

**UNIVERSIDADE ESTADUAL DO OESTE DO PARANÁ
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM BIOCÊNCIAS E SAÚDE – MESTRADO**

BRUNA RAFAELA CORREIA

**AVALIAÇÃO DO EFEITO DA SERTRALINA SOBRE OS TECIDOS
PERIODONTAIS DE RATOS WISTAR COM PERIODONTITE INDUZIDA**

CASCAVEL-PR

MAIO/2021

BRUNA RAFAELA CORREIA

**AVALIAÇÃO DO EFEITO DA SERTRALINA SOBRE OS TECIDOS
PERIODONTAIS DE RATOS WISTAR COM PERIODONTITE INDUZIDA**

DISSERTAÇÃO apresentada ao Programa de Pós-graduação em Biociências e Saúde – Mestrado, do Centro de Ciências Biológicas e da Saúde, da Universidade Estadual do Oeste do Paraná, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Biociências e Saúde.

Área de concentração: Biologia, processo saúde-doença e políticas de saúde

ORIENTADOR: Prof. Dr. Carlos Augusto Nassar

CASCADEL-PR

MAIO/2021

FICHA CATALOGRAFICA

CORREIA, BRUNA RAFAELA
AVALIAÇÃO DO EFEITO DA SERTRALINA SOBRE OS TECIDOS
PERIODONTAIS DE RATOS Wistar COM PERIODONTITE INDUZIDA /
BRUNA RAFAELA CORREIA; orientador CARLOS AUGUSTO NASSAR. --
Cascavel, 2021.
82 p.

Dissertação (Mestrado Profissional Campus de Cascavel) --
Universidade Estadual do Oeste do Paraná, Centro de Ciências
Biológicas e da Saúde, Programa de Pós-Graduação em BioCiências
e Saúde, 2021.

1. SERTRALINA. 2. DOENÇA PERIODONTAL. 3. RATOS Wistar. I.
NASSAR, CARLOS AUGUSTO, orient. II. Título.

FOLHA DE APROVAÇÃO

BRUNA RAFAELA CORREIA

**AVALIAÇÃO DO EFEITO DA SERTRALINA SOBRE OS TECIDOS
PERIODONTAIS DE RATOS WISTAR COM PERIODONTITE INDUZIDA**

Esta dissertação foi julgada adequada para a obtenção do título de Mestre em Biociências e Saúde e aprovada em sua forma final pelo Orientador e pela Banca Examinadora.

Orientador: Prof. Dr. Carlos Augusto Nassar
UNIOESTE

Prof. Dr. (a) Rose Meire Costa
UNIOESTE

Prof. Dr. (a) Morgana Rodrigues Guimarães Stabili
UNESP

CASCADEL-PR
MAIO, 2021

AGRADECIMENTOS

Ao meu orientador, prof. Carlos por todo apoio, conhecimento, amizade e confiança que me foi concedida.

Aos professores, Patrícia Nassar, Sabrina Grassioli, Rose Meire Costa, Lucineia Chasko, Rafael Menolli, João Paulo, Elaine, Sara Sagae, Maria Lúcia e a Sandra Balbo, pelo auxílio prestado durante todo o período do trabalho.

As equipes dos laboratórios LAFEM, LABEF, BIOCEL e Imunologia Aplicada, pela paciência e companheirismo.

A todos os meus professores do Mestrado pelo conhecimento e dedicação.

Aos meus amigos, Débora, Patrícia, Thaís, Fabiana, Thiare, Franciele, Rodrigo, Lucas, Yanny, Simone, Diana, Jennyfer, Mayara, Letícia, Andressa, Degiane Thais, Suellen e um amigo, pela amizade durante este período.

Aos meus colegas de trabalho.

Aos meus pais, João e Vera e a toda a minha família pelas orações prestadas a mim.

À Deus por me permitir cursar o mestrado.

RESUMO

CORREIA, B. R. **Avaliação do efeito da sertralina sobre os tecidos periodontais de ratos *Wistar* com periodontite induzida.** 82 páginas. Dissertação (Mestrado). Programa de Pós-Graduação em Biociências e Saúde, Centro de Ciências Biológicas e da Saúde, Campus Cascavel, Unioeste, 2021.

Evidências indicam que a saúde bucal está diretamente associada a doenças sistêmicas, na cavidade bucal existe a presença de diversos microrganismos, que podem desencadear a Doença Periodontal (DP), com isto, na depressão são administrados inúmeros medicamentos antidepressivos, dentre eles, o fármaco sertralina, inibidor seletivo da receptação de serotonina (ISRS). Este é um neurotransmissor que promove o aumento da sua concentração na corrente sanguínea, diminuindo significativamente os efeitos causados por esta doença. Estudo tem por objetivo avaliar os efeitos da sertralina em tecidos periodontais com ratos induzidos a periodontite por ligadura. Foram utilizados 40 ratos machos adultos, divididos em 4 grupos, grupo controle (GC); grupo com doença periodontal, (GDP); grupo sertralina (GS); grupo sertralina com doença periodontal (GSDP). Os grupos com doença periodontal receberam uma ligadura ao redor dos primeiros molares pelo período de 30 dias, ocorreu o desenvolvimento da periodontite induzida experimentalmente. A indução da doença foi realizada com os animais anestesiados, via intraperitoneal, com cloridrato de quetamina e cloridrato de xilazina. Com auxílio de uma pinça modificada e de uma sonda exploradora, foi adicionado um fio de algodão número 40 ao redor do primeiro molar inferior de ambos os lados, os animais apresentaram restrição alimentar de 8 horas antes do procedimento da indução da periodontite. Nos animais dos grupos com sertralina foram administradas doses de 5 mg/kg de peso corporal em dias alternados, diluída em solução fisiológica 0,9%, administrada via oral em um volume de 1mL/100g de peso. Já os animais controles receberam 1 mL/Kg de peso de solução fisiológica 0,9% para induzir o mesmo estresse entre os grupos. Após o período experimental de 60 dias, os animais foram anestesiados e realizados a decapitação com guilhotina e dissecados as hemi-mandíbulas, que foram submetidas à análise morfológica e radiográfica (contagem osteoblastos, osteócitos e osteoclastos). Estes resultados foram dispostos em planilhas e analisados pelo programa GraphPad Programa, os dados apresentados através de médias e um valor de $p < 0,05$ será considerado estatisticamente significativo. As normalidades dos dados descritas, com teste ANOVA, indicado resultados paramétricos e não paramétricos. Os resultados demonstram que não apresentaram diferenças estatísticas, quanto a eficiência alimentar, peso dos rins e fígado, no entanto, as análises das radiografias e histométricas das hemi-mandíbulas, demonstraram, que os grupos GC e GS são semelhantes e os GDP e GDPS são semelhantes estatisticamente frente ao teste de Tukey, entretanto os grupos que não receberam a periodontite experimental por ligadura, apresentaram estatisticamente menor perda óssea alveolar em relação aos outros grupos ($p < 0,05$). Assim, a sertralina não promoveu efeito sobre os tecidos periodontais de ratos com periodontite induzida por ligadura.

Palavras- Chave: Doença Periodontal, Sertralina, Hemi-mandíbulas.

ABSTRACT

CORREIA, B. R. **Evaluation of the effect of sertraline on the periodontal tissues of Wistar rats with induced periodontitis.** 82 pages. Thesis (Master's degree). Graduate Program in Biosciences and Health, Center for Biological and Health Sciences, Campus Cascavel, Unioeste, 2021.

Evidence indicates that oral health is directly associated with systemic diseases, in the oral cavity there is the presence of several microorganisms, which can trigger Periodontal Disease (PD), with this, in depression, numerous antidepressant drugs are administered, among them, the sertraline drug, selective serotonin uptake inhibitor (SSRI). This is a neurotransmitter that promotes an increase in its concentration in the bloodstream, significantly decreasing the effects caused by this disease. A study aims to evaluate the effects of sertraline in periodontal tissues with rats induced to ligation periodontitis. 40 adult male rats were used, divided into 4 groups, control group (CG); group with periodontal disease, (GDP); sertraline group (GS); sertraline group with periodontal disease (GSDP). The groups with periodontal disease received a ligature around the first molars for a period of 30 days, and experimentally induced periodontitis developed. The disease was induced with the animals anesthetized, intraperitoneally, with ketamine hydrochloride and xylazine hydrochloride. With the aid of a modified tweezers and an explorer probe, a cotton thread number 40 was added around the lower first molar on both sides, the animals presented food restriction of 8 hours before the procedure of induction of periodontitis. In the animals of the sertraline groups, doses of 5 mg / kg of body weight were administered on alternate days, diluted in 0.9% saline solution, administered orally in a volume of 1mL / 100g of weight.

Control animals received 1 mL / kg of weight of 0.9% saline to induce the same stress between groups. After the 60-day experimental period, the animals were anesthetized and beheaded with guillotine and the hemi-mandibles were dissected, which were subjected to morphological and radiographic analysis (containing osteoblasts, osteocytes and osteoclasts). These results were displayed in spreadsheets and analyzed by the GraphPad Program, the data presented through means and a value of $p < 0.05$ will be considered statistically significant. The normalities of the described data, with ANOVA test, indicated parametric and nonparametric results. The results show that there were no statistical differences in terms of feed efficiency, kidney and liver weight, however, the radiographic and histometric analyzes of the hemi-mandibles showed that the GC and GS groups are similar and the GDP and GDPS are similar. statistically similar to the Tukey test, however the groups that did not receive the experimental periodontitis by ligation, showed statistically less alveolar bone loss compared to the other groups ($p < 0.05$). Thus, sertraline had no effect on the periodontal tissues of rats with ligation-induced periodontitis.

Keywords: Disease periodontal, Sertraline, Hemi-jaws.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1: Morfologia dental.....	17
Figura 2: Relação da gengiva/dentes saudáveis e com doença periodontal.....	17
Figura 3: Comparação entre a disponibilidade de neurotransmissores na fenda sináptica em situação normal e em caso de depressão.....	22
Figura 4: Mecanismo de ação dos ISRS	23
Figura 5: Mecanismo de ação da sertralina e a fase da reação de enzimas do Citocromo CYP3A4 e amino oxidase (AO).....	27
Figura 6: Grupos de animais de pesquisa	30
Figura 7: Delineamento da indução da doença periodontal e administração da sertralina	31
Figura 8: Fotografias dos instrumentos para a indução da doença periodontal por meio de ligadura.....	32
Figura 9: Fotografias da técnica de indução da doença periodontal	33
Figura 10: Imagem da gavagem em animais	34
Figura 11: Imagem fotomicrografia do ápice da crista óssea alveolar do primeiro molar inferior dos animais em aumento de 400x realizado através do Fotomicroscópio Olympus®	35
Figura 12: Fotomicrografia com aumento de 400x através do Fotomicroscópio Olympus® e com coloração de Hematoxilina e Eosina.....	36
Figura13: Foto da radiografia das hemi-mandíbula de ratos.....	37
Figura 14. Gráficos dos efeitos da sertralina e/ou doença periodontal nos rins.....	40
Figura15: Análise da distância da crista óssea alveolar até a junção cimento-esmalte dos primeiros molares inferiores dos animais. Fotomicrografia dos primeiros molares inferiores na coloração de Hematoxilina e Eosina, aumento de 400x através do Fotomicroscópio Olympus®	41
Figura 16: Gráficos da altura e largura dos tecidos epitelial e conjuntivo.....	43
Figura 17: Gráficos da análise da contagem de células de osteoblastos, osteoclastos e osteócitos	43
Figura 18. Hemi-mandíbulas esquerdas da porção mesial dos animais	45

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1: Avaliação da eficiência alimentar dos animais.....	39
Gráfico 2: Gráfico da relação dos pesos dos tecidos hepáticos.....	40
Gráfico 3: Avaliação da junção cimento-esmalte até a crista óssea alveolar.....	43
Gráfico 4: Avaliação da junção cimento-esmalte até a crista óssea alveolar do lado mesial	45

LISTA DE ABREVIATURAS

ABP	Associação Brasileira de Psiquiatria
ADTs	Antidepressivo Tricíclico
AMP	Monofosfato Cíclico de Adenosina
ANOVA	Análise de Variância
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
AO	Amino Oxidase
BGN	Bactérias Gram Negativas
BGP	Bactérias Gram Positivas
BRATS	Boletim Brasileiro de Avaliação de Tecnologias em Saúde
CEUA	Comitê de Ética no Uso de Animais
CFM	Conselho Federal de Medicina
CID	Classificação Internacional de Doenças
CNAE	Classificação Nacional de Atividades Econômicas
CRH	Hormônio Corticotropina
CVV	Centro de Valorização da Vida
CYP	Citocromo P
DP	Doença Periodontal
DRC	Doença Renal Crônica
DSM	Manual de Diagnóstico e Estatística das Perturbações Mentais
EDTA	Ácido Etilenodiamino Tetra-Acético
ELISA	Ensaio de Imunoabsorção Acoplado a Enzimas
EUA	Estados Unidos da América
FCA	Adjuvante Completo de Freund
FDA	Food and Drug Administration
FNT-a	Fator de Necrose Tumoral Alfa
GC	Grupo Controle
GDP	Grupo Doença Periodontal
GS	Grupo Sertralina
GDPS	Grupo Sertralina e Doença Periodontal
HE	Hematoxilina & Eosina

HHA	Hipotálamo-Hipófise-Adrenal
HPA	Hipotálamo-Pituitária-Adrenal
HPG	Hipotálamo-Pituitária-Gonadal
HPT	Hipotálamo-Pituitária-Tireoide
IL – 1AR	Interleucina 1 Receptor Agonista
IL	Interleucina
IMAOs	Inibidor da Monoamino Oxidase
INSS	Instituto Nacional do Seguro Social
IRC	Insuficiência Renal Crônica
ISRS	Inibidores Seletivos da Recaptação de Serotonina
kDa	Quilo Dalton
LABEF	Laboratório de Biologia Estrutural e Funcional
LAFEM	Laboratório de Fisiologia do Exercício e Metabolismo
LPS	Lipopolissacarídeo
MS	Ministério da Saúde
MSG	Glutamato Monossódico
NK	Célula Natural Killer
OMS	Organização Mundial de Saúde
ONU	Organização das Nações Unidas
PCR	Proteína C Reativa
SNC	Sistema Nervoso Central
SPM	Síndrome Pré Menstrual
SVS	Secretaria de Vigilância em Saúde
TBP	Transtorno Bipolar
TCA	Ácido Tricloroacético
TDPM	Transtorno Disfórico Pré- Menstrual
TEPT	Transtorno Estresse Pós-Traumático
TOC	Transtorno Obsessivo Compulsivo
UNIOESTE	Universidade Estadual do Oeste do Paraná
5-HT	Serotonina
5-HT (1, 2,3)	Receptor de Serotonina

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	11
2 OBJETIVOS	14
2.1 OBJETIVO GERAL	14
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	14
3 REVISÃO DE LITERATURA	15
3.1 DOENÇA PERIODONTAL (DP)	15
3.1.1 Doença periodontal induzida por ligadura	18
3.2 DEPRESSÃO	18
3.3 SEROTONINA	22
3.4 INIBIDORES SELETIVOS DA RECEPÇÃO DE SEROTONINA (ISRS)	24
3.5 SERTRALINA	26
4 METODOLOGIA	29
4.1 AQUISIÇÃO DOS ANIMAIS	29
4.2 CONSUMO ALIMENTAR	31
4.3 INDUÇÃO DA PERIODONTITE OU DOENÇA PERIODONTAL (DP)	32
4.4 ADMINISTRAÇÃO DA SERTRALINA	33
4.5 EUTANÁSIA DOS ANIMAIS	34
4.6 PROCESSAMENTO HISTOLÓGICO	34
4.7 OBSERVAÇÕES MICROSCÓPICAS	35
4.8 MORFOMETRIA DO OSSO	36
4.9 ANÁLISE RADIOGRÁFICA	37
4.10 ANÁLISE DE DADOS	38
5 RESULTADOS	39
6. ARTIGO CIENTÍFICO 1	46
7. CONSIDERAÇÕES FINAIS	63
REFERÊNCIAS	64
ANEXO 1 - COMITÊ DE ÉTICA	75
ANEXO 2 – SOLUÇÕES USADAS NO EXPERIMENTO	76
ANEXO 3 – REFERÊNCIAS DO ARTIGIO CIENTIFICO 1	77

Dissertação elaborada e formatada
conforme as normas das publicações científicas:
Revista Research, Society and Development disponível em:
[http: https://rsdjournal.org/index.php/rsd](https://rsdjournal.org/index.php/rsd)

1 INTRODUÇÃO

A doença periodontal é considerada a mais comum enfermidade dentária local e inflamatória causada por infecção bacteriana que pode estar associada à placa dental (ANTONINI et al., 2013). A inflamação periodontal leva a um aprofundamento excessivo do sulco gengival através da migração apical do epitélio juncional, destruindo o ligamento periodontal, do cemento e do osso alveolar (ABREU et al., 2010). Clinicamente a periodontite é caracterizada pelo prejuízo de inserção, na formação de bolsa e mudança na espessura e estatura do osso alveolar subjacente (NEWMAN, et al., 2011).

Esta doença inicia com o desenvolvimento da gengivite, a qual pode ou não evoluir para periodontite (ALVES et al., 2007), podendo ocasionar, perda dentária, devido a presença de bactérias Gram-negativas (BGN) anaeróbicas na cavidade bucal, o qual promove a perda da inserção dental (ALBUQUERQUE; PINTO; MOREIRA, 2014; ANTONINI et al., 2013; STEFFENS; MARCANTONIO, 2018).

As bactérias orais decorrentes do processo de doença periodontal promovem com que o organismo libere diversas citocinas pró-inflamatórias locais, as quais também são responsáveis pela inflamação sistêmica (LINS et al., 2007; SCHENKEIN; LOOS, 2013). A doença periodontal caracteriza-se pelo aumento dos níveis circulantes de mediadores pró-inflamatórios sistêmicos como a proteína C reativa (PCR), interleucina 1 (IL-1), IL-6, IL-12, IL-18 e IL-21 e na diminuição dos níveis de mediadores anti-inflamatórios como a IL-4 (LEISHMAN; SEYMOUR; FORD, 2013; MOOTHA et al., 2016; SCHENKEIN; LOOS, 2013).

Em consequência, a inflamação atinge as estruturas de fixação dos dentes (tecidos gengivais, ligamento periodontal e osso alveolar), a reabsorção do osso alveolar, a qual é responsável pela perda dental, expressa a perturbação da homeostase entre a resposta imune do hospedeiro e o agente causador (HAJISHENGALLIS, 2015; MOOTHA et al., 2016).

Atualmente, já está bem estabelecido na literatura que a doença periodontal pode ser um fator de risco para o desenvolvimento de distúrbios sistêmicos (NAGPAL; YAMASHIRO; IZUMI, 2015), por exemplo, a depressão (GENCO et al., 1999). Esta doença, aumenta na atualidade, indiferente da idade das pessoas, segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS) (ONU, 2017). No Brasil, a

depressão é a terceira doença que mais causa autorização de auxílio doença pelo Instituto Nacional do Seguro Social (INSS) (JARDIM, 2011), ademais, promove milhares de vítimas de suicídio no mundo (OMS, 2018).

Esta patologia vem sendo estudada desde a antiguidade, pois não é um fenômeno dos dias atuais (ASSUMPÇÃO; OLIVEIRA; SOUZA, 2018). A depressão possui características e sintomas específicos (SANTIAGO, 2013), a patologia apresenta momentos recorrentes e distintos episódios depressivos, sem a remissão dos sintomas, enquanto que, a distímia (depressão menor), aponta o curso de mais branda desta patologia (ORSINI; RIBEIRO, 2012).

A depressão apresenta seguimentos ciclotímicos, melancolia e transtorno bipolar (TBP) (RODRIGUES; BRISKY; SOCZEK, 2017), bem como, tempos com depressão e mania, e outras vezes, com ciclos de depressão e hipomania (BOSAIPO; BORGES; JURUENA, 2017).

Assim, fármacos que atuam alterando o comportamento, cognição e o humor no Sistema Nervoso Central (SNC), recebem o nome de psicotrópicos (PRADO; FRANCISCO; BARROS, 2017), dentre estes medicamentos estão os fármacos inibidores seletivos de receptação de serotonina (ISRS), que promovem maior quantidade de serotonina e possibilitam sua manutenção na fenda sináptica (PAULA, 2007; FEIJÓ; BERTOLUCI; REIS, 2010).

Nesta classe farmacológica, encontra-se a sertralina, desenvolvida em 1991 por Kenneth Koe e colaboradores (LANDAU; ACHILLADELIS; SRIABINE, 1999), com a denominação de Zoloft® (GROBLER; MATTHEWS; MOLENBERGHS, 2014) e tempo de atuação de 26 horas (MOURA, 2014).

Este fármaco ativo, ao sofrer a ação enzimática do fígado, transforma-se na configuração inativa de desmetilsertralina e desta forma, passa a ser excretada pelas fezes e na urina (LANDAU; ACHILLADELIS; SRIABINE, 1999; MOURA, 2014; MORENO; MORENO; SOARES, 1999; SCHATZBERG; NEMEROFF, 2009). Seus efeitos colaterais são a insônia, diminuição da libido, tontura, dor de cabeça, diarreia, náusea, boca seca, fadiga, além da síndrome de abstinência ao ser retirada abruptamente (ANVISA, 2014).

