland).

Estas linhagens de moscas foram cultivadas no Laboratório de Citogenética e Mutagênese do Centro Universitário de Patos de Minas – UNIPAM, onde foram mantidas em frascos de ¼ litro composto por 820 ml de água, 25 g de fermento (*Saccharomyces cerevisiae*), 11 g de ágar, 156 g de banana e um grama de nipagin. Mantiveram-se conservadas dentro de uma incubadora em uma temperatura de 25°C e umidade de 60%, com foto período regulado (12 horas de claro e 12 horas de escuro).

2.2 CRUZAMENTO DAS LINHAGENS

Para o experimento, inicialmente foi feita a separação das *Drosophilas* fêmeas e machos. Em três dias consecutivos de coletas (em intervalos de duas horas), foram separadas as fêmeas *wts* e machos *mwh*. Esse processo foi realizado com o auxílio do éter, que permite que as moscas adormeçam, sendo possível a separação com base no dimorfismo sexual. Após a separação, as fêmeas e machos coletados foram colocados em meio próprio para acasalamento.

Depois do acasalamento, essas moscas foram transferidas para um meio de postura (com base de fermento fresco), para a formação de ovos e, posteriormente, eclosão das larvas. A postura acontece em um período de aproximadamente 8 horas.

2.3 TRATAMENTO

Após 72 horas, as larvas descendentes do cruzamento anteriormente descrito foram coletadas e transferidas para frascos de 25 ml contendo 1,5 g de fécula de batata (meio alternativo para *Drosophila*) e 5 ml das soluções provenientes das diluições do adesivo ou os controles (positivo e negativo).



Foram montados os seguintes esquemas de tratamento:

1. Fécula de batata 1,5 g + água ultrapura + larvas = controle negativo
2. Fécula de batata 1,5 g + DXR 0,4 mM+ larvas = controle positivo
3. Fécula de batata 1,5 g + Adesivo diluído (1:20) + larvas
4. Fécula de batata 1,5 g + Adesivo diluído (1:40) + larvas
5. Fécula de batata 1,5 g + Adesivo diluído (1:80) + larvas
6. Fécula de batata 1,5 g + Adesivo diluído (1:160) + larvas
7. Fécula de batata 1,5 g + Adesivo diluído (1:320) + larvas
8. Fécula de batata 1,5 g + Adesivo diluído (1:640) + larvas

2.4 ANÁLISE DAS MOSCAS

Após metamorfose das larvas, as moscas foram coletadas e armazenadas em frascos contendo etanol 70%. Posteriormente, as moscas foram colocadas em placas escavadas contendo glicerina para a sua avaliação. Para isso, as mesmas foram separadas quanto aos fenótipos, de acordo com a seguinte regra: apenas moscas portadoras de pelos finos e longos apresentam o gene *wts*. Moscas com o fenótipo de pelos curtos e grossos eram descartadas. A análise foi feita utilizando lupa estereoscópica e pinças entomológicas.

O registro foi feito em planilha onde foram indicados o número de tumores encontrados em cada parte do corpo da mosca (regiões do olho, cabeça, asas, corpo, pernas, halteres) e, por fim, o total de tumores em cada uma delas.

RESULTADOS

Para a análise estatística dos dados obtidos durante o experimento utilizou-se o Software JAMOVI. Os valores obtidos da contagem de tumores para cada um dos grupos experimentais foram tabulados e analisados estatisticamente com o modelo linear generalizado e a contagem de frequência de POISON. Para a realização do modelo estatístico foram feitos agrupamentos em que cada um dos tratamentos testados foi

