

YURI AURÉLIO PRADO TEIXEIRA

**ANÁLISE DOS IMPACTOS DOS MEDICAMENTOS
ANTIDEPRESSIVOS NAS FALHAS DE IMPLANTES DENTÁRIOS**

YURI AURÉLIO PRADO TEIXEIRA

**ANÁLISE DOS IMPACTOS DOS MEDICAMENTOS
ANTIDEPRESSIVOS NAS FALHAS DE IMPLANTES DENTÁRIOS**

Monografia apresentada ao curso de
Especialização Lato Sensu da FACSETE
- Estação Ensino, como requisito parcial
para conclusão do Curso de
Especialização em Implantodontia.

Área de Concentração: Implantodontia

Orientador: Prof^o Lélis Gustavo Nicoli

Teixeira, Yuri Aurélio Prado.

Análise dos Impactos dos Medicamentos Antidepressivos nas Falhas dos Implantes Dentários / Yuri Aurélio Prado Teixeira

- 2022. 40 f

Orientador: Lélis Gustavo Nicoli

Monografia (especialização) - Faculdade de Sete Lagoas - FACSETE _
Estação Ensino, 2022.

1. Implantes dentários 2. Fatores de Riscos 3. Antidepressivos

TEIXEIRA, Y. A.P. **Análise dos Impactos dos Medicamentos Antidepressivos nas Falhas dos Implantes Dentários.** 2022. 40 p. Trabalho de Conclusão de Curso (Especialização em Implantodontia) - Curso de Especialização em Implantodontia da Faculdade de Sete Lagoas - FACSET - Estação Ensino, 2022.

RESUMO

Objetivo: O objetivo desta revisão bibliográfica integrativa foi investigar a associação de certos medicamentos antidepressivos e os possíveis efeitos sobre o metabolismo do osso. **Materiais e métodos:** Uma pesquisa eletrônica na base de dados PUBMED de publicações científicas e outros sites contemplando publicações de estudos experimentais e de revisão foi realizada a fim de enriquecer as evidências literárias. Os artigos foram selecionados de 2011 a 2021, organizados de acordo com o autor, ano, tipo de estudo, medicamento utilizado, resultados, efeitos avaliados, interferências sobre o metabolismo ósseo e conclusões, e os dados foram analisados dentro da semelhança dos resultados obtidos no que tange aos impactos negativos nos implantes dentários. **Desenvolvimento:** Foram escolhidos 9 artigos, estudando a influência dos inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRSs) no metabolismo ósseo e os possíveis riscos aos implantes dentários. **Conclusão:** Esta revisão sistemática sugeriu que o uso de tais medicações tem um efeito negativo no metabolismo ósseo interferindo na negativamente na osseointegração ou remodelação óssea, afetando os resultados dos implantes dentários.

Palavras-chaves: Implantes dentários; Fatores de risco; Antidepressivos; Inibidores Seletivos de Recaptação de Serotonina.

TEIXEIRA, Y.A.P. **Analysis of the Impacts of Antidepressant Drugs on Dental Implant Failures.** 2022. 40 p. Course Completion Work (Specialization in Implantodontia) - Specialization Course in Implant Dentistry, Faculty of Seven Ponds - FACSETE – ESTAÇÃO ENSINO, 2022.

ABSTRACT

Objective: The objective of this integrative literature review was to investigate the association of certain antidepressant drugs and the possible effects on bone metabolism. **Materials and methods:** An electronic search in the PUBMED database of scientific publications and other websites contemplating publications of experimental and review studies was carried out in order to enrich the literary evidence. The articles were selected from 2011 to 2021, organized according to the author, year, type of study, drug used, results, effects evaluated, interferences on bone metabolism and conclusions, and the data were analyzed within the similarity of the results obtained in the regarding the negative impacts on dental implants. **Development:** 9 articles were chosen, studying the influence of selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) on bone metabolism and the possible risks to dental implants. **Conclusion:** This systematic review suggested that the use of such medications has a negative effect on bone metabolism, negatively interfering with osseointegration or bone remodeling, affecting the results of dental implants.

Keywords: Dental implants; Risk factors; Antidepressants; Selective Serotonin Reuptake Inhibitors.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

5-HT - serotonina

5-HTT - transportador de serotonina

5-HT₂ - Receptor que pertence à família de receptores de serotonina **5-**

HT₃ - Receptor que pertence à família de receptores de serotonina **5-**

HT_{2C} - Receptor que pertence à família de receptores de

serotonina **ADT** - Antidepressivos Tricíclicos

DMO – Densidade mineral óssea

IBGE - Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística

HR-pQCT - Tomografia computadorizada quantitativa periférica de alta resolução

IMAOs - Inibidores da Monoamina Oxidase

ISRS - Inibidores seletivos da recaptação de serotonina

IRSN - Inibidores da recaptação da Serotonina e Noradrenalina

OMS – Organização Mundial da Saúde

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Sinalização 5-HT e 5-HTTs.....	18
Figura 2 - Achados do estudo de Agacayak; Guler; Ilyasov (2019)	20
Figura 3 – Aspecto radiográfico das fíbulas esquerdas após trinta dias da confecção do defeito ósseo	27
Figura 4 - Aspecto radiográfico das fíbulas esquerdas após trinta dias da confecção do defeito ósseo.....	27

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Classes de Antidepressivos.	17
--	-----------

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	10
1.2 Objetivo.....	10
2 REVISÃO DE LITERATURA	12
2.1 Definição e Contexto Histórico do Implante.....	12
2.2 Principais fatores de risco ao sucesso do implante	15
2.3 Antidepressivos e Implantes Dentários	23
3. METODOLOGIA	29
4. DISCUSSÃO	30
5. DISCUSSÃO	30
6. CONCLUSÃO	32

1 INTRODUÇÃO

Nos últimos 30 anos, os implantes dentários têm sido usados para tratar de forma rotineira e previsível os maxilares parcialmente e completamente desdentados na odontologia. (OUANOUNOU; HASSANPOUR; GLOGAUER, 2016). O sucesso clínico dos implantes dentários depende da osseointegração, que Branemark (1995) define como a ligação direta entre o osso vivo e os implantes de suporte intraósseo ao nível da microscopia de luz. No âmbito das intervenções de tratamento dentário, existem várias opções de tratamento de reabilitação oral, sendo os implantes dentários uma solução habitualmente utilizada pela sua taxa de sucesso, proteção dos dentes adjacentes e satisfação do paciente.

Portanto, quando reunidas as condições ideais para tais restaurações, elas são cada vez mais a opção preferida para a restauração de espaços edêntulos (CHRCANOVIC et al., 2014). A osseointegração bem-sucedida de implantes dentários requer o funcionamento normal das atividades biológicas naturais que ocorrem durante o processo dinâmico de remodelação óssea. (SHIBATA; TANIMOTO; MARUYAMA, 2015).

Embora o uso a longo prazo de vários medicamentos sistêmicos possa afetar a cicatrização e o reparo ósseo, o impacto potencial da prescrição desses medicamentos a longo prazo na osseointegração de implantes dentários não foi estudado em sua complexidade (AGACAYAK.; GULER; ILYASOV, 2019). Ao longo do tempo, vários estudos foram realizados para compreender as consequências da utilização de antidepressivos ao nível do metabolismo ósseo e o seu impacto nos tratamentos de reabilitação envolvendo a colocação de implantes osseointegrados.

As principais causas de falha do implante foram identificadas como perda de osseointegração, mobilidade do implante devido à perda progressiva de osseointegração e fratura do implante, que pode ser causada por vários fatores primários e secundários, entre os quais afetam o desempenho do implante (WU et al., 2014).

O ISRS (inibidores seletivos da receptação de serotonina) foi a primeira classe de medicamentos antidepressivos descobertos por cientistas direcionados ao tratamento de depressão, patologia esta muito frequente e altamente crescente no mundo, o que requer tratamento farmacológico com medicamentos que inibem a recuperação da serotonina (ALEKSOVSKI et al., 2018).

Todas as classes de ISRSs têm um mecanismo semelhante, ou seja, bloquear a reabsorção de serotonina e, portanto, aumentar sua biodisponibilidade, mas a interação com outros receptores pode causar vários efeitos colaterais, mesmo que no geral esses medicamentos são geralmente bem tolerados CHRCANOVIC *et al.* (2017).

A serotonina tem vários efeitos no metabolismo ósseo; na verdade, os pacientes em uso destas drogas podem ter uma diminuição anual de 0,60% para 0,93% da porcentagem de massa mineral óssea, uma vez que a serotonina atua em alguns receptores, incluindo 5-HT1B, 5-HT2B e 5-HT2C, e nos transportadores de serotonina (5-HTT), criando mecanismos complexos ao nível dos osteoclastos e osteoblastos, fatores estes que tem refletido na osseointegração (FRANCO *et al.*, 2020).

A osseointegração requer uma forte e duradoura conexão entre o osso e o implante que, geralmente é composto de titânio. A falha na osseointegração pode causar necessidade de reintervenção e inserção de novos dispositivos. O sucesso da osseointegração também é dada pela qualidade óssea (TSAPAKIS *et al.*, 2012). Os ISRSs tem sido apontados com efeitos negativos no metabolismo e cicatrização óssea de quem os usa, além da diminuição da densidade mineral óssea, questões estas que nortearam essa revisão de literatura que selecionou publicações recentes para fundamentar tais hipóteses

1.2 OBJETIVO

O objetivo desse estudo foi identificar através da revisão da literatura os principais fatores de risco ao sucesso dos implantes dentários relacionados ao uso de antidepressivos.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Definição e Contexto Histórico do Implante

Um implante dentário é um dos tratamentos para substituir dentes perdidos. Seu uso no tratamento do edentulismo total e parcial tornou-se uma modalidade de tratamento integral na odontologia. Os implantes dentários apresentam um número parcial de vantagens em relação à prótese fixa convencional: uma alta taxa de sucesso (acima de 97% por 10 anos), diminuição do risco de cáries e problemas endodônticos dos dentes adjacentes, melhor manutenção do osso no local edêntulo, sensibilidade diminuída dos dentes adjacentes (KAWAHARA *et al.*,2006).

Block (2018) complementa que um implante dentário é uma estrutura feita de materiais aloplásticos implantados nos tecidos orais abaixo da mucosa e/ou perióstee/ou dentro ou através do osso para fornecer retenção e suporte para uma prótese dentária fixa ou removível.