Estudo de Abu Nada e colaboradores (2018) evidenciou que, a sertralina tem um efeito negativo na cicatrização óssea e na ósseointegração do implante de titânio na tíbia de ratos, podendo representar fator de risco potencial para implantes dentários e cirurgias ortopédicas, interferindo na cicatrização óssea, provavelmente

diminuindo o número de osteoblastos e aumentando o número de osteoclastos.

O mecanismo de ação da sertralina na cicatrização óssea pode ser atribuído ao seu efeito sobre a função imune, na angiogênese, nas vias de sinalização adrenérgica e na via nicotínica. 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.

A depressão é uma doença sistêmica (SOTELO; NEMEROFF, 2017), a doença periodontal ou periodontite também pode estar associada a essa classe (PAGE, 1998). Como já mencionado a doença periodontal, no entanto, é causada por bactérias presentes na cavidade bucal e assim, promovem o aumento das células inflamatórias no organismo (ALBUQUERQUE; PINTO; MOREIRA, 2014; STEFFENS; MARCANTONIO, 2018).

Frente ao exposto, nessa pesquisa se questionou, se a sertralina, apresenta estímulos para perda óssea em relação a doença periodontal, assim como, visando a diminuição dos efeitos deletérios que impactam na qualidade de vida dos seres humanos. Para tanto o objetivo do estudo foi avaliar os efeitos da sertralina em tecidos periodontais com ratos induzidos a periodontite por ligadura.

Assim sendo, esse conhecimento pode apresentar uma gama de fatores de relevâncias médicas e odontológicas, podendo impactar diretamente na vida de milhares de pessoas, visto que, nossa hipótese poderá vir a comprovar que ao fazer uso da sertralina, apresentará efeitos sobre os tecidos periodontais de pacientes com doença periodontal.

2. OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Avaliar os efeitos da sertralina sobre os tecidos periodontais.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Avaliar nos animais adultos com doença periodontal induzida ou não e com administração ou não de sertralina:

1. Comparar a morfologia dos tecidos periodontais: através do uso de parâmetros morfométricos e morfológicos qualitativos.
2. Avaliar alterações nas radiografias dos tecidos periodontais.

3. REVISÃO DE LITERATURA

Esta pesquisa analisou a relação da sertralina com a doença periodontal em animais adultos, bem como, os efeitos causados sobre o tecido periodontal, análises morfométricas, morfológicas e radiográficas das mandíbulas. O texto a seguir se apresenta em tópicos, com a finalidade de facilitar a compreensão da temática abordada nesse estudo, pois há uma necessidade de um conhecimento prévio sobre Doença Periodontal, Doença Periodontal Induzida por Ligadura, Depressão, Inibidores Seletivos da Receptação de Serotonina (ISRS) e Sertralina.

3.1 DOENÇA PERIODONTAL (DP)

Estudos desenvolvidos demonstraram que a prevalência da doença periodontal (DP) em brasileiros adultos foi de 6,3% maior quando comparado com o ano de 2003, pois este aumento ocorreu devido à má higiene dentária da população (VETTORE; MARQUES; PERES, 2010; OLIVEIRA; WATT; HAMER, 2010). A doença periodontal (DP) é uma das enfermidades mais predominante, destrutiva e complicada da cavidade oral e pode ser identificada por um grupo de condições inflamatórias crônicas de particularidades multifatoriais, que são capazes de abalar as estruturas que dão suporte e proteção aos dentes (RETTORI et al., 2012; MÁRQUEZ, 2014).

No entanto, a Pesquisa Nacional e Estadual de Saúde Bucal do Brasil, apontam que houve redução no número de dentes perdidos, passando de 13,23% em 2003 para 7,48% em 2010, (BRIZOLARA, 2017).

A DP trata-se de uma inflamação grave, causada por bactérias Gram-negativas, com elevados níveis de prevalência, e é a segunda maior causa de doença dentária entre os seres humanos no mundo (MÁRQUEZ, 2014; BRANDÃO; SILVA; PENTEADO, 2011). Está relacionada à infecção por microorganismos anaeróbios, sendo que estão associadas a essa infecção as espécies bacterianas (ABREU et al., 2010). Entretanto, com o periodonto exposto à placa bacteriana, gerando um acúmulo de microorganismos em volta do dente e formação de um processo infeccioso (CUNHA, 2017), resultando em um aprofundamento patológico

do sulco gengival, através da migração apical do epitélio juncional, destruindo assim, o ligamento periodontal, o cemento e o osso alveolar (ABREU et al., 2010; RETTORI et al., 2012).

Esse processo infamatório em resposta aos antígenos bacterianos do biofilme dental inicia na gengiva, ocasionado pela acumulação ao longo da região gengival (BRANDÃO; SILVA; PENTEADO, 2011). É uma doença sujeito e sítio - específica, que está em constante evolução, com fases de agravamento e de períodos de remissão, ocasionada por uma resposta inflamatória e imune do hospedeiro. (BRANDÃO; SILVA; PENTEADO, 2011, ALMEIDA et al., 2006) A DP resulta na aniquilação dos tecidos responsáveis pela proteção e sustentação dos componentes dentários, por meio da destruição do aparato de inserção periodontal, eliminação do rebordo do osso alveolar, dispersão apical do epitélio juncional e criação de bolsas periodontais (NEWMAN et al., 2011; BRANDÃO; SILVA; PENTEADO, 2011).

Vários estudos realizados demonstraram que a DP é uma patologia que interfere consideravelmente na qualidade de vida das pessoas (LOPES et al., 2011; VIEIRA; PÉRET; PÉRET- FILHO, 2010), pois na cavidade bucal encontram-se os dentes que são formados por matriz mineral e tecido conjuntivo, os quais desempenham a finalidade de esmagar e triturar os alimentos, deste modo, facilitar a digestão do trato gastrointestinal (TOREGANI et al., 2014).

O periodonto é a denominação de todos os tecidos envolvidos na fixação dos dentes aos ossos: gengiva, cemento radicular, osso alveolar e o ligamento periodontal (VARANDA, 2010). O periodonto inicia sua formação na fase embrionária, a contar da ectoderme e na mesoderme em que, avalia-se o desenvolvimento do ligamento periodontal, cemento, gengiva e osso alveolar (VARANDA, 2010). A partir dos fibroblastos formados nesta fase, eles se diferem posteriormente, nas fibras que concede a origem ao ligamento periodontal (VARANDA, 2010). Estas estruturas firmes fazem com que, os dentes se mantenham inseridos na boca (TOREGANI et al., 2014).

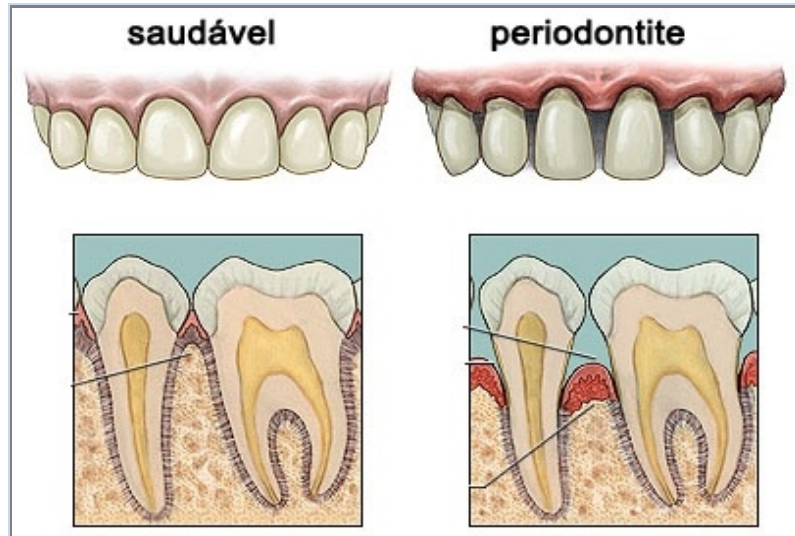


Figura 2: Relação da gengiva/dentes saudáveis e com doença periodontal.
FONTE: <http://www.idealeodontologia.com>.

De acordo com *Proceedings do Workshop Mundial para a Classificação das Doenças e Condições Periodontais e Peri-Implantares de 2018* (STEFFENS, MARCANTONIO, 2018), a DP foi classificada em diferentes estágios e graus, tais como: periodontite crônica, agressiva, necrotizante, abscessos periodontais e manifestação sistêmica (PAPAPANOU et al., 2018).

Esta divisão ocorre devido ao grau de inflamação, padrão de destruição dos tecidos, cálculos acumulados, quantidade de placa, avaliação da perda da inserção, bem como, as influências sistêmicas (ALBUQUERQUE; PINTO; MOREIRA, 2014; STEFFENS; MARCANTONIO, 2018).

Esta patologia ocorre devido seu início promover a troca de bactérias gram-positivas (BGP) facultativas que estão presentes no periodonto por bactérias gram-negativas (BGN) anaeróbias, organotróficas e proteolíticas (FENG; WEINBERG, 2006), tais como: *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Porphyromonas gingivalis*, *Taenerella forsythensis* e *Prevotella intermedia* (BORRELL; PAPAPANOU, 2005), o qual, ocasiona a destruição das estruturas (ABREU et al., 2010), além de propiciar o desenvolvimento da cárie dentária (FARIAS et al., 2015).

Estas bactérias são responsáveis por desencadear o início da resposta inflamatória e células de defesa do hospedeiro, tais como: neutrófilos, linfócitos e macrófagos (ALBUQUERQUE; PINTO; MOREIRA, 2014), que advém o princípio do processo imunológico, e assim aumentam a produção de citocinas, interleucinas e fatores de necrose tumoral alfa (TNF- α), sendo estes os precursores deste processo (ABREU et al., 2010). Estas bactérias podem conter ou não as fímbrias e os

lipopolissacarídeos (LPS), os quais promovem aumento da resposta imunológica do hospedeiro, devido o maior número de anticorpos contra estes fatores de virulência, quando comparados aos pacientes sem esta patologia (FIGUEIREDO; TRINDADE, 2010).

Assim, esta patologia crônica pode ser estabelecida como uma inflamação recorrente a um processo inflamatório que acomete as citocinas pró-inflamatórias e todo o arcabouço bucal (ALMEIDA, 2011).

3.1.1 Doença periodontal induzida por ligadura

Na literatura existem muitos modelos de desenvolvimento de doenças em animais, as quais mimetizam as patologias em seres humanos, tais como: a indução da obesidade hipotalâmica utilizando do glutamato monossódico (MSG) (BALBO et al., 2007) artrite induzida por adjuvante completo de Freund (CFA) (GOMES et al., 2014) bem como, a doença periodontal induzida por ligadura (NASSAR et al., 2005; COLTRI et al., 2017).

Com isto, nesta doença são utilizados animais para estudo, pois os seres humanos apresentam uma grande variação entre si, onde a agressividade desta patologia pode diversificar conforme o dente do próprio indivíduo (LINDHE; KARRING; LANG, 2010). Todavia, estudos realizados com animais, permitem que as lesões, anatomia, composição e desenvolvimento bacteriano sejam parecidos e conseqüentemente, apresenta-se maior confiabilidade nas análises (SWERTS, 2014; FRENKEL, 1969).

Ao adicionar a ligadura, alterações macroscópicas são avaliadas na gengiva, devido ao acúmulo de alimentos neste local e assim, favorece o desenvolvimento do biofilme bacteriano e conseqüentemente, promove a perda óssea. Enquanto que, nas análises microscópicas, podem ser analisadas a presença de leucócitos, fibroblastos e áreas de reabsorção ósseas (HOLZHAUSEN et al., 2002; PADINI; NASSAR, 2019). No entanto, a associação entre a DP e a depressão, permite um aumento do risco da perda tecidual dos mesmos (GENCO et al., 1999).

3.2 DEPRESSÃO

Atualmente, a depressão acomete milhares de pessoas por ano, segundo

aponta o relatório lançado pela Organização das Nações Unidas (ONU), entre o período de 2005 a 2015, está doença acometeu em torno de 18% da população mundial, já no Brasil esta patologia atingiu em torno de 5,8% dos brasileiros no decorrer deste mesmo espaço de tempo (ONU, 2017).

De acordo com a pesquisa desenvolvida no ano de 2013 no Brasil, a depressão foi evidenciada mais em mulheres (10,9%) quando comparado aos homens, bem como, a faixa etária mais acometida ocorre entre os 60 a 64 anos (11,1%) e a menor faixa etária é dos 18 a 29 anos (3,9%). Enquanto que, a região sul apresenta a maior prevalência (12,6%) e o menor predomínio encontrado está na região norte (3,1%) do país (STOPA et al., 2013). Estes resultados foram obtidos através da associação entre as questões psicométricas, culturais e a genética (BROMET et al., 2011), assim sendo, a associação desta patologia e a ansiedade promove o diagnóstico de 80% das desordens psiquiátricas (ERDEMIR et al., 2014).

O termo depressão possui origem do latim *depressus* que significa o ato de deprimir-se (ASSUMPÇÃO; OLIVEIRA; SOUZA, 2018). Esta doença vem sendo estudada desde a antiguidade (500 a. C – 100 d. C), segundo os gregos, eles associavam esta patologia como a bile negra em excesso, assim denominava ela como a teoria dos quatro humores, entretanto, até hoje não foram observados esta ligação e nem tão pouco encontrada no ser humano (GONÇALES; MACHADO, 2007).

Posteriormente, Hipócrates (século V a. C), descreveu a depressão como uma melancolia, em que, não apresenta febre, porém o indivíduo permanece abatido e triste, além de perdurar fixado a uma ideia (GONÇALES; MACHADO, 2007). No entanto, o monge lonnes Cassianus na Grécia Antiga caracterizou como sendo melancolia as doenças que acometiam o sistema nervoso central (SNC), sendo causados pela *acídia*, assim, esta nova teoria perdurou até 1233 na Europa, até quando ocorreu a Inquisição da igreja católica (LACERDA; SOUZA, 2013). Esta nova teoria sobre *acídia* descrevia como sendo um “estado de descuido” para as questões em que o ser humano abrangia, tais como: negligência, indolência, preguiça ou enfraquecimento (LACERDA; SOUZA, 2013).

Somente no século XIX, o termo depressão passa a ser difundido no mundo, trocando a melancolia pela denominação atual, o qual é fundamentado através das observações clínicas e as investigações científicas (LACERDA; SOUZA, 2013).

Esta patologia é descrita como uma tristeza, descontentamento ou uma

angústia que pode ser promovida do trabalho diário, pois no mundo contemporâneo capitalista onde se visa à obtenção de bens materiais e assim, o “ter” está acima do “ser”. (PEREIRA; AZEVEDO, 2017).

O sintoma de depressão surge a partir dos mais variados casos clínicos, por exemplo: covardia moral, em que o homem deprimido não realiza o seu desejo (PEREIRA; AZEVEDO, 2017), transtorno de estresse pós-traumático (FLECK et al., 2009), humor disfórico, sentimentos de inutilidade, tendência auto depreciativa, alteração do apetite e ideação paranoide, além disso, para obter o seu diagnóstico é necessário de uma anamnese minuciosa, exame clínico geral e psiquiátrico, avaliação neurológica, laboratorial e de neuroimagem (STELLA et al., 2002).

Porém, com o surgimento do manual de diagnóstico e estatístico das perturbações mentais (DSM), publicado em 18 de maio 2013, admitiu-se algumas mudanças para o diagnóstico desta patologia, como a inclusão dos transtornos disruptivo de desregulação do humor, no qual o paciente apresenta temperamento explosivo que pode ser verbais ou físicas, assim como o transtorno disfórico menstrual (TDPM) caracterizado pela alteração na atenção, concentração, memória e no tempo de reação em relação as mulheres sadias (PEREIRA; AZEVEDO, 2017; MACAMBIRA; GOLINO, 2018).

A distímia é um dos transtornos de menor intensidade e seus períodos são mais curtos, do mesmo modo que, apresenta diminuição da auto-confiança e concentração, com sentimentos de desesperança e desamparo, o qual dificulta o diagnóstico pelos médicos que não são psiquiatras (FLECK et al. 2009), assim sendo, o transtorno misto de ansiedade e depressão são descritos como: as palpitações, tremores, dores de estômago e boca seca (FLECK et al., 2009), sendo que, segundo o DSM V está integrado como transtorno depressivo persistente (PEREIRA; AZEVEDO, 2017).

A depressão apresenta períodos com a presença de transtorno crônico e recorrente, visando seu curso patológico sem remissão dos sintomas, além de ser um transtorno incapacitante, o qual proporciona a esta patologia o ranking do terceiro lugar em concessão de auxílio doença provido pelo Instituto Nacional do Seguro Social (INSS) (FLECK et al., 2009), devido a transtornos mentais e comportamentais, segundo os códigos da Classificação Nacional de Atividades Econômicas (CNAE) e a Classificação Internacional de Doenças (CID) (JARDIM, 2011).

O CID objetiva classificar e monitorar a incidência e prevalência de patologia nos indivíduos, assim também classificar as pessoas com dados sintomas conforme grupos de doenças, além de embasar suas causas de morte através de dados estatísticos (LAURENTI et al., 2013), sucedendo que, para as pessoas depressivas o CID-10, menciona os casos de transtornos do humor ou afetivo, o qual, é subdividido em F-30 a F-39 e assim, caracterizada por perturbações ou alterações do humor (PEREIRA; AZEVEDO, 2017).

Os indivíduos depressivos podem ou não evoluírem para os pensamentos suicidas, que pode efetivar ou não o ato, pois muitos perdem o interesse pela vida. No entanto, de acordo com a ONU (2018), cerca de 800 mil pessoas por ano são vítimas desta ação no mundo e segundo o mesmo estudo, ficou confirmado que transtornos mentais, como a depressão, o abuso de álcool e o suicídio em países com renda alta, sendo esta relação prevalente (ASSUMPÇÃO; OLIVEIRA; SOUZA, 2018).

Com a presença do transtorno mental deflagrado (BOTEGA, 2014), o SNC, o qual é responsável pela regulação do sistema imunológico através das rotas neurais e neuroendócrinas (MARQUES; CIZZA; STERNBERG, 2007) e assim sinalizar o cérebro por meio das direções neurais, hormonais e das citocinas (ESKANDARI; WEBSTER; STERNBERG, 2003)

Este sistema é inervado pelo sistema nervoso simpático (MARQUES; CIZZA; STERNBERG, 2007), além de apresentar receptores para os neurotransmissores, assim também para os hormônios, através do eixo hipotálamo-pituitária-adrenal (HPA), hipotálamo-pituitária gonadal (HPG), hipotálamo-pituitária-tireóide (HPT) (ESKANDARI; WEBSTER; STERNBERG, 2003).

A concentração ineficiente da serotonina, dopamina e noradrenalina no SNC, são importantes fatores que culminam no desenvolvimento da depressão (LAFER; VALLADA-FILHO, 2001), devido à complexa inter-relação entre o sistema imune-endócrino-neurotransmissor, o qual o hipotálamo-hipófise-adrenais (HHA) se conecta diretamente com o hipocampo promovendo aumento da serotonina (LEONARD, 2001), pertinente a estimulação da produção do aminoácido triptofano, promovido através da ativação das interleucinas 1 (IL) e 6 neste eixo (MÜLLER; SCHWARZ, 2007).

O SNC atua na regulação do sistema imunológico através das rotas neurais e neuroendócrinas e este sinaliza o cérebro por meio das direções neurais,

hormonais e das citocinas (MARQUES; CIZZA; STERNBERG, 2007; ESKANDARI; WEBTER; STERNBERG, 2003). Este sistema é inervado pelo sistema nervoso simpático (MARQUES; CIZZA; STERNBERG, 2007), além de apresentar receptores para os neurotransmissores, assim também para os hormônios, através do eixo hipotálamo-pituitária-adrenal (HPA), hipotálamo-pituitária gonadal (HPG), hipotálamo-pituitária-tireóide (HPT) (ESKANDARI; WEBTER; STERNBERG, 2003).

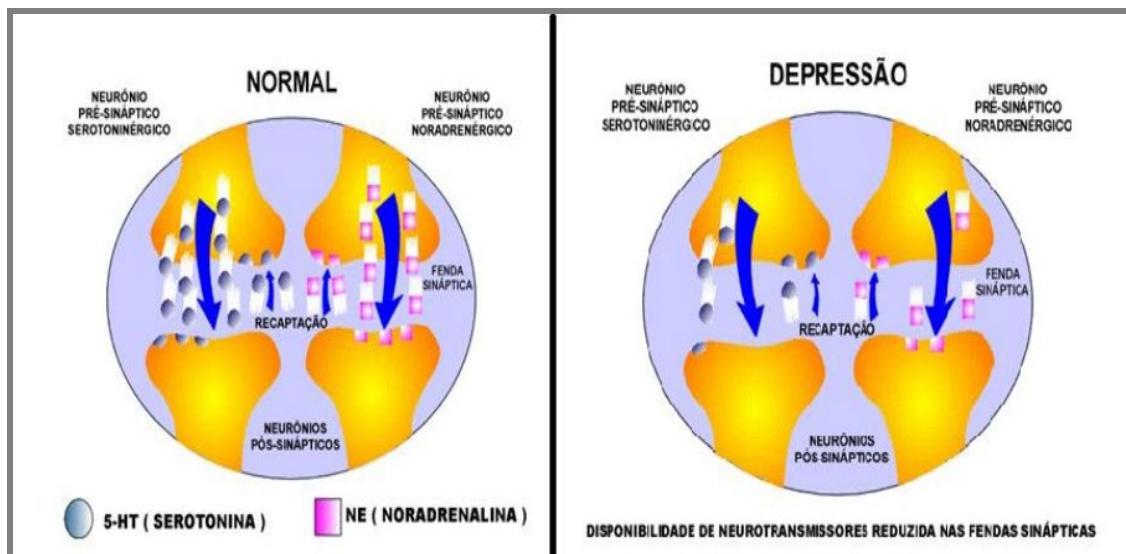


Figura 3: Comparação entre a disponibilidade de neurotransmissores na fenda sináptica em situação normal e em caso de depressão.

