

Eugenol: material de uso dental con riesgo de toxicidad local y sistémica

Keyword: Eugenol, risk for health

Descriptor: Eugenol, riesgo a la salud

Resumen

El presente artículo forma parte de una revisión bibliográfica cuyo objetivo es dar a conocer la situación actual de uno de los materiales de uso común en la práctica diaria de la odontología, el cemento de óxido de zinc con Eugenol como material de obturación de conductos de órganos dentarios primarios se ha estado utilizando sin cuidado alguno, por la creencia de ser un material inocuo al organismo, sin embargo, estudios de laboratorio ponen en entredicho esta creencia y alertan de un posible riesgo a la salud general.

Introducción

La odontología ha sido favorecida por los grandes adelantos del siglo XX, en el presente siglo han aparecido nuevos materiales cuyas propiedades han mejorado la calidad de los tratamientos beneficiando así la salud de los pacientes. Sin embargo, existen todavía áreas de la odontología que permanecen sin cambios a pesar de que se tienen registros de intentos por mejorarlas, la odontología pediátrica en lo referente al tratamiento de pulpectomías de órganos dentarios primarios, es una de las áreas a las que nos referimos, pues la obturación de conductos de órganos dentarios primarios después de haber realizado la extirpación de la pulpa cameral y radicular, sigue realizándose con un cemento a base de Óxido de Zinc mezclado con Eugenol (OZE), si bien en sus inicios la pulpectomía de órganos dentarios primarios no era bien aceptada por los dentistas debido a que los conductos de los mismos son aberrantes y existen puentes de comunicación entre un conducto y otro, lo que dificulta su limpieza y conformación. En los últimos años ha ganado popularidad por ser un tratamiento que evita la pérdida prematura del diente primario y de ésta manera previene las secuelas que conllevan a la ausencia de dicho órgano, como son: pérdida de espacio en el lugar de extracción, migración de dientes vecinos al espacio vacío, sobreerupción del diente antagonista, atrapamiento del diente permanente sucedáneo o desviación del mismo, provocando cualquiera de las anteriores, una maloclusión. El cemento de Óxido de Zinc más Eugenol ha sido utilizado desde que este apareció en la odontología con diferentes usos, los cuales van desde obturaciones temporales entre una sesión y otra, hasta la obturación definitiva; como aposito quirúrgico; para cementación de provisionales en prótesis fija y como cemento en la obturación de conductos junto a la Gutapercha tras una endodoncia de órganos dentarios permanentes, así como material único en la obturación de conductos de órganos dentarios primarios. A la fecha la mayoría de las escuelas de odontología que participaron en una encuesta en donde se preguntó cuál era el material de elección para la obturación de conductos de órganos dentarios primarios, su respuesta fue el OZE, sólo se

Mario Alberto Maldonado Ramírez*
Rocío Azalea Barrera Guerra**
Rene Martín Guzmán Juárez***
Viridiana Pantoja Garza****

*Profesor del Posgrado de Odontopediatría, UAT

Autor responsable

**Práctica Privada

***Colaborador y Consejero, Hospital General de Tampico Carlos Canseco

****Egresada del Posgrado de Odontopediatría, UAT

- Maldonado, R.M.A., Barrera, G.R.A., Guzmán, J.R.M., Pantoja, G.V. Eugenol: material de uso dental con riesgo de toxicidad local y sistémica. Oral Año 9. Núm. 28. Primavera 2008. 446-449

abstract

The present article is part of a bibliographic revision and his objective is to get know the situation of the ZOE, this is a dental material of use everyday, and this used by fill to root canal of primary teeth and it be use without care for think that it is a good material, but howevwe, result of the laboratory study had to evident of risk for the health.

