

Efeitos da Utilização do Cloridrato de Fluoxetina Sobre o Desenvolvimento de Tecidos Mineralizados de Ratos: Revisão Sistemática

Effects of The Use of Fluoxetine Hydrochloride on the Development of Mineralized Tissues in Rats: a Systematic Review

ISABELA MARIA DE ALBUQUERQUE SANTIAGO¹
LUCIANA SILVA REGUEIRA²
PRISCYLLA GONÇALVES CORREIA²
ROBÉRIO JOSÉ BARBOSA DE ALCÂNTARA³
JOAQUIM EVÊNCIO NETO⁴
LIRIANE BARATELLA-EVÊNCIO⁵

RESUMO

Introdução: O Cloridrato de Fluoxetina é o antidepressivo mais utilizado na prática clínica em todo o mundo, capaz de inibir de forma potente e seletiva a recaptção de serotonina. Muitos efeitos colaterais dos inibidores seletivos da recaptção da serotonina são descritos na literatura, mas pouco se sabe sobre seus possíveis efeitos em tecidos mineralizados de ratos. **Objetivo:** O objetivo desta revisão sistemática foi verificar se existe correlação entre tratamento farmacológico com a utilização da fluoxetina sobre o desenvolvimento de tecidos mineralizados de ratos. **Material e Métodos:** Foi realizado um levantamento bibliográfico dos últimos 15 anos nas bases de dados BBO, LILACS, SciELO, PUBMED/MEDLINE e ISI WEB OF KNOWLEDGE, utilizando os descritores: Fluoxetina e Osso (Fluoxetine and Bone) e Fluoxetina e Dente (Fluoxetine and Tooth). **Resultados:** Foram encontrados 66 trabalhos citados, mas apenas 26 associavam a fluoxetina com tecidos mineralizados, destes apenas 12 artigos preencheram os critérios de inclusão para esta revisão. **Conclusão:** Através do presente estudo verificou-se que o cloridrato de fluoxetina foi capaz de inibir o crescimento e o desenvolvimento dos tecidos mineralizados de ratos, bem como alterar a diferenciação de seus elementos celulares por interferir no metabolismo neuroendócrino da serotonina.

DESCRIPTORIOS

Fluoxetina. Serotonina. Osso. Dente.

ABSTRACT

Introduction: Fluoxetine hydrochloride is the most widely prescribed antidepressant in clinical practice worldwide. It inhibits potently and selectively the re-uptake of serotonin. Many collateral effects of selective serotonin reuptake inhibitors were evaluated in previous studies, but their effects on mineralized tissues in rats have not been established yet. **Objective:** The aim of this systematic review was to assess the effect of pharmacological treatment using fluoxetine on the development of mineralized tissues in rats. **Methods:** Searches were made corresponding to the last 15 years in the databases BBO, LILACS, SciELO, PUBMED/MEDLINE and ISI WEB OF KNOWLEDGE, using the descriptors: Fluoxetine and Bone; Fluoxetine and Tooth. **Results:** From a total of 66 studies found, 26 were associated with fluoxetine on mineralized tissues, of which only 12 articles met the inclusion criteria for this review. **Conclusion:** In this study, it was observed that fluoxetine hydrochloride was able to promote changes in growth and development of mineralized tissues (such as bone and teeth) in rats by modifying the neuroendocrine metabolism of serotonin.

DESCRIPTORS

Fluoxetine. Serotonin. Bone. Tooth.

1 Doutoranda pelo Programa de Pós-Graduação em Odontologia pela Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), Recife/PB, Brasil.

2 Mestranda pelo Programa de Pós-Graduação em Odontologia pela Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), Recife/PB, Brasil.

3 Acadêmico do Curso de Odontologia da Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), Recife/PB, Brasil.

4 Professor Adjunto do Departamento de Morfologia e Fisiologia Animal da Universidade Federal Rural de Pernambuco (UFPE), Recife/PB, Brasil.

5 Professora Adjunto do Departamento de Histologia e Embriologia da Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), Recife/PB, Brasil.

A neurotransmissão serotoninérgica tem sido implicada na morfogênese de uma variedade de tecidos do organismo e sua regulação tem sido objeto de interesse e investigação nos últimos anos (BUZNIKOV, 1984, LAUDER, ZIMMERMAN, 1988, LAUDER; WHITAKER-AZMITIA, 1991, JOHNSON, HEINEMANN, 1995). Estudos anatômicos e *in vitro* demonstraram que o crescimento e desenvolvimento de diversos tecidos do organismo, dentre eles os tecidos mineralizados, são influenciados pelo Sistema Nervoso Central (SNC) e seus neurotransmissores (TECCOT, SHTRON, JULIUS, 1995, LEVALLOIS *et al.*, 1997, LAUDER *et al.*, 2000, BUZNIKOV, LAMBERT, LAUDER, 2001, LAUDER, LUO, PERSICO, 2003).