Fonte: CORDEIRO, 2014.

A concentração ineficiente de serotonina, dopamina e noradrenalina no SNC, sendo estes neurotransmissores importantes para processos que ocorrem durante a depressão (SCHILDKRAUT, 1965; COPPEN, 1972), como a conexão com o hipocampo que culminam no desenvolvimento desta patologia (LEONARD, 2001).

3.3 SEROTONINA

A serotonina (5-hidroxitriptamina ou 5-HT) é uma indolamina provida do aminoácido L-triptofano, consumido através da dieta, o qual sofre hidroxilação e carboxilação pelas células enterocromafins do trato gastrointestinal (FEIJÓ; BERTOLUCI; REIS, 2010; VEDOVATO et al., 2014).

Todavia, este aminoácido é primeiramente convertido em 5-hidroxitriptofano pela enzima triptofano hidroxilase e posteriormente descarboxilado pela enzima 5-hidroxitriptofano descarboxilase transformado em serotonina, o qual apresenta seus

no SNC, especificamente: 5-HT1A, 5-HT1B, 5-HT1D, 5-HT2, 5-HT3 (VEDOVATO et al., 2014), HTR1B, HTR2A, HTR2B, sendo estes receptores importantes para o metabolismo ósseo (BRANDÃO, 2015; FEIJÓ; BERTOLUCI; REIS, 2010; SANTIAGO: HOLANDA, 2013).

Estes receptores são encontrados nas células ósseas como: osteoblastos, osteoclastos e osteócitos. No entanto, assim que a serotonina se liga no receptor HTR1B, o qual promove diminuição do monofosfato cíclico de adenosina (AMP), devido sua proteína de ligação estar reduzida, conseqüentemente, isto ocasiona redução da ciclina D1 e a proliferação dos osteoblastos (BRANDÃO, 2015; FEIJÓ; BERTOLUCI; REIS, 2010).

Após este neurotransmissor ser produzido e sintetizado pelos corpos celulares do mesencéfalo, ponte e bulbo, este 5-HT é confinado nos núcleos da rafe que se ramificam para vários locais do encéfalo, assim permite o controle do apetite, comportamento, dor, sono e humor (VEDOVATO et al., 2014).

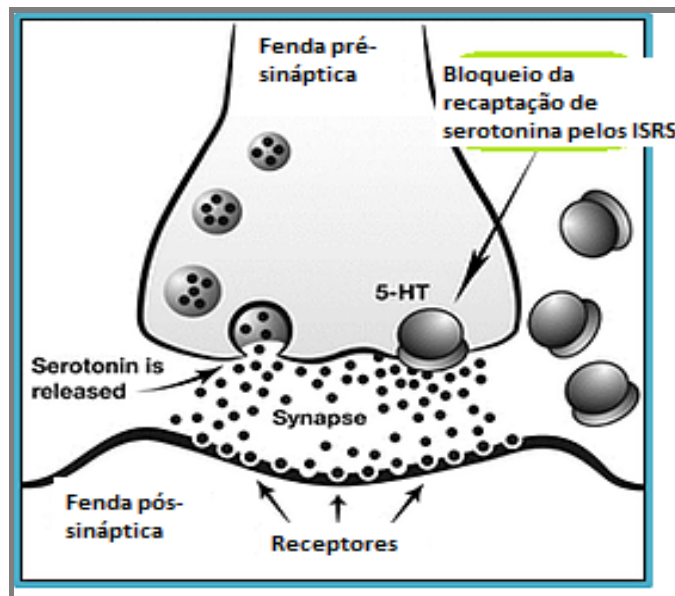


Figura 4: Mecanismo de ação dos ISRS
Fonte: CORDEIRO, 2014

A serotonina além de atuar no controle do apetite, dor, sono esta também exerce ação sobre a cognição, regulação da temperatura, nocicepção, secreção hormonal e no comportamento sexual (BRUTON; CHABNER; KNOLLMANN, 2012; GOODMAN; GILMAN, 2005). Já a sua eliminação ocorre devido a parte se destinar ao fígado e aos pulmões, após ocorrer sua difusão através da parede intestinal e a outra parcela, se remete para a corrente sanguínea e assim, alcançar o SNC

(VEDOVATO et al., 2014).

Para a eliminação da serotonina, uma porção se destina ao fígado e outra aos pulmões, após ocorrer sua difusão através da parede intestinal e a outra parcela, se remete para a corrente sanguínea e assim, alcança o SNC (VEDOVATO et al., 2014). No entanto, ao apresentar concentrações reduzidas da serotonina, pode culminar na evolução da depressão ou no desenvolvimento desta patologia (COUTINHO et al., 2015).

Os medicamentos utilizados para tratamento desta doença são denominados de psicotrópicos e atuam sobre o SNC, a fim de promover alterações mentais como a ação tranquilizante, antidepressiva e/ou alucinógena (PRADO; FRANCISCO; BARROS, 2017).

Para uso destes medicamentos apresenta-se controle especial pela Secretaria de Vigilância em Saúde (SVS) e Ministério de Saúde (MS), através da Portaria nº. 344/98 – SVS/MS, de 12 de maio de 1998, em que medicamentos entorpecentes classificados como “A1” o qual contem receituário amarelo, entre tanto, as substâncias entorpecentes “A2” a sua receita deve ser aviada em duas vias, sendo a primeira para retenção da farmácia e a segunda para o paciente, já as substâncias “A3” denominadas de psicotrópicas podem apresentar prescrição por até 30 dias de tratamento e com validade da receita por igual período. Para as substâncias psicotrópicas classificadas em “B1” e “B2”, o receituário constante é apresentado na cor azul. Porém as substâncias classificadas em “C1” de controle especial, sendo os fármacos da classe dos ISRS como: fluoxetina, citalopram, paroxetina e sertralina só podem ser dispensados mediante retenção de receitas (ANVISA, 1998)

Para esta patologia existe diversas classes de psicotrópicos, como os benzodiazepínicos e os que não são benzodiazepínicos (LOPEZ-LEON et al., 2018), como os antidepressivos tricíclicos (ADTs), os inibidores de monoamino oxidase (IMAOs) (PAULA, 2007) e os inibidores da recaptção de serotonina (ISRS) (LOCHMANN; RICHARDSON, 2019).

3.4 INIBIDORES SELETIVOS DA RECEPÇÃO DE SEROTONINA (ISRS)

Segundo o Boletim Brasileiro de Avaliação de Tecnologias em Saúde (BRATS) de 2012, uma das classes de fármacos mais utilizados para o tratamento da

depressão é os ISRS, pois atuam na inibição da recaptação deste neurotransmissor na fenda sináptica, promovendo o seu aumento neste local, bem como, tempo de permanência maior na fenda (PAULA, 2007; FEIJÓ; BERTOLUCI; REIS, 2010). Deste modo, favorece os efeitos serotoninérgicos, tais como: regulação do medo e da ansiedade (FEIJÓ; BERTOLUCI; REIS, 2010; VEDOVATO et al., 2014; TELLES-CORREIA et al., 2007).

Além de causarem um maior risco de insucesso na administração de implantes dentários, ocorrendo desta forma, a necessidade de um tratamento cirúrgico diferenciado para estes pacientes (BRANDÃO, 2015).

Os fármacos mais conhecidos desta classe são: fluoxetina, citalopram, paroxetina e sertralina (NEVES, 2015).

Esta classe de medicamentos pode ser administrada individualmente ou associados com outros fármacos de diversas classes terapêuticas, do mesmo jeito que, podem ser adotados no tratamento da enxaqueca de modo profilático (PAULA, 2007).

Um estudo realizado, na cidade de Três de Maio no estado do Rio Grande do Sul, esta classe medicamentosa promoveu a dispensação de 65,75% dos antidepressivos, quando comparados as outras classes psicotrópicas, isso ocorre, devido sua adequada tolerabilidade e eficácia (SCHENKEL et al., 2014). Neste mesmo espaço de tempo, a sertralina permaneceu em segundo lugar em número de dispensações medicamentosas com o total de 16,09%, enquanto que, o citalopram obteve o primeiro lugar com 21,95% de liberação psicotrópica (SCHENKEL et al., 2014).

Entretanto, na cidade de Erechim no estado do Rio Grande do Sul, durante o período de janeiro a dezembro de 2010, a sertralina compreendeu a dispensação de 18% e a fluoxetina de 17% do total das prescrições alcançadas na farmácia em estudo (KICH; HOFMANN, 2013).

Os ISRS apresentam uma segurança superior em relação aos casos de overdoses quando comparados aos ADTs (BRUTON, 2012; GOODMAN; GILMAN, 2005). Com isso, os testes laboratoriais de rotina não se fazem necessários, porque sua toxicidade é reduzida (PAULA, 2007). Porém, ao retirarem abruptamente algum destes fármacos, pode ocasionar a síndrome de abstinência, que incluem: tonturas, náuseas, insônias e dores de cabeça (BRUTON, 2012; GOODMAN; GILMAN, 2005).

Devido a sua seletividade, os efeitos colaterais desta classe terapêutica

acontecem, de acordo, com a atuação destes fármacos sobre as monoaminas e não sobre as catecolaminas, promovendo cefaleia, vômitos, diarreias, tremores, agitação e disfunção sexual (BRASIL, 2012; NEVES, 2015).

O primeiro fármaco aprovado pelo *Food and Drug Administration* (FDA) nos Estados Unidos da América (EUA) desta classe farmacológica foi a fluoxetina em 1988, a qual recebeu denominação de Prozac (SHORTER, 2014). Este medicamento atua efetivamente nos casos de depressão e também é utilizado nos pacientes com bulimia, (CHIOVATTO et al., 2011), assim como, também pode ser indicado nos casos de pessoas com transtorno obsessivo compulsivo (TOC) e transtorno bipolar tipo 1 (WENTHUR; BENNETT; LINDSLEY, 2014).

Outro fármaco dos ISRS é o citalopram, o qual atua em pacientes com transtorno bipolar (PIMENTA, 2009), e também em idosos depressivos (BRAZ et al., 2018), além de apresentar tempo de meia vida de 33 horas (FILHO, 2015). Entretanto, outro antidepressivo desta classe farmacológica é a paroxetina, que atua sobre os casos com síndrome do pânico, estresse pós-traumático e transtorno de ansiedade (LEITE et al., 2016), assim como, a sertralina ao ser produzida superou os efeitos da fluoxetina nos casos de depressão na maior fase aguda (WANNMACHER, 2016).

3.5. SERTRALINA

A sertralina, além de atuar na depressão maior (WANNMACHER, 2016), ela também exerce ação sobre os casos com a síndrome pré-menstrual (SPM) e o transtorno disfórico pré-menstrual (TDPM) (BRILHANTE et al., 2010), transtorno bipolar (PIMENTA; 2009), transtorno de estresse pós-traumático (TEPT) (FAVARETTO; SANTOS; BATISTA, 2018), transtorno do pânico e fobia social (QUAGLIATO; FREIRE; NARDI, 2018), com início de doses baixas (25mg/dia) e depois, caso necessário, poderá ser administrado a dose máxima de 200mg/dia (FAVARETTO; SANTOS, BATISTA, 2018).

Este fármaco é um enantiômero S-cis de um tetraidronaftaleno dissustituído (FERRARINI et al., 2010), desenvolvido por Kenneth Koe e colaboradores em 1991 (LANDAU; ACHILLADELIS; SRIABINE, 1999), a qual recebeu a denominação de Zoloft® (GROBLER; MATTHEWS; MOLENBERGHS, 2014). Seu tempo de meia-vida é de aproximadamente 26 horas e seus níveis plasmáticos são estabilizados em até

7 dias (MOURA, 2014).

No momento, em que seu metabólito ativo alcança os hepatócitos, acontece a ação do citocromo (CYP) P3A4 e 2C19 (MORENO; MORENO; SOARES, 1999; SCHATZBERG; NEMEROFF, 2009) transformando esta substância ativa em inativa na forma de desmetilsertralina (MOURA, 2014). Esta substância inativa, ao receber uma molécula de cetona, passa a ser denominada de cetona desmetilsertralina e este produto após ser desmetilado pelas enzimas do CYP, que culmina na menor porção a ser metabolizada (SCHATZBERG; NEMEROFF, 2009). No entanto, cerca de 50% da excreção acontece nas fezes através da desmetilsertralina e 0,2% ocorre na urina (SCHATZBERG; NEMEROFF, 2009).

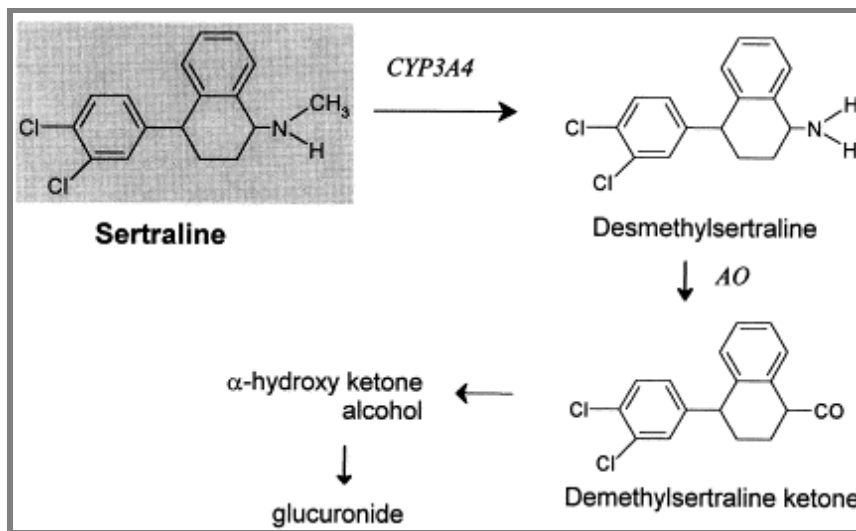


Figura 5: Mecanismo de ação da sertralina e a fase da reação de enzimas do Citocromo CYP3A4 e amino oxidase (AO).

Fonte: HIEMKE; HÄRTTER (2000).

Mesmo com uma farmacocinética linear, em que as concentrações plasmáticas são proporcionais as doses administradas (MORENO; MORENO; SOARES, 1999), este medicamento apresenta efeitos colaterais como: a boca seca, fadiga, insônia, e diminuição da libido (ABLES; BAUGHMAN, 2003), síndrome serotoninérgica, caracterizada pelo aparecimento de agitação, alucinações, coma, instabilidade autonômica, rigidez muscular, sintomas gastrointestinais, além de alteração no prolongamento do intervalo QTc, convulsões, sangramentos anormais, hiponatremia, diabetes ou perda do controle da glicose, bem como, aumento do risco de fraturas ósseas (ANVISA, 2014).

A sertralina provocou efeito negativo frente a cicatrização óssea e na ósseointegração dos ratos que sofreram a implementação com titânio nas suas

tíbias (ABU-NADA et al., 2015) e o uso desta classe farmacológica dos ISRS, causou efeito negativo frente a formação óssea, pois estes medicamentos inibiram a remodelação óssea alveolar, bem como a formação óssea alveolar (BRANDÃO, 2015).

4. METODOLOGIA

A pesquisa tratou-se de uma abordagem quantitativa, classificada quanto a sua finalidade como básica, quanto ao objetivo como descritiva e de caráter experimental (GIL, 2009).

A abordagem quantitativa possui usualmente variável, sendo estas classificadas em contínuas e discretas, além de considerar procedimentos de amostragem e coleta de dados (GIL, 2008). Pode apresentar um raciocínio dedutivo, que parte da verificação de teorias e leis para análise da ocorrência dos fenômenos (LAKATOS; MARCONI, 2007).

Por ter finalidade básica, esta pesquisa objetivou gerar novos conhecimentos, úteis para a Ciência, envolvendo verdades e interesses universais.

Para Gil (2009) a pesquisa descritiva tem como objetivo primordial a descrição das características de determinada população ou fenômeno ou, então, o estabelecimento de relações entre variáveis, já a pesquisa experimental consiste em determinar um objeto de estudo, selecionando as variáveis que seriam capazes de influenciá-lo, definindo assim formas de controlar e observar os efeitos que a variável produz no objeto (GIL, 2009).

Este estudo foi desenvolvido no Laboratório de Fisiologia do Exercício e Metabolismo (LAFEM), com os animais mantidos no biotério adjacente a este laboratório e também no Laboratório de Biologia Estrutural e Funcional (LABEF). Esta pesquisa apresenta todas as atividades, desenvolvidas com os animais, o qual foi aprovado pelo Comitê de ética do Uso de Animais (CEUA) da Universidade Estadual do Oeste do Paraná (UNIOESTE), estando de acordo com os Princípios Éticos na Experimentação Animal adotados pelo Conselho Nacional de Controle de Experimentação Animal (CONCEA), conforme anexo 1.

4.1 AQUISIÇÃO DOS ANIMAIS

Os animais foram obtidos a partir do biotério central da UNIOESTE com 21 dias de vida, sendo posteriormente encaminhados ao biotério do LAFEM, onde foram realizados os experimentos, sendo os mesmos separados ao acaso em caixas

e subdivididos em 4 grupos totalizando 40 animais, com os grupos assim formados (figura 6):

- 1- Grupo Controle (GC): sem doença e sem tratamento;
- 2- Grupo Sertralina (GS): ratos que receberam a administração de sertralina via oral;
- 3- Grupo Doença Periodontal (GDP): na qual foi induzida a doença periodontal por ligadura;
- 4- Grupo Doença Periodontal e Sertralina (GDPS): ratos foram submetidos à administração de sertralina via oral e indução da doença periodontal por ligadura.

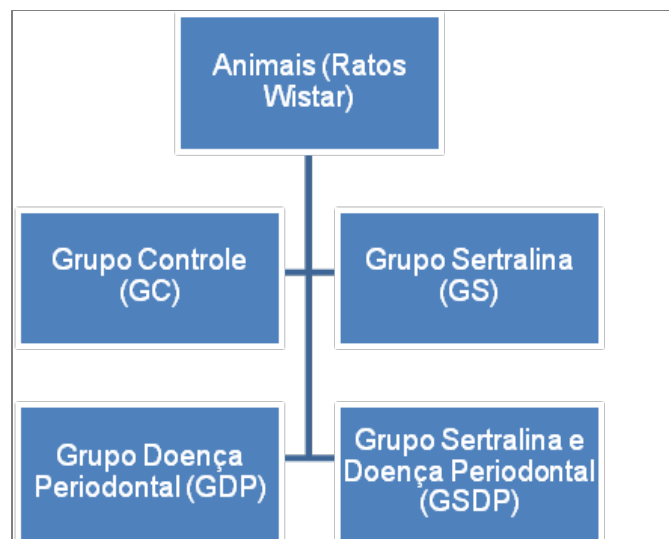


Figura 6: Grupos de animais de pesquisa.
Fonte: A autora, 2019.

Quando os animais do tipo *Wistar* (ratos *Novergius*) chegaram neste novo ambiente, foi monitorado o seu consumo de alimentos, bem como, seu peso corporal, além da temperatura do local, a qual ficou mantida entre $23\pm 1^{\circ}\text{C}$ e intervalos de tempo claro/escuros de 12/12 horas, até os mesmos alcançarem a fase adulta de 30 dias. Assim que atingiram esta idade, os animais dos grupos GDP e GDPS sofreram restrição alimentar de 8 horas antes de realizar o procedimento cirúrgico, o qual foi desenvolvido no LAFEM. Porém, durante este período, os consumos de água ficaram mantidos normais e sem restrição.

Após, o pós-cirúrgico estes animais retornaram para o biotério do LAFEM, onde após 7 dias do procedimento, passaram a receber sertralina os grupos GS e GDPS e a solução fisiológica os animais dos grupos GC e GDP. Estes animais

permaneceram neste biotério até o término do experimento.

Com isso, todo o cálculo amostral foi baseado no uso do Teste ANOVA para cálculo do tamanho das amostras, com o poder de 90% e nível de significância de 5%, bem como em prévios estudos dos grupos de pesquisadores (NASCIMENTO et al., 2013; PEDROTTI et al., 2016; MATTIA et al., 2017).

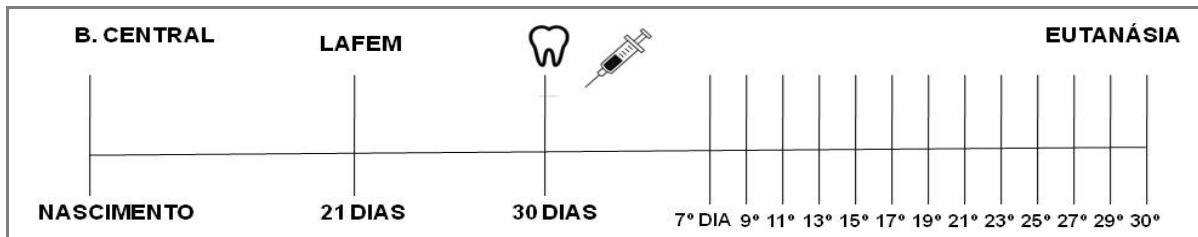


Figura 7: Delineamento da indução da doença periodontal e administração da sertralina.
Fonte: A autora, 2019.

4.2. CONSUMO ALIMENTAR

Todos os animais, assim que chegaram no LAFEM, foram pesados em uma balança eletrônica (Filizola, modelo BP3, max. 3kg) bem como, sua alimentação, sendo realizados até o momento das eutanásias. Assim, determinar se o fármaco promoverá alguma alteração nesta análise.