tienen registros de uso de otro material en países escandinavos como Dinamarca, en donde utilizan el Hidróxido de Calcio solo o en alguna de sus combinaciones como material de obturación, en los Estados Unidos de Norteamérica han aparecido nuevos materiales sin Eugenol para la obturación de conductos en dientes primarios, pero al parecer no han sido aceptados totalmente por existir una creencia, en la que se piensa que sí se utiliza un cemento que contenga Hidróxido de Calcio, este provocará una reabsorción dentaria. Dentro de las propiedades con que cuenta el OZE está principalmente la acción analgésica inducida por el Eugenol, cuenta con cierta acción antibacteriana, posee un sellado marginal adecuado en un tiempo medio, alcanza un endurecimiento en un tiempo prolongado, más que suficiente para permitir su manipulación cuando se utiliza para la obturación de conductos, además de ser un material bastante económico en comparación con otro tipo de cementos; las desventajas que se mencionan en la literatura odontológica son relativas al desgaste que sufre con el tiempo y la poca resistencia a la compresión, motivo por el cual no se utiliza como material de restauración definitivo, sin embargo en la literatura médica se tienen reportes del Eugenol en los cuales se resaltan algunos efectos adversos que van desde leves y moderados hasta severos, tales como el de inducir una necrosis del tejido con el que hace contacto produciendo ulceraciones locales y a nivel sistémico parece tener un efecto hepatotóxico y algunos reportes hablan de estudios de carcinogenesis en el que clasifican al Eugenol como un material que posee cierto potencial en la inducción de tumores en animales de experimentación, sin que se pueda asegurar su potencial carcinogénico según ellos, por no contar con muchos estudios en humanos y los que existen, se han seguido por un tiempo muy corto.

En Estados Unidos el Instituto Nacional de Salud (NHI por sus siglas en inglés) a través del Departamento de Salud y Servicios Humanos, del Servicio de Salud Pública y del Programa Nacional de Toxicología (NTP por sus siglas en inglés) se emite un reporte oficial de Carcinogénesis (ROC por sus siglas en inglés) en el que aparece el Eugenol junto a otras sustancias, como el Formaldehído por ejemplo, dentro de los químicos clasificados como tóxicos y con potencial inductor en la formación de tumores, sin ser reconocidos contundentemente como agentes carcinógenos en humanos, pero sí en animales de laboratorio¹.

Origen y propiedades

El Eugenol es un derivado fenólico conocido comúnmente como esencia de "clavo" (flor seca que sirve de condimento de cocina y con forma de clavo), el extracto de ésta planta se ha industrializado teniendo varios usos comerciales, como: condimento que acompaña algunos alimentos, aromatizante de algunos perfumes y también forma parte de la fórmula de algunos insecticidas; la industria odontológica no ha escapado de su comercialización y la producción de éste componente se añade al Óxido de Zinc para que, al mezclarlos se forme un compuesto llamado Eugenolato de Zinc, cuyas características lo hacen utilizable con fines de restaurar temporalmente piezas dentales las más de las veces, existen reportes de que el aceite de clavo se utilizaba desde el siglo XVI, hasta que Chisolm en 1873, lo introdujo en la odontología y recomendó que se mezclara con óxido de zinc para formar una masilla de eugenolato de zinc y pudiera aplicarse directamente en las cavidades cariosas, igualmente ha sido utilizado como sedante pulpar, cementante provisional, apósito quirúrgico, obturador de conductos, anestésico tópico, protector dental, como desinfectante en la obturación de los conductos radiculares y en el revestimiento pulpar.^{2,3,4} Es un aceite líquido de color amarillo claro con un punto de ebullición de 24.7°C. Posee un delicado olor a clavel de trébol y un sabor amargo. Su forma azeo-trópica se mezcla con Etilen glycol y ácido benzoico. Se oscurece y espesa al exponerlo al aire y rápidamente se evapora a temperatura ambiente. Es soluble en ether, etanol y cloroformo e insoluble en glycol y propilen glycol.

Exposición y modo de acción

El Metileugenol es una sustancia natural, presente en muchos aceites esenciales, incluyendo rosas, pimienta, albahaca, jacinto, aniz, nuez moscada, canela, laurel, frutas y levaduras. También ha sido hallado en esencia de zarzamora, pimienta negra y arándanos. Es usado en productos comerciales como saborizante a concentraciones de 5 a 52 ppm y como fragancia a concentraciones de 0.002% a 0.3%. Ha sido detectado en aguas residuales de fábricas de papel. Existe en forma de vapor en la atmósfera, el vapor reacciona con fotoquímicos liberando radicales hidroxilo y se degrada en un tiempo aproximado de 5 horas. La población general está expuesta a través de alimentos o al inhalar fragancias que lo contienen. Durante el tercer examen Nacional de Nutrición y Salud en donde participaron

adultos y se les tomo una muestra de suero, se detecto en el 98% de las 296 muestras analizadas. El porcentaje de concentración fue de 24pg/g y las concentraciones mas altas fueron de 390pg/g. El consumo diario per capita, fue estimado por la Organización Mundial de Salud en 1981 de 0.073mg y más recientemente de 0.26mg/Kg. de peso. La exposición ocupacional ocurre por contacto, inhalación e ingestión.