A serotonina (5-HT) faz parte do grupo de neurotransmissores que regulam importantes vias do metabolismo ósseo, por apresentar receptores como 5-HT_{1A}, 5-HT_{1D}, 5-HT_{2A}, e 5-HT_{2B} nas células ósseas. Esses receptores serotoninérgicos são expressos em uma linhagem de células osteocíticas e em osteoblastos (BATTAGLINO *et al.*, 2004, BLIZIOTES *et al.*, 2006). A função destes receptores nos osteoblastos e nos osteócitos não está bem estabelecida, mas sabe-se que está associada à formação e remodelação óssea. Quando existe uma interrupção ou alteração na função destes receptores, ocorre uma redução crucial no crescimento ósseo, pois há uma inibição da diferenciação dos osteoblastos (GUSTAFSSON *et al.*, 2006, BATTAGLINO *et al.*, 2007, BONNET *et al.*, 2007, WESTBROEK *et al.*, 2007, MORTAZAVI *et al.*, 2009).

A 5-HT também exerce um papel estimulador sobre o desenvolvimento do germe dental desempenhando ações que são capazes de induzir a formação do órgão do esmalte e da papila dentária nos estágios de campânula e coroa. Esses fenômenos constituem etapas de cito e histodiferenciação que ocorre durante a odontogênese e que dará origem ao elemento dental (MOISEWITSCH, LAUDER, 1996, MOISEWITSCH *et al.*, 1998).

O aumento do consumo dos inibidores seletivos da recaptação da serotonina (ISRSs) em todo o mundo (ORNSTEIN, STUART, JENKINS, 2000, VANMARWIJK *et al.*, 2001) tem permitido observar um importante comprometimento da histofisiologia óssea mediante o uso desses medicamentos. Portanto, é possível que exposições a níveis significativos de antidepressivos apresentem alterações no desenvolvimento do sistema serotoninérgico. Entretanto esta evidência não está bem estabelecida, sendo importante um número maior de estudos nesta área.

O objetivo desta revisão sistemática foi verificar se o tratamento farmacológico com a utilização da fluoxetina interferiu sobre o crescimento e o desenvolvimento dos tecidos mineralizados (osso, esmalte dentário, dentina e cimento) de ratos, através de uma análise de artigos originais nos últimos 15 anos.

MATERIAL E MÉTODOS

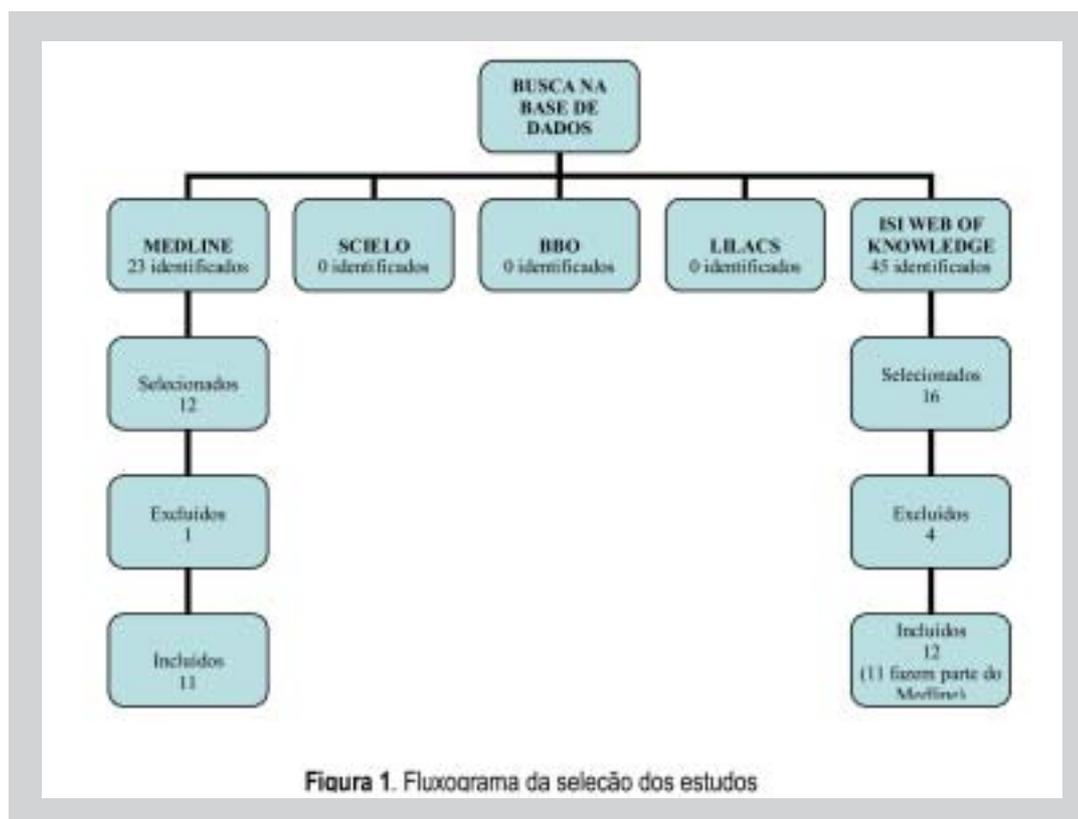
Foi realizada uma revisão sistemática de artigos originais publicados nos últimos 15 anos, utilizando as bases de dados: Biblioteca Brasileira de Odontologia (BBO), Literatura Latino-Americana (LILACS), Scientific Electronic Library on Line (SciELO), Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (PUBMED/MEDLINE) e ISI WEB OF KNOWLEDGE, onde foram aplicados os seguintes descritores na busca: Fluoxetina e Osso (Fluoxetine and Bone) e Fluoxetina e Dente (Fluoxetine and Tooth). A amostra foi de conveniência incluindo todos os estudos encontrados com a estratégia de busca e que preencheram os critérios de inclusão.