As análises do peso corporal dos mesmos, foi realizada a cada dois dias na semana, onde os valores do peso final (PF) foram diminuídos em relação ao peso inicial (PI) e estes ganhos de peso, foram plotados em planilha do Excel (NERY et al., 2011).

No entanto, a pesagem ocorria 3x na semana, assim estes resultados foram subtraídos em relação a sobra de alimentos da data anterior (NERY et al., 2011). Para as análises do consumo alimentar, o valor obtido do consumo de alimentos foi dividido pelo número de ratos que estavam na caixa e posteriormente, este resultado foi novamente dividido pelo peso do animal separadamente, o qual obteve-se o cálculo amostral de g/100g de kg peso corporal dos mesmos. Estes valores foram plotados em planilhas do Excel, para que, estas análises fossem realizadas com o auxílio do programa GraphPad Prism 8.0® com ANOVA- Oneway seguido pelo pós-teste de comparação múltipla de Tukey.

4.3. INDUÇÃO DA PERIODONTITE OU DOENÇA PERIODONTAL (DP)

Os grupos com periodontite receberam uma ligadura ao redor dos 1º molares inferiores, o qual atuou como agente irritante gengival mecânico, assim elevando o número de bactérias e possibilitando a ação imunológica no periodonto (PERALTA, 2008), pelo período de 30 dias e desta forma, induzindo o desenvolvimento da doença periodontal experimentalmente (CAVAGNI et al., 2005).

Conforme protocolo estabelecido por Nassar e colaboradores (2009), 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 e assim, 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 a dor e febre.

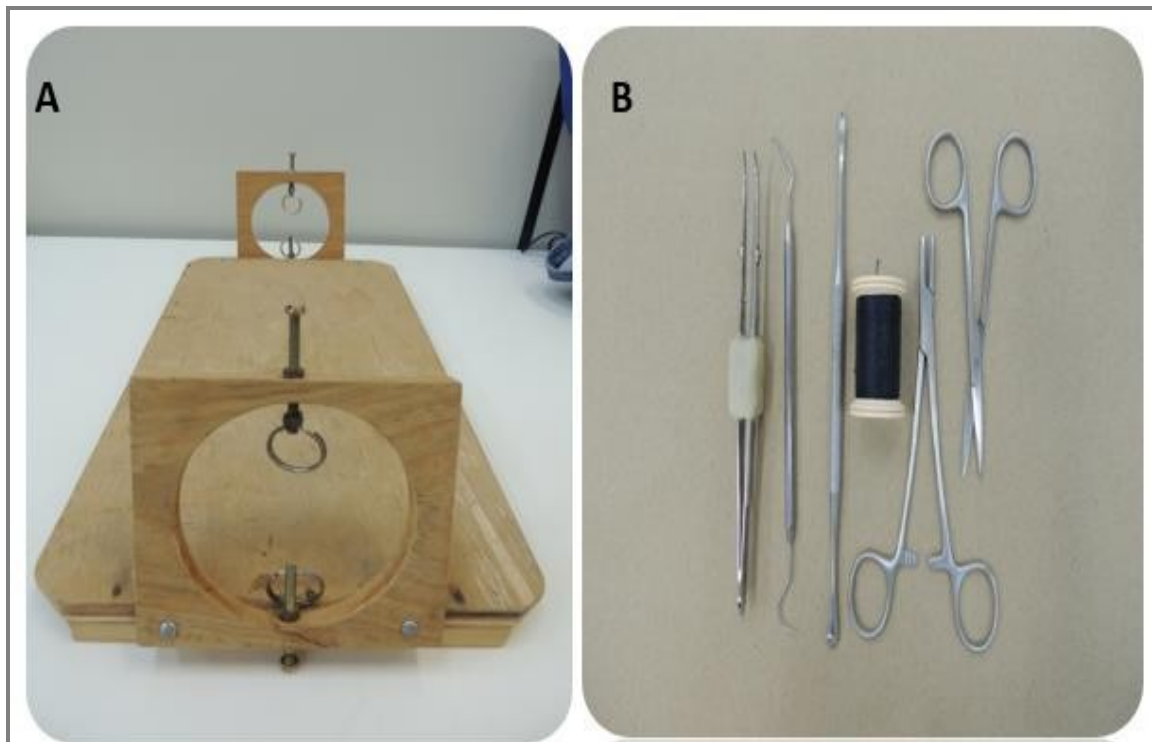


Figura 8: Fotografias dos instrumentos para a indução da doença periodontal por meio de ligadura. A: Fotografia da mesa operatória. B: Fotografia dos instrumentos utilizados.

Fonte: A autora, 2019.

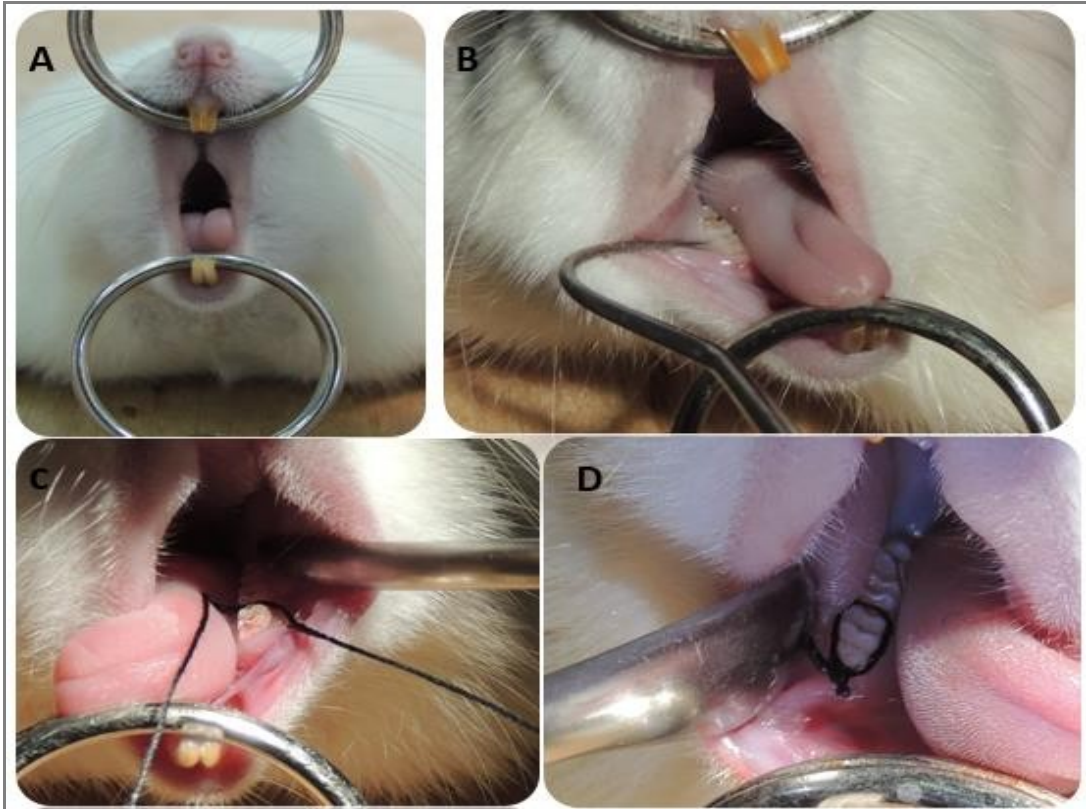


Figura 9: Fotografias da técnica de indução da doença periodontal. **A:** Abertura da cavidade oral do animal. **B:** Abertura do espaço entre o 1º e 2º molar inferior com sonda exploradora. **C:** Colocação da ligadura (fio de algodão no. 40) no primeiro molar inferior. **D:** Ligadura ao redor do primeiro molar inferior, que atuará como irritante gengival.

Fonte: A autora, 2019.

4.4. ADMINISTRAÇÃO DA SERTRALINA

Os animais dos grupos sertralina, receberam doses diárias, após 7 dias da indução da DP (5mg/kg de peso corporal, via oral pelo método de gavagem) em dias alternados até completar os 30 dias, o qual era diluído em solução fisiológica 0,9%. Enquanto que, 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 Atli e colaboradores (2017).



Figura 10: Imagem da gavagem em animais.
Fonte: A autora, 2019.

4.5 EUTANÁSIA DOS ANIMAIS

No último dia de experimento (30º), todos os animais foram pesados e, em seguida, sedados na câmara de CO² e depois foi utilizada a guilhotina. Sendo realizada a coleta das hemi-mandíbulas do lado direito e esquerdo, além dos rins e fígado para análise histológica e pesagem dos mesmos.

4.6 PROCESSAMENTO HISTOLÓGICO

As hemi-mandíbulas esquerdas 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, juntamente com solução diluída de albumina e corados pela técnica histoquímica de Hematoxilina e Eosina (H&E) e posteriormente, com auxílio do Entellan, as lamínulas foram coladas em cima destes tecidos, para que assim, serem observadas em microscopia (JUNQUEIRA; CARNEIRO,2008).

4.7 OBSERVAÇÕES MICROSCÓPICAS

As análises microscópicas foram realizadas por 3 examinadores 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 morfológicas do tecido gengival, processo alveolar e contagem de osteoblastos, osteócitos e osteoclastos das hemi-mandíbulas dos animais.

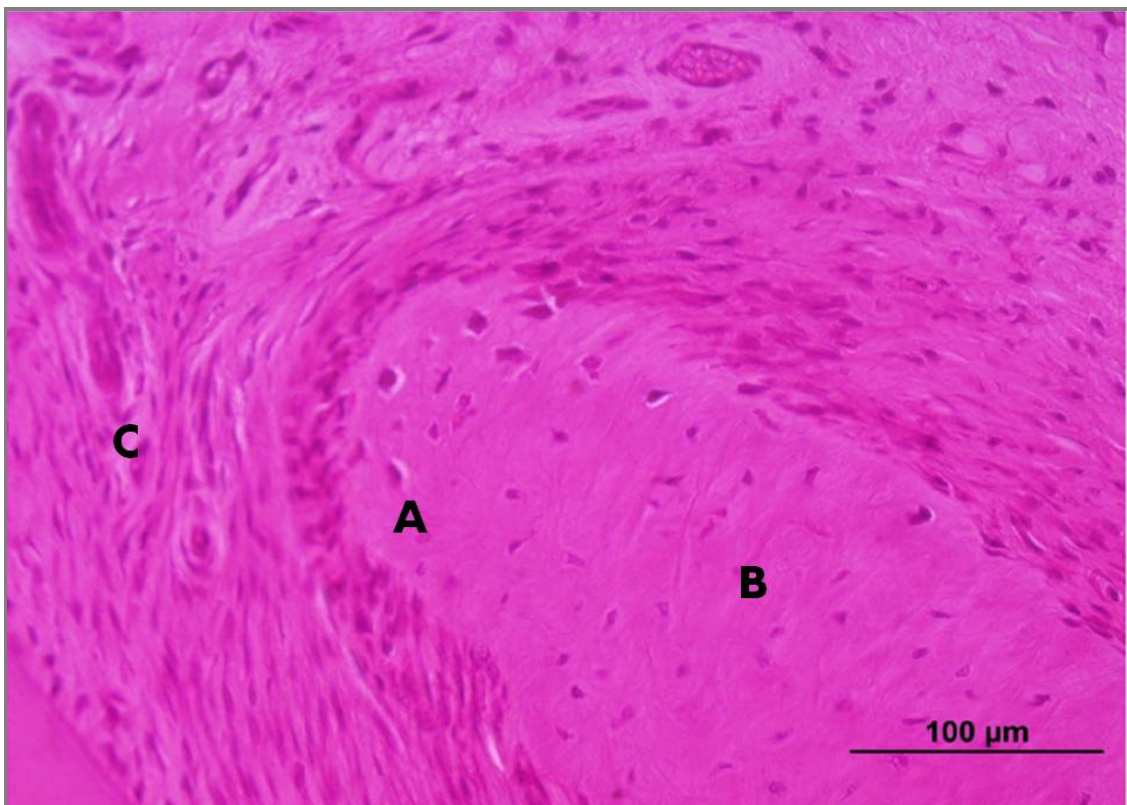


Figura 11: Imagem Fotomicrografia do ápice da crista óssea alveolar do primeiro molar inferior dos animais em aumento de 400x realizado através do Fotomicroscópio Olympus® (A. Osteoblastos B. Osteócitos C. Osteoclastos).

Fonte: A autora, 2020.

4.8 MORFOMETRIA DO OSSO

Foram realizadas as quantificações de osteoblastos, osteócitos e osteoclastos presentes em 5 campos consecutivos da crista óssea alveolar vestibular partindo do ponto mais alto da crista. Para a observação foi utilizado o aumento de 1000 vezes em imersão no microscópio. Sendo feitas duas observações por campo, e então, feito a média dos valores para cada animal e para cada grupo.

A medida da crista óssea alveolar, bem como, altura do tecido epitelial e conjuntivo e a largura de ambos os tecidos, foram realizadas através de um microscópio acoplado a um computador, o qual permitiu capturar as imagens, através do *software* *LazEz*®. Sendo realizada uma medida da menor distância entre o ápice da crista óssea alveolar vestibular e a junção cimento-esmalte, utilizando um programa analisador de imagens *Image Tools 3.0* (*University of Texas Health Science Center, San Antonio, TX, USA*). Em todas as medidas foram repetidas uma vez por dia, em três dias diferentes sendo que a medida utilizada era a mais extensa de todos, e então, realizadas uma média entre os valores (MATTIA et al., 2017).

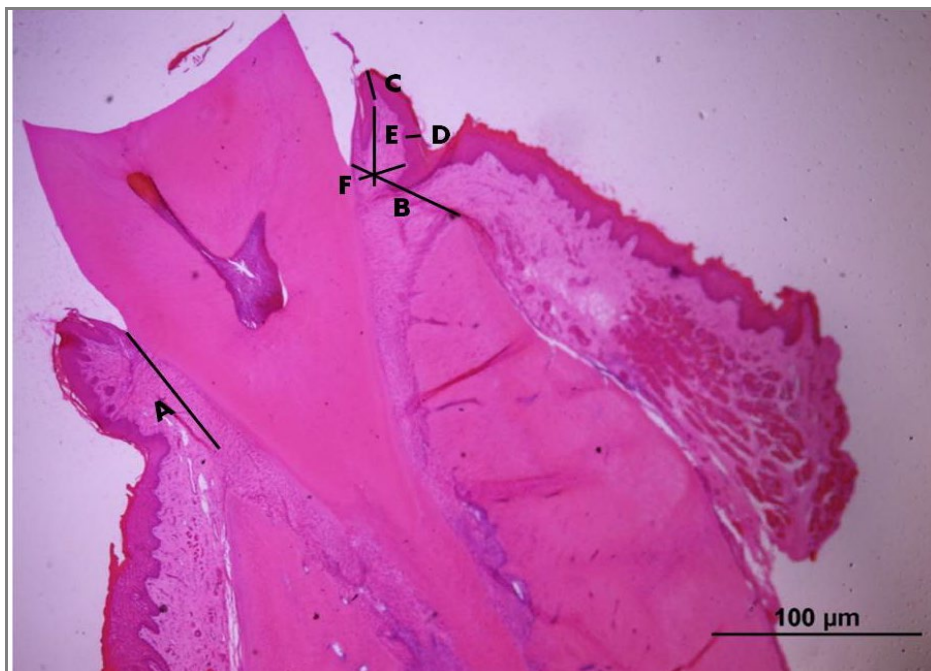


Figura 12: Fotomicrografia com aumento de 400x através do Fotomicroscópio Olympus® e com coloração de Hematoxilina e Eosina. As medidas representam as distâncias da crista óssea alveolar, tecido epitelial e tecido conjuntivo do primeiro molar inferior dos animais. (A. Medida da crista óssea alveolar do lado esquerdo B. Medida da crista óssea alveolar do lado direito C. Medida da altura do tecido epitelial do lado direito D. Medida da largura do tecido epitelial do lado direito E. Medida da altura do tecido conjuntivo do lado direito F. Medida da largura do tecido conjuntivo do lado direito).

Fonte: A autora, 2020.

4.9 ANÁLISE RADIOGRÁFICA

Logo após o sacrifício, as hemi-mandíbulas do lado direito de cada animal foram retiradas, fixadas em Metacarn durante 48 horas e posteriormente mantidas em álcool 70%, até suas análises.

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 direito (figura 13), essas medidas foram repetidas uma vez por dia, em três dias diferentes, e realizado uma média entre os valores, com as medições em pixels (NASSAR et al., 2009).

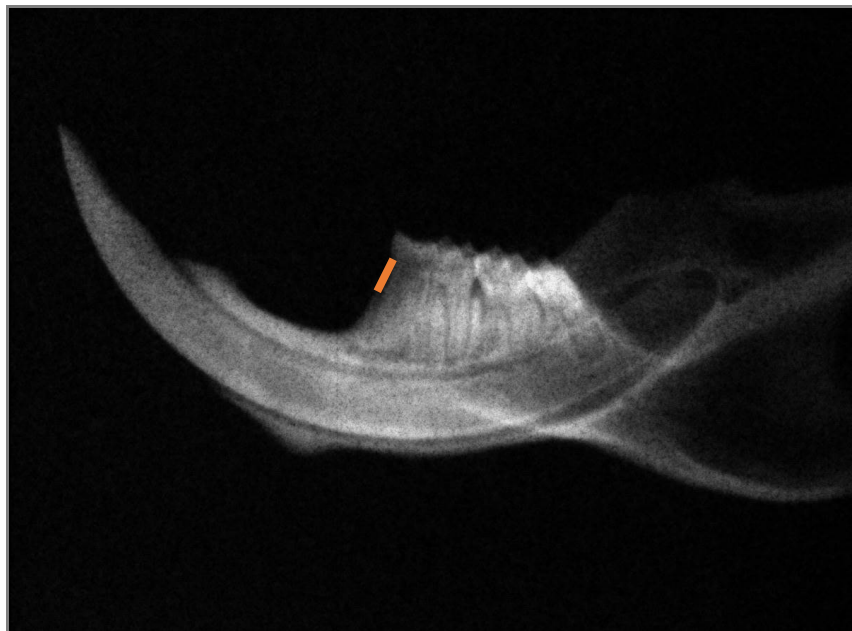


Figura13: Foto da radiografia das hemi-mandíbula de ratos.
Fonte: A autora, 2020.

4.10 ANÁLISE DE DADOS

Os resultados foram analisados usando o programa Graph Pad Prism 8.0®. Em todas as variáveis foram testadas a distribuição normal e a variância homogênea. Quando a distribuição for considerada normal e a variância homogênea foram utilizados os testes paramétricos ANOVA – Oneway seguido pelo pós-teste de comparação múltipla de Tukey. Nos casos em que a distribuição não for Gaussiana serão utilizados os testes não paramétricos Kruskal-Wallis e teste de comparação múltipla de Dunn. As diferenças observadas serão consideradas significantes quando $p < 0,05$ (5%).

5. RESULTADOS

Após a chegada destes animais no biotério do LAFEM, seus pesos e o consumo de alimentos passaram a ser quantificados, para que assim, obtivesse os resultados da consumo alimentar, onde demonstram que não apresentaram alteração estatisticamente significativa, através dos dados plotados no programa Graph Pad Prism 8.0® com teste de ANOVA e seguido pós teste de Tukey entre os 4 grupos, conforme são descritos no gráfico 1.

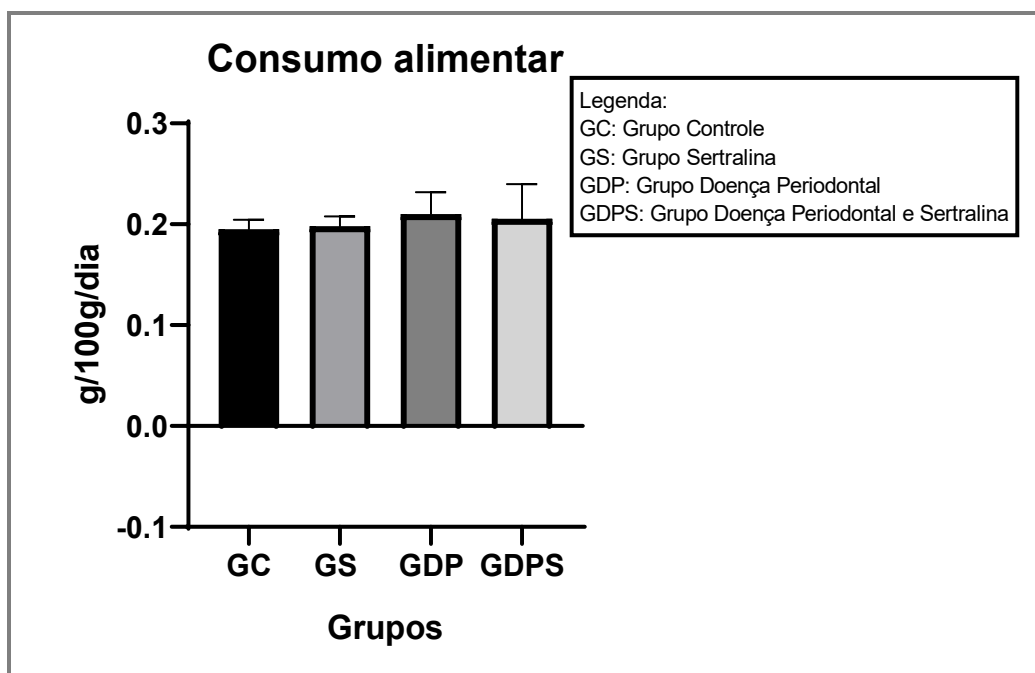


Gráfico 1: Avaliação do consumo alimentar dos animais.
Fonte: A autora, 2020.