La difusión del Eugenol posterior a su colocación en una cavidad dental a través de la dentina se ve afectada por varios factores como son: el calcio de los túbulos dentinales, que forma quelato con el Eugenol, y el enlace del Eugenol a la matriz orgánica de la dentina, especialmente al colágeno, pero cuando se utiliza como obturador de conductos, este queda sin barrera física que impida su escurrimiento y se ponga en contacto directo con tejido del ligamento parodontal.⁵ Una vez fuera del conducto, el Eugenol es capaz de comportarse como un bloqueador irreversible de la conducción nerviosa y en concentraciones bajas, es capaz de reducir la transmisión sináptica de la zona neuromuscular indicando un efecto neurotóxico,^{3,5,6} las fibras nerviosas sensoriales y sus funciones desempeñan un papel importante en la generación de la respuesta inflamatoria, ya que los nervios sensoriales contienen péptidos vasoactivos, como la sustancia P, péptido relacionado con el gen de la calcitonina, y otros, el Eugenol también inhibe la ciclooxigenasa, favoreciendo el efecto analgésico y anestésico al lograr la inhibición de la biosíntesis de las prostaglandinas, actúa como un inhibidor competitivo de la prostaglandina H (PGH) sintetasa, y previene el enlace del ácido araquidónico a esta enzima con la consecuente formación de PGH, es un potente inhibidor de la formación de tromboxanos y de la agregación plaquetaria en sangre humana in vitro. Tanto las prostaglandinas (PG) como los leucotrienos (LT) son mediadores importantes en la respuesta inflamatoria. La PGE2 y algunos LT, aumentan el flujo sanguíneo y la permeabilidad vascular, y a concentraciones fisiológicas sensibilizan las terminaciones nerviosas⁵. Igualmente inhibe la formación radical superóxido en el sistema xantina-xantina oxidasa, así como la generación del radical hidroxilo, previniendo la oxidación de Fe²⁺ en la reacción de Fenton, la cual genera este radical que es uno de los más agresivos a los tejidos, por todas las reacciones que desencadena. Toda esta propiedad quimiopreventiva puede estar dada por una actividad scavenger de radicales libres⁸. Es capaz de inhibir la quimiotaxis de los neutrófilos y la generación de la anión superóxido a bajas concentraciones (no tóxicas). A altas concentraciones tiene un efecto bactericida, acción que se ha atribuido a los fenoles por degeneración de las proteínas, lo que resulta en daño a la membrana celular, a diferencia de que en bajas concentraciones tiende a estabilizar las membranas celulares, lo cual previene la penetración de las bacterias a los conductos dentinarios. Los efectos farmacológicos del Eugenol son complejos y dependen de la concentración del Eugenol libre a la cual el tejido se expone y puede afectar negativamente otras funciones importantes de algunas células del tejido dañado, lo que está muy relacionado

con la forma en que se use⁵, puede llegar a provocar lesiones cáusticas o quemaduras superficiales cuando es colocado en forma directa y en altas concentraciones en los tejidos blandos, en otros estudios se ha profundizado en los efectos de la aplicación tópica del aceite de clavo sobre la mucosa labial, y se ha observado una desnaturalización progresiva y fijación del citoplasma en la superficie del epitelio, seguida de licuefacción tisular, edema, pérdida de los puentes intercelulares y disolución de algunas fibras musculares superficiales¹⁴. Se ha demostrado que el Eugenol puro en concentraciones mayores de 10-4 mol/L produce la inhibición de la migración celular y modifica la síntesis de las prostaglandinas, lo que afecta la respiración celular, la actividad mitocondrial y produce severos cambios en la actividad enzimática de la membrana celular. Garza Padilla y Toranzo Fernández,¹ realizaron un estudio de toxicidad de varias formulaciones de Eugenol en conejos, analizando muestras de piel, hígado, riñón y cerebro, y obtuvieron como resultado una toxicidad local severa en el sitio de aplicación, en todos los casos, prácticamente con cambios similares, con predominio de necrosis isquémica, probablemente como consecuencia del daño directo y espasmos vasculares. La severidad del daño es proporcional al tiempo de exposición, a la dosis y a la concentración, puede llegar a mostrar tanto in vivo como in vitro diferentes tipos de toxicidad, tales como daño directo al tejido, dermatitis, reacciones alérgicas, disfunciones hepáticas, coagulación intravascular diseminada, hipoglicemia severa, e incluso la muerte por falla orgánica múltiple¹.