Foram incluídos artigos originais, realizados em ratos da linhagem Wistar, Sprague-Dawley e Long Evans, que utilizaram alguma técnica para avaliar a influência da fluoxetina no desenvolvimento de tecidos mineralizados, como ossos, mandíbula, elementos dentais e a articulação temporo-mandibular (ATM). Foram excluídos estudos que envolvessem outros animais da família de roedores (camundongos), pesquisas realizadas em humanos, estudos duplicados, de revisão, resumos de congressos e estudos que avaliassem conjuntamente o efeito da fluoxetina nos ossos com outra alteração em questão.

Dos trabalhos selecionados para inclusão, foram feitas análises da qualidade metodológica e dos resultados obtidos. Os dados extraídos dos artigos selecionados foram o(s) autor(es) e ano de publicação, o objetivo da pesquisa, as alterações celulares que ocorrem nos tecidos mineralizados e as técnicas utilizadas para avaliar estas alterações.

RESULTADOS

Dos 66 artigos identificados nas diversas bases de dados, foram selecionados 26 para serem analisados minuciosamente e somente 12 preencheram os critérios de inclusão para esta revisão sistemática (Figura 1).



Dos artigos incluídos todos tiveram como finalidade analisar as alterações celulares e teciduais que ocorreram nos tecidos mineralizados de ratos, quando da utilização da fluoxetina. Os resultados estão expressos de maneira objetiva no Quadro 1.

Dos trabalhos analisados, seis artigos avaliaram os efeitos da fluoxetina em ossos longos, como no fêmur ou na tíbia, e os outros seis fizeram estudos avaliando o efeito da fluoxetina sobre o desenvolvimento de tecidos mineralizados da região craniofacial, como nos ossos da calvária, nos elementos dentários, nas articulações temporo-mandibulares (ATMs) ou na mandíbula (Quadro 1).

As principais alterações celulares e teciduais que foram descritas para os ossos longos, como o fêmur e tíbia, mostraram que a fluoxetina foi capaz de inibir o crescimento normal dos ossos por reduzir a diferenciação dos osteoblastos e osteócitos e, conseqüentemente, reduzir a massa óssea total, provocando efeitos deletérios na arquitetura destes tecidos. Entretanto, nenhum dos artigos analisados encontrou evidências estatisticamente significantes (Quadro 1).

As principais alterações celulares e teciduais que foram descritas na região craniofacial fizeram referência a presença de 5-HT e de seus receptores no período da embriogênese e histomorfogênese craniofacial. A fluoxetina administrada nestes períodos provocou efeito bloqueador sobre a diferenciação dos osteoblastos, entretanto não alterou a estrutura e a integridade dos elementos dentários e da mandíbula de maneira estatisticamente significativa (Quadro 1).

Dentre os artigos analisados, três utilizaram além da fluoxetina outros fármacos, antidepressivos. Os outros nove artigos utilizaram apenas a fluoxetina nos seus estudos. Os resultados estão expressos de maneira objetiva no Quadro 2.

No Quadro 2 são descritas as técnicas utilizadas para avaliar as alterações celulares e teciduais: quatro artigos utilizaram o método da Reação de Polimerase em Cadeia (PCR), três artigos utilizaram a Tomografia Computadorizada (TC), dois utilizaram a imunohistoquímica, um utilizou a histometria e dois utilizaram apenas a análise histológica convencional dos tecidos mineralizados para descrever as possíveis alterações apresentadas.

