

Sertralina Não Atua Sobre o Tecido Ósseo Alveolar de Ratos Wistar com Periodontite Induzida

Sertraline does not Act on the Alveolar Bone Tissues in Wistar Rats with Induced Periodontitis

Franciele Fernanda Adada¹

Carlos Augusto Nassar²

Bruna Rafaela Correia³

Patricia Oehlmeyer Nassar⁴

RESUMO

Atualmente, têm-se demonstrado que a depressão é uma doença que acomete milhares de pessoas por ano. Evidências indicam alguns efeitos da sertralina sobre a densidade e a cicatrização do tecido ósseo. O objetivo deste estudo foi avaliar os efeitos da sertralina sobre o tecido ósseo alveolar de ratos com periodontite induzida por ligadura. Foram utilizados 40 ratos machos adultos, divididos em 4 grupos, grupo controle (GC), grupo com doença periodontal (GDP), grupo sertralina (GS) e grupo sertralina com doença periodontal (GS DP). Os grupos com doença periodontal receberam uma ligadura ao redor dos 1º molares para promover o desenvolvimento da periodontite induzida experimentalmente. Os animais dos grupos com sertralina receberam, via oral, 5 mg/kg de peso corporal de sertralina em dias alternados, enquanto os demais grupos receberam 1mL/Kg de peso de solução fisiológica 0,9% no mesmo período. Após o período experimental de 30 dias, os animais foram eutanasiados e as hemi-mandíbulas foram coletadas para análises histomorfológica, radiográfica e contagem de células (osteoblastos, osteócitos e osteoclastos). Os resultados demonstraram um consumo alimentar e peso dos animais semelhantes entre os grupos ($p > 0,05$). As análises radiográficas, histológicas e das células nos grupos GC e GS foram estatisticamente semelhantes entre si ($p > 0,05$), entretanto apresentaram uma menor perda óssea alveolar significativa em relação aos grupos GDP e GDPS ($p < 0,05$). Assim pode-se concluir que a sertralina não atuou sobre o mecanismo de remodelação óssea alveolar nos animais com periodontite induzida experimentalmente.

DESCRIPTORES

Depressão, doença periodontal, sertralina, tecido ósseo.

ABSTRACT

Currently, many studies have shown that depression is a disease that affects thousands of people each year. Evidence indicates that oral health is directly linked to this disease, since in the oral cavity can be found several microorganisms, which lead to periodontal disease. The aim of this study was to evaluate the effects of sertraline on the alveolar bone tissue of rats with ligature induced periodontitis. Forty adult male rats were used, divided into 4 groups, control group (CG), group with periodontal disease (GPD), sertraline group (SG) and sertraline group with periodontal disease (SGPD). Groups with periodontal disease received a ligature around the 1st molars to promote the development of experimentally induced periodontitis. The animals in the sertraline groups received 5 mg / kg body weight of sertraline orally on alternate days. While the other groups received 1mL / Kg of weight of 0.9% saline in the same period. After the 30 day experimental period, the animals were euthanized and the hemi-mandibles were collected for histomorphological and radiographic analysis. The results showed similar food consumption and animal weight between the groups ($p > 0,05$). In the radiographic and histological analyzes, the GC and GS groups were statistically similar to each other ($p > 0,05$), however, they presented a significant lower alveolar bone loss in relation to the GPD and GPDS groups ($p < 0,05$). Thus, it can be concluded that sertraline did not act on the mechanism of alveolar bone remodeling in animals with experimentally induced periodontitis.

DESCRIPTORS

Depression, periodontal disease, sertraline, bone tissue.

¹ Acadêmica do Curso de Odontologia da Universidade Estadual do Oeste do Paraná (UNIOESTE), Cascavel, Paraná, Brasil. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6819-2833>.

² Cirurgião-Dentista. DDS em Periodontia. Professor Associado de curso de Odontologia e Programas de Pós-Graduação em Biociências, Saúde e Odontologia da Universidade Estadual do Oeste do Paraná (UNIOESTE), Cascavel, Paraná, Brasil. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8647-413X>. Paraná, Brasil.

³ Farmacêutica. Mestrado em Biociências e Saúde, Universidade Estadual do Oeste do Paraná (UNIOESTE), Cascavel, Paraná, Brasil. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9453-4852>. E-mail: bru_na_rafac@hotmail.com

⁴ Cirurgiã-Dentista. DDS em Periodontia. Professora Adjunta de curso de Odontologia e Programas de Pós-Graduação em Biociências, Saúde e Odontologia da Universidade Estadual do Oeste do Paraná (UNIOESTE), Cascavel, Paraná, Brasil. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3791-0334>.

A depressão é um transtorno mental frequente, sendo que a principal causa de incapacidade e contribui de forma importante para a carga global de doenças. Um episódio depressivo pode ser categorizado como leve, moderado ou grave, a depender da intensidade dos sintomas. Um indivíduo com um episódio depressivo leve terá alguma dificuldade em continuar um trabalho simples e atividades sociais. Durante um episódio depressivo grave, é improvável que a pessoa afetada possa continuar com atividades sociais, de trabalho ou domésticas¹.