Com a administração de sertralina nos grupos GS e GDPS, consequentemente os mesmos não apresentaram valores estatísticos significativos quando comparados ao grupo GC, em relação a eficiência alimentar. Além do que, os ratos apresentam uma maior uniformidade em relação a dose administrada de medicamentos quando comparados aos seres humanos (COLTRI et al., 2017; FOUREAUX et al., 2014; ATLI et al., 2017).

Após os 30 dias, da indução da doença periodontal, estes animais, foram então, eutanasiados e consequentemente, seus órgãos foram mensurados.

A figura 14 apresenta os resultados em relação ao uso da sertralina e/ou doença periodontal nos tecidos renais. Os valores teciduais dos rins direitos e

esquerdos, onde foram analisados em relação aos seus pesos e com isso, demonstra-se que o uso da sertralina não apresentou alteração em relação ao peso dos mesmos, quando comparados os 4 grupos, em que, foram utilizados o teste de ANOVA e seguido pós teste de Tukey.

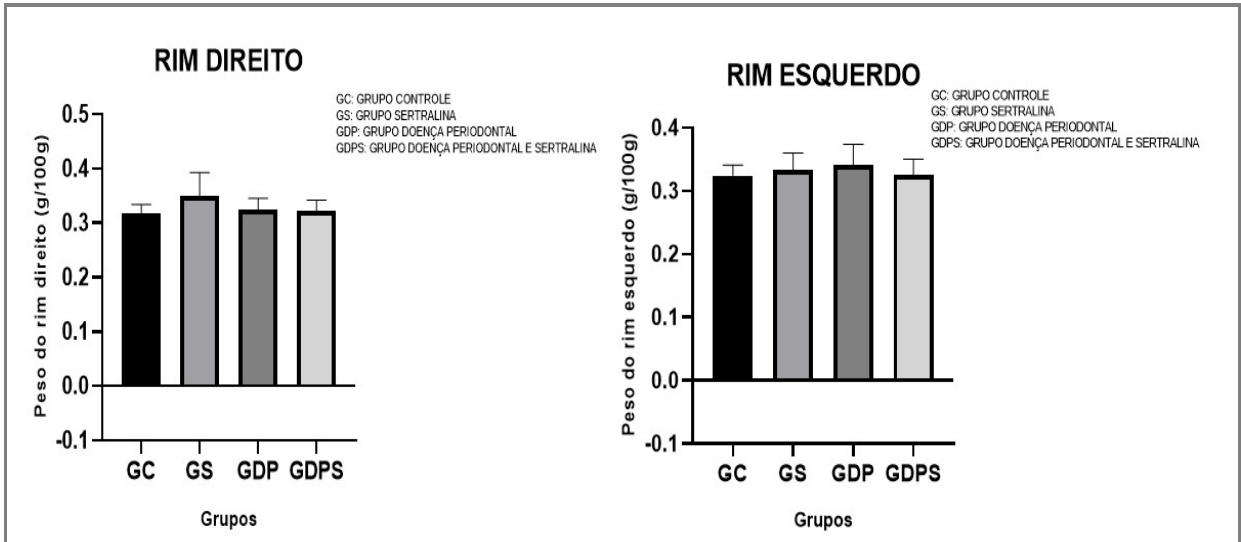


Figura 14. Graficos dos efeitos da sertralina e/ou doença periodontal nos rins.
Fonte: A autora, 2020.

No gráfico 2 mostra a avaliação dos resultados dos pesos dos fígados, os quais, também não sofreram alterações significativas em relação ao uso desta medicação, através do teste de ANOVA e seguido pós teste de Tukey.

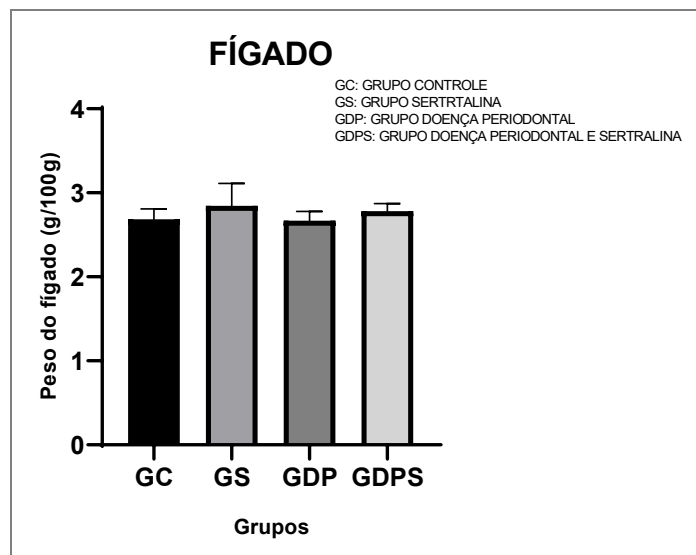


Gráfico 2: Gráfico da relação dos pesos dos tecidos hepáticos.
Fonte: A autora, 2020.

Ao avaliar a figura 15, em que, foram utilizados o teste de ANOVA e seguido pós teste de Tukey, notamos que os grupos GDP e GDPS apresentam maior

reabsorção óssea realizado pelo aumento de número de células de osteoclastos, isto ocorre devido a indução da doença periodontal causada pela ligadura nos 1º molares inferiores. Pois, após a adição do fio de algodão número 40 nestes dentes, estes animais passaram a agregar restos alimentares nesta região, bem como, a formação do biofilme bacteriano, o qual promove a formação de abscessos, bolsas gengivais, reabsorção das fibras de colágeno, bem como, a reabsorção do osso alveolar. Assim, o uso deste procedimento mimetiza os efeitos causados por esta patologia em seres humanos, com isso, o nosso estudo corrobora com estes resultados (FOUREAUX et al., 2014; ALVES et al., 2007).

Porém ao avaliar as células osteoblásticas e osteócitas, estas mantem semelhantes em relação ao GS frente ao grupo GC, isso ocorreu devido estes animais receberem apenas a medicação, suprimento alimentar e água, enquanto que nos grupos GDP e GDPS estes resultados encontram-se diferentes, devido o aumento da remodelação óssea e consequentemente, a diminuição destas células (BRANDÃO, 2015).

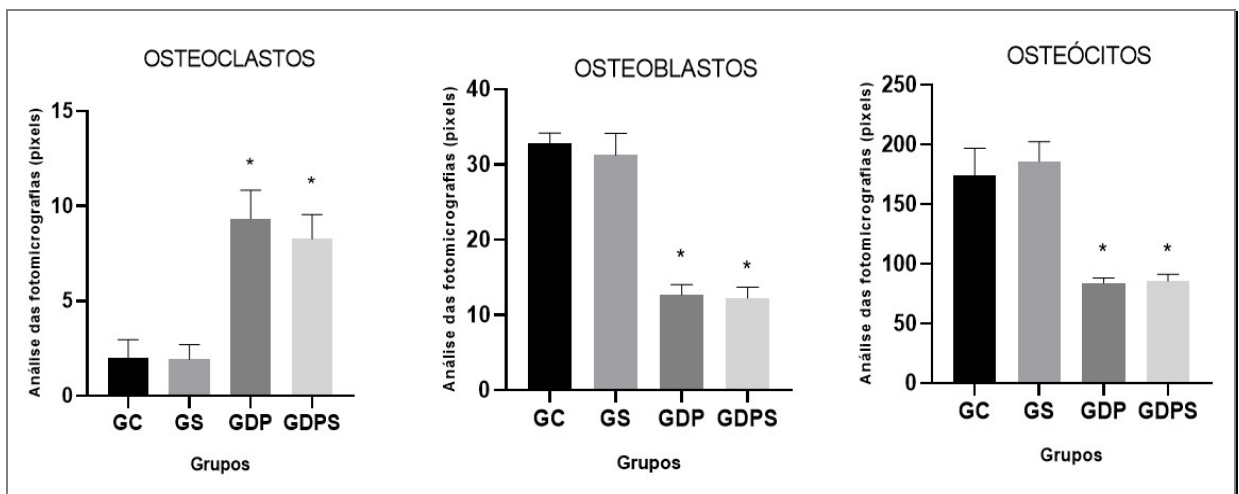


Figura 15: Gráficos da análise da contagem de células de osteoblastos, osteoclastos e osteócitos.
Fonte: A autora, 2020.

Observou-se, na figura 16, que o grupo controle (figura 16-a) apresentou parâmetros dentro dos normais, tanto para o tecido epitelial e conjuntivo, bem como nenhuma perda óssea significativa, em que, o osso alveolar encontra-se compacto, regular e a junção cimento-esmalte sem alterações. Para a figura 16-b, em que, foram administrados a medicação, suprimento alimentar e água, nota-se que o tecido epitelial e o conjuntivo encontram-se em sem sinais de alterações evidentes, bem como, o osso alveolar permaneceu intacto e a crista óssea manteve-se dentro

dos parâmetros do GC.

Ao avaliar a figura 16-c, o qual recebeu a ligadura nos primeiros molares inferiores, suprimento alimentar e água, nota-se a anormalidade em relação ao tecido epitelial e conjuntivo, devido o estágio inflamatório agudo realizado pela ligadura, bem como a crista óssea em relação ao GC, com presença de osteócitos e osteoblastos e presença mais exacerbada de osteoclastos.

Na figura 16-d, em que foi submetido a ligadura, sertralina, suprimento alimentar e água, nota-se deformidades nos tecidos epiteliais, conjuntivos e na crista óssea ao ser avaliados em relação ao GC, isso ocorreu devido a presença da ligadura nestes animais, semelhante ao apresentado no Grupo Doença Periodontal.

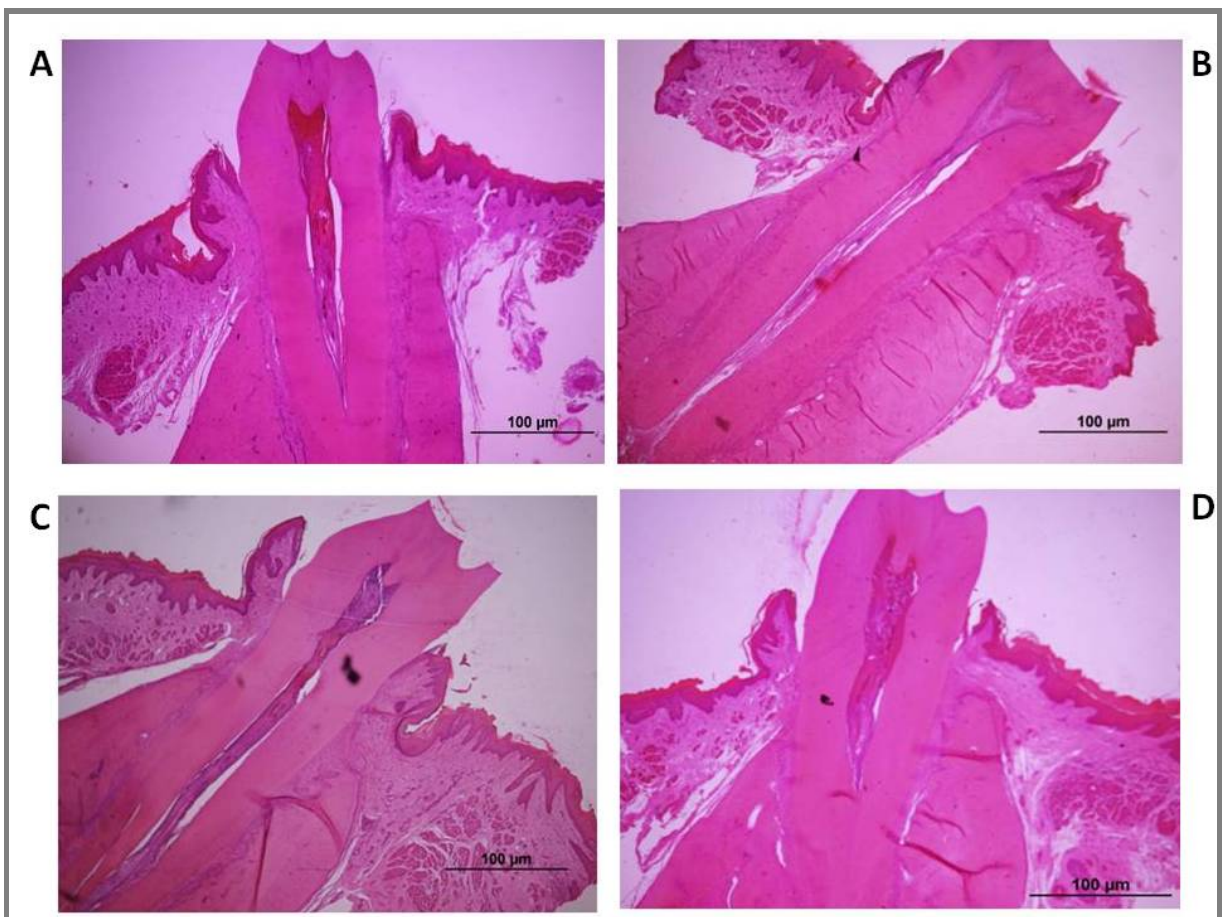


Figura 16: Análise da distância da crista óssea alveolar até a junção cimento-esmalte dos primeiros molares inferiores dos animais. Fotomicrografia dos primeiros molares inferiores na coloração de Hematoxilina e Eosina, aumento de 400x através do Fotomicroscópio Olympus®. **(A.** Grupo Controle **B.** Grupo Sertralina **C.** Grupo Doença Periodontal **D.** Grupo Doença Periodontal e Sertralina.

Fonte: A autora, 2020.

Ao avaliar o gráfico 3, o qual foi utilizado o teste de ANOVA e seguido pós teste de Tukey, referente a medida da crista óssea alveolar até a junção cimento-esmalte, nota-se que os grupos GDP e GDPS apresentaram valores estatisticamente

diferentes entre eles e o grupo controle, os quais corroboram os estudos apontados por Foreaux e colaboradores (2014), ao analisarem a progressão da perda do osso alveolar em ratos com doença periodontal induzida por ligadura.

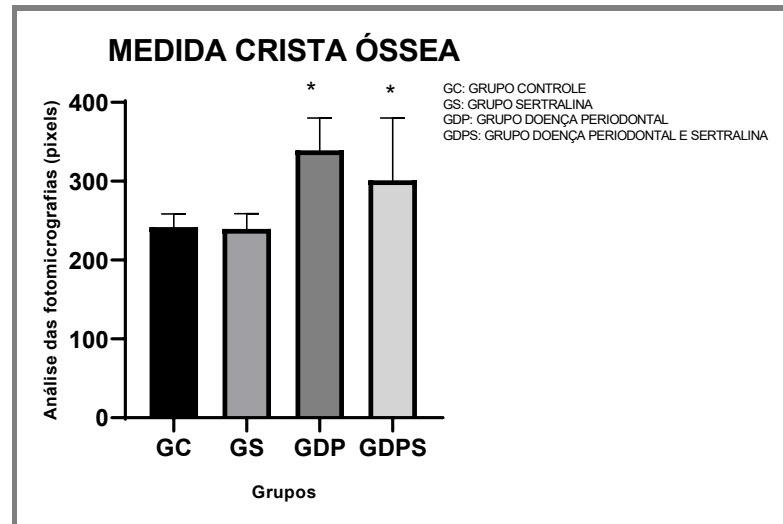


Gráfico 3: Avaliação da medida da distância da crista óssea até a junção cimento esmalte.

Fonte: A autora, 2020.

Nas análises da morfologia dos tecidos epitelial e conjuntivo da figura 17, notou-se que o grupo GS em relação ao grupo GC não provocou nenhum efeito, porém os GDP e GDPS apresentaram diferenças estatísticas em relação a altura e largura destes tecidos, demonstrados frente as análises realizadas com o teste de ANOVA e seguido pós teste de Tukey.

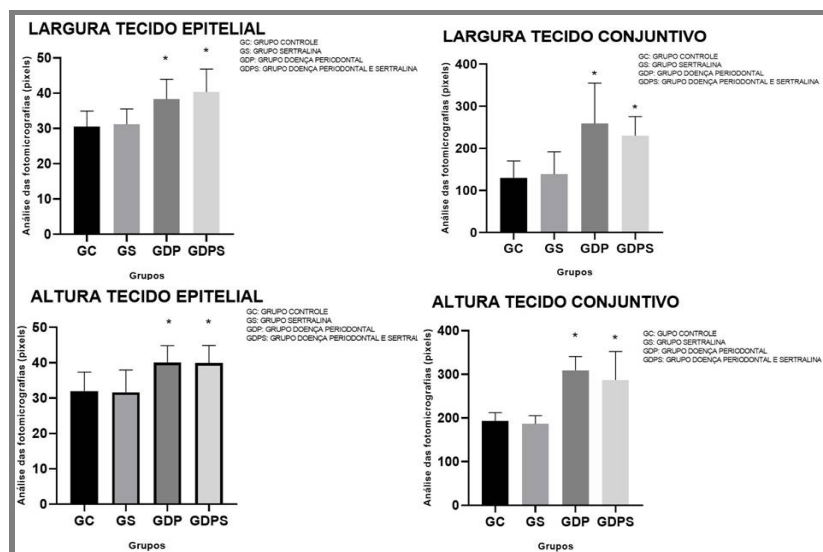


Figura 17: Gráficos da altura e largura dos tecidos epitelial e conjuntivo.

Fonte: A autora, 2020.

Entretanto, ao avaliar a figura 18 das hemi-mandíbulas do lado direito na porção mesial dos animais, notou-se que na figura 18-a. os ratos do grupo GC não apresentaram perda óssea alveolar, devido estes apenas receberem o suprimento alimentar e água, sem nenhuma intervenção cirúrgica ou medicamentosa.

Porém, ao analisar a figura 18-b. dos animais do grupo GDP, estes apresentaram perda óssea alveolar, devido a indução da doença periodontal causada pela ligadura nos 1º molares inferiores. Pois, após a adição do fio de algodão número 40 nestes dentes, estes animais passaram a agregar restos alimentares nesta região, bem como, a formação do biofilme bacteriano, o qual promove a formação de abscessos, bolsas gengivais, reabsorção das fibras de colágeno, bem como, a reabsorção do osso alveolar. Assim, o uso deste procedimento mimetiza os efeitos causados por esta patologia em seres humanos, com isso, o nosso estudo corrobora com estes resultados (FOUREAUX et al., 2014; ALVES et al., 2007).

Na figura 18-c, os animais do grupo GS, não apresentaram perda óssea, pois apenas ingeriram a medicação, alimentos e água, assim, este grupo apresentou semelhanças estatísticas quando comparadas ao grupo GC. No entanto, a revisão bibliográfica desenvolvida por Brandão (2015), demonstrou que o uso de medicamentos ISRS, apresentaram efeitos negativos, além de promoverem a inibição dos processos da remodelação frente a formação óssea, através do uso de implantes dentários. Assim também, animais submetidos a implantes de titânio na tíbia apresentaram efeitos negativos frente a cicatrização óssea e na osseointegração, provavelmente ao fator de diminuição do número de osteoblastos e aumento do número de osteoclastos (ABU NADA et al., 2015).

Porém, ao se deparar com a figura 18-d, notou-se que, estes animais do grupo GDPS apresentaram perda óssea alveolar, devido os mesmos possuírem ligadura nos primeiros molares inferiores, assim sendo, seus resultados são semelhantes ao grupo GDP.

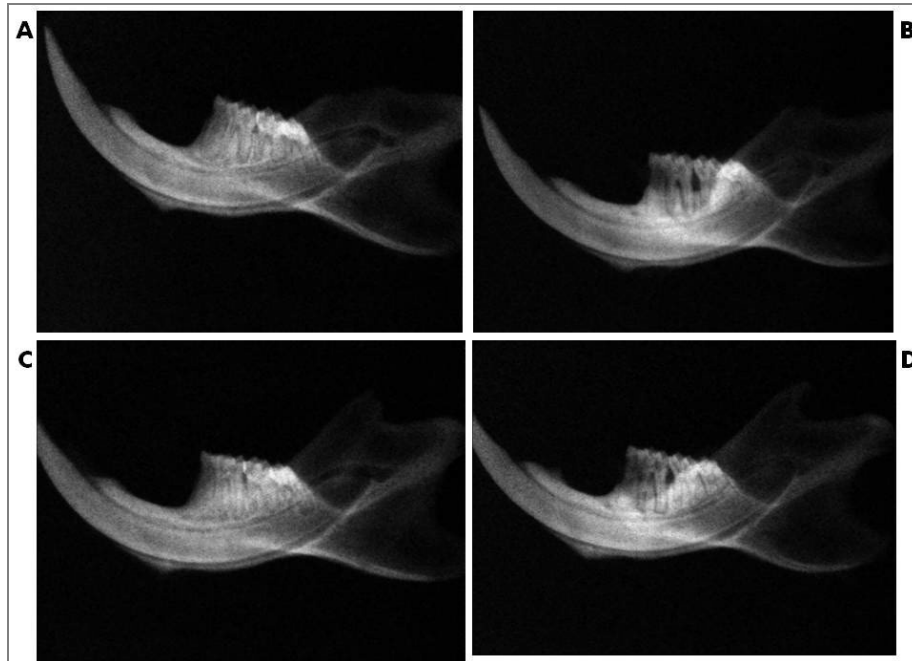


Figura 18. Hemi-mandíbulas esquerdas da porção mesial dos animais.
A. Grupo Controle (GC); **B.** Grupo Doença Periodontal (GDP);
C. Grupo Sertralina (GS); **D.** Grupo Doença Periodontal e Sertralina (GDPS).
Fonte: A autora, 2020.