A implantodontia é a segunda profissão mais antiga na odontologia, sendo a extração a mais antiga. Pedacos de conchas eram usados como implantes por Maiaspor volta de 600 D.C. para substituir os dentes mandibulares. Em 1930, os irmãos Strock usaram parafusos Vitallium para substituir dentes perdidos. Um implanteendósseo foi desenvolvido por Formiggini (o pai da implantologia moderna) e Zepponina década de 1940 (NEVINS, 2014, GUPTA; GUPTA;WEBER, 2021).

De acordo com Taylor e Agar (2002) citados por Farias (2015), o grande avanço na implantodontia oral deu-se por uma equipe de pesquisadores suecos sob coordenação do Dr. Per Ingvar Bränemark, um cirurgião ortopédico em 1952 que desenvolveu uma câmara óptica constituída de titânio, câmara esta que era aparafusada no osso fêmur de coelhos a fim de facilitar a observação da osteogênese. Após alguns meses, foi possível perceber que o cilindro de titânio estava em processo de fusão com o osso, o que se denominou osseointegração.

Com base em tais resultados, Dr. Bränemark passou a direcionar suas pesquisas para a aplicação do titânio em osso humano. Utilizado em forma de parafuso e inserido ao osso em regiões de perda dentária, notou-se que o titânio poderia ser estruturalmente integrado ao osso com alto grau de previsibilidade, e sem inflamação tecidual ou rejeição em humanos, reafirmando o conceito de osseointegração (TAYLOR; AGAR, 2002; FARIAS, 2015).

O Dr. Linkow introduziu os implantes de lâminas em 1967, o que agora são reconhecidos como implantes endósseos. Os implantes dentários tornaram-se uma pedra angular científica após a invenção do Dr. Branemark, que ajudou na evolução do conceito de osseointegração, cujo conceito técnico resume-se à fixação direta e rígida do implante ao osso sem qualquer tecido intermediário entre dois implantes (BUSE; SENNERBY;. BRUYN, 2017).

Contudo, Misch (2009) abordado por Costa (2017) elucida que a introdução propriamente dita dos implantes osseointegrados na Odontologia teve sua base sólida em 1981 a partir de um estudo longitudinal de 15 anos, onde foram instalados implantes em mandíbula edentadas, e a reabilitação realizada com prótese total metaloplástica parafusada sobre estes implantes. O sistema de conexão então utilizado foi o Hexágono Externo, sobre intermediários denominados *Standard*.

Partindo dos excelentes resultados obtidos nas reabilitações implanto-suportadas, outras alternativas protéticas foram estudadas a fim de favorecer pacientes parcialmente edêntulos, onde espaços protéticos menores e até mesmo perda de dentes unitários, começaram a ser reabilitados por meio de implantes, e a aplicação de cerâmicas sobre as próteses também foi sendo desenvolvida. Sendo assim, foi necessário o uso de sistemas de conexões mais eficientes e com melhor desempenho mecânico e estético que o Hexágono Externo (COSTA, 2017).

Ao longo do tempo, as conexões foram sendo desenvolvidas para serem mais eficientes e hoje são encontradas uma infinidade de opções no mercado, como a octogonal, hexagonal, parafuso de cone, cilindro hexadecimal, spline, tri-canal para tubo de cames dentre outras. Além disso, estudos demonstram que o sucesso do implante não depende somente da osseointegração, mas de outros fatores como a oclusão correta do paciente, e os componentes protéticos que são elementos fundamentais para o sucesso e manutenção (VARISE *et al*, 2015, SHIBATA *et al.*, 2015, OLIVEIRA; LADEIA, 2018).

2.2 Principais fatores de risco ao sucesso do implante

De acordo com Staedt *et al.* (2020) apesar das altas taxas de sucesso, a otimização individual dos protocolos de implantes dentários é crucial para o prognóstico e a satisfação dos pacientes, bem como a análise de potenciais fatores de risco para falha dos implantes dentários é um assunto de interesse crescente.

Hasler (2010) afirma que o insucesso de um implante ocorre quando o seu desempenho, medido de uma forma quantitativa, se encontra abaixo de um nível aceitável, não sendo capaz de cumprir o seu objetivo (funcional, estético), por motivos mecânicos ou biológicos. A falha biológica do implante dentário ocorre quando existe incapacidade do tecido para estabelecer ou manter a osteointegração, necessária para que haja estabilidade do implante. As falhas precoces são sempre biológicas, enquanto as falhas tardias podem ser classificadas em biológicas e mecânicas. Falhas biológicas quando causadas por um processo inflamatório dos tecidos periimplantares ou por sobrecarga oclusal, ao passo que as mecânicas incluem fratura de fixação e fratura.

O intervalo entre o diagnóstico de falha do implante dentário e sua remoção é significativamente maior na falha tardia do que na falha precoce, e a falha tardia também está associada a maior perda óssea. Além disso, a falha tardia ocorre após a colocação da prótese final e, portanto, é mais provável que o paciente tenha maiores reclamações sobre o custo e precise de um maior esforço para resolver esta condição. Esses aspectos significam que a resolução de falhas tardias é mais difícil. Portanto, identificar os fatores de risco relacionados à falha tardia do implante dentário pode ajudar na previsão dos resultados do tratamento e também na prevenção de conflitos (DO *et al.*, 2020).

Sabe-se que fatores de risco como condições cirúrgicas inadequadas, radioterapia em cabeça e pescoço, microbiologia oral e doenças sistêmicas têm influência no sucesso da implantodontia. Ademais, o osso residual, a estabilidade primária e o contato osso-implante também são responsáveis pelo sucesso da osseointegração. Tendo em vista que a cada ano a expectativa de vida aumenta, a prevalência de doenças e a utilização de remédios acompanha esse crescimento; logo, trabalhos recentes têm discutido o impacto que a medicação sistêmica pode ter sobre o sucesso dos implantes dentais (CHRCANOVIV; ALBREKTSSON; WENNERBERG, 2016, CHAPPUIS *et al.*, 2018, GUIDIO.; NASCIMENTO JUNIOR, 2020).

Chrcanovic (2017) ressalta que uma melhor compreensão dos fatores associados às falhas dos implantes fornecem dados para o planejamento de estudos futuros, facilitando a tomada de decisão clínica e fornecendo base para maiores taxas de sucesso dos implantes. Uma vez identificados, os riscos podem ser evitados, ou uma intervenção alternativa pode ser aplicada, implicando no menor custo para produzir um determinado nível de eficácia na reabilitação oral.

2.2 Inibidores seletivos da recaptação de serotonina

A depressão é um transtorno globalmente prevalente, uma doença mental complexa que está associada a incapacidade significativa e redução da qualidade de vida (Hasler, 2010). De acordo com IBGE (2020) a depressão atingiu 16,3 milhões de brasileiros em 2020 e a Organização Mundial da Saúde (OMS, 2022) estima que 5% dos adultos em todo o mundo sofrem de depressão.

A principal desordem química da depressão é a alteração nos neurotransmissores serotonina, noradrenalina e dopamina, substâncias que são responsáveis por transmitir impulsos nervosos entre as células. O uso de medicação para esta desordem é feito por cerca de 50% das pessoas. Na classe dos antidepressivos destacam os tricíclicos, inibidores da monoaminoxidase, inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRS), inibidor seletivo da recaptura de 5-HT/, e outros. São considerados seguros os medicamentos da classe dos inibidores seletivos da recaptação de serotonina, apontados assim como os mais utilizados e seguros para tratar a depressão. (CHRCANOVIC et al., 2017, TSAPAKIS, 2012).

A serotonina (5 HT) foi identificada em 1948 como uma molécula presente no soro (*serum*) e capaz de induzir vasoconstrição (*tonin*), apesar de atuar como regulador de funções cardiovasculares; talvez seu nome não seja muito adequado, pois exerce uma variedade de outras funções. Conforme o local de produção atua na hemostasia, ansiedade ou no movimento intestinal (Ducy & Karsently, 2010).

A serotonina cerebral é um neurotransmissor bastante conhecido, estando relacionada com vários transtornos afetivos, destacando-se a depressão. Sua participação no metabolismo do osso é mais recente e a ligação se dá em decorrência da inervação simpática no tecido ósseo, cuja atividade atuaria no processo de remodelação reduzindo a formação óssea (YADAV *et al*, 2008).

Assim, a serotonina cerebral desempenharia ação oposta em relação à serotonina periférica. Porém este mecanismo ainda não é bastante elucidado e se faz urgente maiores entendimentos, pela quantidade de inibidores seletivos da receptação de serotonina utilizados nos dias de hoje, desde a população mais jovem, até pessoas com mais idade. Embora, a princípio, se pensava em aumento da taxa de formação óssea pela inibição do sistema nervoso simpático pela 5HT cerebral, o uso crônico dos ISRS acarreta em redução considerável da massa óssea (SIQUEIRA *et al.*, 2021).

Zhang; Becker; Köesters (2013) elucidam que os Baixos níveis de serotonina têm implicado como a causa da depressão, e, nas últimas 3 décadas, inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRSs) têm sido usados com sucesso para tratar a depressão. ISRS apresentam muitas vantagens, como facilidade de dosagem e baixa toxicidade em superdosagem. Além disso, eles têm sido amplamente utilizados porque seu perfil de efeitos adversos é menos proeminente do que o de alguns outros agentes antidepressivos. Também, em contraste com outros antidepressivos (por exemplo, antidepressivos tricíclicos e inibidores da monoaminoxidase), esses agentes não parecem afetar a pressão arterial ou a frequência cardíaca.

Zachary e Scheffler (2021) elucidam que os diferentes antidepressivos funcionam de maneiras ligeiramente diferentes e têm como alvo certos neurotransmissores para modular o humor e o comportamento. Acredita-se que todos os antidepressivos atualmente licenciados aumentam a serotonina, a norepinefrina ou ambos na sinapse. Os mecanismos para aumentar esses neurotransmissores variam, embora as drogas antidepressivas tenham como alvo a recaptação pelos terminais nervosos. A tabela 1 ilustra estes antidepressivos e suas respectivas classes.

