

## OBJETIVO

Os dispositivos médico-dentários termoplásticos têm sido utilizados de forma crescente nos últimos anos após o aparecimento das tecnologias digitais. Na Ortodontia, as terapêuticas com alinhadores têm ganho maior destaque, especialmente devido às políticas agressivas de promoção desenvolvidas pela indústria. No entanto, os seus efeitos sistémicos não são conhecidos e existem poucos estudos sobre a avaliação da toxicidade sistémica destes materiais. A libertação de bisfenol A e outros monómeros residuais têm efeitos citotóxicos, genotóxicos e estrogénicos. O objetivo desta revisão sistemática é analisar sistematicamente a qualidade da evidência existente quer em estudos *in vitro*, quer em estudos clínicos.

## MÉTODOS

### Protocolo

Esta revisão foi elaborada e relatada de acordo com as diretrizes de itens de relatório preferenciais para revisões sistemáticas e meta-análises (PRISMA) e as diretrizes da Cochrane para revisões sistemáticas. A pergunta de pesquisa PICO (População, Intervenção, Comparação e Resultado) foi: “A utilização de dispositivos resinosos 3D induz efeitos citotóxicos ou alterações dos níveis de estrogénios?”

### Estratégia de pesquisa e seleção de estudos

Quatro bases de dados (Medline via PubMed, Cochrane Library, Web of Science Core Collection e SCOPUS) bem como a literatura cinzenta foram pesquisados até 26 de julho de 2021 de forma independente por dois investigadores independentes (A.P., I.F.). Foram aplicados os seguintes filtros de idioma: inglês, português e espanhol. Além disso, não foram aplicadas restrições de data de publicação. Os artigos foram selecionados com base nos títulos e resumos de acordo com os critérios de elegibilidade e, posteriormente os artigos foram selecionados para possível inclusão. As discordâncias foram resolvidas por meio de mediação com um terceiro investigador (M.M.).

Os critérios de inclusão e exclusão utilizados encontram-se sumariados na tabela 1.

Tabela 1 – Critérios de inclusão e exclusão

Critérios de inclusão	Critérios de exclusão
Desenho do estudo: <i>in vitro</i> , <i>in vivo</i> e clínicos.	Estudos não clínicos (por exemplo, editoriais, livros e relatórios técnicos)
Doentes submetidos a tratamento ortodôntico com alinhadores ou retentores como aparelho de contenção.	relatos de casos ou estudos descritivos
Estudos que estudem a libertação de BPA, de qualquer tipo de monómero, incluindo BisGMA, trietilenoglicol dimetacrilato (TEGDMA) e subprodutos.	Estudos com dados incompletos Materiais termoplásticos brutos não utilizados para uso clínico.

### Extração de dados

A extração de dados utilizou um formulário padronizado que incluiu os seguintes dados: primeiro autor e ano de publicação, desenho do estudo, tamanho da amostra, intervenção, grupo de controlo, resultados, método de análise e principais conclusões.

### Risco de viés

O risco de viés foi avaliado através das ferramentas da Cochrane.