A sertralina é considerado um antidepressivo inibidor seletivo de recaptção de serotonina (ISRSs). Os ISRSs inibem de forma potente e seletiva a recaptção de serotonina, resultando em potencialização da neurotransmissão serotoninérgica. A potência da inibição de recaptção da serotonina é variada, assim como a seletividade por noradrenalina e dopamina². De forma geral, os efeitos colaterais mais frequentemente relatados são: gastrintestinais (náuseas, vômitos, dor abdominal, diarreia), psiquiátricos (agitação, ansiedade, insônia, ciclagem para mania, nervosismo), alterações do sono, fadiga, efeitos neurológicos (tremores, efeitos extrapiramidais), perda ou ganho de peso, disfunções sexuais, reações dermatológicas².

Segundo Carranza et al.³, a periodontite é definida como uma doença inflamatória dos tecidos de suporte dos dentes, causada por microrganismos específicos ou grupos de microrganismos específicos, resultando em uma destruição progressiva do ligamento periodontal e osso alveolar com formação de bolsa, retração gengival ou ambas. A característica clínica que distingue a periodontite da gengivite é a presença da perda de inserção clinicamente detectável, sendo geralmente acompanhada pela formação de bolsa periodontal e mudanças na densidade e altura do osso alveolar subjacente.

Os principais microrganismos encontrados nesta cavidade são as bactérias *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Porphyromonas gingivalis*, *Taenerella forsythensis* e *Prevotella intermedia*, levando a destruição

do ligamento periodontal, cimento e do osso alveolar perdendo a inserção, densidade e a altura dos mesmos⁴. Atualmente já está bem estabelecido na literatura que a doença periodontal (DP) pode ser um fator de risco para o desenvolvimento de distúrbios sistêmicos⁵.

Segundo Genco et al.⁶, a associação entre a DP e a depressão, permitiu o aumento do risco da perda tecidual dos mesmos. Já o estudo de Abu-Nada et al.⁸, demonstraram que a sertralina tem um efeito negativo sobre a cicatrização óssea e osseointegração do implante de titânio na tibia de ratos, podendo representar fator de risco potencial para implantes dentários e cirurgias ortopédicas, interferindo com a cicatrização óssea, provavelmente diminuindo o número de osteoblastos e aumento do número de osteoclastos. O mecanismo de ação da sertralina na cicatrização óssea pode ser atribuído ao seu efeito sobre a função imune, angiogênese, vias de sinalização adrenérgica e nicotínica⁷. Entretanto, os efeitos da sertralina sobre os tecidos periodontais de sustentação, ainda permanece desconhecido, pois não há relatos na literatura de sua ação sobre os tecidos periodontais, tanto em humanos como em animais. Assim o objetivo deste estudo foi avaliar os efeitos da sertralina sobre o tecido ósseo alveolar de ratos com periodontite induzida por ligadura.

METODOLOGIA

Foram utilizados 40 ratos *Wistar* adultos-jovens, com 8 semanas de idade, pesando em média 250-400 g, provenientes do biotério central da Universidade Estadual do Oeste do Paraná (UNIOESTE). Os animais foram mantidos no biotério setorial do Laboratório de Fisiologia e Endocrinologia da Unioeste (LAFEM), sob condições controladas de temperatura ($23 \pm 2^\circ \text{C}$) e luz (ciclo claro-escuro de 12 horas). Sendo separados em caixas individuais em grupos de 3-5 por caixa (41 cm de comprimento X 34 cm de largura X 17 cm altura), sendo que todos os animais receberam dieta padrão (ração comercial) e água à vontade por todo o período experimental. O estudo esteve de acordo com os Princípios Éticos das Normas

editadas pelo Conselho Nacional de Controle e Experimentação animal (CONCEA) e foi aprovado pelo Comitê de Ética do Uso de Animais (CEUA) da UNIOESTE, (protocolo 03-19 de 05/07/2019 CEUA/UNIOESTE).

Grupos experimentais

Os animais foram divididos em 4 grupos, grupo controle (GC), grupo com doença periodontal (GDP), grupo sertralina (GS) e grupo sertralina com doença periodontal (GDPS).

Cálculo amostral

Todo o cálculo amostral foi baseado no uso do Teste ANOVA para cálculo do tamanho das amostras, com poder de 90% e nível de significância de 5%, bem como em prévios estudos dos grupos de pesquisadores^{8,9,10}.

Protocolo de indução da doença periodontal

Aos 70 dias de vida, os grupos com periodontite receberam uma ligadura ao redor dos 1º molares, atuando como agente irritante gengival mecânico, elevando assim o número de bactérias e possibilitando a ação imunológica no periodonto¹¹, pelo período de 30 dias e desta forma, induz o desenvolvimento da doença periodontal experimentalmente¹².

Conforme protocolo estabelecido por Nassar et al.¹³, a indução da doença foi realizada com os animais anestesiados com cloridrato de quetamina (50mg/Kg de peso corporal) e cloridrato de xilazina (15mg/Kg de peso corporal). Estes animais posteriormente foram posicionados em mesa operatória apropriada, a qual permitiu a manutenção da abertura bucal dos ratos, facilitando o acesso aos dentes da região posterior da mandíbula. Com auxílio de uma pinça modificada e de uma sonda exploradora, foi colocado um fio de algodão número 40 ao redor do 1º molar inferior de ambos os lados, sendo que os animais tiveram restrição alimentar 8 horas antes do procedimento da indução da doença, bem como, após a cirurgia receberam 1 gota de dipirona sódica para dor e febre¹³.