Tabela 1 – Classes de Antidepressivos

CLASSE DE ANTIDEPRESSIVO	MECANISMO DE AÇÃO	EXEMPLOS
Inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRSs)	A recaptação de 5HT(5-hidroxitriptamina/serotonina) nos terminais pré-sinápticos é mediada por SERT; a captação neuronal é o processo primário pelo qual a neurotransmissão via 5HT é terminada. Os ISRS bloqueiam a recaptação e aumentam e prolongam a neurotransmissão serotoninérgica.	Sertralina Fluvoxamina Fluoxetina Paroxetina Citalopram Escitalopram
Inibidores da recaptação da Serotonina e Noradrenalina (IRSN)	O mecanismo de ação assenta na inibição da bomba de recaptação da noradrenalina e da serotonina e fracamente da dopamina	Venlafaxina Duloxetina Milnaciprano
Antidepressivos Tricíclicos (ADTs)	O mecanismo de ação comum dos ADT resulta da inibição da recaptação das aminas biogênicas a nível pré-sináptico, principalmente da noradrenalina e da serotonina e em menor proporção da dopamina .	Amitriptilina Clomipramina Doxepina Imipramina Trimipramina Desipramina
Inibidores da Monoamina Oxidase (IMAOs)	Os IMAOs funcionam inibindo a enzima monoamina oxidase, catabolizando a serotonina, a norepinefrina e a dopamina. Os inibidores da monoamina oxidase foram os primeiros antidepressivos descobertos. Os IMAOs não são reconhecidos como tratamento de primeira linha para a depressão devido aos efeitos adversos, interações medicamentosas	<ul style="list-style-type: none"> • Selegilina • Moclobemida • Tranilcipromina Isocarboxazida Fenelzina
Antidepressivos Atípicos	Aumenta as atividades noradrenérgica e serotoninérgica centrais. É antagonista dos recetores 5-HT ₂ e 5-HT ₃ pós-sináptico. Também antagoniza os recetores serotoninérgicos 5-HT _{2C} , promovendo a liberação de dopamina e norepinefrina.	Bupropiona Mirtazapina agomelatina

Fonte: Zachary e Scheffler (2021).

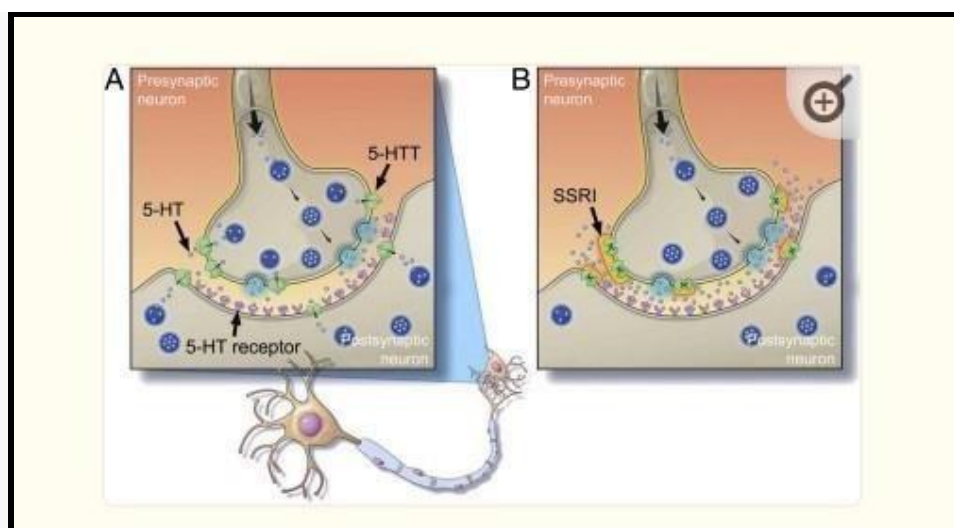
De acordo com Yadav *et al.* (2008) e Karsenty (2010) evidências anteriores já mostraram que tanto a serotonina quanto a norepinefrina afetam o metabolismo ósseo, pois os transportadores e receptores funcionais de serotonina e norepinefrina estão presentes em células ósseas periféricas. A serotonina pode induzir a proliferação de osteoblastos, enquanto os inibidores seletivos da recaptação de serotonina podem inibir a função das células ósseas via apoptose e impedir a mineralização óssea.

Além disso, o comprometimento da atividade da norepinefrina pode diminuir a formação óssea e aumentar a reabsorção óssea. Algumas classes de antidepressivos, como ISRSs, IRSNs e ADTs, foram associadas à remodelação óssea e fraturas em relatos clínicos. Recentemente, alguns estudos demonstraram que a administração de antidepressivos pode aumentar o risco de falha do implante dentário (CHAPPUIS *et al*, 2018; CARR *et al.*, 2019).

A 5-HT exibe função central e periférica separada, dependendo do seu local de síntese. A 5-HT é sintetizada em duas etapas a partir do aminoácido essencial triptofano, sendo a etapa limitante da velocidade catalisada pela triptofano hidroxilase (TPH). Existem duas isoformas de TPH: Tph1 é expresso na periferia e Tph2 é expresso no cérebro. Como a 5-HT não atravessa livremente a barreira hematoencefálica devido à sua carga positiva em pH fisiológico, a 5-HT sintetizada central e periféricamente pode funcionar em relativo isolamento (BRANDÃO, 2015).

O 5-HTT regula os efeitos espaciais e temporais da atividade de 5-HT transportando ativamente 5-HT para dentro das células usando gradientes de íons de membrana e um potencial interno de membrana negativo (Fig. 2 A). A sinalização central de 5-HT é um alvo terapêutico frequente, pois acredita-se que a mesma desempenhe um papel fundamental no transtorno depressivo maior e em outras condições afetivas. Os agentes farmacêuticos que antagonizam o 5-HTT, como os ISRSs, são clinicamente populares porque potencializam a atividade do 5-HT (Fig. 2 B) e demonstram aliviar eficazmente os sintomas depressivos (BLIZIOTES, 2010).

Figura 1 – Sinalização 5-HT e 5-HTTs



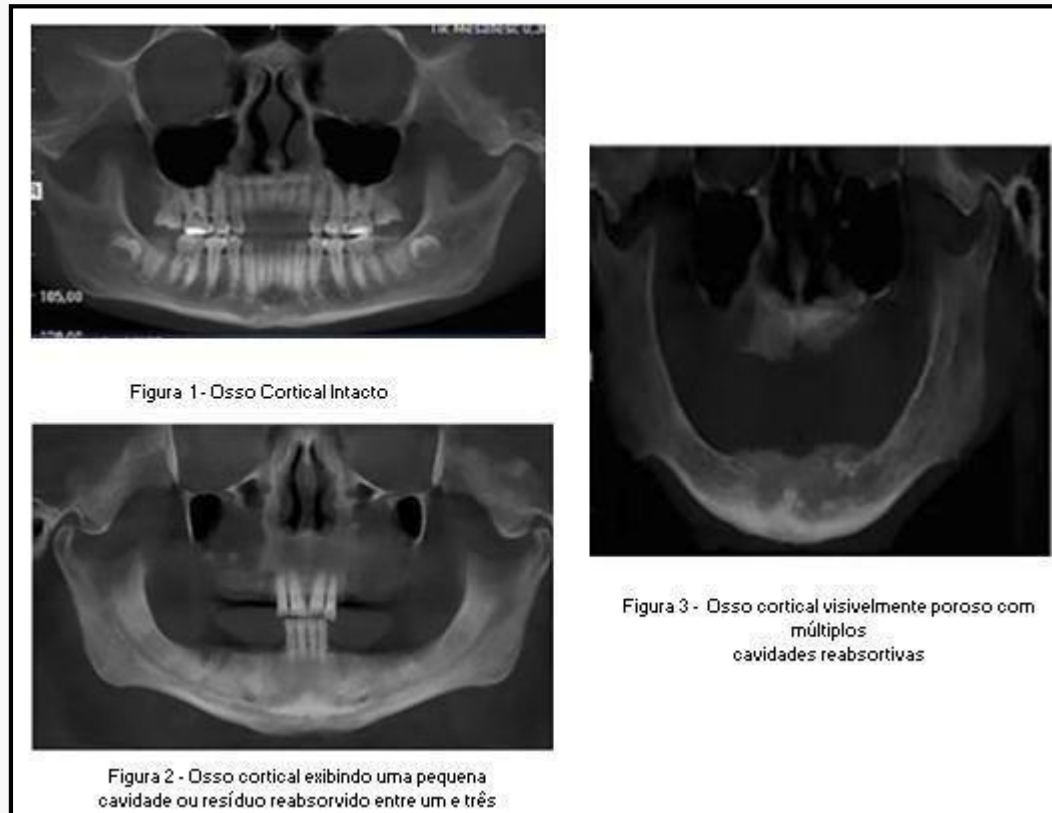
Fonte: Bliziotis (2010).

Warden *et al.* (2010) complementa que a 5-HT é sintetizada por neurônios présinápticos e armazenada em vesículas. A 5-HT liberada ativa os receptores pós-sinápticos para estimular o neurônio pós-sináptico. A absorção de 5-HTs ligada à membrana libera 5-HT para controlar a duração dos efeitos de 5-HT e reciclar ou degradar 5-HT. A inibição do 5-HTT impede a captação de 5-HT, resultando em seu acúmulo na fenda sináptica e no prolongamento da ativação do receptor. Osteoblastos, osteoclastos e osteócitos expressam o 5-HTT, e os ISRSs inibem a captação de 5-HT nas células ósseas da mesma maneira que nos neurônios.

No que tange às evidências clínicas para esta relação entre 5-HT e saúde óssea, Modder *et al* (2010) mediram os níveis séricos de 5-HT em uma amostra populacional de 275 mulheres e os relacionaram com parâmetros esqueléticos avaliados por absorciometria de raios-x de dupla energia, tomografia computadorizada quantitativa periférica de alta resolução (HR-pQCT). Foram descobertas associações inversas significativas entre os níveis séricos de 5-HT e 1) densidade mineral óssea volumétrica trabecular (DMO) total do colo do fêmur e densidade mineral óssea (DMO) e espessura trabecular em todas as mulheres; 2) DMO volumétrica trabecular do colo do fêmur em mulheres na pré-menopausa; e 3) volume ósseo/volume tecidual e espessura trabecular em mulheres na pós-menopausa não em terapia hormonal.

De acordo com Agacayak; Guler; Ilyasov (2019), os ISRSs podem afinar os ossos e não se sabe quanto tempo depois de parar o antidepressivo a densidade óssea volta ao normal ou se sempre volta. No estudo, os autores avaliaram o efeito do uso prolongado de antidepressivos no grupo ISRSs na densidade óssea com tomografia volumétrica dentária. O presente estudo dividiu os pacientes em duas categorias: O grupo controle ou Grupo 1 foi formado por 68 pacientes saudáveis do sexo masculino que não haviam sido tratados com administração regular de medicamentos, enquanto os outros 68 homens estavam recebendo tratamento com antidepressivos no grupo ISRS por um período superior a 5 anos foram incluídos no Grupo 2. Pacientes com histórico de osteoporose foram excluídos do estudo. Os resultados apontaram para diferenças significativas na densidade óssea entre pacientes usando ISRSs em comparação com o grupo controle, conforme figura 1.