Todavia, podemos avaliar estas análises estatísticas realizadas com o ANOVA - Oneway e seguido o pós-teste de Tukey, onde os valores de F foram 62,64 ($p < 0.0001$), o qual confirma estatisticamente, que esta medicação não promoveu estímulos para a perda óssea em relação a esta doença.

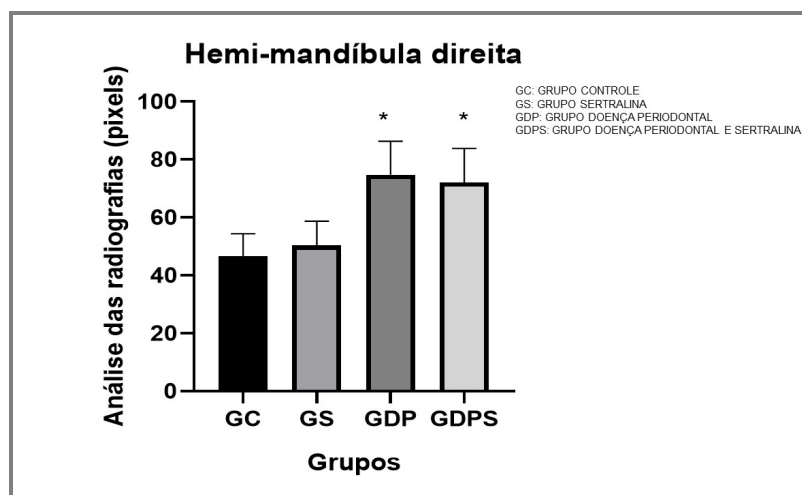


Gráfico 4: Avaliação da junção cimento-esmalte até a crista óssea alveolar do lado mesial.

Fonte: A autora, 2020.

Concluimos com os resultados obtidos é que a Sertralina não promoveu efeito sobre os tecidos periodontais em ratos com periodontite induzida por ligadura.

6. ARTIGO CIENTÍFICO 1

Avaliação do efeito da sertralina sobre os tecidos periodontais de ratos *Wistar* com periodontite induzida.

Evaluation of the effect of sertraline on periodontal tissues in *Wistar* Rats with induced periodontitis.

Evaluación del efecto de sertralina sobre los tejidos periodontales en ratas *Wistar* con periodontitis inducida.

Bruna Rafaela Correia

ORCID.<https://orcid.org/0000-0001-9453-4852>

Universidade Estadual do Oeste do Paraná, Brasil.

Carlos. Augusto Nassar

ORCID.<https://orcid.org/0000-0002-8647-413X>

Universidade Estadual do Oeste do Paraná, Brasil.

Franciele Fernanda Adada

ORCID.<https://orcid.org/0000-0002-6819-2833>

Universidade Estadual do Oeste do Paraná, Brasil.

Patricia Oehlmeyer Nassar

ORCID.<https://orcid.org/0000-0003-3791-0334>

Sabrina Grassioli

Universidade Estadual do Oeste do Paraná, Brasil.

ORCID. <https://orcid.org/0000-0001-5647-7877>

Thais Carolina Schenauffer,

Universidade Estadual do Oeste do Paraná, Brasil.

ORCID.<https://orcid.org/0000-0003-1589-8856>

Resumo

A Saúde bucal está associada a doenças sistêmicas devido presença de microorganismos e, depressão é uma das patologias sistêmicas e um dos medicamentos para tratamento, é sertralina. Este estudo tem por objetivo avaliar os efeitos da sertralina em tecidos periodontais com ratos induzidos a periodontite 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 doença periodontal e sertralina (GDPS). Os grupos com doença periodontal receberam uma ligadura ao redor dos primeiros molares pelo período de 30 dias, indução da doença ocorreu com os animais anestesiados e auxílio de pinça modificada, sonda exploradora, adicionando fio de algodão número 40 ao redor do primeiro molar inferior de ambos lados. Nos animais grupos GS e GDPS foram administradas doses de 5 mg/kg, os animais grupos GDP e GC receberam 1 mL/Kg de peso de solução fisiológica, avaliando consumo durante este período. Após período, os animais foram eutanasiados, com as hemi-mandíbulas retiradas e submetidas à análise histológica, morfológica e radiográfica. Os resultados, analisados pelo programa GraphPad Programa, apresentaram que animais GDP e GDPS não demonstraram diferença estatisticamente significativa entre si ($p > 0,05$), entretanto foram significativamente diferente dos outros grupos que não houve indução da doença periodontal ($p < 0,05$). Assim, a sertralina na dose de 5mg/kg não promoveu efeito sobre os tecidos periodontais de ratos com doença periodontal induzida por ligadura.

Palavras chaves: Doença Periodontal. Sertralina. Hemi-mandíbulas.

Abstract

Oral health is associated with systemic diseases due to the presence of microorganisms and, depression is one of the systemic pathologies and one of the drugs for treatment is sertraline. This study aims to evaluate the effects of sertraline in periodontal tissues with rats induced to ligation periodontitis. 40 adult male rats were used, divided into 4 groups, control group (CG), group with periodontal disease, (GDP), sertraline group (GS) and periodontal disease and sertraline group (GDPS). The groups with periodontal disease received a bandage around the first molars for a period of 30 days, disease induction occurred with the anesthetized animals and the aid of a modified clamp, explorer probe, adding cotton thread number 40 around the lower first molar of both sides. In

the animals groups GS and GDPS, doses of 5 mg / kg were administered, the animals groups GDP and GC received 1 mL / kg of saline solution, assessing consumption during this period. After a period, the animals were euthanized, with the hemi-mandibles removed and submitted to histological, morphological and radiographic analysis. The results, analyzed by the GraphPad Program, showed that GDP and GDPS animals did not show a statistically significant difference between them ($p > 0.05$), however they were significantly different from the other groups that did not induce periodontal disease ($p < 0.05$). Thus, sertraline at a dose of 5mg / kg did not promote an effect on the periodontal tissues of rats with ligature-induced periodontal disease.

Keywords: Periodontal disease. Sertraline. Hemi-jaws.

Resumen

La salud bucal se asocia a enfermedades sistémicas por la presencia de microorganismos y la depresión es una de las patologías sistémicas y uno de los fármacos de tratamiento es la sertralina. Este estudio tiene como objetivo evaluar los efectos de la sertralina en tejidos periodontales con ratas inducidas a ligadura de periodontitis. Se utilizaron 40 ratas macho adultas, divididas en 4 grupos, grupo control (GC), grupo con enfermedad periodontal, (GDP), grupo sertralina (GS) y grupo enfermedad periodontal y grupo sertralina (GDPS). Los grupos con enfermedad periodontal recibieron un vendaje alrededor de los primeros molares por un período de 30 días, la inducción de la enfermedad ocurrió con los animales anestesiados y la ayuda de fórceps modificados, sonda exploradora, agregando hilo de algodón número 40 alrededor del primer molar inferior de ambos lados. En los grupos de animales GS y GDPS se administraron dosis de 5 mg / kg, los grupos de animales GDP y GC recibieron 1 mL / kg de solución salina, evaluando el consumo durante este período. Después de un período, los animales fueron sacrificados, con la extracción de las hemi-mandíbulas y sometidos a análisis histológico, morfológico y radiográfico. Los resultados, analizados por el Programa GraphPad, mostraron que los animales GDP y GDPS no mostraron una diferencia estadísticamente significativa entre ellos ($p > 0.05$), sin embargo fueron significativamente diferentes de los otros grupos que no indujeron enfermedad periodontal ($p < 0.05$). Por tanto, la sertralina a una dosis de 5 mg / kg no promovió un efecto sobre los tejidos periodontales de ratas con enfermedad periodontal inducida por ligadura.

Palabras clave: Enfermedad periodontal. Sertralina. Hemi-m andíbulas.

1 Introdução

A doença periodontal é considerada uma das mais comuns enfermidades dentárias local e inflamatória causada por infecção bacteriana que pode estar associada à placa dental (ANTONINI et al., 2013). A inflamação periodontal leva a um aprofundamento excessivo do sulco gengival através da migração apical do epitélio juncional, destruindo o ligamento periodontal, do cemento e do osso alveolar (ABREU et al., 2010; RETTORI et al.). Clinicamente a periodontite é caracterizada pelo prejuízo de inserção, na formação de bolsa e mudança na espessura e estatura do osso alveolar subjacente (NEWMAN, et al., 2011).

Esta doença inicia com o desenvolvimento da gengivite, a qual pode ou não evoluir para periodontite (ALVES et al., 2007) e assim, pode ocasionar, perda dentária, devido a presença de bactérias Gram-negativas (BGN) anaeróbicas na cavidade bucal, o qual promove a perda da inserção dental (ALBUQUERQUE; PINTO; MOREIRA, 2014; ANTONINI et al., 2013; STEFFENS; MARCANTONIO, 2018).

As bactérias orais decorrentes do processo de doença periodontal liberam diversas citocinas pró-inflamatórias locais, as quais também são responsáveis pela inflamação sistêmica (GARLET et al., 2012; LINS et al., 2007; SCHENKEIN; LOOS, 2013; PANDINI, 2019). A doença periodontal caracteriza-se pelo aumento dos níveis circulantes de mediadores pró-inflamatórios sistêmicos como a proteína C reativa (PCR), interleucina 1 (IL-1), IL-6, IL-12, IL-18 e IL-21 e na diminuição dos níveis de mediadores anti-inflamatórios como a IL-4 (LEISHMAN; SEYMOUR; FORD, 2013; MOOTHA et al., 2016; SCHENKEIN; LOOS, 2013).

Em consequência, a inflamação atinge as estruturas de fixação dos dentes (tecidos gengivais, ligamento

periodontal e osso alveolar), a reabsorção do osso alveolar, a qual é responsável pela perda dental, expressa a perturbação da homeostase entre a resposta imune do hospedeiro e o agente causador (GARLET et al., 2012; HAJISHENGALLIS, 2015; MOOTHA et al., 2016).

Atualmente, já está bem estabelecido na literatura que a doença periodontal pode ser um fator de risco para o desenvolvimento de distúrbios sistêmicos (NAGPAL; YAMASHIRO; IZUMI, 2015), por exemplo, a depressão (GENCO et al., 1999). Doença que mais aumenta nos dias atuais, indiferente da idade das pessoas, segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS) (ONU, 2017). E, no Brasil, a depressão é a terceira doença que mais causa autorização de auxílio doença pelo Instituto Nacional do Seguro Social (INSS) (JARDIM, 2011), ademais, promove milhares de vítimas de suicídio no mundo (OMS, 2018).

Esta patologia vem sendo estudada desde a antiguidade, pois não é um fenômeno dos dias atuais (ASSUMPTÃO; OLIVEIRA; SOUZA, 2018). A depressão possui características e sintomas específicos (SANTIAGO; HOLANDA 2013), a patologia apresenta momentos recorrentes e distintos episódios depressivos, sem a remissão dos sintomas, enquanto que, a distímia (depressão menor), aponta o curso de mais branda desta patologia (ORSINI; RIBEIRO, 2012).

A depressão apresenta seguimentos ciclotímicos, melancolia e transtorno bipolar (TBP) (RODRIGUES; BRISKY; SOCZEK, 2017), bem como, tempos com depressão e mania, e outras vezes, com ciclos de depressão e hipomania (BOSAIPO; BORGES; JURUENA, 2017).

Assim, fármacos que atuam alterando o comportamento, cognição e o humor no Sistema Nervoso Central (SNC), recebem o nome de psicotrópicos (PRADO; FRANCISCO; BARROS, 2017), dentre estes medicamentos estão os fármacos inibidores seletivos de receptação de serotonina (ISRS), que promovem maior quantidade de serotonina e possibilitam sua manutenção na fenda sináptica (PAULA, 2007; FEIJÓ; BERTOLUCI; REIS, 2010).

Nesta classe farmacológica, encontra-se a sertralina, desenvolvida em 1991 por Kenneth Koe e colaboradores (LANDAU; ACHILLADELIS; SRIABINE, 1999), com a denominação de Zoloft® (GROBLER; MATTHEWS; MOLENBERGHS, 2014) e tempo de atuação de 26 horas (MOURA, 2014).

Este fármaco ativo, ao sofrer a ação enzimática do fígado, transforma-se na configuração inativa de desmetilsertralina e desta forma, passa a ser excretada pelas fezes e na urina (LANDAU; ACHILLADELIS; SRIABINE, 1999; MOURA, 2014; MORENO; MORENO; SOARES, 1999; SCHATZBERG; NEMEROFF, 2009). Seus efeitos colaterais são a insônia, diminuição da libido, tontura, dor de cabeça, diarreia, náusea, boca seca, fadiga, além da síndrome de abstinência ao ser retirada abruptamente (ANVISA, 2014).

Estudo de Abu Nada e colaboradores (2018) evidenciou que, a sertralina tem um efeito negativo na cicatrização óssea e na ósseointegração 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 aumentando o número de osteoclastos.

O mecanismo de ação da sertralina na cicatrização óssea pode ser atribuído ao seu efeito sobre a função imune, na angiogênese, nas vias de sinalização adrenérgica e na via nicotínica. 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.

E, como a depressão é uma doença sistêmica (SOTELO; NEMEROFF, 2017), a doença periodontal ou periodontite também pode estar associada a essa classe (PAGE, 1998). Como mencionado anteriormente a

doença periodontal, no entanto, é causada por bactérias presentes na cavidade bucal e assim, promovem o aumento das células inflamatórias no organismo (ALBUQUERQUE; PINTO; MOREIRA, 2014; STEFFENS; MARCANTONIO, 2018).

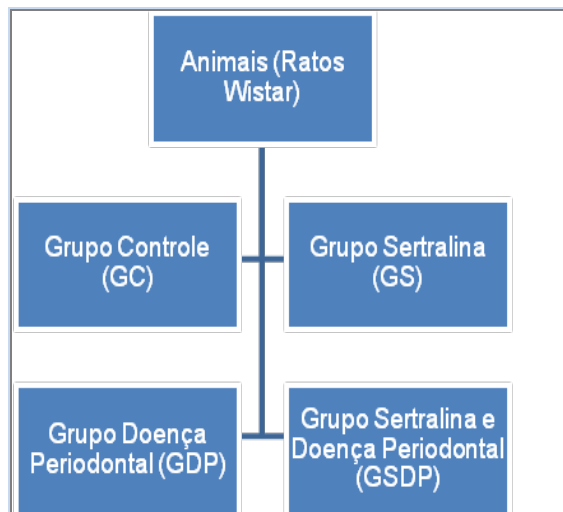
O objetivo do estudo foi avaliar os efeitos da sertralina em tecidos periodontais com ratos induzidos a periodontite por ligadura.

2 Metodologia

Para este estudo, foram obtidos 40 animais ratos *Wistar* do biotério central da UNIOESTE com 21 dias de vida, sendo os mesmos separados ao acaso em caixas e subdivididos em 4 grupos totalizando 40 animais, com os grupos assim formados (figura 1):

- 1- Grupo Controle (GC): sem doença e sem tratamento;
- 2- Grupo Sertralina (GS): ratos que receberam a administração de sertralina via oral;
- 3- Grupo Doença Periodontal (GDP): na qual foi induzida a doença periodontal por ligadura;
- 4- Grupo Doença Periodontal e Sertralina (GDPS): ratos foram submetidos à administração de sertralina via oral e indução da doença periodontal por ligadura.

Figura 1: Grupos de animais de pesquisa.



Fonte: A autora, 2019.

O projeto foi aprovado previamente pelo Comitê de Ética no Uso de Animais (CEUA) da UNIOESTE, estando de acordo com os Princípios Éticos na Experimentação Animal, adotados pelo Conselho Nacional de Controle de Experimentação Animal (CONCEA).

2.1 Consumo alimentar

As análises do peso corporal dos mesmos, foi realizada a cada dois dias na semana, onde os valores do peso final (PF) foram diminuídos em relação ao peso inicial (PI) e obtido os ganhos de peso (NERY et al., 2011). No entanto, o consumo ocorria 3x na semana, assim estes resultados foram subtraídos em relação a sobra de alimentos da data anterior (NERY et al., 2011). Para a análise da eficiência alimentar, o valor obtido do consumo de alimentos foi dividido pelo número de ratos que estavam na caixa e posteriormente, este resultado foi novamente dividido pelo peso do animal separadamente, o qual obteve-se o cálculo amostral de g/100g de kg

peso corporal dos mesmos.

2.2 Indução da doença periodontal (DP)

Aos 30 dias de vida, os grupos com periodontite receberam uma ligadura ao redor dos 1º molares inferiores, o qual atuou como agente irritante gengival mecânico, assim elevando o número de bactérias e possibilitando a ação imunológica no periodonto (PERALTA, 2008), pelo período de 30 dias e desta forma, induzindo o desenvolvimento da doença periodontal experimentalmente (CAVAGNI et al., 2005).

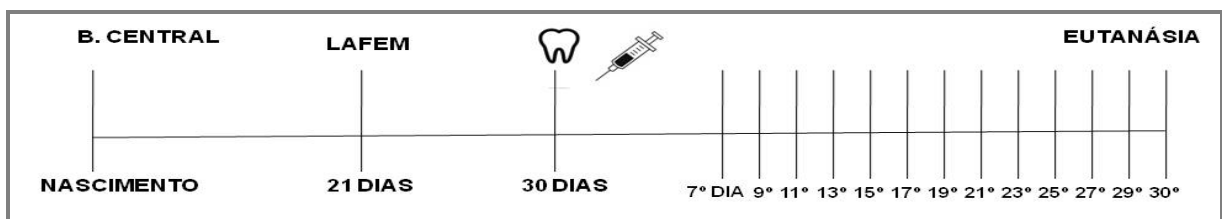
Conforme protocolo estabelecido por Nassar e colaboradores (2009), a indução da doença foi realizada com os animais anestesiados com cloridrato de quetamina (50mg/Kg de peso corporal) e cloridrato de xilazina (15mg/Kg de peso corporal). Estes animais posteriormente foram posicionados em mesa operatória apropriada, a qual permitiu a manutenção da abertura bucal dos ratos e assim, 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 a dor e febre.

2.3 Administração da sertralina

Após a indução da doença periodontal, os animais dos grupos sertralina (GS e GDPS), receberam doses diárias (5mg/kg de peso corporal, via oral pelo método de gavagem) em dias alternados até completar os 60 dias de vida, o qual era diluído em solução fisiológica 0,9%. Enquanto que, os animais dos outros grupos (GC e GDP) 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 Atli e colaboradores (2017) (figura 2).

Figura 2: Delineamento da indução da doença periodontal e administração da sertralina.



Fonte: A autora, 2019.

2.4 Eutanásia dos animais

No último dia de experimento (30º), todos os animais foram pesados e, em seguida, sedados na câmara de CO₂ e depois foi utilizada a guilhotina. Sendo realizada a coleta das hemi-mandíbulas do lado direito e esquerdo.

2.5 Análise do peso dos rins e fígado

Após as eutanásias, os rins e o fígado dos animais foram separados e seus pesos foram mensurados

através do uso de uma balança analítica, para avaliar o efeito da sertralina sobre o peso destes órgãos.

2.6 Processamento histológico

As hemi-mandíbulas esquerdas 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. Logo, foram 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 realizado o processamento histológico, onde as peças foram imersas em gradações 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, juntamente com solução diluída de albumina e corados pela técnica histoquímica de Hematoxilina e Eosina (H&E) e posteriormente, com auxílio do Entellan, as lamínulas foram coladas em cima destes tecidos, para que assim, serem observadas em microscopia (JUNQUEIRA; CARNEIRO, 2008).

2.7 Observações microscópicas

As análises microscópicas foram realizadas por 3 examinadores 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 morfológicas do tecido gengival, processo alveolar e contagem de osteoblastos, osteócitos e osteoclastos das hemi-mandíbulas dos animais.

2.8 Morfometria do osso e da gengiva

Foram realizadas as quantificações de osteoblastos, osteócitos e osteoclastos presentes em 5 campos consecutivos da crista óssea alveolar vestibular partindo do ponto mais alto da crista. Para a observação foi utilizado o aumento de 1000 vezes em imersão no microscópio. Sendo feitas duas observações por campo, e então, feito a média dos valores para cada animal e para cada grupo.