Administração de sertralina:

Os animais dos grupos sertralina, receberam via oral através do método de gavagem doses de 5mg/kg de peso corporal, em dias alternados até completar os 30 dias, o qual era diluída em solução fisiológica 0,9%. Enquanto os animais controles receberam 1mL/Kg de peso de solução fisiológica 0,9% para induzir o mesmo estresse entre ambos os grupos. Esta pesquisa foi adaptada, de acordo com o estudo desenvolvido por Huang et al.¹⁴.

Eutanásia dos animais

No último dia de experimento (30º dia), todos os animais foram pesados e, em seguida, sedados na câmara de CO² e depois utilizado a decaptação por guilhotina. Foram coletadas as hemi-mandíbulas do lado direito e esquerdo para análise histomorfológica e radiográfica respectivamente.

Processamento histológico

As hemi-mandíbulas direitas foram coletadas, dissecadas e fixadas em solução de Metacarn, por 48 horas. Após este período, foram adicionadas em álcool 70%, até iniciar o processamento histológico. Após 90 dias, estes tecidos foram encaminhados ao LABEF e passaram a ser lavadas em água corrente por 3 dias e assim, imersas em solução de ácido tricloroacético (TCA) 5% por 3 semanas, sendo avaliadas 3x na semana até atingirem o grau esperado de descalcificação.

Após este período, as mesmas foram novamente lavadas em água corrente por 18 horas e posteriormente, passou a ser realizado o processamento histológico, onde as peças foram imersas em graduações de alcoóis (para desidratação) e xilol (para diafanização).

A partir deste, seguiram a inclusão das peças e obtenção de blocos de parafina (Parafina Purificada, cód. 1228, lote 1008459, Vetec Química Fina, Rio de Janeiro, Brasil). Os mesmos foram cortados em micrótomo manual e obtidos cortes de 7 µm, que foram adicionados em lâminas histológicas, junta-

mente com solução diluída de albumina e corados pela técnica histoquímica de Hematoxilina e Eosina (H&E) e posteriormente, com auxílio do Entellan, as lâminas foram coladas em cima destes tecidos, para que assim, pudessem ser observadas em microscopia¹⁵.

Observações Microscópicas e Morfometria do Osso

A análise microscópica foi realizada por um único avaliador, devidamente treinado, através da avaliação dos cortes histológicos corados. As lâminas foram analisadas com auxílio de um microscópio de luz (Leica Microsystems, Switzerland), e fotomicrografadas em microscópio Olympus® DP71 (USA), comumente transmitida para observações morfométricas da distância da crista óssea alveolar e o ponto mais apical do tronco radicular das hemimandíbulas direita dos animais e para a contagem das células (osteoblastos, osteócitos e osteoclastos).

Análise radiográfica

Logo após o sacrifício, as hemi-mandíbulas do lado esquerdo de cada animal foram retiradas, fixadas em Metacarn durante 48 horas e posteriormente mantidas em álcool 70%, até suas análises radiográficas serem realizadas. As hemi-mandíbulas foram colocadas com a face lingual sobre o sensor radiográfico digital Kodak RVG 6100 com resolução de imagem 20 pl/mm, resolução teórica do sensor 27,03 pl/mm, fibra ótica 1, dimensões de superfície ativa de 22 x 30 mm e dimensões da matriz (pixels) 1200 x 1600 (1,92 milhões) e posicionados para que as cúspides vestibulares e linguais dos primeiros molares fiquem no mesmo plano vertical. Foi utilizado aparelho de raio X GE – 1000, regulado para 15mA, 65Vp, 18 impulsos, distância foco/filme de 50 centímetros com incidência de raio X perpendicular às peças. As imagens digitalizadas foram analisadas no programa Image Tools 3.0 (University of Texas Health Science Center, San Antonio, TX, USA), na qual foram realizadas medidas lineares que

percorreram a distância da junção cimento-esmalte até a crista óssea alveolar do lado mesial do primeiro molar inferior esquerdo, essas medidas foram repetidas uma vez por dia, em três dias diferentes, e realizado uma média entre os valores, com as medições em pixels¹³.

Análise de dados

Os resultados foram analisados usando o programa GraphPad Prism 8.0. Em todas as variáveis foram testadas a distribuição normal e a variância homogênea. Após a distribuição ser considerada com normalidade, foram utilizados os testes paramétricos ANOVA – Oneway seguido pelo pós-teste de comparação múltipla de Tukey. As diferenças observadas foram consideradas significantes quando $p < 0,05$ (5%).

RESULTADOS

Consumo de alimento

Após a chegada destes animais no biotério do LAFEM, seus pesos e o consumo alimentar passaram a ser anotados, para que assim, fossem obtidos os resultados da eficiência alimentar. Os resultados demonstraram que não houve alteração do peso estatisticamente significativa entre os 4 grupos (Gráfico 1). Com a administração de sertralina nos grupos GS e GDPS, não houveram alterações de peso, conseqüentemente, os mesmos não apresentaram valores estatísticos significativos quando comparados ao grupo GC e GDP, em relação a eficiência alimentar.

Análises histomorfométricas

Os grupos GC e GS mostraram-se estatisticamente semelhantes entre si, porém apresentaram estatisticamente menor perda de tecido ósseo alveolar do que os grupos que tinham a doença periodontal induzida ($p < 0,0001$). Já os grupos GDP e GDPS apresentaram-se estatisticamente semelhantes entre si (Gráfico 2 e Figura 1).