Figura 2 - Achados do estudo de Agacayak; Guler; Ilyasov (2019).



Fonte: Agacayak; Guler; Ilyasov (2019).

Um estudo de Kang (2021) e seus colaboradores realizado na Coreia examinou o uso de inibidores seletivos de recaptação de serotonina (ISRs) possui associação com o aumento no índice de perda óssea. O estudo contou com indivíduos recém-diagnosticados com osteoporose ($n = 55.799$) pareados com grupo controle ($n = 278.995$). Os participantes foram estratificados por uso de ISRs independentemente do tempo. A regressão logística condicional mostrou que tanto usuários que faziam uso recente, quanto os de longo prazo. O uso de ISRs foi associado a um maior risco de perda óssea em homens e mulheres que apresentaram baixa densidade óssea diante do uso dos inibidores. Em particular, a associação foi mais forte em usuários recentes.

O estudo de Shea *et al.* (2013) buscou comprovar a associação dos antidepressivos à perda óssea e fraturas em idosos. Tratamos idosos deprimidos com antidepressivo e examinamos seus efeitos na renovação óssea comparando amostras de sangue antes e após o tratamento com um inibidor de recaptação de serotonina-norepinefrina. Setenta e seis indivíduos com 60 anos ou mais, portadores de depressão receberam por 12 semanas a venlafaxina XR 150-300 mg por dia, onde foi medido antes e depois do tratamento o C-telopeptídeo e o propeptídeo no terminal N do procolágeno tipo I (P1NP), sendo o colágeno tipo I o principal constituinte da matriz óssea orgânica.

A seguir foi analisada a mudança em β -CTX e P1NP dentro de cada participante, onde constatou-se que após 12 semanas de venlafaxina, o β -CTX aumentou significativamente, enquanto o P1NP não mudou significativamente. O aumento de β -CTX foi significativo apenas em participantes cuja depressão não foi abrandada (aumento de 10% em não-remitentes vs. 4% em remitentes). Os resultados deste estudo estão de acordo com estudos observacionais anteriores relatando aumento da perda óssea em idosos que tomam antidepressivos serotoninérgicos.

Rawson *et al.* (2017) confirmou este resultado em estudo por meio da análise de exames de idosos que receberam tratamento antidepressivo protocolizado. Os 168 participantes receberam tratamento aberto com venlafaxina, dosagem inicial de 37,5 mg/d com aumento a cada 3 dias até uma dosagem alvo de 150 mg/d na segunda semana de tratamento. A dosagem dos participantes cuja depressão não foi amenizada aumentou para 300 mg/d. A maioria dos participantes recebeu tratamento por 12 semanas e alguns receberam a 12 semanas adicionais. Os resultados apontaram que o CTX aumentou e P1NP diminuiu durante o tratamento com venlafaxina, um perfil compatível com perda óssea acelerada. Duas variáveis clínicas em nível individual foram correlacionadas com a remodelação óssea; participantes cuja depressão não entrou em remissão e as doses foram aumentadas, apresentaram níveis mais elevados de CTX, e aqueles com depressão crônica apresentaram níveis mais baixos de P1NP.

Em contrapartida, o estudo de corte prospectivo de Diem *et al.* (2013) mostrou que uso de inibidores seletivos de recaptção de serotonina ou antidepressivos tricíclicos entre mulheres na meia-idade não levou a uma maior taxa de perda óssea. Entre as mulheres inscritas, a diminuição anual da densidade mineral óssea (DMO) na coluna lombar foi em média 0,63% nas novas usuárias de ISRSs e ADTs em comparação com 0,68% naquelas que não tomaram antidepressivos. Sendo assim os resultados não apontaram associação significativa.

De acordo com Susan J. Diem, MD, da Universidade de Minnesota em Minneapolis e colegas, estima-se que mais de 20% das mulheres americanas na faixa dos 40 e 50 anos tomam antidepressivos. Para abordar a questão de saber se esses medicamentos provavelmente terão um efeito negativo na saúde óssea a longo prazo, Diem e colegas analisaram a taxa de mudança na DMO ao longo de 6 anos entre 1.972 mulheres cuja idade média era de 50 anos.

Para determinar se o uso de ISRS está associado à menor densidade mineral óssea (DMO) em homens mais velhos e para comparar os resultados dos ISRSs com os de outros antidepressivos Haney *et al.* (2007) realizaram uma análise transversal de dados de 5.995 homens com 65 anos ou mais participantes na coorte prospectiva Osteoporotic Fractures in Men Study. Nas análises ajustadas, a DMO média entre os usuários de ISRS (n=160) foi 3,9% menor no quadril total e 5,9% menor na coluna lombar em comparação com a DMO em homens que não relataram uso de antidepressivos (n=5708 [P=0,002 para quadril total; P<0,001 para coluna lombar]). Não houve diferença significativa entre os usuários de cloridrato de trazodona (n = 52) ou antidepressivos tricíclicos (n = 99) em comparação com os não usuários. O ajuste para variáveis que poderiam estar associadas ao uso de DMO e/ou ISRSs não alterou significativamente esses resultados.

O estudo de Kinjo *et al.* (2005) esclarece que a diminuição da densidade mineral óssea define a osteoporose de acordo com a Organização Mundial da Saúde e é um importante preditor de futuras fraturas. O uso de vários tipos de drogas ativas no sistema nervoso central, incluindo benzodiazepínicos, anticonvulsivantes, antidepressivos e opióides, têm sido associados ao aumento do risco de fratura. No entanto, não está claro se esse aumento no risco está relacionado a um efeito da densidade mineral óssea ou a outros fatores, como o aumento do risco de quedas. Sendo assim, o estudo dos mesmos procurou examinar a relação entre a densidade mineral óssea e o uso de benzodiazepínicos, anticonvulsivantes, antidepressivos e opióides em uma amostra representativa de base populacional dos EUA.

Foram analisados dados de adultos com 17 anos ou mais do Terceiro Exame Nacional de Saúde e Nutrição (NHANES III, 1988-1994). A densidade mineral óssea femoral total de 7.114 participantes do sexo masculino e 7.532 do sexo feminino foi medida por absorciometria de raios-x de dupla energia. Em modelos de regressão linear, a densidade mineral óssea significativamente reduzida foi encontrada em indivíduos tomando anticonvulsivantes (0,92 g/cm² ; intervalo de confiança de 95% [IC]: 0,89 a 0,94) e opióides (0,92 g/cm² ; IC 95%: 0,88 a 0,95) em comparação com não usuários (0,95 g/cm² ; IC 95%: 0,95 a 0,95) após ajuste para vários fatores de confusão potenciais. As outras drogas ativas no sistema nervoso central – benzodiazepínicos ou antidepressivos – não foram associadas com densidade mineral óssea significativamente reduzida.

2.3 Antidepressivos e Implantes Dentários

Os antidepressivos estão sendo prescritos pelos médicos por uma variedade de razões terapêuticas além de transtornos psiquiátricos; estes incluem insônia, controle da dor, distúrbios alimentares, abuso de substâncias e cessação do tabagismo. Numerosos estudos identificaram reações orofaciais adversas que podem ocorrer com o uso de antidepressivos. Muitos efeitos adversos foram relatados entre os usuários de antidepressivos. Pacientes em terapia antidepressiva geralmente relatam sintomas de boca seca. A xerostomia é um dos efeitos colaterais mais preocupantes na área odontológica, podendo contribuir para alterações da mucosa oral, aumento da suscetibilidade a cáries, infecções fúngicas, alterações no paladar, dificuldade e deglutição (SHEA *et al.*, 2016, HAKAM *et al.*, 2020).

Na visão de Wu *et al.* (2014) os principais fatores que contribuem para a falha do implante são problemas com a carga mecânica dos implantes e acredita que, em parte, isso é resultado do fato de que a serotonina desempenha um papel importante na resposta anabólica do osso ao carregamento mecânico, o que se leva a concluir que os ISRSs podem causar perda óssea ao inibir os processos de remodelação óssea desencadeados por carregamento. (WU, 2014).

Nos estudos retrospectivos apresentados abaixo, a utilização de antidepressivos foi caracterizada como sendo a presença da utilização de qualquer medicamento dessa classe na ficha clínica do paciente na época da cirurgia. A falha de implante foi registrada como sendo a presença de qualquer sinal ou sintoma que levasse à sua remoção. A falha de implante representa a perda do implante. Aqueles que não apresentavam mobilidade, falta de osseointegração, dor contínua, perda óssea marginal avançada ou infecção refratária, não foram incluídos como falha.

Rauma (2016) também citado por Hakam *et al.* (2020) enfatiza que em geral, o mecanismo de funcionamento de muitos antidepressivos envolve o sistema serotoninérgico. Os receptores de serotonina não são exclusivos do sistema nervoso e também podem ser encontrados nos sistemas digestivo, cardiovascular e esquelético. Como a serotonina está ativamente envolvida no metabolismo ósseo, isso pode desempenhar um papel integral na implantodontia e na osseointegração de implantes. Tanto as células formadoras quanto as degradantes ósseas, osteoblastos e osteoclastos, respectivamente, expressam receptores de serotonina que podem estar expostos à serotonina por vias autócrinas, parácrinas e endócrinas.

Estudo *in vitro* de Hodge *et al.* (2013) demonstraram que os ISRSs inibem diferencialmente a formação de células ósseas via apoptose, o que também pode explicar os mecanismos de reabsorção óssea relacionados ao uso crônico de antidepressivos. Mais especificamente, eles descobriram que todos os ISRSs, exceto o citaprolam, inibiam a formação e a reabsorção de osteoclastos de forma dependente da dose entre a concentração de 1 $\mu\text{mol/L}$ e 10 $\mu\text{mol/L}$. Sertralina foi o antidepressivo mais potente, seguido por fluoxetina, paroxetina, fluvoxamina e citaprolam sendo o menos potente. Damesma forma, todos os ISRS, exceto o citaprolam, inibiram a fosfatase alcalina e a mineralização óssea por osteoblastos apenas quando expostos a concentrações de 30 $\mu\text{mol/L}$.