Quadro 1. Artigos incluídos na revisão sistemática, por ordem cronológica, com seus principais objetivos e alterações celulares e teciduais.		
Artigos	Objetivo	Alterações celulares e teciduais
Moiseiwitsch e Lauder, 1996	Investigar os efeitos da 5-HT na formação do elemento dental em mandíbulas cultivadas e a influência da fluoxetina neste desenvolvimento	A 5-HT esteve envolvida no desenvolvimento do germe dental nas etapas de cito e histo-diferenciação induzindo a formação da papila dentária e do órgão do esmalte. A fluoxetina apresentou efeito bloqueador sobre o desenvolvimento do germe dentário
Moiseiwitsch <i>et al.</i> , 1998	Demonstrar que a 5-HT desempenha um papel importante no desenvolvimento craniofacial em mandíbulas cultivadas e a influência da fluoxetina neste desenvolvimento	A 5-HT esteve envolvida no período de embriogênese e histomorfogênese craniofacial, através da identificação de receptores serotoninérgicos 5-HT _{1A} , 5-HT _{2A/3C} e 5-HT ₃ . A fluoxetina apresentou efeito bloqueador sobre o desenvolvimento do germe dental e da mandíbula, especialmente na dentinogênese e na condrogênese
Biliziotes <i>et al.</i> , 2001	Investigar a expressão e a função dos receptores serotoninérgicos em células ósseas cultivadas e a influência da fluoxetina sobre a linhagem de células osteoblásticas	A 5-HT e seus receptores estiveram envolvidos na morfogênese craniofacial e na regulação da interação epitélio-mesenquimal. Os receptores da 5-HT puderam ser observados nos eventos iniciais da diferenciação dos osteoblastos e a utilização da fluoxetina não alterou a estrutura e integridade do tecido ósseo
Battaglino <i>et al.</i> , 2004	Investigar a regulação e a ativação de células ósseas cultivadas e analisar a influência da fluoxetina sobre os osteoclastos derivados da medula óssea	A 5-HT e seus receptores estiveram envolvidos no desenvolvimento dos osteoclastos e na modelagem e remodelamento dos tecidos ósseos. A fluoxetina foi capaz de reduzir a diferenciação dos osteoclastos, mas não influenciou na sua ativação, entretanto este agente interferiu na massa óssea total
Biliziotes <i>et al.</i> , 2006	Demonstrar se os receptores de 5-HT são expressos em uma linhagem de células osteoblásticas e em osteócitos cultivados e a influência da fluoxetina sobre estas células	A 5-HT e seus respectivos receptores desempenharam papel importante na diferenciação dos osteoblastos e osteócitos. A fluoxetina foi capaz de inibir o crescimento normal dos ossos, pois provocou redução na cortical óssea e na massa do osso trabecular da tíbia
Gustafsson <i>et al.</i> , 2006	Estudar os possíveis mecanismos pelos quais a serotonina e a fluoxetina podem afetar as funções das células ósseas cultivadas	A fluoxetina estimula a proliferação das células mesenquimais indiferenciadas e células pré-osteoblásticas. Tratamentos com fluoxetina podem afetar o número total de osteoclastos diferenciados, como resultado a reabsorção óssea é uniforme
Battaglino <i>et al.</i> , 2007	Determinar os efeitos da fluoxetina no metabolismo ósseo da calvária, do fêmur e das vértebras	Tratamentos com fluoxetina promoveram alterações na micro-arquitetura óssea por alterar a atividade osteoblástica, com aumento no número do trabeculado ósseo e diminuição do espaço trabecular
Bonnet <i>et al.</i> , 2007	Avaliar a eficácia de diversas drogas na arquitetura e propriedades biomecânicas dos ossos (fêmur)	Não houve aumento significativo no volume e na área do trabeculado ósseo quando se utilizou a fluoxetina. A fluoxetina demonstrou apresentar efeitos deletérios na arquitetura e biomecânica dos ossos sugerindo uma diminuição do crescimento ósseo
Westbrook <i>et al.</i> , 2007	Avaliar a influência da 5-HT e da fluoxetina sobre o metabolismo ósseo (fêmur)	O tratamento com fluoxetina não apresentou efeitos deletérios estatisticamente significantes sobre a arquitetura óssea ou propriedades mecânicas em fêmur de ratos
Mortazavi <i>et al.</i> , 2009	Determinar o papel da fluoxetina na formação de tecido ósseo craniano	A fluoxetina utilizada durante o processo de reparação óssea demonstrou maior aumento de formação de osso trabecular em ratos na dosagem de 15 mg/kg de peso animal
Cavalcanti <i>et al.</i> , 2009	Avaliar o efeito direto da fluoxetina sobre o desenvolvimento embrionário das ATMs	Verificou-se que com a utilização da fluoxetina na dosagem de 10 mg/kg de peso animal não foi possível observar alterações na formação dos neonatos e na morfologia das ATMs
Silva <i>et al.</i> , 2010	Avaliar a ação direta da fluoxetina sobre o desenvolvimento do órgão do esmalte	Não foram evidenciadas alterações morfológicas no órgão do esmalte de gemes dentários de ratos tratados com fluoxetina na dosagem de 10 mg/kg de peso animal