## RESULTADOS

### Seleção de estudos

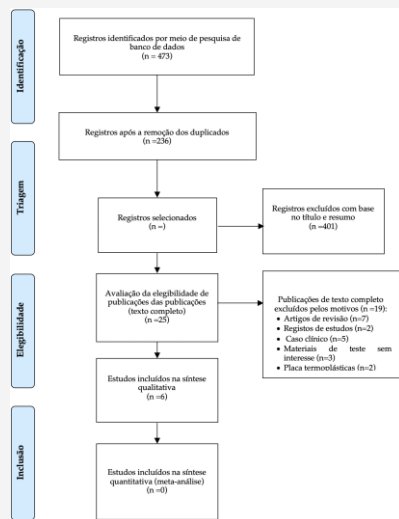


Figura 1 – Diagrama PRISMA

### Estudos incluídos

Tabela 2 – Características dos estudos incluídos

Autor	Amostra	Método de análise	Principais Resultados
Eliades et al., 2009	3 alinhadores superiores e 3 alinhadores inferiores (Invisalign, Align tech®) (n = 6)	Os alinhadores foram imersos em solução salina normal por 2 meses. As amostras foram diluídas em 3 concentrações (5%, 10% e 20% vol / vol) e testadas quanto à citotoxicidade (em fibroblastos gengivais humanos) e atividade do estrogénio (proliferação de células de cancro da mama MCF-7).	Não se registou citotoxicidade nos fibroblastos gengivais humanos e não foi verificada nenhuma estimulação da proliferação da linha celular MCF-7. O uso de aparelhos Invisalign não parece induzir efeitos estrogénicos.
Martina et al., 2019	Duran (Scheu-Dental GmbH, Iserlohn, Germany), Biolon (Dreze Dentalmid GmbH, Ulms, Germany), Zenyum (Bay Materials LLC, Fremont, CA, USA), e SmartTrack (Align Technology, San Jose, CA, USA)	As amostras foram colocadas a 37°C em tubos de ensaio herméticos contendo meio de Eagle modificado por Dulbecco (DMEM; 0,1 mg / mL durante 14 dias. A viabilidade celular de HGFs cultivados com este meio foi avaliada pelo ensaio de brometo de 3-(4,5-dimetiltiazol-2-yl)-2,5-difeniltetrazólio	Todos os materiais para alinhadores transparentes apresentaram uma ligeira citotoxicidade. O maior nível de citotoxicidade em fibroblastos gengivais primários humanos foi alcançado por Biolon, seguido por Zenyum, SmartTrack e, finalmente, Duran. Os materiais termoplásticos apresentaram o maior nível de citotoxicidade (P < 0,001).
Al Naqbi et al., 2018	Seis conjuntos (maxilar e mandibular) de retentores Viverra®, três novos e três recuperados após quatro semanas de uso	As amostras foram imersas em solução salina por 14 dias. Os ensaios sobre a atividade de estrogénios envolveu: MCF-7 sensível ao estrogénio e a MDA-MB-231 insensível ao estrogénio. Após uma incubação de 6 dias a avaliação da atividade de estrogénios foi avaliada por contagem de células.	Uma proliferação significativa de MCF-7 foi induzida pelas três amostras. O p-estradol induziu uma estimulação potente da proliferação de células MCF-7, enquanto nenhum efeito foi observado nas células MDA-MB-231.
Kotyk et al., 2014	Pedaços dos seguintes materiais: Biocryl pré-termoformado, Biocryl termoformado, Biocryl Pré-termoformado, Biocryl termoformado, Dentsply Raintree pré-termoformado, Dentsply termoformado, alinhador Invisalign não utilizado e alinhador Invisalign usado.	Amostras de materiais ortodônticos foram submetidas a abrasão simulada, imersão em saliva artificial, choque térmico e exposição intracanal simulada. A análise do BPA foi realizada por cromatografia gasosa / espectroscopia de massa.	Quantidades quantificáveis de BPA foram observadas em num material retentor ortodôntico termoformado (7,63 µg / g de material) e num adesivo ortodôntico (2,75 µg / g de material). A libertação do BPA foi observada apenas nos primeiros 3 dias de imersão em saliva artificial.
Raghavan et al., 2017	Retentor formado a vácuo (n = 15); Hawley (calor) (n = 15); Retentor Hawley (química) (n = 15).	Amostras de saliva foram colhidas antes da colocação, dentro de 1 hora após a colocação, 1 semana e 1 mês após a colocação.	Níveis estatisticamente significativos de BPA na saliva foram encontrados para todos os grupos (P ≤ 0,05). Os níveis mais altos foram observados no grupo de retentores formados a vácuo.
Schuster et al., 2004	Invisalign, Align tech antes da colocação (n=10) e depois da colocação (n=12)	Microscopia de reflexão, FTIR, varredura microscopia eletrónica, dureza Vickers, GC-MS	Não foi identificada nenhuma quantidade de substâncias na solução de envelhecimento de etanol

### Risco de Viés

O risco de viés foi alto em dois estudos, incerto em 4 estudos e alto em um estudo.

## Discussão e Conclusões

Os efeitos citotóxicos ou nos níveis de estrogénios não pode ser confirmada com base na evidência preliminar limitada dada pelos estudos *in vitro*. A evidência de libertação de bisfenol A e outros monómeros dos dispositivos termoplásticos, quer nos estudos *in vitro*, quer nos estudos clínicos, mantêm-se ambígua. Os resultados poucos robustos da literatura atual demonstram a absoluta necessidade de mais estudos, especialmente devido às eventuais implicações sobre a fertilidade de doentes jovens, uma vez que constituem um dos maiores grupos portadores destas terapêuticas ortodônticas.

## Bibliografia

- Al Naqbi, S.R.A.; Pratsinis, H.; Kleetsas, D.; Eliades, T.; Athanasiou, A.E. In Vitro Assessment of Cytotoxicity and Estrogenicity of Viverra® Retainers. *J Contemp Dent Pract.* 2018, 19, 1163-1168.
- Eliades, T.; Pratsinis, H.; Athanasiou, A.E.; Kleetsas, D.; Kleetsas, D. Cytotoxicity and estrogenicity of invisalign appliances. *Am J Orthod Dentofac Orthop.* 2009, 136, 100-103.
- Kotyk, M.W.; Wiltshire, W.A. An investigation into bisphenol-A leaching from orthodontic materials. *Angle Orthod.* 2014, 84, 516-520.
- Martina, S.; Rongio, R.; Buccis, R.; Razzionale, A.V.; Valletta, R.; D'Antò, V. In vitro cytotoxicity of different thermoplastic materials for clear aligners. *Angle Orthod.* 2019; 89(6):942-945.
- Raghavan, A.S.; Pottipalli Sathyanarayana, H.; Kalliasam, V.; Padmanabhan, S. Comparative evaluation of salivary bisphenol a levels in patients wearing vacuum-formed and Hawley retainers: An in-vivo study. *Am J Orthod Dentofac Orthop.* 2017, 151, 471-476.
- Schuster, S.; Eliades, G.; Zinelis, S.; Eliades, T.; Bradley, T.G. Structural conformation and leaching from in vitro aged and retrieved invisalign appliances. *Am J Orthod Dentofac Orthop.* 2004, 126, 725-728.