Um estudo de *coorte* em pacientes tratados com implantes dentários osteointegrados de titânio realizado por Wu *et al.* (2014) com objetivo de investigar se o uso de ISRSs (Inibidor seletivo de recaptção de serotonina) está associado a um maior risco de insucesso nos implantes dentários. Foram analisados um total de 916 implantes dentários em 490 pacientes (94 implantes em 51 pacientes que utilizam ISRSs). Após 76 meses, as taxas de insucesso foram de 4,6% para os pacientes não tratados com ISRSs e de 10,6% para pacientes em tratamento com ISRSs. Os resultados indicaram que o tratamento com ISRSs está associado a um aumento do risco de insucesso dos implantes osteointegrados, o que pode sugerir a necessidade de um plano de tratamento cirúrgico diferenciado, para pacientes em regime de tomada de ISRSs.

Os autores do estudo apontaram que o estímulo para a realização do mesmo foram as evidências já relatadas de que o uso de antidepressivos está associado ao risco de fratura óssea e redução na formação óssea. E mesmo assim ficaram surpresos ao descobrir que o efeito negativo dos ISRSs nos implantes dentários foi tão forte, quase igual ao do tabagismo, o que representa um perigo bem estabelecido para a saúde bucal (MC GILL, 2014).

Carr *et al.* (2019) citam que o perfil de risco de um paciente específico é uma consideração cada vez mais importante na reconstrução oral e na tomada de decisões, principalmente quando o cuidado protético inclui fases cirúrgicas como o implante, onde é importante estabelecimento de expectativas realistas para os pacientes, considerando seus perfis de saúde e medicamentos utilizados.

O estudo realizado por Carr *et al.* (2019) mostrou que o histórico de uso de sertralina foi associado a um risco 60% maior de falha do implante. Um banco de dados clínico foi projetado para avaliação de resultados teve a finalidade de identificar as associações entre falhas de implantes e uso de ISRS em uma população de pacientes atendidos de 1995 a 2014 a fim de averiguar os impactos do uso de antidepressivos a longo prazo na dinâmica de cicatrização do osso durante o período crítico de implante ósseo, desenvolvimento e maturação interfacial. Neste período, 5.456 pacientes receberam seu primeiro implante e 529 dos mesmos apresentaram falhas na osseointegração do implante. Destes 529 pacientes, 60% eram portadores de depressão e faziam uso do antidepressivo sertralina a longo prazo. Este estudo fez parte de uma série de melhorias contínuas de qualidade, onde investigações visavam identificar os riscos assistenciais associados à reconstrução oral com implantes dentários.

O estudo de Hakam *et al.* (2020) analisou pacientes que receberam implantes dentários na Universidade da Flórida de 2011 a 2016. O estudo descobriu que usuários de antidepressivos apresentaram maior número de falha nos implantes do que os não usuários. Os autores descobriram que os Antidepressivos Tricíclicos (ADTs) os IRNSs (Inibidores de recaptção de serotonina e noradrenalina) tiveram contribuição neste índice. A falha do implante foi definida como a perda de um implante antes ou após a colocação da conexão coroa/pilar e um total de 771 pacientes (idade média: $67,3 \pm 12,9$; faixa etária: 22 a 97 anos) e 1.820 implantes foram avaliados no presente estudo, onde 10,4% dos pacientes usavam pelo menos uma classe de antidepressivo: IRSN, ISRS, IMAOS e antidepressivos atípicos.

Os resultados demonstraram que a frequência das falhas dos implantes foram significativamente maior em usuários de antidepressivos (13,9%) do que em não usuários (3,9%). Ao investigar o risco de falha do implante entre os pacientes em diferentes classes de antidepressivos, descobrimos que os antidepressivos IRSN podem gerar um risco muito maior ao implante do que os antidepressivos da classe ISRS. Os pacientes que tomaram IRSN exibiram uma maior frequência de perda do implante (31,3%) do que pacientes em uso de ISRS (6,3%).

No experimento de Abu Nada *et al.* (2018) um implante de titânio feito sob medida foi colocado na tíbia esquerda de 24 ratos Sprague-Dawley, enquanto um defeito unicortical foi criado na tíbia direita. Os ratos foram divididos aleatoriamente em dois grupos e receberam uma dose diária de sertralina (5 mg/kg) ou solução salina. Após duas semanas, eles foram eutanasiados e a cicatrização óssea e osseointegração foram avaliadas por micro-TC e histologia.

Os resultados obtidos foram de que a formação óssea em defeitos ósseos foi significativamente menor ($p < 0,05$) em ratos tratados com sertralina ($BV/TV = 20,67 \pm 11,98\%$) em comparação com os controles ($BV/TV = 37,87 \pm 9,56\%$). Além disso, a porcentagem de osseointegração foi significativamente menor ($p < 0,05$) nos ratos tratados com sertralina ($34,40 \pm 7,17\%$) em comparação aos controles ($54,37 \pm 8,58\%$), o que levou à conclusão de que a sertralina dificulta a consolidação óssea e a osseointegração do implante.

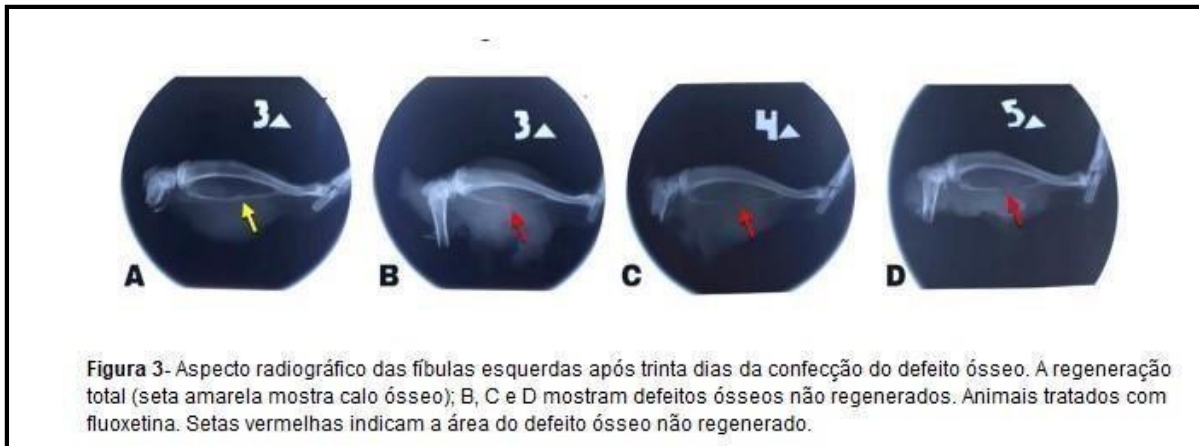
Outro estudo de Altay (2018) caracterizado como estudo coorte retrospectivo, teve como objetivo Investigar a associação entre o uso de ISRS e a falha de osseointegração de implantes. Os principais antidepressivos abordados foram: Citalopram, Escitalopram, Fluoxetina, Fluvoxamina, Paroxetina e Sertralina, onde os 36 participantes do grupo experimental faziam uso. O grupo controle foi composto por 595 membros. O resultado da pesquisa apontou que a chance de falha de osseointegração foi 3.123 vezes maior em usuários de ISRS, comparado ao grupo- controle. O mecanismo de osseointegração é semelhante à remodelação e cicatrização óssea. Assim, o uso crônico de medicamentos sistêmicos que podem interferir na renovação óssea e na cicatrização pode afetar a osseointegração, resultando na perda prematura do implante.

Estudo experimental recente de Siqueira *et al* (2021) realizado em Minas Gerais na Universidade Federal de Alfenas corrobora com resultados acima. A pesquisa fez uso de 35 ratos (*rattus norvegicus*) machos da linhagem Wistar que foram divididos em sete grupos experimentais ($n=5$): Grupo I (G1 - controle sem nenhum tratamento); Grupo II (G2 - tratados com cloridrato de fluoxetina e não submetidos à fratura; Grupo III (G3 - submetidos à fratura, porém sem medicação); Grupo IV (G4 - tratados com cloridrato de fluoxetina até o dia anterior à cirurgia); Grupo V (G5 - tratados com cloridrato de fluoxetina até 30 dias após a confecção das fraturas); Grupo VI (G6 - tratados com cloridrato de sertralina); e Grupo VII (G7 - tratados com bromidrato de citalopram).

O tratamento consistiu na administração de 10 mg/kg/dia de cloridrato de fluoxetina (Prozac), 10 mg/kg/dia de cloridrato de sertralina e 20 mg/kg/dia de bromidrato de citalopram, salientando que o início da administração do cloridrato de fluoxetina ocorreu sessenta dias antes do procedimento cirúrgico, para que se caracterizasse o uso crônico da medicação. Os resultados obtidos por Siqueira e suas colaboradoras foi de que nos animais submetidos ao tratamento de fratura com as três medicações, não houve regeneração óssea em nenhum deles.

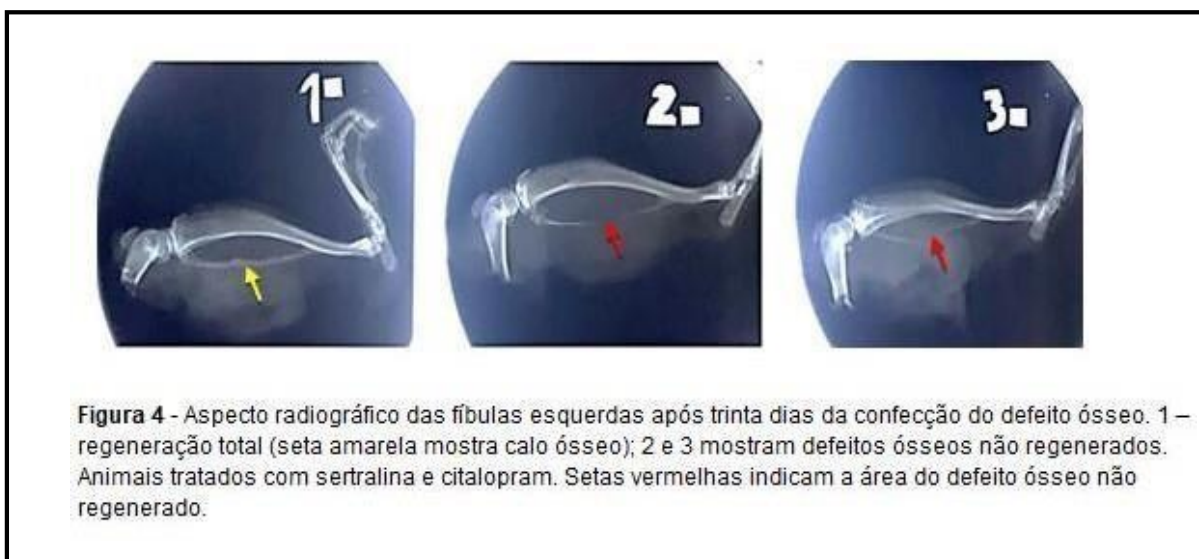
As figuras 3 e 4 ilustram este resultado. É possível observar que em alguns animais, além de não ter ocorrido a regeneração, houve reabsorção óssea com aumento dos defeitos produzidos cirurgicamente.