comparado ao grupo controle negativo (Tabela 1). Nesta análise foi avaliada a presença ou ausência de diferença estatística entre os tratamentos propostos ($p < 0,05$). Para os agrupamentos que apresentaram diferença estatística, o modelo nos permite utilizar o exponencial B, que nos fornece a probabilidade de ocorrência de tumores em comparação ao grupo controle negativo. Desta forma ao avaliar o agrupamento 1 da Tabela-1 pode-se dizer que o grupo controle positivo apresenta 8,5 mais chances de induzir tumores quando comparado ao grupo controle negativo. Da mesma forma no agrupamento 2 a diluição do adesivo 1:20 aumenta a incidência de tumores em 6 vezes em relação ao grupo controle negativo. No agrupamento 3 a diluição 1:40 foi capaz de aumentar a frequência de tumores em 4,167 vezes. No agrupamento 4 com a diluição de 1:80 houve um aumento na frequência de tumores de 3,333. No agrupamento 5 utilizando a diluição 1:160 observou-se o aumento na frequência de tumores na ordem de 3,667 vezes. No agrupamento 6 a diluição de 1:320 do adesivo aumentou em 3 vezes a probabilidade de surgimento de tumores. No agrupamento 7 pode-se observar que não houve diferença estatística entre o grupo controle negativo e o grupo teste com a diluição de 1:640, com valor de p maior que 0,05 ($p = 0,232$) desta forma o exponencial B não pode ser utilizado.

Tabela 1: Probabilidade de ocorrência de tumores dos grupos experimentais em relação ao grupo controle negativo

Names	Effect	Estimate	SE	exp(B)	95% Exp(B) Confidence Interval		z	p
					Lower	Upper		
Agrupamento1	2 - 1	2.140	0.4316	8.500	3.954	22.132	4.96	< .001
Agrupamento2	3 - 1	1.792	0.4410	6.000	2.724	15.837	4.06	< .001
Agrupamento3	4 - 1	1.427	0.4546	4.167	1.826	11.218	3.14	0.002
Agrupamento4	5 - 1	1.204	0.4655	3.333	1.420	9.116	2.59	0.010
Agrupamento5	6 - 1	1.299	0.4606	3.667	1.582	9.957	2.82	0.005
Agrupamento6	7 - 1	1.099	0.4714	3.000	1.258	8.275	2.33	0.020
Agrupamento7	8 - 1	0.606	0.5075	1.833	0.698	5.322	1.19	0.232

Fonte: dados da pesquisa (2023).



DISCUSSÃO

Os sistemas adesivos são amplamente utilizados na clínica odontológica para unir diferentes materiais as superfícies dentárias. Podendo ser usados em processos restauradores diretos e indiretos, onde, de maneira ideal, o adesivo deveria entrar em contato apenas com os materiais restauradores e com as superfícies dos tecidos dentários, esmalte e dentina (SILVA; LUND, 2016). No entrando, parte deste material pode ficar exposto na superfície do dente ou até mesmo escorrer em direção ao tecido gengival entrando em contato com o tecido epitelial que reveste a cavidade bucal podendo ser absorvido ou deglutido juntamente com o bolo alimentar. Sendo assim, mesmo que indicado como um material de uso local este pode apresentar efeitos sistêmicos nos indivíduos. Já existem muitos relatos a respeito das propriedades físicas e químicas dos agentes adesivos dentários, porém a respeito dos efeitos biológicos desses ainda são necessários mais estudos para um melhor entendimento (SILVA; LUND, 2016).

A metodologia elaborada para conduzir este estudo utiliza o ETT (*Epithelial Tumor Test*) tendo como modelo experimental as moscas da fruta *D. melanogaster*. A escolha do modelo biológico foi baseada conforme a importante semelhança no ciclo celular dos mamíferos e das células do disco imaginal de *Drosophila*. Os fatores que induzem tumor nesses seres podem também ser fatores de risco para influenciar a oncogênese de células em humanos (EKEN, *et al.*, 2002). Para a execução deste trabalho foi utilizada o Cloridrato de Doxorrubicina, uma droga com potencial carcinogênico confirmado, para a criação do grupo controle positivo e de acordo com os resultados obtidos foi possível validar a metodologia empregada, pois o grupo controle positivo foi estatisticamente diferente ($p < 0,05$) quando comparado ao grupo controle. Resultado este em concordância com outros trabalhos já publicados na literatura (NEPOMUCENO, 2015).

Segundo Pinchao (2017), os adesivos dentários possuem em sua formulação um componente importante que merecem atenção, o BIS-GMA. Ele merece análise crítica quanto à sua presença na formulação de materiais odontológicos, uma vez que já existe relatos literários de seus possíveis danos às células humanas. Durante um de seus estudos, que realizou a avaliação *in vitro* da toxicidade do BIS-GMA em leucócitos



polimorfonucleares em pacientes saudáveis e pacientes com neoplasia maligna, foi possível perceber que o BIS-GMA pode-se ser considerado um agente tóxico para as células, no caso, leucócitos polimorfonucleares.