Gráfico 1: Consumo e peso dos animais do grupo controle (GC), grupo sertralina (GS), grupo doença periodontal (GDP) e grupo doença periodontal e sertralina (GDPS).

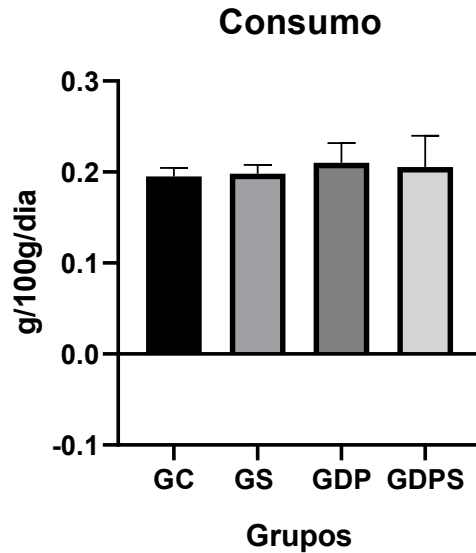
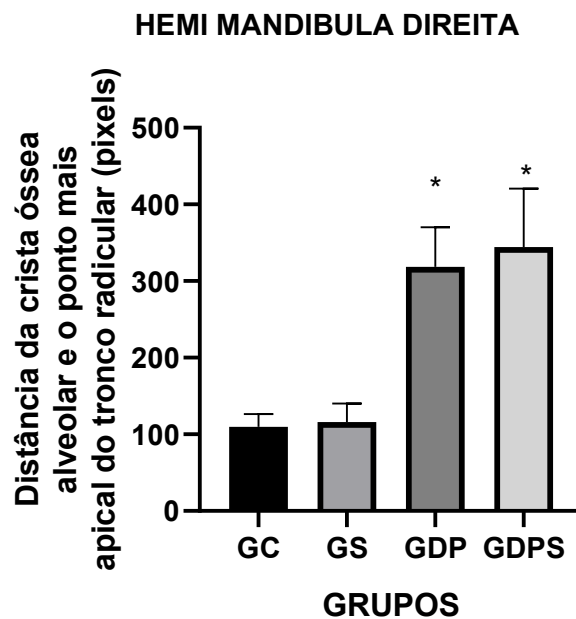


Gráfico 2: Análises histológicas da distância da crista óssea alveolar e ponto mais apical do tronco radicular medido em pixels. Grupo controle (GC), grupo sertralina (GS), grupo doença periodontal (GDP) e grupo doença periodontal e sertralina (GDPS). * Dados estatisticamente significantes ($p < 0,05$).



Análise das células (osteoblastos, osteócitos e osteoclastos)

A partir da análise de morfometria óssea, os grupos GC e GS mostraram-se estatisticamente semelhantes entre si, porém apresentaram estatisticamente menor quantidade de osteoclastos e maior contagem de osteoblastos e osteócitos do que os grupos que tinham a doença periodontal induzida ($p < 0.0001$). Já os grupos GDP e GDPS apresentaram-se estatisticamente semelhantes entre si (Gráficos 3, 4 e 5).

Análises radiográficas

A partir das análises radiográficas, foi possível visualizar os seguintes resultados. Os grupos GC e GS foram estatisticamen-

te semelhantes e os grupos GDP e GDPS também foram estatisticamente semelhantes entre si, porém, apresentaram maior perda óssea alveolar estatisticamente do que GC e GS ($p < 0.0005$) (Gráfico 6 e Figura 2).

DISCUSSÃO

A infecção periodontal pode promover um efeito negativo sobre o estado de saúde sistêmico do organismo, podendo estar associada com doenças sistêmicas⁹. Segundo Spolidorio et al.¹⁶, o aumento no número de osteoclastos está associado à reabsorção óssea bem como, com o aumento da distância entre a junção cimento-esmalte à crista óssea alveolar, é possível estimar se existe ou não perda óssea⁹, logo este estudo foi realizado com a intenção de analisar o efeito dos anti-

Figura 1: Representação microscópicas das imagens das hemi-mandíbulas direitas dos animais. **A.** Grupo Controle (GC); **B.** Grupo Sertalina (GS); **C.** Grupo Doença Periodontal; (GDP); **D.** Grupo Doença Periodontal e Sertralina (GDPS).