Figura 3 – Aspecto radiográfico das fíbulas esquerdas após trinta dias da confecção do defeito ósseo.



Fonte: Siqueira *et al.* (2021).

Figura 4 - Aspecto radiográfico das fíbulas esquerdas após trinta dias da confecção do defeito ósseo.



Fonte: Siqueira *et al.* (2021).

Uma pesquisa realizada por pesquisadores da Universidade em Buffalo, *School of Dental Medicine*, descobriu que o uso de antidepressivos aumentou o risco de falhado implante por quatro vezes. O estudo retrospectivo analisou 74 pacientes que receberam implantes dentários na Clínica Odontológica da Universidade, onde observou-se uma alta porcentagem de pacientes que faziam uso de ISRSs. ISRSs.

Sulochana Gurung, estudante pesquisadora da UB, que apresentou os resultados na Associação Americana de Odontologia na Reunião de pesquisa em Los Angeles afirmou que a frequência do uso de antidepressivos foi maior em pacientes que tiveram falhas do implante (33,3%) em comparação com aqueles que não faziam uso destas medicações (11,3 %). Os resultados enfatizaram que os ISRSs diminuem massa e densidade mineral óssea a uma taxa de redução anual de 0,60–0,93% aumentando o riscos de falhas de osseointegração (BUFFALO DENTAL IMPLANTS, 2016).

O estudo de Chrcanovic et al. (2016) teve como objetivo avaliar a influência de fatores locais e sistêmicos na ocorrência de falhas de implantes dentários até o segundo estágio cirúrgico (conexão do pilar). Este estudo retrospectivo é baseado em 2.670 pacientes que receberam 10.096 implantes e foram tratados consecutivamente com próteses implantossuportadas entre 1980 e 2014 em 1 clínica especializada. Vários fatores anatômicos, do paciente, da saúde e do implante foram coletados. Estatísticas descritivas foram usadas para descrever os pacientes e os implantes. No geral, 642 implantes (6,36%) falharam, dos quais 176 (1,74%) em 139 pacientes foram perdidos até a cirurgia de segundo estágio. A distribuição dos implantes em locais de diferentes quantidades e qualidades ósseas foi bastante semelhante entre implantes perdidos até e após a conexão do pilar. O tabagismo e a ingestão de antidepressivos foram os preditores estatisticamente significativos no resultado final.

O mesmo grupo de pesquisadores realizou outro estudo Chrcanovic *et al* (2017b), procurando identificar quais são os fatores de risco para a falha de mais de um implante dental no mesmo paciente. Nesse estudo retrospectivo, foram incluídos 1.406 pacientes que foram tratados entre 1980 e 2014, dos quais, deveriam ter recebido pelo menos três implantes. Foram analisados 8.337 implantes, dos quais 592 falharam. A falha foi considerada quando o implante apresentasse sinais e sintomas que levassem à sua remoção, seja por falta de osseointegração ou fratura do implante. O trabalho identificou que a ingestão de antidepressivos, bem como tabagismo, bruxismo, idade do paciente, qualidade óssea, implantes curtos e outros, podem influenciar na falha de vários implantes no mesmo paciente.

3 METODOLOGIA

A metodologia utilizada neste estudo consistiu na pesquisa bibliográfica de textos científicos publicados em periódicos disponibilizados nas bases de dados: livros, Google acadêmico; repositórios de universidades, *Science Direct*, *Pubmed*; teses e dissertações disponíveis à leitura, trabalhos apresentados em congressos, revistas brasileiras e internacionais, para abrangência da temática proposta. A busca foi efetuada por meio de palavras-chave: Antidepressivos, Inibidores seletivos da recaptação de serotonina, Serotonina, Implante Dentário, Falhas em Implantes dentários.

As palavras-chave utilizadas, em inglês, no sistema de busca foram: *Antidepressants*, *Selective Serotonin Reuptake Inhibitors*, *Serotonin*, *Dental Implants*, *Dental Implant Failures*.

Esta revisão bibliográfica foi de caráter integrativo que, segundo Mendes; Silveira e Galvão (2008), consiste em construir uma análise abrangente da literatura e contribuir para discussões sobre métodos, resultados de pesquisas, bem como instigar reflexões para se realizar pesquisas futuras. O principal padrão deste tipo de pesquisa é a obtenção de um profundo entendimento de um determinado fenômeno através de estudos anteriores. Este levantamento bibliográfico foi realizado de forma exploratória com o propósito de conhecer os principais estudos que estão sendo realizados nesta área de conhecimento.

Foram pesquisados artigos de revisão, resultados de pesquisas conceituais e experimentais, estudos avaliativos e de relevância para a área da pesquisa. Os textos foram submetidos a uma primeira análise, cujo objetivo foi verificar possíveis aproximações com o tema proposto e foram submetidos à segunda análise para uma efetiva seleção. Os textos que não apresentaram alinhamento com este estudo foram excluídos.

4 DISCUSSÃO

A falha do implante é um evento extremamente raro, mas que ocorre e precisaser levada em conta no processo de um implante. As principais causas de falha do implante são principalmente periimplantite, sobrecarga mecânica ou uma combinação desses fatores. Existem muitas doenças e condições sistêmicas que aumentam a porcentagem de falha como como diabetes, hipertensão e tabagismo (BRANDÃO, 2015).

As falhas precoces que ocorrem frequentemente algumas semanas ou meses após a colocação do implante são devidos à contaminação do implante ou falta de estabilidade mecânica. Falhas que ocorrem meses ou anos após inserção do implantesão muitas vezes devido à periimplantite (progressiva perda óssea marginal induzidapela placa), ocorrendo principalmente após dois anos de acompanhamento, com perda do implante devido à sobrecarga mecânica em cerca de 4-6 meses (FRANCO,2020).

Atualmente, a depressão é uma patologia frequentemente encontrada, que pode ser causada por vários problemas associados ao cotidiano da vida. A serotonina 5-hidroxitriptamina (5-HT) é um neurotransmissor da família das monoaminas, o que provoca a sensação de bem-estar e felicidade no cérebro. Portanto, baixos níveis de serotonina podem causar depressão. Um grupo dos medicamentos amplamente utilizados para tratar a depressão são inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRSs), incluindo fluoxetina, paroxetina, sertralina, citalopram, escitalopram, fluvoxamina e outros. Essas drogas inibem a recuperação da serotonina e, portanto, causar um aumento no nível neuronal. A maioria dos pacientes com depressão tratados com esses ISRSs (GUIDIO, 2020).

Esta pesquisa mostrou que os receptores de serotonina não estão presentes apenas nas células nervosas, mas também em muitos outros tecidos, assim como podem ser encontrados no trato digestivo, plaquetas, sangue e ossos. Assim, os efeitos colaterais nesses órgãos podem ocorrer devido à ingestão de ISRSs (SAKKA,2011). Com atuação significativa no tecido ósseo, a serotonina atua nas células deste tecido, especificamente em 5-HT1B, 5-HT2B, 5-HT2C e transportadores de serotonina (5-HTT). Essa interação entre receptores e tecido ósseo cria sinais complexos em osteoclastos e osteoblastos (CHRCANOVIC *et al.*, 2016).

Evidências longitudinais, transversais e prospectivas de estudos de coorte sugerem que as dosagens terapêuticas de ISRS são associados a reduções na densidade mineral óssea e aumento do risco de fratura. Esse risco de fratura foi demonstrado em vários estudos Warden *et al.* (2010), Modder *et al.* (2010), Agacayak; Guler; Ilyasov (2019), Kang (2021); Rawson *et al.* (2017) Shea *et al.* (2013) Hodge *et al.* (2013).

Esses achados fornecem evidências em nível populacional para o risco de perda óssea associado ao uso de ISRSs e destacam a importância de monitorar a saúde óssea dos usuários de ISRSs. A grande relação entre osteoporose, uma doença esquelética crônica marcada pela deterioração da microarquitetura da matriz óssea e depleção da densidade mineral óssea (DMO) e o uso de ISRS vem motivado os estudos para averiguar os impactos da associação desta classe de antidepressivos às falhas em implantes dentários, uma vez que um dos pilares do sucesso do implante é a osseointegração.

Contudo estudos encontrados também evidenciam resultados contrários como: Kinjo *et al.* (2005), Haney *et al.* (2007) e Diem *et al.* (2013). Porém foi possível observar que a maioria dos estudos publicados nesta linha apontam associação positiva para a relação entre o uso de antidepressivos e o mecanismo da serotonina no mecanismo ósseo. No presente estudo o total de estudos encontrados que apresentam associação positiva entre microarquitetura da matriz óssea e depleção da densidade mineral óssea foi de 70% (7 estudos, ao passo que os que apresentaram associação negativa foi de 30% (3 estudos).

No que tange aos estudos de correlacionando falhas de implantes dentários e falhas de antidepressivos, o estudo de Carr *et al.* (2019) especificamente correlacionou qual tipo de ISRS tem a maior influência sobre a sobrevivência do implante e demonstrou que a sertralina tem uma maior influência no metabolismo ósseo e, portanto, na falha do implante. Além disso, Carr *et al.* (2019) enfatizaram que as falhas do implante ocorrem principalmente em pacientes que já faziam uso da medicação antes do implante. Isso indica que um tratamento com esse antidepressivo a longo prazo pode afetar o metabolismo ósseo de uma forma negativa.

Em contrapartida Carr e seus colaboradores realizaram outro estudo em 2021, cujos resultados foram negativos. Um estudo de coorte retrospectivo realizado por Carr e seus colaboradores em 2021 para avaliar os implantes dentários colocados em 2015 no VANorth Texas Health Care System mostraram resultados diferentes do estudo que os mesmos realizaram em 2019. Foram definidos os seguintes critérios de inclusão: 1) pacientes com acompanhamento pós-operatório adequado há 5 anos; 2) casos com prontuários médicos com dados suficientes para análise; 3) pacientes que tinham diagnóstico atual de depressão no momento da colocação do implante e estavam em uso de medicação antidepressiva.