Estudios comparativos con otros materiales

Santomi, Holland, Valdir y cols., compararon varios cementos libres de Eugenol y utilizaron como control uno que contenía Eugenol en su fórmula, al final del estudio encontraron una mejor biocompatibilidad de los cementos libres de Eugenol comparados con el grupo control que sí contenía Eugenol.¹⁸ Wright, Barbosa, Araqui y cols. compararon la acción bactericida y citotóxica de dos cementos, uno de ellos contenía Eugenol, los resultados mostraron que ambos materiales mostraron niveles altos de citotoxicidad.¹⁹ Pabla, Gulati y Mohan compararon la eficacia antimicrobiana de varios cementos encontrando como más efectivo al que contiene Eugenol en su fórmula, pero al parecer ésta propiedad no es selectiva sólo contra microorganismos patógenos.²⁰ Weihua, Ryoko, Shanlou y cols. observaron que los macrófagos en contacto con el Eugenol son incapaces de producir Óxido Nítrico, afectando su función antimicrobiana.²¹ Hendry, Jeansonne, Dummett y cols. compararon dos cementos de obturación de conductos en donde uno de ellos contenía Eugenol, los resultados mostraron que el grupo de dientes obturados con el material con contenido de Eugenol desarrollaron más inflamación, más reabsorción y menos aposición de tejido duro.²² Mortazavi y Meshbahí compararon el OZE con el Vitapex para obturar conductos de dientes primarios necróticos con antecedentes de trauma, los resultados del estudio mostraron un éxito mayor para el grupo del Vitapex que para el de ZOE.²³

Algunos estudios en los que se baso el reporte oficial de carcinogenesis

El Programa Nacional de Toxicología, el cual depende del Sistema Nacional de Salud, del Departamento de Salud Pública y del Departamento de Salud y Servicios Humanos de los Estados Unidos de Norteamérica, describe a una sustancia como tóxica para los humanos, cuyo nombre es: Eugenol, 2-Methoxy-4-(2-Propenyl)-Phenol y que se encuentra registrada en la base de datos de la Librería Nacional. Algunos de los estudios en los que se basaron para ubicarlo dentro de esta clasificación son los siguientes: es un fenol no corrosivo pero que su ingestión induce a una gastroenteritis, la toxicidad sistémica es similar pero menor que otros fenoles porque éste es insoluble en agua, (a pero muestra actividad citotóxica celular. b) Se ha identificado su presencia en cigarrillos con un contenido de 30-35% de esencia de clavo y recientemente ha sido asociado su consumo con eccema pulmonar. c) De 84 pacientes con dermatitis por contacto (38 dentistas, 18 enfermeras dentales y 28 técnicos dentales) fueron estudiados aplicándoseles parches estandarizados por serie, de ellos 31 (36.9%) tuvieron dermatitis por contacto ocupacional y 39 (46.2%) tuvieron dermatitis por contacto irritativa. Una Prevalencia alta de dermatitis por contacto irritativa fue hallada en cirujanos dentistas. El porcentaje en un grupo de pacientes con dermatitis por contacto irritativa fue dos veces mayor en comparación con un grupo de pacientes con dermatitis por contacto alérgica. Los alérgenos que mayormente se encontraron fueron: compuestos acrílicos, desinfectantes (eugenol, thymol, trioxymethylene) compuestos mercuriales y anestésicos. d) Los estudios en animales de laboratorio han demostrado la toxicidad del Eugenol; en ratas provocó paresias, coma y muerte tras un colapso intravascular periférico, los animales que sobrevivieron a los efectos agudos mostraron letargo, daño a diversos órganos, incontinencia urinaria, hematuria y disfunción pulmonar por varios días; en perros a dosis de 250 y 500 mg/Kg indujo el vómito, la muerte ocurrió a dosis más altas, provocando edema pulmonar, los perros expuestos a cuatro inyecciones conteniendo una dilución de 1:20 exhibieron baja de la presión sanguínea, baja en la fuerza contráctil miocárdica, desordenes en la actividad motora y aumento del flujo salival. e) En otro estudio en donde se dosificó oralmente a ratas 1.4g/Kg y se fue aumentando la dosis a 4g/Kg se observó hiperplasia, hiperqueratosis y úlceras locales, así como grados bajos de osteoporosis. f) En otro estudio en que se administró a perros a una dosis de 500mg/Kg causó la muerte en tan sólo 24 horas Armstrong MJ et al; Mutat Res 265 (1): 45-60 (1992) comentan que siguiendo las guías regulatorias de las pruebas de dosis citotóxicas con ensayos de aberraciones cromosómicas. Al investigar la utilidad y limitaciones de varios indicadores citotóxicos de células de ovarios de hamster chinos fueron usadas en ocho pruebas químicas con diferentes porcentajes de citotoxicidad a clastogenicidad. La muerte celular inmediata o retardada y la inhibición de crecimiento (niveles de adenosin trifosfato, conteo celular y eficacia en la formación de colonias) y perturbación del ciclo celular (índice mitótico y porcen-