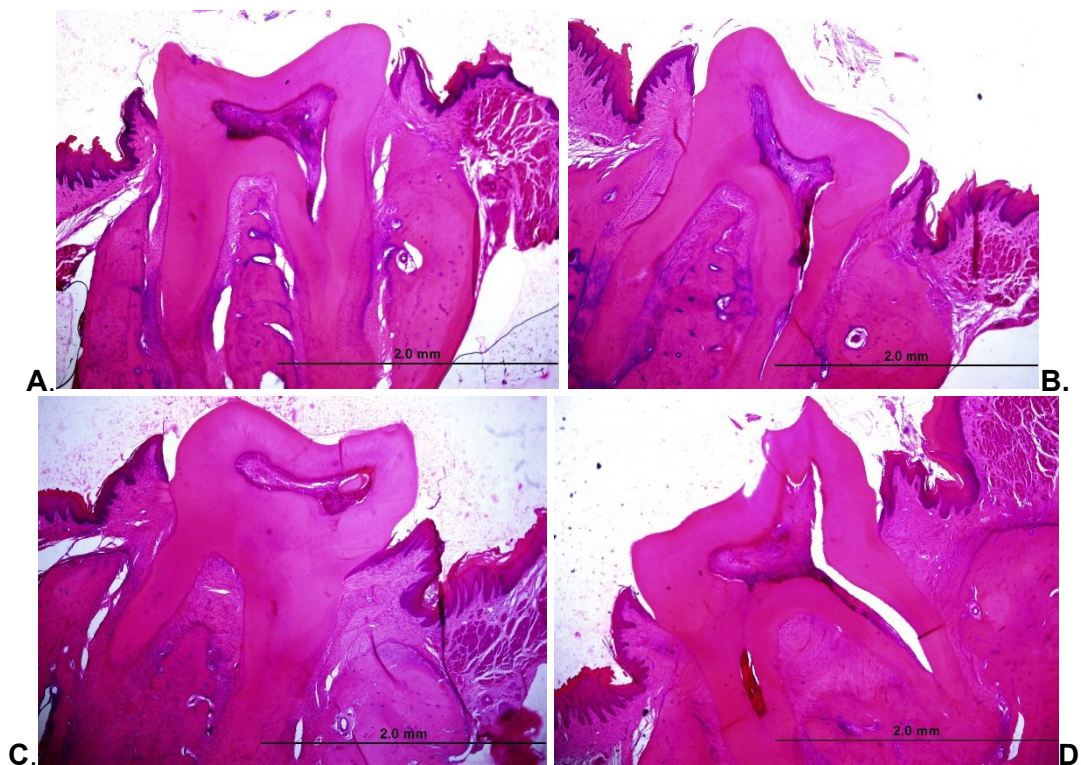


Gráfico 3: contagem do número de osteoblastos. Grupo controle (GC), grupo sertralina (GS), grupo doença periodontal (GDP), grupo doença periodontal e sertralina (GDPS). Dados estatisticamente significantes ($p < 0,05$).

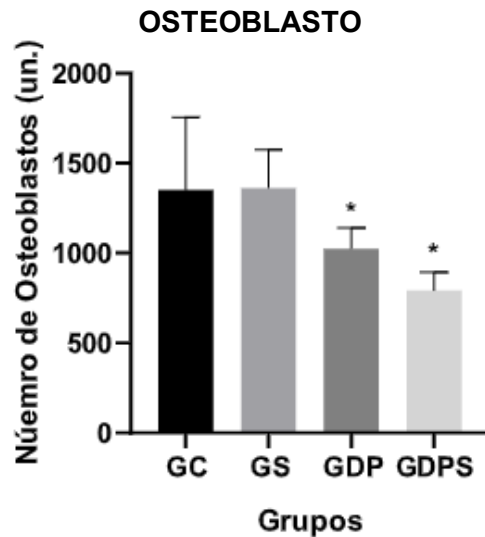


Gráfico 4: contagem do número de osteócitos. Grupo controle (GC), grupo sertralina (GS), grupo doença periodontal (GDP), grupo doença periodontal e sertralina (GDPS). Dados estatisticamente significantes ($p < 0,05$).

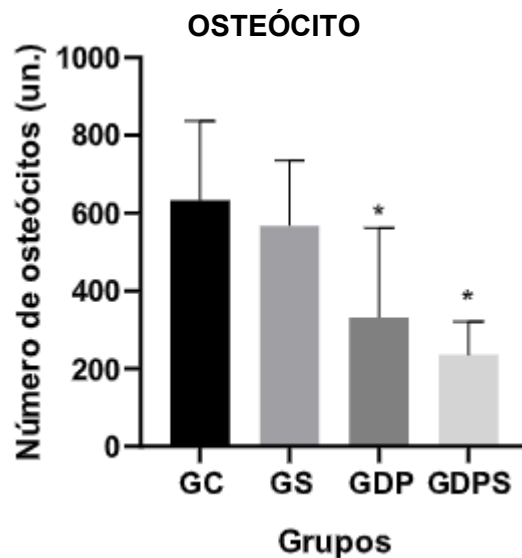


Gráfico 5: contagem do número de osteoclastos. Grupo controle (GC), grupo sertralina (GS), grupo doença periodontal (GDP), grupo doença periodontal e sertralina (GDPS). Dados estatisticamente significantes ($p < 0,05$).

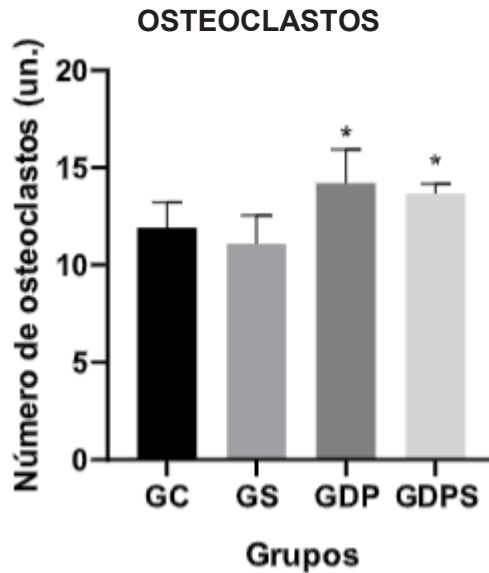
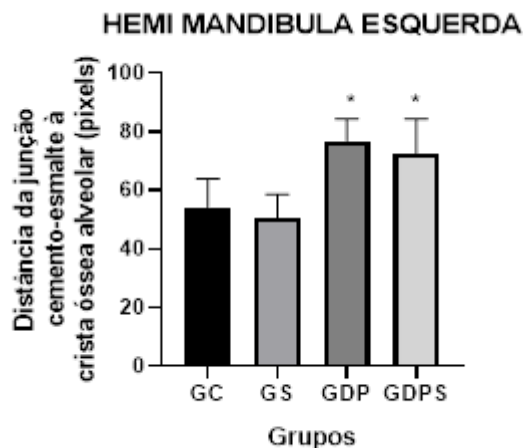