A variável preditora primária foi o uso atual de medicação antidepressiva e a variável de resultado primário foi o sucesso do implante, definido como um implante sem dor e sem mobilidade (perda óssea radiográfica de 2mm da cirurgia inicial e sem história de exsudatos). O grupo de tratamento antidepressivo teve 41 implantes que atenderam aos critérios de sucesso (89%) e somente 5 que não atenderam (11%). Os resultados do presente estudo sugerem que o uso de antidepressivos não diminui as taxas de sucesso do implante em um período de 5 anos. Futuros estudos prospectivos, com coortes maiores, devem ser realizados para elucidar ainda mais a associação entre o uso de antidepressivos e o sucesso do implante dentário (CARR *et al*, 2021).

Já o estudo de Wu *et al.* (2014) mostrou que os efeitos destas medicações sobre os implantes surgiram principalmente meses após a cirurgia de implante. A principal causa do fracasso foi sobrecarga do implante. Isso significa que os ISRSs inibem o reparo ósseo e capacidades de adaptação de carga.

Estudos em animais como os estudos evidenciados acima Abu Nada (2018) e Siqueira *et al.* (2021) observaram que a fluoxetina, citalopram e sertralina tem efeitos negativos tanto na estrutura quanto na densidade e regeneração óssea. Considerando os resultados obtidos no estudo de Siqueira *et al.* (2021), o qual analisou radiograficamente a regeneração de defeitos ósseos criados em fíbulas de ratos e tratados com os antidepressivos cloridrato de fluoxetina, cloridrato de sertralina e bromidrato de citalopram, a regeneração não ocorreu. Estas substâncias interferem negativamente no processo de regeneração óssea, além de interferir na taxa de fosfatase alcalina sérica, sendo muito interessante que os profissionais que exercem suas atividades manipulando de alguma forma o tecido ósseo, especialmente ortopedistas e cirurgiões dentistas, tenham maior cuidado e atenção no tratamento de pacientes que utilizam essas substâncias.

Os mesmos autores que publicaram estudos em 2016 e 2017 revelando resultados positivos à associação de antidepressivos e falhas na osseointegração de implantes conforme revisão acima, publicaram em 2017 outro estudo cujos resultados foram negativos. O objetivo do estudo retrospectivo Chrcanovic (2017^a) foi investigar a associação entre a ingestão de inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRSs) eo risco de falha do implante dentário. Somente pacientes que estivessem em uso de ISRS foram incluídos e pacientes que não apresentassem outra condição sistêmica ou hábitos comprometedores (bruxismo, tabagismo) e cumprissem o uso de antibióticos profiláticos para cirurgia de implante.

O número total de implantes com informações disponíveis e atendendo aos critérios de elegibilidade necessários foi de 931 (35 falhas). Estes foram colocados em 300 pacientes. A taxa de falha do implante foi de 12,5% para usuários de ISRS e 3,3% para não usuários ($P=0,007$). Portanto o modelo GEE multivariado utilizado na compilação de dados finais não mostrou associação estatisticamente significativa entre ingestão de ISRS e falha do implante ($P=0,530$), nem o modelo multinível ($P=0,125$). Sugere-se que a ingestão de ISRSs pode não estar associada a um risco aumentado de falha do implante dentário.

Em confronto aos resultados desta pesquisa também foi encontrada a publicação de Tolomeo, Lee e Miller (2016) cujo estudo retrospectivo foi feito em pacientes que fizeram implantes entre 2007 até janeiro de 2016 em uma única instituição. Um total de 510 implantes dentários (167 implantes colocados em 29 pacientes usando ISRSs) colocados em 108 pacientes do sexo masculino foram usados para avaliar a risco associado ao uso de ISRS.

Os autores ressaltam que para que os implantes sejam considerados bem sucedidos, eles devem ser totalmente osseointegrados com o osso e fornecer função. A falha do implante foi definida por sinais clínicos de mobilidade, dor, infecção, perda total do implante, perda óssea radiográfica. Os resultados do estudo mostram que, em pacientes em uso de antidepressivos no momento da terapia de implante dentário, 10 implantes falharam e 157 foram bem sucedidos (taxa de falha de 5,99%), enquanto naqueles que não estavam tomando um antidepressivos, 20 implantes falharam e 323 foram bem sucedidos (5,83% de taxa de falha). Os achados não evidenciaram nenhuma associação entre a medicação antidepressiva e as falhas de implante dentário. O desfecho secundário do estudo mostrou que a taxa de insucesso estava relacionada ao hábito de fumar.

5 CONCLUSÃO

Uma vez que a osteoporose tem sido frequentemente associada à depressão, que também é uma doença crônica e debilitante com alta prevalência, os inibidores seletivos da recaptção de serotonina (ISRSs), agentes de primeira linha no tratamento farmacológico de transtornos de humor e ansiedade, também demonstraram afetar negativamente o metabolismo ósseo. O grande número de estudos já voltados à essa temática tem estimulado estudos voltados para a associação dos ISRSs, os antidepressivos mais prescritos em todo o mundo com os riscos de falhas na osseointegração. Portanto, uma avaliação musculoesquelética adequada dos indivíduos que fazem uso de ISRSs é uma prioridade também no processo de implante dentário.

O presente estudos mostrou que no metabolismo ósseo, os ISRSs bloqueiam os transportadores de serotonina (5-HTTs) nas células ósseas, resultando em um efeito negativo na formação óssea e no metabolismo ósseo pelo aumento das diferenciações de osteoclastos e inibição da proliferação de osteoblastos. Sendo assim, é aconselhável fazer uma avaliação pré-operatória completa de pacientes odontológicos incluindo os medicamentos por eles utilizados para que se tenha um planejamento de tratamento adequado para implante.

As limitações desta pesquisa foram a escassez de estudos publicados, especialmente no Brasil. Contudo, embora os estudos sobre os efeitos ISRSs aos implantes dentários ainda sejam escassos, os resultados dos poucos estudos existentes reforçam a idéia de que o uso destes medicamentos podem comprometer de forma negativa o processo de regeneração do tecido ósseo. No presente estudo o percentual de estudos encontrados em que os resultados apontaram que os medicamentos antidepressivos, em especial a classe ISRSs foi de 75% (9 estudos) e 25% (3 estudos) que obtiveram resultados negativos à essa associação.

Constatou-se nesta revisão de literatura pela maioria dos estudos identificados que os ISRS interferem de forma negativa nos mecanismos fisiológicos de remodelação e crescimento dos ossos, tornando fundamental que os profissionais da saúde, especialmente médicos ortopedistas e cirurgiões dentistas que realizam constantemente procedimentos em osso, tenham conhecimento dessas informações e incorporando na anamnese perguntas referentes ao uso ou não destes medicamentos, suscitando que haja extremo cuidado clínico-odontológico para com pacientes usuários desta classe de medicamentos, uma vez que podem interferir negativamente em diversos procedimentos, como na osseointegração de implantes dentários.

REFERÊNCIAS

- ABU NADA, L. A.; SUBAIE, A. A.; MANSOUR, A. *et al.* The antidepressant drug, sertraline, hinders bone healing and osseointegration in rats' tibiae. **Journal Periodontol.** 2018 Dec;45(12):1485-1497. doi: 10.1111/jcpe.13015. Epub 2018.
- AGACAYAK, K. S.; GULER, R.; ILYASOV, B. Evaluation of the effect of long-term use of antidepressants in the SSRI group on bone density with dental volumetric tomography. **Drug Design, Development and Therapy** 2019;13 3477–3484. PMID: PMC6781739. DOI: 10.2147/DDDT.S216822
- ALTAY, M. A.; SINDEL, A.; OZALP, O. *et al.* Does the Intake of Selective Serotonin Reuptake Inhibitors Negatively Affect Dental Implant Osseointegration? A Retrospective Study. **Journal Oral Implantol.** 2018 Aug;44(4):260-265. doi: 10.1563/aaid-joi-D-17-00240. Epub 2018 Mar 8.
- AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. **Practice guideline for the treatment of patients with major depressive disorder.** (3rd edition). Arlington, Va.: American Psychiatric Association.
- BLIZIOTES, M. Atualização em serotonina e osso. **J Clin Endocrinol Metab.** 2010; 95(9): 4124-4132.
- BLOCK, M.S. Dental Implants: The Last 100 Years. **Journal Oral Maxillofac Surg.** 2018 Jan;76(1):11-26. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29079267/>. Acesso 10 fev. 2022.
- BRANDÃO, M. M. C. **Influência do uso de fármacos anti-depressivos na colocação de implantes dentários.** Artigo de Revisão Bibliográfica apresentado ao Curso de Mestrado Integrado em Medicina Dentária da Faculdade de Medicina Dentária da Universidade do Porto. Orientador: Prof. Doutor João Manuel Lopes Alves Braga. Porto 2015.
- BRANEMARK, P.I. **Introduction to osseointegration.** In: Brånemark PI, Zarb GA, Albrektsson T, editors. Tissue integrated prostheses: osseointegration in clinical dentistry. Chicago: Quintessence Publishing; 1985. pp. 11-76.
- BRUNSKI, J.B.; PULEO, D.A, NANJI, A. Biomaterials and biomechanics of oral and maxillofacial implants: Current status and future developments. **Int. J. Oral Maxillofac. Implants.** 2000;15:15–46. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10697938/>. Acesso em: 15 fev. 2022.
- BUFFALO DENTAL IMPLANTS.. **Antidepressants** Linked to Tooth Implant Failure, New Study Finds. Available from: <http://www.buffalo.edu/news/releases/2016/03/020.html>. Last accessed on 2022 Jul 22.

BUSER, D.; SENNERBY, L. BRUYN, H. **Modern implant dentistry based on osseointegration: 50 years of progress, current trends and open questions:50 years of progress, current trends and open questions. Periodontol**

2000. 2017. DOI: 10.1111/prd.12185. Disponível em:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28000280/>. Acesso em: 03 fev. 2022.

CARR, A.B.; GONZALEZ, R.L.V.; JIA, L. *et al.* Relationship between Selective Serotonin Reuptake Inhibitors and Risk of Dental Implant Failure.. 2019 Mar;28(3):252-257. doi:

10.1111/jopr.13015. Epub 2019 Jan 28. Disponível em:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30637850/>

CARR, B. R. Et al. Are Antidepressant Medications Associated with Increased Dental Implant Failure? **Journal of Oral and Maxillofacial Surgery**. October 2021. Disponível em:

[https://www.joms.org/article/S0278-2391\(21\)00829-6/fulltext](https://www.joms.org/article/S0278-2391(21)00829-6/fulltext). Acesso em: 09 set. 2022.