taje del tiempo de generacion) fueron medidas. Las aberraciones fueron medidas a las 10 y 24 horas de haber iniciado 3 horas de tratamiento. Los 8 componentes indujeron aberraciones a concentraciones que disminuyeron el crecimiento celular a las 24 horas al 50% o menos. Las concentraciones de cada químico indujeron al menos 15% de celulas con aberraciones, dieron pequeñas pérdidas en la eficacia, en la formación de colonias (0-20%) por mitocin C, adriamicin, sulfato de cadmio y 2,6-diaminotolueno, en contraste a la marcada pérdida de eficacia en la formación de colonias (70-80%) por el Eugenol. Fuertes aberraciones fueron halladas a las 24 horas más que a las 10 horas, cuando el retraso del ciclo celular mínimo fue detectado por porcentaje de generación de tiempo estimado desde celulas etiquetadas BrdUrd. Las celulas con aberraciones múltiples fueron vistas a las 24 horas y no a las 10 horas, y siempre se confirmo la clastogenicidad cuando tuvieron sólo un leve incremento en el porcentaje de celulas con aberraciones. El total de trifosfato de adenosin no tuvo correlación con el número de celulas, especialmente tiempo después del tratamiento. Esto concuerda con la perturbacion metabólica y alteración de la biomasa celular conocidas al afectar el contenido de trifosfato de adenosin. Mizutani T et al; Res Commun Chem Pathol Pharmacol 73 (1): 87-96 (1991) revelaron que el Eugenol produce lesión epática en ratones con reducción drástica de glutation, pre-tratados con sulfoxamina butihionina. Algunos compuestos similares al Eugenol fueron examinados por su habilidad para causar lesión hepática después de su administracion a ratones en combinación con sulfoxamina butihionina. La hepatotoxicidad fue confirmada por la medición del peso relativo del hígado, volumen sanguíneo del hígado y actividad serica de las transaminasas glutámico-piruvica. La comparación de los compuestos tratados demostró que los requerimientos estructurales para la potencia tóxica fue un anillo fenolito en la posición⁴. Esos requerimientos estructurales pueden ser explicados por asumir que una vinyl metil quinona formada por la oxidación metabólica del eugenol el cual juega un rol en la inducción de hepatotoxicidad en la disminución de glutation del raton.

Conclusión

Si bien los extensos estudios hasta ahora presentados y publicados en la literatura médica y odontológica no han podido ser concluyentes en cuanto a poder aseverar sin lugar a dudas de que éste compuesto puede ocasionar problemas de salud serios, los estudios en animales demuestran lo contrario, la realidad es que existe un riesgo latente, de que el uso de este elemento en forma indiscriminada o despreocupada, pueda llegar a provocar o desencadenar una alteracion en la salud, ¿de cuánto riesgo estamos hablando?, no lo sabemos, pues es precisamente lo que no se ha podido medir, pero debemos reflexionar al respecto y ser más razonables o selectivos en el momento de elegir un cemento que va a ser colocado en la boca de un paciente, un punto muy importante que debemos tomar en cuenta es que los niños y los ancianos son más labiles y susceptibles de provocar

alteraciones en su salud, por ello si tenemos al alcance de nuestras manos un cemento sin Eugenol que cumpla con las funciones esperadas o requeridas para nuestro propósito, utilicemoslo y demos a nuestros pacientes un rango mayor de bioseguridad en la consulta y tratamiento dental.