Gráfico 6: Análises radiográficas da distância da junção cimento-esmalte à crista óssea alveolar em pixels. Grupo controle (GC), grupo sertralina (GS), grupo doença periodontal (GDP) e grupo doença periodontal e sertralina (GDPS). * Dados estatisticamente significantes ($p < 0,05$).



depressivos inibidores seletivos de recaptação de serotonina (ISRSs), como a sertralina, nos tecidos de suporte presentes no periodonto de ratos Wistar adultos-jovens.

Os resultados demonstraram que radiograficamente nas análises das hemimandíbulas esquerdas não houve diferenças estatísticas entre grupos GS e GC e entre os grupos GDP e GDPS (Gráfico 6). Entretanto as análises mostram que são diferentes estatisticamente do GC e GS ($p < 0.0005$).

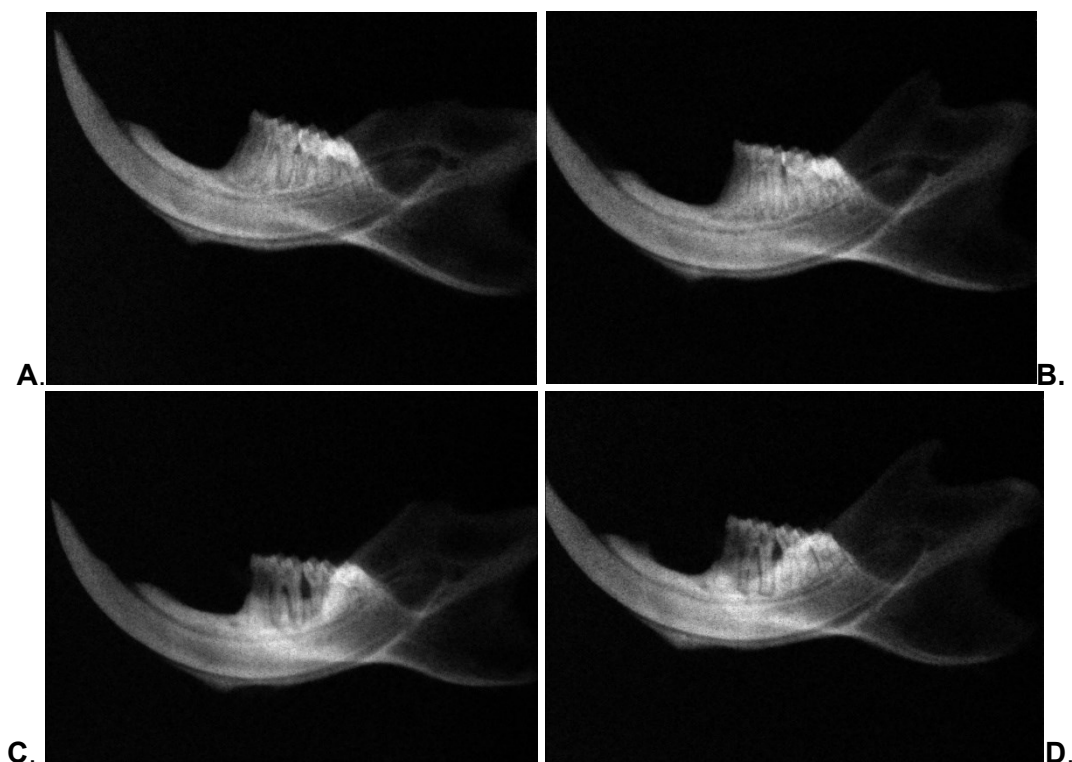
Já nas análises histomorfométricas das hemimandíbulas direitas, podemos ver que os grupos GC e GS são estatisticamente semelhantes entre si, porém são estatisticamente diferentes dos grupos que tinham a doença periodontal induzida ($p < 0.0005$) (GDP e GDPS) (Gráfico 2).

A literatura recente demonstrou, através do estudo de Abu-Nada et al.⁷, resultados sobre o uso de inibidor seletivo de recaptação

de serotonina (ISRSs) e o efeito deste no tecido ósseo de pacientes que ingeriram esses medicamentos. Os autores analisaram que a depressão está relacionada com alterações nos sistemas de comportamento e neuroendócrinos, que são fatores de risco para diminuição da densidade mineral óssea, e que tanto a depressão quanto uso de antidepressivos têm sido identificados como sendo causas secundárias de osteoporose⁷.