Quadro 2. Agentes farmacológicos e técnicas utilizadas para avaliar as alterações celulares e teciduais dos tecidos mineralizados.		
Artigos	Fármaco (s) Utilizado	Metodologia
Moiseiwitsch e Lauder, 1996	Fluoxetina	Imunohistoquímica: Utilização de um anti-soro contra a 5-HT com a técnica padrão avidina/biotina peroxidase
Moiseiwitsch et al., 1998	Fluoxetina	Imunohistoquímica: Utilização de anticorpos para o receptor 5-HT _{1A} e anticorpos anti-idiotípicos que reconhecem séries de receptores 5-HT incluindo 5-HT _{1A} , 5-HT _{2B-2C} e 5-HT ₃ com a técnica padrão avidina/biotina peroxidase
Blizotes et al., 2001	Cocaína Imipramina Dopamina Fluoxetina Mazindol Metilfenidato Noradrenalina GBR - 12935	PCR com transcrição reversa: após a obtenção de uma fita de DNA, sintetizou-se a RNaseH transcriptase reversa e obteve-se os transportadores e receptores da 5-HT (5-HT _{1A} , 5-HT _{1D} , 5-HT _{2A} , and 5-HT _{2B})
Battaglini et al., 2004	Fluoxetina	PCR em tempo real: Isolou a sequência de RNAm humano de células ósseas cultivadas. O RNA foi transcrito para cDNA usando o Kit Super Script II. Um décimo do cDNA foi usado como um molde para a reação de PCR para isolar receptores da 5-HT.
Blizotes et al., 2006	Imipramina Desipramina Cocaína Fluoxetina	PCR em tempo real: a expressão de 5-HT e seus receptores foi determinada pela extração do RNA total das células MLO-Y4, MC3T3-E1, B14, e A293 cultivadas usando o Kit RNA Stat-60.
Gustafsson et al., 2006	Fluoxetina	PCR em tempo real: RNA total humano foi isolado de osteoclastos diferenciados de células sanguíneas mononucleares usando o Kit RNeasy Midi, utilizando o Kit PCR-RT-One Step e 40 ciclos de amplificação
Battaglini et al., 2007	Fluoxetina	Tomografia computadorizada: Avaliou a arquitetura óssea de ossos dessecados de fêmur e vértebras
Bonnet et al., 2007	Desipramina Fluoxetina Rolipram Tofisoam	Tomografia Computadorizada: Verificou a densidade do osso trabecular da porção distal do fêmur
Westbroek et al., 2007	Fluoxetina	Tomografia computadorizada: Avaliou a arquitetura óssea da porção proximal do fêmur
Mortazavi et al., 2009	Fluoxetina	Histometria: Análise quantitativa de células ósseas da calvária tratadas com fluoxetina
Cavalcanti et al., 2009	Fluoxetina	Análise histológica da articulação têmporo-mandibular (ATM)
Silva et al., 2010	Fluoxetina	Análise histológica do órgão do esmalte e amelogênese

DISCUSSÃO

Evidências experimentais mostraram que a 5-HT é capaz de modular importantes interações epitélio-mesenquimais durante o desenvolvimento craniofacial, principalmente nos períodos da embriogênese e de histomorfogênese (BUZNIKOV, 1984, LAUDER, ZIMMERMAN, 1988, LAUDER, WHITAKER-AZMITIA, 1991, JOHNSON, HEINEMANN, 1995). Em virtude desses achados, passou-se a sugerir uma influência da fluoxetina sobre os tecidos mineralizados, pois este antidepressivo atua aumentando a concentração de 5-HT na fenda sináptica, devido à ação bloqueadora sobre os receptores serotoninérgicos (BLIZIOTES *et al.*, 2006, BATTAGLINO *et al.*, 2007, MORTAZAVI *et al.*, 2009). Poucos artigos científicos foram encontrados na literatura abordando a ação da fluoxetina sobre tecidos mineralizados. De um total de 12 artigos incluídos, apenas 4 demonstraram a interferência da fluoxetina no desenvolvimento do germe dentário, da mandíbula e das ATMs.

A ação da 5-HT nos tecidos mineralizados já havia sido questionada anteriormente. A presença deste neurotransmissor foi confirmada no interior do mesênquima dental através de um estudo onde se utilizou mandíbulas de embriões de ratos que foram colocadas em meios de cultura com diferentes concentrações de 5-HT. A expressão da 5-HT foi estabelecida com um anti-soro contra 5-HT usando imunohistoquímica como técnica e o padrão avidina/biotina peroxidase. Quando as mandíbulas foram colocadas em meios de cultura contendo a fluoxetina, o desenvolvimento do germe dentário foi reduzido, isto sugeriu que a fluoxetina apresentou capacidade de inibir os efeitos da 5-HT sobre o desenvolvimento do germe dentário, como a formação da papila dental, a diferenciação do órgão do esmalte e a indução dos pré-odontoblastos e pré-ameloblastos (MOISEIWITSCH, LAUDER, 1996).