Bibliografía

- 1.- Official Citation: Report on Carcinogens, Eleventh Edition; U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, National Toxicology Program.
- 2.- Raimara González Escobar. Eugenol: propiedades farmacológicas y toxicológicas. Ventajas y desventajas de su uso. Rev Cubana Estomatol 2002;39(2).
- 3.- Remington's Pharmaceutical Sciences. 18th ed. Pennsylvania: Mack Publishing Co; 1990: 1056,1328.
- 4.- The Complete Drug Reference. 32nd ed. Edit. Martindale; 1999:1564-5,1578.
- 5.- Briseño B, Willers Lausen B. Root canal sealer cytotoxicity on human gingival fibroblasts. JJ Endodon 1990;16:383.
- 6.- Markowitz K, Moynihan Mil Liu, Kim Syngcuk K. Biologic properties of Eugenol and Zinc oxide-eugenol. Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1992;73:729-39.
- 7.- Gossel, TA. Relieving the pain of toothache. US-Pham 1986;11:23-4,28,31-2.
- 8.- Pabla T, Gulati MS, Mohan U. Evaluation of antimicrobial efficacy of various root canal filling materials for primary teeth. J Indian Soc Pedod Prev Dent 1997;15:134-8.
- 9.- Toda S, Ohnishi M, Kimura M, Toda T. Inhibitory effects of eugenol and related compounds on lipid peroxidation induced by reactive oxygen. Planta-Med 1994;60:282.
- 10.- Sukumaran K, Unnikrishnan MC, Kuttan R. Inhibition of tumor promotion in mice bay eugenol. Indian Physiol Pharmacol 1994;38:306-8.
- 11.- Reddy ACP, Lokesh BR. Studies on the inhibitory effects of curcumin and eugenol on the formation of reactive oxygen species and the oxidation of ferrous iron. Mol Cell Biochem 1994;137:1-8.
- 12.-Nagababu E, Lakshmaiah N. Inhibition of microsomal lipid peroxidation and monooxygenase activities by eugenol. Free Radic Res 1994; 20:253-66.
- 13.-Garg, S.C., Siddiqui N. Antifungal activity of essential oil isolates. Pharmazie 1992;47:467-8.
- 14.- Garza Padilla E, Toranzo Fernández J.M. Revista ADM, Asociación Dental Mexicana. 87 Congreso Mundial FDIXV Congreso Nacional e Internacional. ADM; 1998;55:46-50. Volumen LV;46-50.
- 15.- Didry N, Dubreuil L, Pinkas M. Activity of thymol, carvacrol, cinnamaldehyde and eugenol on oral bacteria. Pharm Acta Helv 1994;69:25-8.
- 16.- Going RG, Mitchen JE. Cements for permanent luting: a summarizing review. J Am Dent Assoc 1975;91:107-17.
- 17.- Sueli Satomi Muratal; Roberto HollandII; Valdir de SouzaII; Eloi Dezan JuniorIII; Juliana Aguiar de GrossiIV; Célio PercinotoVHistological analysis of the periapical tissues of dog deciduous teeth after root canal filling with diferent materials J. Appl. Oral Sci. vol.13 no.3 Bauru July/Sept. 2005.
- 18.- Wright KJ, Barbosa SV, Araki K, Spangberg LS. In vitro antimicrobial and cytotoxic effects of Kri 1 paste and zinc oxide-eugenol used in primary tooth pulpectomies. Pediatr Dent. 1994 Mar-Apr;16(2):102-6.
- 19.- Pabla T, Gulati MS, Mohan U. Evaluation of antimicrobial efficacy of various root canal filling materials for primary teeth. J Indian Soc Pedod Prev Dent. 1997 Dec; 15(4):134-40.
- 20.- Weihua, L.; Ryoko, T.; Shanlou, Q.; Miyako, H.; Keiko, M. y Masataka, Y. Inhibitory action of eugenol compounds on the production of nitric oxide in RAW264.7 macrophages. Biomedical Research 27 (2) 69-74, 2006.
- 21.- Hendry JA, Jeansonne BG, Dummett CO Jr, Burrell W. Comparison of calcium hydroxide and zinc oxide and eugenol pulpectomies in primary teeth of dogs. Oral Surg Oral Med Oral Pathol. 1982 Oct;54(4):445-51.
- 22.- M. Mortazavi & M. Mesbahi Comparison of zinc oxide and eugenol, and Vitapex for root canal treatment of necrotic primary teeth Dental Traumatology Volume 18 Issue 3 Page 134.
- 23.- William J. Waddell, 1 Neil H. Crooks,† and Paul L. Carmichael† Correlation of Tumors with DNA Adducts from Methyl Eugenol and Tamoxifen in Rats TOXICOLOGICAL SCIENCES 79, 3840 (2004).