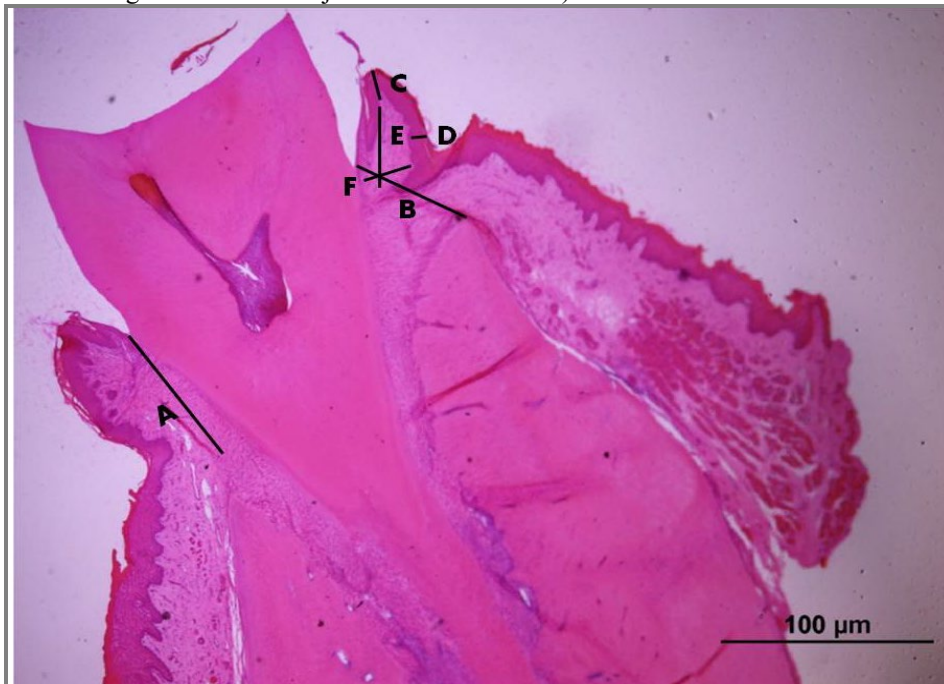
A medida da crista óssea alveolar, bem como, altura do tecido epitelial e conjuntivo e a largura de ambos os tecidos, foram realizadas através de um microscópio acoplado a um computador, o qual permitiu capturar as imagens, através do *software* *LazEz*®. Sendo realizada uma medida da menor distância entre o ápice da crista óssea alveolar vestibular e a junção cimento-esmalte, utilizando um programa analisador de imagens *Image Tools* 3.0 (*University of Texas Health Science Center, San Antonio, TX, USA*). Em todas as medidas foram repetidas uma vez por dia, em três dias diferentes, e então, realizadas uma média entre os valores (MATTIA et al., 2017).

As medidas morfométricas foram feitas nas gengivas marginais, vestibular e lingual direita em todos os grupos, utilizando-se um programa analisador de imagens (*Image Tool* 3.0), acoplado a um microscópio de luz

com objetiva de 10x, a intervalos de 10 cortes entre uma contagem e outra no seriamento dos cortes (cerca de 50 μm) (MATTIA et al., 2017).

As mensurações foram feitas a partir de pontos morfológicos pré-determinados na gengiva marginal, como ilustrado na Figura 3. Os resultados foram expressos em μm . Além destas foram verificados a área total da gengiva e do tecido conjuntivo.

Figura 3: Imagem: Fotomicrografia com aumento de 400x através do Fotomicroscópio Olympus® e com coloração de Hematoxilina e Eosina. As medidas representam as distâncias da crista óssea alveolar, tecido epitelial e tecido conjuntivo do primeiro molar inferior dos animais. (A. Medida da crista óssea alveolar do lado esquerdo B. Medida da crista óssea alveolar do lado direito C. Medida da altura do tecido epitelial do lado direito D. Medida da largura do tecido epitelial do lado direito E. Medida da altura do tecido conjuntivo do lado direito F. Medida da largura do tecido conjuntivo do lado direito).



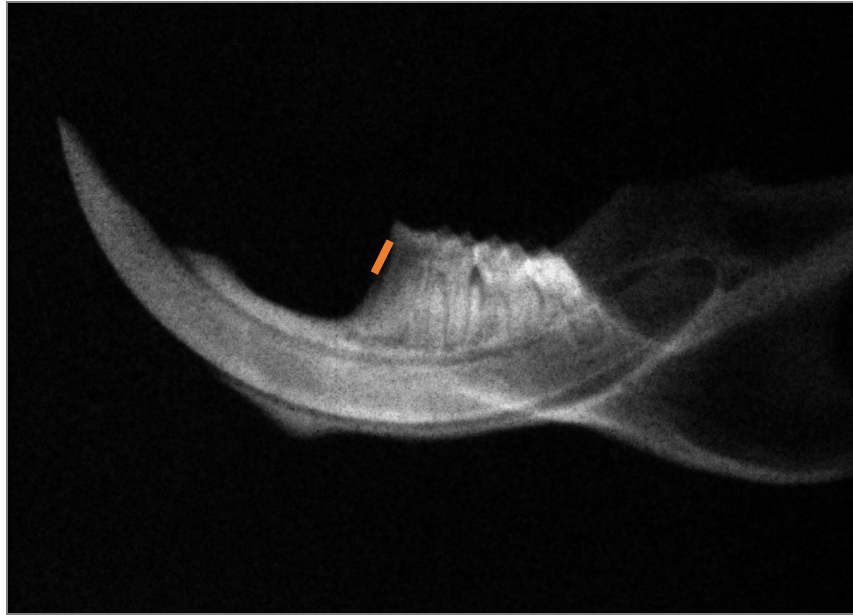
Fonte: A autora, 2020.

2.9 Análise radiográfica

Logo após a eutanásia, as hemi-mandíbulas do lado direito de cada animal foram retiradas, fixadas em Metacarn durante 48 horas e posteriormente mantidas em álcool 70%, até suas análises.

As hemi-mandíbulas foram colocadas com a face lingual sobre o sensor radiográfico digital Kodak RVG 6100 com resolução de imagem 20 $\mu\text{l}/\text{mm}$, resolução teórica do sensor 27,03 $\mu\text{l}/\text{mm}$, 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 percorrerão a distância da junção cimento-esmalte até a crista óssea alveolar do lado mesial do primeiro molar inferior direito (figura 4), essas medidas foram repetidas uma vez por dia, em três dias diferentes, e realizado uma média entre os valores, com as medições em pixels (NASSAR et al., 2009).

Figura4: Foto da hemi-mandíbula de ratos.



Fonte: A autora, 2020.

2.10 Análise de dados

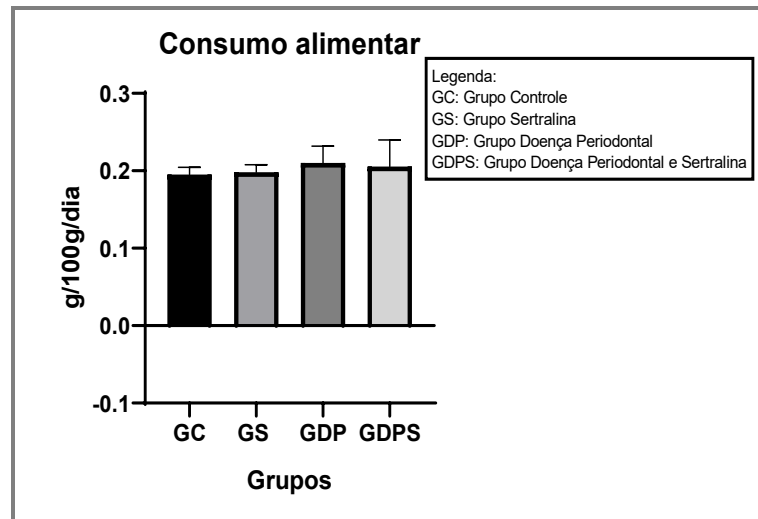
Os resultados foram analisados usando o programa Graph Pad Prism 8.0®. Em todas as variáveis foram testadas a distribuição normal e a variância homogênea. Quando a distribuição for considerada normal e à variância homogênea foram utilizados os testes paramétricos ANOVA – Oneway seguido pelo pós-teste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

3 Resultados E Discussão

Após a chegada destes animais no biotério, seus pesos e o consumo de alimentos passaram a ser quantificados, para que assim, obtivesse os resultados do consumo alimentar, onde demonstram que não apresentaram alteração estatisticamente significativa entre os 4 grupos, conforme são descritos no gráfico 1, seguindo o teste de ANOVA e pós teste de Tukey.

Com a administração de sertralina nos grupos GS e GDPS, conseqüentemente os mesmos não apresentaram valores estatísticos significativos quando comparados aos grupos GC e GDP, em relação a eficiência alimentar. Além do que, os ratos apresentam uma maior uniformidade em relação a dose administrada de medicamentos quando comparados aos seres humanos (COLTRI et al., 2017; FOUREAUX et al., 2014; ATLI et al., 2017).

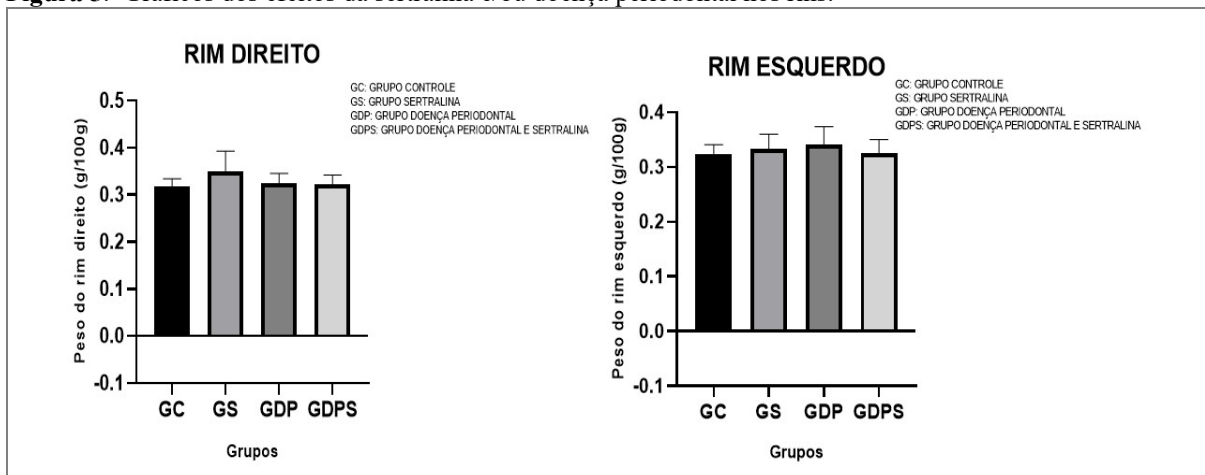
Gráfico 1. Avaliação da eficiência alimentar dos animais.



Fonte: A autora, 2020.

Na figura 5 apresenta-se os resultados em relação ao uso da sertralina e/ou doença periodontal nos rins, respectivamente. Os valores em peso dos rins direitos e esquerdos foram analisados em relação aos seus pesos, demonstrando que o uso da sertralina não apresentou alteração em relação ao peso dos mesmos, quando comparados os 4 grupos, uma vez que houve diferença estatística significativa entre eles ($p > 0,05$) referente ao teste de ANOVA e seguido pós teste de Tukey.

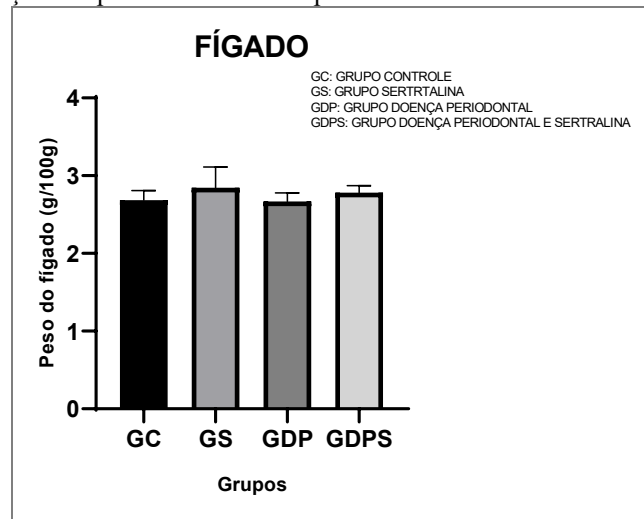
Figura 5. Gráficos dos efeitos da sertralina e/ou doença periodontal nos rins.



Fonte: A autora, 2020.

No gráfico 2, foi utilizado o teste de ANOVA e seguido pós teste de Tukey, avalia-se os resultados dos pesos dos fígados, os quais, também não sofreram alterações significativas em relação ao uso desta medicação ($p > 0,05$).

Gráfico 2. Gráfico da relação dos pesos dos tecidos hepáticos.

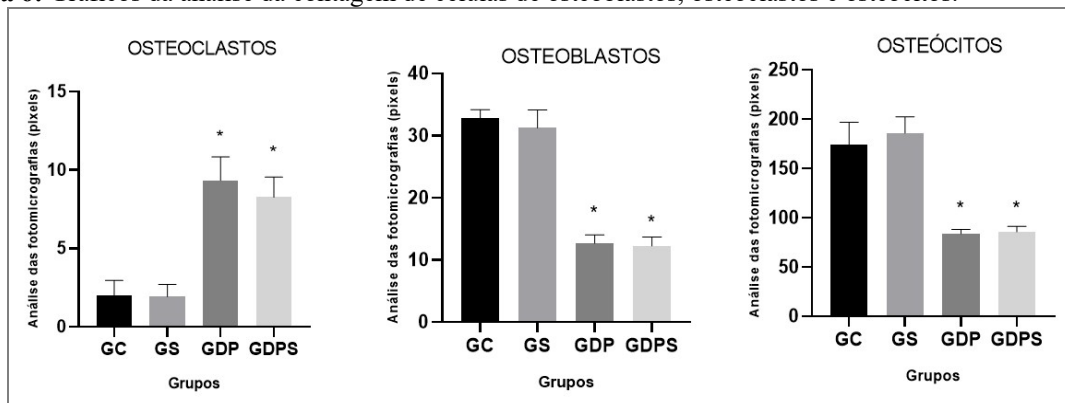


Fonte: A autora, 2020.

Ao avaliar a figura 6, com os dados estatísticos utilizados o teste de ANOVA e seguido pós teste de Tukey, notou-se que os grupos GDP e GDPS apresentam maior reabsorção óssea realizado pelo aumento de número de células de osteoclastos, isto ocorre devido a indução da doença periodontal causada pela ligadura nos 1º molares inferiores. Pois, após a adição do fio de algodão número 40 nestes dentes, estes animais passaram a agregar restos alimentares nesta região, bem como, a formação do biofilme bacteriano, o qual promove a formação de abscessos, bolsas gengivais, reabsorção das fibras de colágeno, bem como, a reabsorção do osso alveolar. Assim, o uso deste procedimento mimetiza os efeitos causados por esta patologia em seres humanos, com isso, o nosso estudo corrobora com estes resultados (FOUREAUX et al., 2014; ALVES et al., 2007).

Porém as células osteoblásticas e osteócitos se mantiveram semelhantes em relação ao GS frente ao grupo GC, isso ocorreu devido estes animais receberem apenas a medicação, suprimento alimentar e água, enquanto que nos grupos GDP e GDPS estes resultados encontram-se diferentes, devido o aumento da remodelação óssea e conseqüentemente, a diminuição destas células (BRANDÃO, 2015).

Figura 6: Gráficos da análise da contagem de células de osteoblastos, osteoclastos e osteócitos.

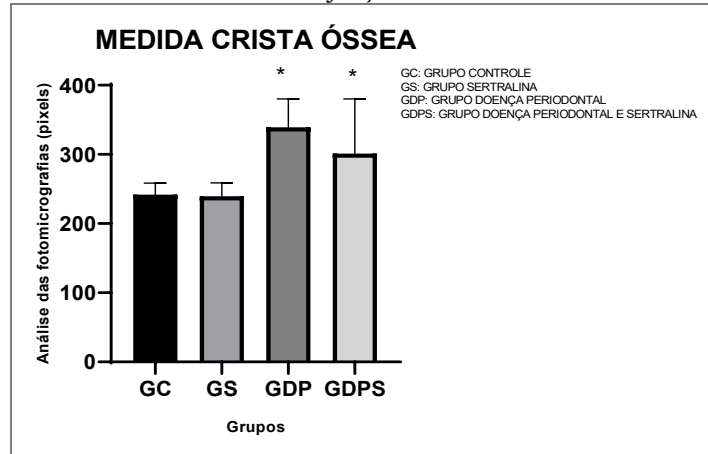


Fonte: A autora, 2020.

No gráfico 3, referente a medida da crista óssea alveolar até a junção cimento-esmalte, foi adotado o teste de ANOVA e seguido pós teste de Tukey para a determinações grupos GDP e GDPS que apresentaram

valores estatisticamente diferentes, em relação ao grupo controle, os quais corroboram os estudos apontados por Foureaux e colaboradores (2014), ao analisarem a progressão da perda do osso alveolar em ratos com doença periodontal induzida por ligadura, entretanto o grupo GS foi semelhante em relação ao grupo controle.

Gráfico 3. Avaliação da medida da crista óssea até a junção cimento esmalte.



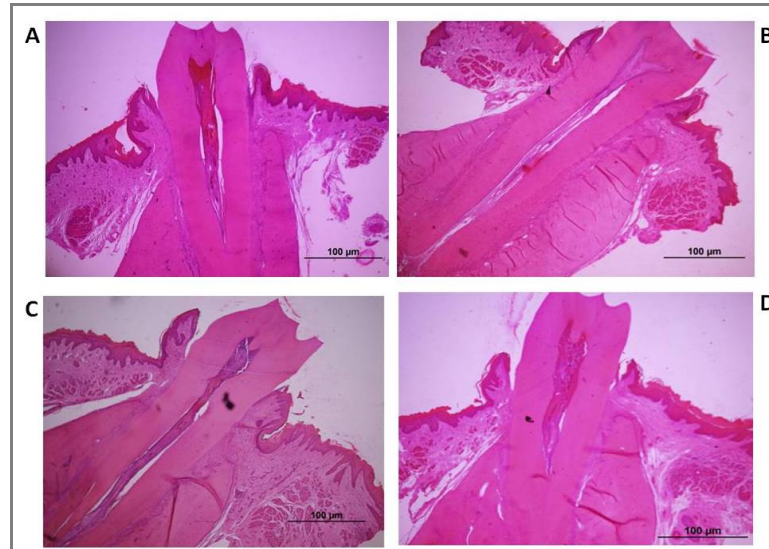
Fonte: A autora, 2020.

Observou-se, na figura 7, que o grupo controle (figura 7-a) apresentou parâmetros dentro dos normais, tanto para o tecido epitelial e conjuntivo, bem como nenhuma perda óssea significativa, em que, o osso alveolar encontra-se compacto, regular e a junção cimento-esmalte sem alterações. Para a figura 7-b, em que, foram administrados a medicação, suprimento alimentar e água, nota-se que o tecido epitelial e o conjuntivo encontram-se em sem sinais de alterações evidentes, bem como, o osso alveolar permaneceu intacto e a crista óssea manteve-se dentro dos parâmetros do GC.

Ao avaliarmos a figura 7-c, o qual recebeu a ligadura nos primeiros molares inferiores, suprimento alimentar e água, nota-se a anormalidade em relação ao tecido epitelial e conjuntivo, devido o estágio inflamatório agudo realizado pela ligadura, bem como a crista óssea em relação ao GC, com presença de osteócitos e osteoblastos e presença mais exacerbada de osteoclastos.

Na figura 7-d, em que foi submetido a ligadura, sertralina, suprimento alimentar e água, nota-se deformidades nos tecidos epiteliais, conjuntivos e na crista óssea ao ser avaliados em relação ao GC, isso ocorreu devido a presença da ligadura nestes animais, semelhante ao apresentado no Grupo Doença Periodontal.

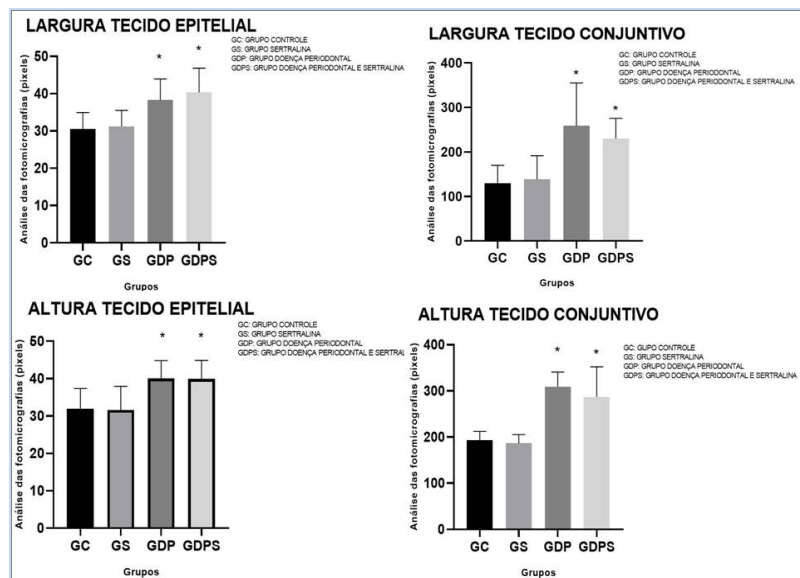
Figura 7: Imagem: Análise da distância da crista óssea alveolar até a junção cimento-esmalte dos primeiros molares inferiores dos animais. Fotomicrografia dos primeiros molares inferiores na coloração de Hematoxilina e Eosina, aumento de 400x através do Fotomicroscópio Olympus®. (A. Grupo Controle B. Grupo Sertralina C. Grupo Doença Periodontal D. Grupo Doença Periodontal e Sertralina)



Fonte: A autora, 2020.

Nas análises da morfometria dos tecidos epiteliais e conjuntivos da figura 8, nota-se que a medicação não promoveu alteração na altura e largura dos mesmos tecidos quando comparados ao grupo controle, entretanto, os grupos GDP e GDPS promoveram diferenças estatisticamente significativas em relação ao grupo GC, através do teste de ANOVA e seguido pós teste de Tukey.

Figura 8: Gráficos da altura e largura dos tecidos epitelial e conjuntivo.



Fonte: A autora, 2020.

Entretanto, ao avaliar a figura 9 das hemi-mandíbulas do lado direito na porção mesial dos animais, notou-se que na figura 9-a. os ratos do grupo GC não apresentaram perda óssea alveolar, devido estes apenas receberem o suprimento alimentar e água, sem nenhuma intervenção cirúrgica ou medicamentosa.