Em outro estudo, evidenciou-se a habilidade que a 5-HT apresentou em atuar no desenvolvimento dentário em mandíbulas cultivadas, especialmente na dentinogênese e na condrogênese mandibular. A expressão da 5-HT foi estabelecida através da imunohistoquímica como técnica e o padrão avidina/biotina peroxidase utilizando-se anticorpos específicos para o receptor 5-HT_{1A} e anticorpos anti-idiotípicos que reconhecem uma série de receptores da 5-HT incluindo os subtipos 5-HT_{1B} e 5-HT_{2A,2C}. Além disso, três antagonistas dos receptores da 5-HT (NAN-190, ondansetron e mianserina) foram usados para bloquear a estimulação serotoninérgica durante o desenvolvimento do germe dentário e da cartilagem

mandibular. Os resultados mostraram que a estimulação serotoninérgica na fase de botão foi bloqueada quando se utilizou um antagonista do receptor 5-HT₃ (ondansetron); na fase de capuz quando se utilizou o antagonista para o receptor 5-HT_{1A} (NAN-190). No entanto, o antagonista para o receptor 5-HT₂ (mianserina) não foi capaz de alterar o desenvolvimento do germe dentário e da cartilagem mandibular²⁰. Corroborando com o estudo anterior, quando as mandíbulas foram colocadas em meios de cultura contendo a fluoxetina, o desenvolvimento do germe dentário e da cartilagem mandibular foi reduzido, isto sugeriu que a fluoxetina apresentou efeito bloqueador sobre o desenvolvimento do germe dental e da mandíbula, especialmente na dentinogênese e na condrogênese (MOISEIWITSCH *et al.*, 1998).

Mais recentemente, uma pesquisa avaliou as alterações morfológicas e de desenvolvimento embrionário que poderiam ocorrer em ossos da região craniofacial de animais cujas mães foram tratadas com o cloridrato de fluoxetina na dosagem de 10 mg/kg de peso animal. Neste estudo, as ATMs foram analisadas por estarem relacionadas com o desenvolvimento craniofacial, que é influenciado pelo sistema serotoninérgico. Entretanto, os resultados mostraram que o tratamento com a fluoxetina não foi capaz de promover efeitos deletérios sobre a arquitetura das ATMs (CAVALCANTI *et al.*, 2009).

A ação direta da fluoxetina no desenvolvimento do esmalte dentário e na amelogênese foi também avaliada a fim de identificar as possíveis alterações morfológicas e estruturais que este fármaco poderia produzir no órgão do esmalte de primeiros molares superiores de ratos. Neste estudo, ratas prenhas foram tratadas com o cloridrato de fluoxetina na dosagem de 10 mg/kg de peso animal, e os resultados não foram capazes de evidenciar alterações estruturais e no desenvolvimento dos tecidos que deram origem ao esmalte dentário (SILVA *et al.*, 2010).

Com relação à ação dos ISRSs, mais especificamente a fluoxetina sobre o tecido ósseo, foi observado uma maior quantidade de artigos científicos, totalizando 8. A ação desse antidepressivo na estrutura óssea também já foi muito pesquisada em virtude de relatos em estudos de que tanto o osso como o periósteo apresentam inervação simpática (BLIZIOTES *et al.*, 2001, BATTAGLINO *et al.*, 2004, BLIZIOTES *et al.*, 2006, GUSTAFSSON *et al.*, 2006, BATTAGLINO *et al.*, 2007, BONNET *et al.*, 2007, WESTBROEK *et al.*, 2007, MORTAZAVI *et al.*, 2009).

Estudos usando a técnica da PCR e a imunohistoquímica demonstraram pela primeira vez, receptores de 5-HT presentes no osso, o que sugere

possíveis interações serotoninérgicas neste sistema. Foi demonstrado que a 5-HT e seus múltiplos receptores são expressos em células osteoblásticas. Segundo os autores, a 5-HT juntamente com seus transportadores e receptores desempenham um papel significativo na sinalização de moléculas que modulam as células ósseas (BLIZIOTES *et al.*, 2001).

A partir destes dados, diversos ISRSs foram estudados e com relação à aplicação da fluoxetina, foi observada que a mesma produziu redução da cortical óssea e da massa do osso trabecular da tíbia de ratos, concluindo que esse antidepressivo foi capaz de inibir o crescimento ósseo normal (BATTAGLINO *et al.*, 2004). O papel funcional da expressão dos receptores da 5-HT em osteoblastos e osteócitos ainda não foi bem esclarecida. Os autores sugeriram que uma inibição da neurotransmissão serotoninérgica leva a redução da cortical óssea e da massa do osso trabecular em ratos. Tratamentos com a fluoxetina, portanto, ocasionaram uma alteração no crescimento ósseo normal dos ratos, mas seu mecanismo ainda é desconhecido (BLIZIOTES *et al.*, 2006).

Portanto, corroborando com estes achados, os dados de outra pesquisa mostraram que a fluoxetina atua reduzindo ou inibindo a diferenciação e a atividade dos osteoclastos *in vitro*. Foi evidenciado que o uso, por período prolongado, de 5-HT em ratos foi capaz de promover uma maior densidade mineral óssea, enquanto que tratamentos com fluoxetina produziram efeito oposto (GUSTAFSSON *et al.*, 2006).