Também para Abu-Nada et al.⁷, os resultados demonstraram que a sertralina tem um efeito negativo sobre a cicatrização óssea e osseointegração do implante de titânio na tíbia de ratos, podendo representar fator de risco potencial para implantes dentários e cirurgias ortopédicas, interferindo com a cicatrização óssea, provavelmente diminuindo o número de osteoblastos e aumento do número de osteoclastos. O mecanismo de ação da sertralina na cicatrização óssea pode ser

Figura 2: Representação de imagens radiográficas das hemimandíbulas esquerdas da porção mesial dos animais. **A.** Grupo Controle (GC); **B.** Grupo Sertralina (GS); **C.** Grupo Doença Periodontal; (GDP); **D.** Grupo Doença Periodontal e Sertralina (GDPS).



atribuído ao seu efeito sobre a função imune, angiogênese, vias de sinalização adrenérgica e nicotínica de Abu-Nada *et al.* ⁷.

Outro estudo envolvendo a mesma temática proposto por Aloumanis & Mavroudis¹⁷, que analisa sobre “a face depressiva da osteoporose e a face osteoporótica da depressão”, observou-se que a osteoporose e a depressão são duas doenças crônicas que afetam grandes grupos populacionais com grande impacto na morbimortalidade e na qualidade de vida. Definitivamente, dados limitados sugerem que a osteoporose pode aumentar os sintomas depressivos, enquanto muito mais estudos mostraram que a depressão afeta adversamente a densidade óssea e aumenta o risco de fratura. No entanto, nem causalidade nem uma conexão fisiopatológica firme foi estabelecida.

Entretanto, para Locker *et al.* ¹⁸, os receptores funcionais de serotonina estão presentes em osteoblastos e osteócitos. Em meios *in vivo*, esses receptores estimulam a reprodução de osteoblastos em camundongos e facilitam a diferenciação em osteoclastos humanos. Os receptores de serotonina (5HT_{2B}) auxiliam na diferenciação osteogênica em culturas de células.

Embora a natureza bioquímica específica das vias serotoninérgicas e seus efeitos diretos e / ou indiretos no metabolismo ósseo ainda não sejam claros, os dados existentes sugerem uma associação entre depressão e aumento do risco de fratura e perda óssea que pode ser mediada em parte por antidepressivos^{19,20}.

Em um estudo com cultura de células ósseas, foi demonstrado que a via serotoninérgica tem um papel na conversão de um estímulo mecânico em um estímulo químico e que o uso de ISRS tem efeitos negativos na densidade óssea, particularmente no desenvolvimento dos ossos^{21,22}.

Richard *et al.* ²³ observaram os resultados de um estudo em que uso diário de SSRI foi associado a um maior risco de quedas e diminuição da densidade mineral óssea (DMO), entretanto foi improvável que o efeito desta classe de drogas nas fraturas fosse explicado inteiramente por esses 2 mecanismos, visto que as quedas e a DMO foram controladas na estimativa desse uso durante o estudo. Entretanto, o estudo de Erez *et al.* ²⁴, mostrou associações negativas entre depressão e variáveis de DMO nas áreas avaliadas. Houve correlações negativas entre ansiedade, estresse e DMO da coluna, bem como uma tendência a relações negativas na DMO do quadril direito e esquerdo.

CONCLUSÃO

Logo, pode-se concluir que o uso de inibidor seletivo de recaptção de serotonina, em específico a sertralina, não atuou sobre o mecanismo de remodelação óssea alveolar nos animais com periodontite induzida experimentalmente. Assim, sugere-se novas investigações para comprovar se o uso de ISRSs pode interferir sobre a remodelação óssea dos tecidos periodontais.