CHAPPUIS, V., ORTIZ, A. G, ARAÚJO, M.G, MONJE, A. Medication-related dental implant failure: systematic review and meta-analysis. **Clin Oral Impl Res** 2018;29(16):55-68.

CHRCANOVIC, B.R. *et al.* Is the intake of selective serotonin reuptake inhibitors associated with an increased risk of dental implant failure? **Int J Oral Maxillofac Surg** 2017a;46(6):782-8.

CHRCANOVIC, B. **On Failure of Oral Implants**.2017b. Malmö University, 2017 Faculty of Odontology Department of Prosthodontics .. ISBN 978-91-7104-766-3 (print) ISBN 978-91-7104-767-0 (pdf) Holmbergs. Malmö, Sweden, 2017.

CHRCANOVIC, B. R. et al. Is the intake of selective serotonin reuptake inhibitors associated with an increased risk of dental implant failure? **Int J Oral Maxillofac Surg**. 2017a;46(6):782-8.

CHRCANOVIC, B.R.; KISCH, J.; ALBREKTSSON, T. Factors Influencing Early Dental Implant Failures. **Journal of Dental Research International & American Associations for Dental Research** 2016. Doi: 10.1177/0022034516646098. Epub 2016 May 4.

COSTA, CRR. As diferentes características de sistemas e modelos de implantes dentários: uma revisão de literatura. *Semana Acadêmica: Revista Científica*. ISSN 2236-6717.

Fortaleza, ano MMXVII, Vol. 01, Nº. 108, Publicado em: 03/07/2017.

Disponível em: <http://www.semanaacademica.org.br/artigo/diferentes-caracteristicasde-sistemas-e-modelos-de-implantes-dentarios-uma-revisao-de>. Nº certificado: 20170703.005988.

DIEM, S. *et al.* Taxas de perda óssea entre as mulheres que iniciam o uso de medicamentos antidepressivos na meia-idade **J Clin Endocrin Metab** 2013; DOI:10.1210/jc.2013-1971.

DO, A. T. *et al.* Fatores de risco relacionados à falha tardia do implante dentário -umarevisão sistemática de estudos recentes. **Int. J. Environ. Res. Public Health** 2020, 17,3931;

doi:10.3390/ijerph17113931. Available from:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7312800/>.

DUCY, P., KARSENTY, G. The two faces of serotonin in bone biology. **J Cell Biol.** 2010;191:7- 13.

FARIAS, I.B.S; CAPPATO, L. P. **Implantes imediatos: uma revisão da literatura.** Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Odontologia) – Universidade Federal Fluminense, Campus Nova Friburgo, 2015. 35f.

GUIDIO, G. G.; NASCIMENTO JUNIOR, W.R. The influence of antidepressants on the survival of dental implants — literature review. **Implant News Reab Oral** 2020;5(3):392-9.

GUPTA, R.; GUPTA, N.; WEBER, K.K. Dental Implants. **NCBI Resources.** 2021. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470448/#:~:text=A%20dental%20implant%20is%20a,fixed%20or%20removable%20dental%20prosthesis>. Acesso em: 15 fev. 2022.

HAKAM, A. E. *et al.* Effects of different antidepressant classes on dental implant failure: A retrospective clinical study. **Journal Periodontology.** 2021 Feb;92(2):196-204. doi: 10.1002/JPER.19-0714. Epub 2020 Aug 14.

HASLER, G. Pathophysiology of depression: do we have any solid evidence of interest to clinicians? **World Psychiatry.** 2010;9(3):155-61.

HODGE, J.M; WANG, Y.; BERK, M. *et al.* Selective serotonin reuptake inhibitors inhibit human osteoclast and osteoblast formation and function. **Biol Psychiatry** 2013;74:32-39.

IBGE. IBGE: **Depressão aumenta 34% e atinge 16,3 milhões de brasileiros.** 2020. <https://noticias.r7.com/saude/ibge-depressao-aumenta-34-e-atinge-163-milhoes-de-brasileiros-18112020>.

KANG, S. *et al.* **Use of serotonin reuptake inhibitors and risk of subsequent Bone loss in a Nationwide population-based cohort study.** **Scientific Reports** (2021) 11:13461 |. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41598-021-92821-9>.

HANEY, E.M, *et al.* Association of low bone mineral density with selective serotonin reuptake inhibitor use by older men. **Arch Intern Med** .2007;167(12):1246–51.

KAWAHARA, H. *et al.* Electron microscopic investigation on the osteogenesis at titanium implant/bone marrow interface under masticatory loading. **Journal of Materials Science: Materials in Medicine**, 17: 717-726. 2006. Disponível em: <https://link.springer.com/journal/10856>. Acesso em: 15 ago. 2022.

KINJO, M. *et al.* Bone mineral density in subjects using central nervous system active medications. **Am J Med** 2005;118(12):1414.

MC GILL. **Depression drugs linked to failure of dental implants.** 11 Set. 2014. Disponível em : <https://www.mcgill.ca/newsroom/channels/news/depression-drugs-linked-failure-dental-implants-238837#:~:text=of%20dental%20implants-News,who%20are%20not%20taking%20SSRIs>. Last accessed on 01 ago. 2022. MISCH, C.E. **Implantes Dentários Contemporâneos.** São Paulo: L Santos, 2009.

- MODDER, U.I. *et al.* Relation of serum serotonin levels to bone density and structural parameters in women. **J Bone Miner Res** 25:415–422. 2010.
- NEVINS, M. Implant dentistry: a continuing evolution. **Int J Periodontics Restorative Dent.** 2014;34 Suppl 3:s7. Disponível em: <https://sci-hub.se/https://doi.org/10.11607/prd.2014.3s.e>. Acesso em 10 fev. 2022.
- OLIVEIRA, L. F.; LADEIA, F. G. Plataformas e Conexões em Implante: Uma Revisão de Literatura Id on Line. **Rev. Mult. Psic.** V.12, N. 42, p. 1110-1118, 2018 - ISSN 1981- 1179 Edição eletrônica em <http://idonline.emnuvens.com.br/id>.
- OMS. **OMS destaca necessidade urgente de transformar saúde mental e atenção.** 17 Jun 2022. Disponível em: <https://www.paho.org/pt/noticias/17-6-2022-oms-destaca-necessidade-urgente-transformar-saude-mental-e-atencao>. Acesso em: 12 ago. 2022.
- OUANOUNOU, A.; HASSANPOUR, S.; GLOGAVER, M. The Influence of Systemic Medications on Osseointegration of Dental Implants. **Journal Can Dent Assoc.** 2016;82:g7.
- RAUMA, P.H, *et al.* **Effects of antidepressants on postmenopausal bone loss-A5-year longitudinal study from the OSTPRE cohort.** *Bone.* 2016;89:25-31. [releases/2016/03/020.html](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20526267/). Last accessed on 2022 Jul 22.
- SAKKA, S.; COULTHARD, P. Implant failure: etiology and complications. **Med Oral Patol Oral Cir Bucal.** 2011 .16(1):e 42–4. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20526267>.
- SHEA, M.L, GARFIELD, L.D., TEITELBAUM, S. *et al.* Serotonin-norepinephrine reuptake inhibitor therapy in late-life depression is associated with increased marker of bone resorption. **Osteoporos Int.** 2013;24:1741-1749. Study Finds.
- SHIBATA, Y., TANIMOTO, Y., MARUYAMA, N. A review of improved fixation methods for dental implants. Part II: biomechanical integrity at bone-implant interface. **J Prosthodont Res.** 2015; 59(2):84-95.
- SIQUEIRA *et al.* A influência dos inibidores seletivos da recaptção de serotonina, fluoxetina, sertralina e citalopram no processo de regeneração óssea. **Research, Society and Development**, v. 10, n. 17, e96101724319, 2021 (CC BY4.0) | ISSN 2525-3409 | DOI: <http://dx.doi.org/10.33448/rsd-v10i17.24319>.
- STAEDT, H., *et al.* Potential risk factors for early and late dental implant failure: a retrospective clinical study on 9080 implants. **International Journal of Implant Dentistry** (2020) 6:81 <https://doi.org/10.1186/s40729-020-00276-w>.
- TAYLOR, T. D., AGAR, J. R., “Twenty years of progress in implant prosthodontics ” **Journal of Prosthetic Dentistry**, v. 88, p. 793, 2002.
- TOLOMEO, P.G; LEE, J.S.; MILLER, E.J. Selective Serotonin Reuptake Inhibitors and Dental Implant Osseointegration. **Journal of Oral and Maxillofacial Surgery.** Vol. 74. Issue 9. September 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.joms.2016.06.098>. Last access: 09 ago. 2022.
- TSAPAKIS, E.M. *et al.* The adverse skeletal effects of selective serotonin reuptake inhibitors. **Eur Psychiatry** .2012;27(3):156-69.

VARISE, C., ABI, R.F; MESSIAS, A.M, *et al.* Sistema Cone Morse e utilização depilarescom plataforma switching. **Rev. Bras. Odontol.** 2015; 72(1-2): 56-61.

WARDEN,S.J. *et al.* **The emerging role of serotonin** (5-hydroxytryptamine) in the skeleton and its mediation of the skeletal effects of low-density lipoprotein receptor- related protein 5 (LRP5). *Bone* 46:4 –12. 2010.

WU, X. *et al.* Selective serotonin reuptake inhibitors and the risk of osseointegrated implant failure: a cohort study. **J Dent Res.** 2014; 93(11):1054–61. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4212463&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>.

YADAV, V.K; RYU, J.H.; SUDA, N. *et al.* **Lrp5 controls bone formation by inhibiting serotonin synthesis in the duodenum.** *Cell* 2008;135:825-837.

YADAV, V. K.*et al.* **A serotonin-dependent mechanism explains the leptin regulation of bone mass, appetite, and energy expenditure.** *Cell*, 138(5), 976–989. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2009.06.051>. 2009.

ZACHARY, M.; SHEFFLER, S. A. **Antidepressants. National Center for Biotechnology Information.** Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK538182/>. Acesso em 29 jun. 2022.

ZHANG, Y.; BECKER, T.; KOESTERS, M. Preliminary study of patterns of medication use for depression treatment in China. **Asia Pac Psychiatry.** 2013,5(4):231-6.