Apresentando metodologia distinta, outros dados corroboraram com os estudos citados acima, os quais descreveram que o uso da fluoxetina foi capaz de provocar efeitos deletérios na arquitetura, microarquitetura e biomecânica de fêmures de ratos sugerindo uma ação inibidora do crescimento ósseo. O método para análise foi a TC, e através desse método pôde-se quantificar a densidade óssea das diversas amostras presentes (BONNET *et al.*, 2007).

Ainda utilizando a mesma técnica (TC), uma pesquisa observou grandes mudanças na arquitetura do osso da calvária, do fêmur e das vértebras de animais tratados com fluoxetina quando comparados aos animais não tratados. Segundos os autores, houve aumento significativo no número de trabéculas ósseas, na massa e no volume do osso trabecular, o que indicou uma maior atividade celular, sugerindo que o tratamento sistêmico com a fluoxetina afetou a formação óssea através da estimulação dos osteoblastos (BATTAGLINO *et al.*, 2007).

Além disso, foi demonstrado que a fluoxetina poderia afetar a formação e/ou reabsorção óssea através da TC dos ossos de ratos, pela presença de menor espessura óssea na metáfise do fêmur dos ratos do grupo experimental. Porém estes dados não foram estatisticamente significativos, com isso, não se pôde concluir efetivamente que a fluoxetina possa apresentar efeito significativo sobre a arquitetura óssea de ratos e suas propriedades mecânicas¹⁷. Estes resultados estão em concordância com os resultados de pesquisas anteriores, onde se verificou que a proliferação dos osteoblastos foi inibida pela fluoxetina e houve uma estimulação da diferenciação osteoclástica (WESTBROEK *et al.*, 2007).

Outros dados, utilizando a análise histológica e a histometria da calvária de ratos onde foram feitos defeitos ósseos, revelaram que o uso da fluoxetina administrada durante o processo de reparação óssea promoveu maior aumento de formação de osso trabecular em ratos na dose de 15 mg/Kg de peso animal, o que se concluiu que o tratamento com a fluoxetina pode melhorar a quantidade de regeneração em defeitos ósseos da calvária de ratos (MORTAZAVI *et al.*, 2009).

Apesar de estudos terem evidenciado pouca influência da fluoxetina em tecidos mineralizados, são necessários mais dados clínicos que corroborem com estes achados. Há evidências que revelam que o tratamento com os ISRSs, especificamente a fluoxetina, pode interferir na estrutura dos tecidos mineralizados, como os ossos e os elementos dentários.

CONCLUSÃO

Estudos demonstraram a fluoxetina interfere no crescimento e o desenvolvimento dos tecidos mineralizados, como os ossos e os elementos dentários, por alterar o metabolismo neuroendócrino da 5-HT. Entretanto, os dados encontrados na literatura são divergentes, sendo que alguns autores afirmam existir interferências na osteogênese e reabsorção óssea e, os resultados de outras pesquisas revelam haver regeneração óssea. Pudemos concluir também que houve diferenças quanto ao desenvolvimento dos elementos dentários, pois enquanto alguns estudos mostraram haver alterações no desenvolvimento dos elementos dentários, outros não encontraram tais alterações. Atentamos que outros trabalhos necessitam ser elaborados para que esta questão fique mais bem esclarecida.