O bisfenol A (BPA) é outro componente importante dos adesivos dentários, sendo esse orgânico e da família dos aromáticos, usado principalmente como monômero, o qual está presente também nas resinas compostas, resinas acrílicas e em selantes odontológicos. É um componente que não está presente apenas na Odontologia, sendo utilizado também em fabricações de mamadeiras, garrafas, embalagens de alimentos, dentre outros. Porém, devido aos seus efeitos nocivos já relatados na literatura, em ambiente industrial ele já vem sendo tirado de uso há cerca de 12 anos pela ANVISA. Já em âmbito odontológico, são necessários mais estudos a respeito de sua utilização dentro da composição dos materiais odontológicos (SILVA, 2018).

Em uma revisão de literatura realizada analisando estudos que mostram a relação danosa entre o bisfenol A (BPA) e a saúde humana, pode-se perceber a abrangência infesta, como por exemplo, na fertilidade, na produção hormonal, em distúrbios endometriais, em distúrbios metabólicos e também na formação de células cancerígenas (ROCHESTER, 2013).

Tendo isso em vista, o presente estudo trouxe como foco o adesivo dentinário Adper^{MR} Single Bond 2 (3M do Brasil – Sumaré - São Paulo) para avaliação do seu potencial carcinogênico usando como modelo experimental *Drosophila Melanogaster* a partir do ETT (Epithelial Tumor Test), uma vez que esse material possui o BIS-GMA e o bisfenol A (BPA) em sua composição. Além disso, esse material entra em contato direto com os tecidos dentários, ressaltando a importância da utilização de materiais odontológicos que não causem danos aos pacientes.

No presente trabalho não foi realizada a avaliação de componentes específicos do adesivo dentinário e sim o produto como um todo, divergindo da metodologia dos trabalhos já publicados na literatura. No entanto, os resultados obtidos mostram um potencial carcinogênico do adesivo de maneira semelhante ao que se observa em outros trabalhos. Sendo possível verificar um efeito inversamente proporcional em relação a diluição do adesivo e o número de tumores, ou seja, quanto maior a diluição do adesivo,



menor a quantidade de tumores gerados nas *Drosophila Melanogaster*, mostrando sua relação dose dependente.

É válido ressaltar que nos procedimentos clínicos restauradores diretos e indiretos nos quais os sistemas adesivos são utilizados, a quantidade de uso deste material é muito pequena e deve ser realizada sob isolamento absoluto minimizando os possíveis riscos a saúde do paciente.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Podemos concluir que o modelo experimental utilizado para avaliar o potencial carcinogênico do adesivo dentário utilizando *Drosophila Melanogaster* a partir do ETT (*Epithelial Tumor Test*) e um método válido e reprodutível. Além disto os resultados demonstraram que o adesivo dentinário é capaz de aumentar a incidência de tumores em *Drosophila Melanogaster* apresentando um comportamento dose dependente e potencial carcinogênico. No entanto, é fundamental que se realize novos estudos para verificar se o potencial carcinogênico encontrado é de alguma forma fator de risco para a sua utilização em humanos.

REFERÊNCIAS

- AGUIAR, Y. P. C. et al. Avaliação in vitro do selamento marginal de sistemas adesivos autocondicionantes. **Revista de Ciências Médicas e Biológicas**, Salvador, v.12, n.2, p.224-228, mai./ago. 2013.
- AHRARI, F., AFSHARI, J. T., POOSTI, M., BROOK, A. Cytotoxicity of orthodontic bonding adhesive resins on human oral fibroblasts. **European Journal Orthodontics**, [S. l.], v.32, n.6, p. 688-692, dec. 2010.
- AMARAL, M. V. F., REIS, E. A., ORSOLIN, P. C. Avaliação do efeito carcinogênico do bromazepam em *Drosophila melanogaster*. **Revista de Ciências Médicas e Biológicas**, [S. l.], v.20, n.4, p. 526-532, 2022.
- BANDEIRA, A. M. B., WERNECK, J. T., MEDEIROS, U. V. A visão bioética do código de ética odontológico brasileiro. **Revista Brasileira de Odontologia**, Rio de Janeiro, v.71, n.1, p.53-57, jan./jun. 2014.