REFERÊNCIAS

1. OMS. Folha Informativa – Depressão. Brasília, 2018. Disponível em <https://www.paho.org/pt/topicos/depressao>. Acesso em 12/12/2021.
2. Moreno, R. A., Moreno, D.H., Soares, M.B.M. (1999). Psicofarmacologia de antidepressivos. São Paulo: Rev. Bras. Psiquiatr, 1999; 21(1): 24-40.
3. Carranza, F.A., Newman, M.G., Takei, H.H., Klokkevoid, P.R. Periodontia Clínica. 11.ed. São Paulo, Elsevier Editora Ltda 2012.
4. Abreu, L.M.G., Lopes, F.F., Pereira, A.F.V., Pereira, A.L.A., Alves, C.M.C. Doença periodontal e condições sistêmicas: mecanismo de interação. Revista de Pesquisa em Saúde 2010. 11(2). 52-56.
5. Nagpal, R., Yamashiro, Y., Izumi, Y. The Two-Way Association of Periodontal Infection with Systemic Disorders: An Overview. Mediators of Inflammation 2015: 1-9.
6. Genco, R., Wu, T., Grossi, S., Falkner, K. L., Zambon, J. J. & Trevisan, M. Periodontal microflora related to the risk for myocardial infarction: A case control study. Journal of Dental Research 1999, 78(Special Issue):457.
7. Abu Nada, L., Al Subaie, A., Mansour, A. A., Wu, X., Abdallah, M. N., Haide, A. H., Ersheidat, A., Stone, L. S., Murshed, M. & Tamimi, F. The antidepressant drug, sertraline, hinders bone healing and osseointegration in rats' tibiae. Journal of Clinical Periodontology 2018, 45(12), 1485-1497.
8. Nascimento, C.M., Casso, T., Silva, F.S., Bonfleur, M.L., Nassar, C.A., Nassar, P.O. Radiographic evaluation of the effect of obesity on alveolar bone in rats with ligature-induced periodontal disease. Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy 2013, 6. 365-370.
9. Pedrotti, S., Nassar, P.O., Schneider, S.C.S., Costa, K., Beu, C.C.L., Nassar, C.A. Evaluation of the Influence of Experimental Periodontitis on the Sexual Behaviour of Male Wistar Rats. British Journal of Medicine and Medical Research 2016, 15(9). 1-8.
10. Mattia, T.M., Leite, M.A., Nassar, P.O., Schneider, S.C.S., Maller, A.C.P.A., Pandini, J.H., Cardoso, N., Marchiori, V., Brancalhão, R.M.C., Nassar, C.A. The influence of obesity induced by monosodium glutamate in periodontal tissues of female Wistar rats with experimental periodontitis. American International Journal of Contemporary Research 2017, 7(3). 28-40.
11. Peralta, F.S. Indução de doença periodontal em ratos previamente expostos à ciclosporina A. São Paulo: universidade de Taubaté, 2008. Dissertação apresentada para obtenção do Título de Mestre pelo Programa de Pósgraduação em Odontologia do Departamento de Odontologia da Universidade de Taubaté, 2008.
12. Cavagni J., Soletti, A.C, Gaio E. J. & Rosing C. K. The effect of dexamethasone in the pathogenesis of ligature-induced periodontal disease in Wistar rats. Brazilian Oral Research 2005, 19(4), 290–294.
13. Nassar, P., Nassar, C., Guimarães, M., Aquino, S., Andia, D., Muscara, M., Spolidorio, D., Rossa, Jr. C., Spolidorio, L. Simvastatin therapy in cyclosporine A-induced alveolar bone loss in rats. Journal of Periodontal Research 2009, 44(4). 479-488.
14. Huang, P., Gao, T., Dong, Z., Zhou, C., Lai, Y., Pan, T., Liu, Y., Zhao, X., Sun, X., Hua, H., Wen, G., Gao, L., Lv, Z. Neural circuitry among connecting the hippocampus, prefrontal cortex and basolateral amygdala in a mouse depression model: Associations correlations between BDNF levels and BOLD – fMRI signals. Brain Research Bulletin 2018, 142. 107-115.
15. Junqueira, L., Carneiro, J. Histologia Básica. Texto e Atlas. 11ª edição. Rio de Janeiro: Guanabara, 2008.
16. Spolidorio, L., Nassar, P.O., Nassar, C.A., Spolidorio, D., Muscara, M. Conversion of Immunosuppressive Monotherapy from Cyclosporin A to Tacrolimus Reverses Bone Loss in Rats. Calcified tissue international 2007, 81(2), 114-123.
17. Aloumanis, K., Mavroudis, K. The “depressive” face of osteoporosis and the “osteoporotic” face of depression. Hormones (Athens) 2013, 12(3).350–362.
18. Locker, M., Bitard, J., Collet, C., Poliard, A., Mutel, V., Launay, J., Kellerman, O. Stepwise control of osteogenic differentiation by 5-HT (2B) receptor signaling: nitric oxide production and phospholipase A2 activation. Cellular Signalling 2006, 18(5). 628-639.
19. Susan, J., Diem, M.D., MPH; Terri, L., Blackwell, M.A., Katie, L., Stone, PhD; Kristine, Y.M.D., Elizabeth M., Haney, M.D., Michael, M., Bliziotis, M.D., Kristine, E., Ensrud, M.D., MPH. Use of antidepressants and rates of hip bone loss in older women: the study of osteoporotic fractures. Archives of Internal Medicine 2007, 167(12). 1240–1245.
20. Chau, K., Atkinson, S., Taylor, V. Are selective serotonin reuptake inhibitors a secondary cause of low bone density?. Journal of Osteoporosis 2012. 1-7.
21. Ak, E., Bulut, S.D., Bulut, S., Akdağ, H.A., Öter, G.B., Kaya, H., et al. Evaluation of the effect of selective serotonin reuptake inhibitors on bone mineral density: an observational cross-sectional study. Osteoporos International 2015, 26(1), 273–279.

22. Westbroel, I., Van Der Plas, A., Rooij, K.E., Klein-Nulend, J., Nijweide, P.J. (2001). Expression of serotonin receptors in bone. *The Journal of Biological Chemistry* 2001, 276(31), 28961–28968.
23. Richard, J., Papaioannou, A., Adachi, J., Joseph, L., Whitson, H., Prior, J., Goltzman, D. Effect of selective serotonin reuptake inhibitors on the risk of fracture. *American Medical Association* 2007, 167(2), 188-194 .
24. Erez, H., Weller, A., Vaisman, N. et al. The relationship of depression, anxiety and stress with low bone mineral density in post-menopausal women. *Arch Osteoporos* 2012, 7, 247-255.

CORRESPONDÊNCIA

Carlos Augusto Nassar

DDS, Periodontia, Curso de Odontologia da Universidade Estadual do Oeste do Paraná – UNIOESTE, Cascavel, Paraná, Brasil. Avenida das Torres 200, casa 249 – CEP 85806-095 – Fag – Cascavel – Paraná – Brasil.

E-mail: canassar@yahoo.com