REFERÊNCIAS

1. BATTAGLINO R, FU J, SPÄTE U, ERSOY U, JOE M, SEDAGHAT L, STASHENKO P. Serotonin regulates osteoclast differentiation through its transporter. *J Bone Miner Res*, 19(9): 1420-1431, 2004.
2. BATTAGLINO R, VOKES M, SCHULZE-SPÄTE U, SHARMA A, GRAVES D, KOHLER T, MULLER R, YOGANATHAN S, STASHENKO P. Fluoxetine treatment increases trabecular bone formation in mice (Fluoxetine affects bone mass). *J Cell Biochem*, 100(6): 1387-1394, 2007.
3. BLIZIOTES M, ESHLEMAN A, BURT-PICHAT B, ZHANG XW, HASHIMOTO J, WIREN K, CHENU, C. Serotonin transporter and receptor expression in osteocytic MLOY4 cells. *Bone*, 39(6): 1313-1321, 2006.
4. BLIZIOTES MM, ESHLEMAN AJ, ZHANG XW, WIREN KM. Neurotransmitter action in osteoblasts: expression of a functional system for serotonin receptor activation and reuptake. *Bone*, 29(5): 477-486, 2001.
5. BONNET N, BERNARD P, BEAUPIED H, BIZOT JC, TROVERO F, COURTEIX D, BENHAMOU CL. Various effects of antidepressant drugs on bone microarchitecture, mechanical properties and bone remodeling. *Toxicol Appl Pharmacol*, 221(1): 111-118, 2007.
6. BUZNIKOV GA, LAMBERT HW, LAUDER JM. Serotonin and serotonin-like substances as regulators of early embryogenesis and morphogenesis. *Cell Tissue Res*, 305(2): 177-186, 2001.
7. BUZNIKOV GA. The action of neurotransmitters and related substances on early embryogenesis. *Pharmacol Ther*, 25(1): 23-59, 1984.
8. CAVALCANTI UDNT, BARATELLA-EVÊNCIO L, NETO JE, CASTRO RM, CARDONA AS, MELO MLM, LINS RC. Morphological aspects of the embryonic development of the TMJ in rats (*Rattus norvegicus albinus*) treated with fluoxetine. *Int J Morphol*, 27(3): 899-903, 2009.
9. GUSTAFSSON BI, THOMMESEN L, STUNES AK, TOMMERASK, WESTBROEK I, WALDUM HL, SLORDAHL K, TAMBURSTUEN MV, RESELAND JE, SYVERSEN U. Serotonin and fluoxetine modulate bone cell function in vitro. *J Cell Biochem*, 98(1): 139-151, 2006.
10. JOHNSON DS, HEINEMANN SF. Embryonic expression of the 5-HT₃ receptor subunit 5-HT_{3R-A}, in the rat: an in situ hybridization study. *Mol Cell Neurosci*, 6: 122-138, 1995.
11. LAUDER JM, LUO X, PERSICO AM. Serotonergic regulation of somatosensory cortical development: lessons from genetic mouse models. *Dev Neurosci*, 25(2-4): 173-183, 2003.
12. LAUDER JM, WILKIE MB, WU C, SINGH S. Expression of 5-HT_{2A}, 5-HT_{2B} and 5-HT_{2C} receptors in the mouse embryo. *Int J Dev Neurosci*, 18(7): 653-662, 2000.
13. LAUDER JM, ZIMMERMAN EF. Sites of serotonin uptake in epithelia of the developing mouse palate oral cavity and face: possible role of morphogenesis. *J Craniofac Genet Dev Biol*, 8(3): 265-276, 1988.
14. LAUDER JM. Ontogeny of the serotonergic system in the rat: serotonin as a developmental signal. *Ann N Y Acad Sci*, 600: 297-313, 1990.
15. LEVALLOIS C, VALENCE C, BALDET P, PRIVAL A. Morphological and morphometric analysis of serotonin-containing neurons in primary dissociated cultures of human rhombencephalon: a study of development. *Dev Brain Res*, 99(2): 243-252, 1997.
16. MOISEWITSCH JRD, LAUDER JM. Simulation of murine tooth development in organotypic culture by the neurotransmitter serotonin. *Arch Oral Biol*, 41(2): 161-165, 1996.
17. MOISEWITSCH JRD, RAYMOND JR, TAMIR H, LAUDER JM. Regulation by serotonin of tooth-germ morphogenesis and gene expression in mouse mandibular explant cultures. *Arch Oral Biol*, 43(10): 789-800, 1998.
18. MORTAZAVI SH, KHOJASTEH A, VAZIRI H, KHOSHZABAN A, ROUDSARI MV, RAZAVI SHE. The effect of fluoxetine on bone regeneration in rat calvarial bone defects. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 108(1): 22-27, 2009.
19. ORNSTEIN S, STUART G, JENKINS R. Depression diagnoses and antidepressant use in primary care practices: a study from the Practice Partner Research Network (PPRNet). *J Fam Pract*, 49(1): 68-72, 2000.
20. SILVA IHM, LEÃO JC, EVÊNCIO LB, PORTER SR, CASTRO RM. Morphological analysis of the enamel organ in rats treated with fluoxetine. *Clinics*, 65(1): 61-66, 2010.
21. TECCOT L, SHTROM S, JULIUS D. Expression of a serotonin-gated ion channel in embryonic neural and nonneural tissues. *Mol Cell Neurosci*, 6(1): 43-55, 1995.
22. VAN MARWIJK HWJ, BIJL D, ADER HJ, DE HAAN M. Antidepressant prescription for depression in general practice in The Netherlands. *Pharm World Sci*, 23(2): 46-49, 2001.
23. WESTBROEK I, WAARSING JH, VAN LEEUWEN JPTM, WALDUM H, RESELAND JE, WEINANS H, SYVERSEN U, GUSTAFSSON BI. Long-term fluoxetine administration does not result in major changes in bone architecture and strength in growing rats. *J Cell Biochem*, 101 (2): 360-368, 2007.
24. WHITAKER-AZMITIA PM. Role of serotonin and other neurotransmitter receptors in brain development: basis for developmental pharmacology. *Pharmacol Rev*, 43(4): 553-561, 1991.

Correspondência

Isabela Maria de Albuquerque Santiago
 Av. Prof. Moraes Rêgo, n. 1235
 Recife – Pernambuco – Brasil
 CEP: 50.670-901
 E-mail: isabelasantiago1@yahoo.com.br