- CHAIN, M. C. **Materiais Dentários**. São Paulo: Grupo A, 2013.
- DROZDZ, K., WYSOKINSKI, D., KRUPA, R., WOZNIAK, K. Bisphenol A-glycidyl methacrylate induces a broad spectrum of DNA damage in human lymphocytes. **Archives of Toxicology**, [S. l.], v.85, n.11, p. 1453-1461, sep. 2010.
- DUARTE, P. B., PAES T. T. B. Os sistemas adesivos e a nova odontologia. **Revista Interface – Integrando Fonoaudiologia e Odontologia**, [S. l.], v.1, n.1, p. 68-84, 2020.
- EEKEN, J.C., KLINK, I., VAN VEEN, B.L., PASTINK, A., FERRO, W. Induction of epithelial tumors in *Drosophila melanogaster* heterozygous for the tumor suppressor gene *wts*. **Environmental and Molecular Mutagenesis**, [S. l.], v.40, n.4, p. 277-288, dec. 2002.
- GIOKA, C., BOURAUUEL, 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. **American Journal of Orthodontics & Dentofacial Orthopedics**, [S. l.], v.127, n.4, p. 413-419. 2005.
- GOODSON, W., LUCIANI, M., SAYEED, S., JAFFEE, I., MOORE, D., DAIRKEE, S. Activation of the mTOR pathway by low levels of xenoestrogens in breast epithelial cells from high-risk women's. **Carcinogenesis**, [S. l.], v.32, n.11, p. 1724-1733. 2011.
- MIGLIORE, L; COPPEDÈ, F. Genetic and environmental factors in cancer and neurodegenerative diseases. **Elsevier**, v. 512, p. 135-153, jun. 2002.
- NEPOMUCENO, J. C. Using the *Drosophila melanogaster* to Assessment Carcinogenic Agents through the Test for Detection of Epithelial Tumor Clones (Warts). **Advanced Techniques in A Biology & Medicine**, v. 3, p. 1-8. 2015.
- O QUE É O CÂNCER? **Gov.br/inca**, 2022. Disponível em: < <https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/cancer/o-que-e-cancer>> Acesso em: 15 de outubro de 2023.
- OLEA, N., PULGAR, R., PÉREZ, P., OLEA-SERRANO, F., RIVAS, A., NOVILLO-FERTRELL, A., PEDRAZA, V., SOTO, A., SONNENSCHNEIN, C. Estrogenicity of resin-based composites and sealants used in dentistry. **Environ Health Perspect**, [S. l.], v.104, n.3, p. 298-305, mar. 1996.
- PINCHAO, C. C. A., et al. Toxicidad del BIS-GMA sobre leucocitos polimorfonucleares en pacientes con neoplasia maligna. **Revista Tamé**, México, v.5. n.15, p.512-517, mar./mai. 2017.
- RIBEIRO, M. M. **Panorama atual do conhecimento e uso de sistemas adesivos por cirurgiões-dentistas brasileiros**. 2021. 12 f. Dissertação (Mestrado em Odontologia) - Faculdade de Farmácia, Odontologia e Enfermagem, Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, 2021.
- ROCHESTER, J. R. Bisphenol A and human health: A review of the literature. **Reproductive Toxicology**, United States, v.42, p.132-155, jun./aug. 2013.
- SILVA, A. F.; LUND, R. G. **Dentística Restauradora: do Planejamento à Execução**. Rio de Janeiro: Grupo GEN, 2016.



SILVA, A. T. M., SILVA, R. M. F., MENDONÇA, I. C. G. BISFENOL A - toxicidade e impacto sobre a saúde dos pacientes na odontologia. **Revista da Academia Brasileira de Odontologia**, [S. l.], v.7, n.3, p.161-166, jun./set. 2018.

SÖDERHOLM, K.J., MARIOTTI, A. BIS-GMA - Based resins in dentistry: are they safe? **The Journal of the American Dental Association**, [S. l.], v.130, n.2, p.201-209, feb. 1999.

THE JAMOVİ PROJECT. *JAMOVİ*. (Version 2.3) [Computer Software]. Retrieved from <https://www.jamovi.org>.

WARD, L. S. Entendendo o Processo Molecular da Tumorigênese. **Unicamp**, São Paulo. v.46, n.4, ago. 2002.