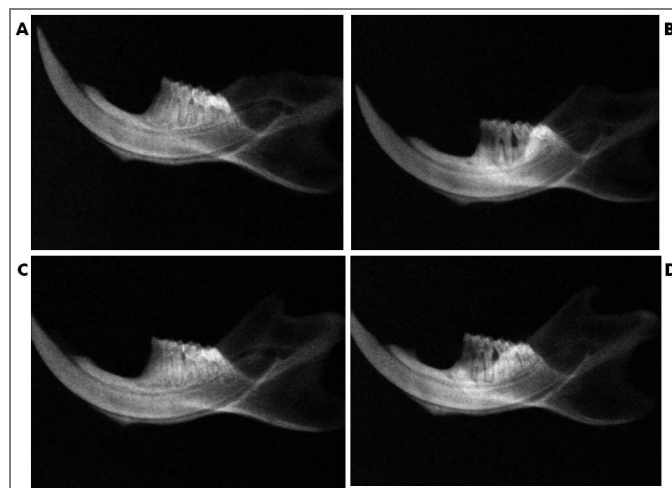
Porém, ao analisar a figura 9-b. dos animais do grupo GDP, estes apresentaram perda óssea alveolar, devido a indução da doença periodontal causada pela ligadura nos 1º molares inferiores. Pois, após a adição do fio de algodão número 40 nestes dentes, estes animais passaram a agregar restos alimentares nesta região, bem como, a formação do biofilme bacteriano, o qual promove a formação de abscessos, bolsas gengivais, reabsorção das fibras de colágeno, bem como, a reabsorção do osso alveolar. Assim, o uso deste procedimento mimetiza os

efeitos causados por esta patologia em seres humanos, com isso, o nosso estudo corrobora com estes resultados (FOUREAUX et al., 2014; ALVES et al., 2007).

Na figura 9-c, os animais do grupo GS, não apresentaram perda óssea, pois apenas ingeriram a medicação, alimentos e água, assim, este grupo apresentou semelhanças estatísticas quando comparadas ao grupo GC. No entanto, a revisão bibliográfica desenvolvida por Brandão (2015), demonstrou que o uso de medicamentos ISRS, apresentaram efeitos negativos, além de promoverem a inibição dos processos da remodelação frente a formação óssea, através do uso de implantes dentários. Assim também, animais submetidos a implantes de titânio na tíbia apresentaram efeitos negativos frente a cicatrização óssea e na osseointegração, provavelmente ao fator de diminuição do número de osteoblastos e aumento do número de osteoclastos (ABU NADA et al., 2015).

Porém, ao deparar com a figura 9-d, notou-se que, estes animais do grupo GDPS apresentaram perda óssea alveolar, devido os mesmos possuírem ligadura nos primeiros molares inferiores, assim sendo, seus resultados são semelhantes ao grupo GDP.

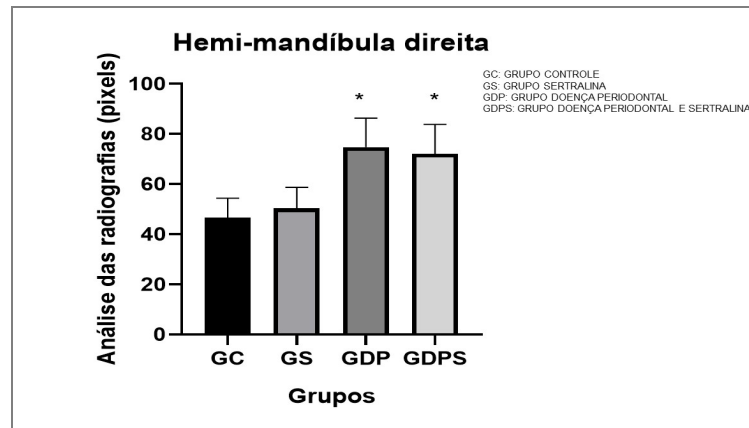
Figura 9. Hemi-mandíbulas esquerdas da porção mesial dos animais. **A.** Grupo Controle (GC); **B.** Grupo Doença Periodontal (GDP); **C.** Grupo Sertralina (GS); **D.** Grupo Doença Periodontal e Sertralina (GDPS).



Fonte: A autora, 2020.

Todavia, podemos avaliar estas análises estatísticas realizadas com o ANOVA - Oneway e seguido o pós-teste de Tukey, onde os valores de F foram 62,64 ($p < 0.0001$), o qual confirmou estatisticamente, que esta medicação não promoveu efeito protetor em relação a esta doença.

Gráfico 4. Avaliação da junção cimento-esmalte até a crista óssea alveolar do lado mesial.



Fonte: A autora, 2020.

4 Conclusão

O estudo aqui apresentado teve como finalidade comprovar se a sertralina, apresentava efeito protetor em relação a doença periodontal, assim como, visando a diminuição dos efeitos deletérios que podem impactar na qualidade de vida.

Os inibidores seletivos da recaptção da serotonina (ISRS) estão entre os antidepressivos mais comuns, sendo muito comum sua utilização em todo mundo. Diante dessa constatação este estudo buscou a avaliação dos efeitos da sertralina em tecidos periodontais com ratos induzidos a periodontite por ligadura.

As análises realizadas não apresentaram evidências de efeito protetor ou adverso frente a doença periodontal induzida por ligadura, portanto são necessários novos estudos clinicos laboratoriais para investigação.

Referências

- Abreu, LMG.; Lopes, FF.; Pereira, AFV, Pereira, ALA.; Alves, CMC (2010). Doença Periodontal E Condições Sistêmicas: Mecanismos De Interação. **Revista de Pesquisa em Saúde**, v. 11, n. 2, 2010.
- Abu Nada, L.; Al Subaie, A.; Mansour, AA.; Wu, X.; Abdallah, MN.; Haide, A, H.; Ersheidat, A.; Stone, LS.; Murshed, M.; Tamimi, F (2018).The antidepressant drug, sertraline, hinders bone healing and osseointegration in rats' tibiae. **Journalofclinicalperiodontology**, v. 45, n. 12, p. 1485-1497.
- Albuquerque, CMR.; Pinto, AMG; Moreira, RDC (2014). Doença Periodontal: **Suscetibilidade genética e implicações sistemáticas**. 2014.
- Atli, O.; Baysal, M.; Killic, GA.; Killic, V.; Urcarcán, S.; Karaduman, B.; Ilgin, S (2017). Sertraline-induced reproductive toxicity in male rats: evaluation of possible underlying mechanisms. **Asian Journal of Andrology**; 19(6): 672–679.
- Alves C, Andion J, Brandão M, Menezes R. (2007). Mecanismos patogênicos da doença periodontal associada ao diabetes melito. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 51, n. 7, p. 1050-1057.
- Antonini, R.; Cancellier, K.; Ferreira, GK.; Scaini, G.; Streck, EL (2013). Fisiopatologia da doença periodontal. **Rev. Inova Saúde**, v. 2, n. 2, p. 93.
- Assumpção, GLS.; Oliveira, L. A.; Souza, MFS (2018). Depressão e suicídio: uma correlação. **Pretextos-Revista da Graduação em Psicologia da PUC Minas**, v. 3, n. 5, p. 312-333.
- Bosaipo, NB.; Borges, VF.; Juruena, MF (2017). Transtorno Bipolar: uma revisão dos aspectos conceituais e clínicos. **Medicina**, v. 50 (Supl.1), p.72 - 84.

- Brandão. MMC (2015). **Influência do uso de fármacos anti-depressivos na colocação de implantes dentários**. Dissertação (Mestrado em Medicina Dentária) Faculdade de Medicina dentária/Universidade do Porto. Disponível em:<https://repositorio-aberto.up.pt/bitstream/10216/79898/2/36149.pdf> Acessado em: maio de 2020.
- Brasil, Boletim Brasileiro de Avaliação de Tecnologias em Saúde. **Antidepressivos no Transtorno Depressivo Maior em Adultos**. ISSN, ano VI, n. 18, mar/2012.
- Cavagni, J.; Soletti, AC.; Gaio EJ.; Rosing CK (2005). Efeito da dexametasona na patogênese da doença periodontal induzida por ligadura em ratos Wistar. **Braz. oral res.** [online], vol.19, n.4, pp.290-294.
- Coltri, BM.; Costa, KF.; Pontillo, V.; Bonfleur, ML.; Brancalhão, RMC.; Beu, CCL.; Pedrotti, S., Nassar, PO.; Nassar, CA (2017). Avaliação Morfométrica da Influência da Obesidade Sobre o Tecido Gengival de Ratos Com Periodontite Experimental. **Revista Brasileira De Ciências Da Saúde**, 21(2), 127-132.
- Steffens, JP.; Marcantonio, RAC (2018). Classificação das doenças e condições periodontais e preimplantares 2018: guia Práticos e Ponto chave. **Rev. OdontolUNESP**, v.47, n.4, p.189-197.
- Feijo, FM.; Bertoluci, MC.; Reis,C (2011). Serotonina e controle hipotalâmico da fome: uma revisão. **Rev. Assoc. Med. Bras.** [online]. vol.57, n.1, pp.74-77. ISSN 0104-4230.
- Foureaux, RC.; Messoria, MR.; Oliveira, LLF.; Marques, LS.; Silva, EO.; Zangerônimo, MG.; Pereira, LJ. Comparação de métodos para mensuração da perda óssea alveolar periodontal em ratos submetidos a estresse. **Arq. Odontol.** [online]. vol.50, n.4, pp. 185-192. ISSN 1516-0939. 2014.
- Genco, R.; Wu, T.; Grossi, S.; Falkner, K. L.; Zambon, J. J.; Trevisan, M. (2014), Periodontal microflora related to the risk for myocardial infarction: A case control study. **Journal of Dental Research**, 78(Special Issue):457. 1999.
- Grobler, AC.; Matthews, G.; Molenberghs, GT (2014). The impact of missing data on clinical trials: a re-analysis of a placebo controlled trial of Hypericum perforatum (St Johns wort) and sertraline in major depressive disorder. **Psychopharmacology**, v. 231, n. 9, p. 1987-1999.
- Hajishengallis, G (2015). Periodontitis: from microbial immune subversion to systemic inflammation. **Nature Reviews Immunology**, v. 15, n. 1, p. 30-44.
- Jardim, S (2011). Depressão e trabalho: ruptura de laço social. **Revista Brasileira de Saúde Ocupacional**, v. 36, n. 123, p. 84-92..
- Junqueira, LC.; Carneiro, J (2008). **Histologia Básica. Texto e Atlas**. 11ª edição. Rio de Janeiro: Guanabara, 2008.
- Landau, R.; Achilladelis, B.; Scriabine, A (1999). Pharmaceutical Innovation: Revolutionizing Human Health . Nova York: **Chemical Heritage Foundation**.
- Leishman, SJ.; Seymour, GJ.; Ford, PJ (2013). Local and systemic inflammatory responses to experimentally induced gingivitis. **Diseasemarkers**, v. 35, n. 5, p. 543-549.
- Lins RDA, Pequeno MT, Melo JPLC, Ferreira RCQ, Silveira EJD, Dantas EM (2007). Atividade ósteo-reabsortiva na doença periodontal: o papel das citocinas e prostaglandinas. **RevCirTraumatol Buco-Maxilo-fac** 7:29-36.
- Mattia TM, Leite MA, Nassar PO, Nassar CA. et al(2017).The Influence of Obesity Induced by Monosodium Glutamate in Periodontal Tissues of Female Wister Rats with Experimental Periodontitis. **American International Journal of Contemporary Research**. 7-3: 28-40.
- Mootha, A.;Malaiappan, S.; Jayakumar, N. D.; Varghese, SS.; Thomas, JTO (2016). Efeito da periodontite na expressão da Interleucina-21: Uma revisão sistemática. **Int. J. Inflamm. PMC – Pub Med**, 1-8.
- Moreno, R.A.; Moreno, D.H.; Soares, MBM (1999). Psicofarmacologia de antidepressivos. **Brazilian Journal**

of **Psychiatry**, v. 21, p. 24-40.

- Moura, BCS (2014). Monitorização terapêutica da agomelatina, sertralina e venlafaxina.. **Tese de Doutorado**. Universidade de São Paulo. Disponível em<https://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/60/60134/td-18122014-163654/publico/Dissertacao_Completa.pdf> acessado em: fevereiro de 2020.
- Nagpal, R.; Yamashiro, Y.; Izumi, Y (2015). The two-way association of periodontal infection with systemic disorders: an overview. **Mediators of inflammation**, v. 2015.
- Nassar, PO.; Nassar CA.; Guimarães, MR.; Aquino, SG.; Andio, DC.; Muscara, MN.; Spolidorio, DMP, Rossa Jr, C.; Spolidorio, LC. (2009). Simvastatin therapy in cyclosporine A-induced alveolar bone loss in rats. **Journal of periodontal research**, v. 44, n. 4, p. 479-488.
- Nery, CS., Pinheiro, IL., GS., Vasconcelos, DAA., França, SP., Nascimento, E (2011) Medidas murinométricas e eficiência alimentar em ratos provenientes de ninhadas reduzidas na lactação e submetidos ou não ao exercício de natação Rev Bras Med Esporte vol.17 no.1, Jan./Feb. São Paulo.**
- Newman, MG; Michael, G; Takei, H, H. Klokkevold, PH.; Carranza, FA(2011). **Periodontia Clínica** [tradução Débora Rodrigues Fonseca et al.]. : Elsevier, 1 ed, Rio de Janeiro.
- Orsini, MRCA.; Ribeiro, CR (2012). Impacto da cronicidade do transtorno distímico na qualidade de vida. **Estud. psicol. (Campinas)**, Campinas, v. 29, supl. 1, p. 709-717. Disponível em:<<https://www.scielo.br/pdf/estpsi/v29s1/07.pdf>> acessado em junho de 2019.
- Pandini, JH (2019) **Avaliação do efeito do resveratrol sobre os tecidos periodontais de ratos submetidos à periodontite experimental**, Dissertação (Mestrado de Odontologia UNIVERSIDADE ESTADUAL DO OESTE DO PARANÁ - UNIOESTE Cascavel-PR. Disponível em: http://tede.unioeste.br/bitstream/tede/4502/5/Jordana_Pandini_2019.pdf Acessado em: setembro de 2020.
- Paula, DM (2007) **Análise toxicológica de antidepressivos em sangue total por cromatografia em fase gasosa com detector de nitrogênio e fósforo**. Dissertação (Mestrado em Toxicologia e Análises Toxicológicas). Universidade de São Paulo.
- Peralta, FS (2008). Indução de doença periodontal em ratos previamente expostos à ciclosporina A. Dissertação (Mestrado em Odontologia). Universidade de Taubaté – São Paulo.
- Prado, MAMB.; Francisco, PMSB.; Barros, MBA (2017). Uso de medicamentos psicotrópicos em adultos e idosos residentes em Campinas, São Paulo: um estudo transversal de base populacional. **Epidemiol. Serv. Saúde** [online]., vol.26, n.4, pp.747-758. ISSN 2237-9622.
- Rettori, E.; Laurentiis, A.; Zubilete, MZ.; Rettori, V.; Elverdin, JC (2019). Anti-inflammatory effect of the endocannabinoid anandamide in experimental periodontitis and stress in the rat. **Neuroimmunomodulation**. Jul; 9 (5): 293- 303.
- Rodrigues, GF.; Brisky, IA.; Soczek, KLA (2017). relação entre fibromialgia e depressão. (Trabalho de Conclusão de Curso da Faculdade Sant'ana). Disponível em:<<https://www.iessa.edu.br/revista/index.php/tcc/article/view/84>> Acessado em: setembro de 2019.
- Santiago A, Holanda AF (2013) Fenomenologia da depressão: uma análise da produção acadêmica brasileira. **Rev. Abordagem Gestalt.** 19(1): 38-50. Disponível em:<http://pepsic.bvsalud.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1809-68672013000100006> Acessado em:< outubro de 2019.
- Schatzberg, AF.; Nemeroff, CB(2009). **The American psychiatric publishing textbook of psychopharmacology**. American Psychiatric Pub.
- Schenkein HA.; Loos, BG (2013). Inflammatory Mechanisms Linking Periodontal Diseases to Cardiovascular Diseases. **Journal of Clinical Periodontology**. v. 40, n.14, p. 51-69. Disponível em:<<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4554326/pdf/nihms438382.pdf>> Acessado em: março de 2020.

Sotelo, JL.; Nemeroff, CB (2017). Depression as a systemic disease. **Personalized medicine in psychiatry**, v. 1, p. 11-25..

Steffens, JP.; Marcantonio, RAC (2018). Classificação das doenças e condições periodontais e peri-implantares 2018: guia prático e pontos-chave. **Revista de Odontologia da UNESP**, v. 47, n. 4, p. 189-197.

7 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O estudo aqui apresentado teve como finalidade comprovar se a sertralina, apresentava efeito protetor em relação a doença periodontal, assim como, visando a diminuição dos efeitos deletérios que podem impactar na qualidade de vida.

Os inibidores seletivos da recaptação da serotonina (ISRSs) estão entre os antidepressivos mais comuns, sendo muito comum sua utilização em todo mundo. Diante dessa constatação este estudo buscou a avaliação dos efeitos da sertralina em tecidos periodontais com ratos induzidos a periodontite por ligadura.

As análises realizadas não apresentaram evidências de efeito protetor ou adverso frente a doença periodontal induzida por ligadura, portanto são necessários novos estudos clínicos laboratoriais para investigação.

REFERÊNCIAS

ABLES A.Z; BAUGHMAN, OL. Antidepressants: update on new agents and indications. **American Family Physician**, v. 67, n. 3, p. 547-554, 2003.

ABREU LMG et al. DOENÇA PERIODONTAL E CONDIÇÕES SISTÊMICAS: MECANISMOS DE INTERAÇÃO/Periodontal disease and systemic conditions: mechanisms of interactions. **Revista de Pesquisa em Saúde**, v. 11, n. 2, 2010.

ABU NADA L et al. The antidepressant drug, sertraline, hinders bone healing and osseointegration in rats' tibiae. **Journal of clinical periodontology**, v. 45, n. 12, p. 1485-1497, 2018.

ALBUQUERQUE CMR; PINTO AMG; MOREIRA RDC. Doença Periodontal: Suscetibilidade genética e implicações sistemáticas. 2014.

ALMANSOUR MI; JARRAR YB; JARRAR B. In vivo investigation on the chronic hepatotoxicity induced by sertraline, **Environmental Toxicology and Pharmacology** 2018, <https://doi.org/10.1016/j.etap.2018.05.021>

ALMEIDA LSB. Influência da fluoxetina sobre a resposta imuno-inflamatória relacionada à doença periodontal. [**Dissertação de Doutorado**] - Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Odontologia de Piracicaba, SP, 2011, <http://repositorio.unicamp.br/jspui/handle/REPOSIP/288518>> acessado em: abril de 2019.

ALMEIDA RF; PINHO MM; LIMA C; FARIA I; SANTOS P; BORDALO C. Associação entre doença periodontal e patologias sistêmicas. **Rev Port Clín Geral**, 22: 379-82. 2006.

ALVES C et al. Mecanismos patogênicos da doença periodontal associada ao diabetes melito. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 51, n. 7, p. 1050-1057, 2007.

ANTONINI R et al. Fisiopatologia da doença periodontal. **Rev. Inova Saúde**, v. 2, n. 2, p. 93, 2013.

ARGENTO R. Avaliação histológica do tecido pulpar de dentes de ratos irradiados com radiação X. (**Dissertação de Mestrado**), Faculdade de Odontologia de Piracicaba - UNICAMP, SP, 2014. Disponível em:< [http://repositorio.unicamp.br/jspui/bitstream/REPOSIP/289164/1/Argento Rafaela M. pdf](http://repositorio.unicamp.br/jspui/bitstream/REPOSIP/289164/1/Argento%20Rafaela%20M.pdf)> Acessado em: fevereiro de 2020.

ASSUMPÇÃO GLS OLIVEIRA LA; SOUZA MFS. Depressão e suicídio: uma correlação. **Pretextos-Revista da Graduação em Psicologia da PUC Minas**, v. 3, n. 5, p. 312-333, 2018.

ATLI O; BAYSAL M; AYDOGAN-KILIC G et al. Sertraline-induced reproductive toxicity in male rats: evaluation of possible underlying mechanisms. **Asian Journal of Andrology**; 19(6): 672–679. 2017.

BALBO SLGS; RIBEIRO RABML; GRAVENA C; BRITO MN et al. Fat storage is partially dependent on vagal activity and insulin secretion of hypothalamic obese rat. *Endocrine.*;31 (2):142-8. 2007.

BORRELL LN; PAPAPANOU PN. Analytical epidemiology of periodontitis. **Journal of clinical periodontology**, v. 32, p. 132-158, 2005.

BOSAIPO NB; BORGES VF; JURUENA MF. Transtorno Bipolar: uma revisão dos aspectos conceituais e clínicos. **Medicina**, v. 50 (Supl.1), p.72 - 84. 2017.

BOTEGA NJ. Comportamento suicida: epidemiologia. *Psicol. USP* 2014;25(3):231-6. Disponível em:< <https://www.scielo.br/pdf/pusp/v25n3/0103-6564-pusp-25-03-0231.pdf>> Acessado em: julho de 2019

BRANDÃO MMC. Influência do uso de fármacos anti -depressivos na colocação de implantes dentários [Dissertação de Mestrado] Medicina Dentária Faculdade de Medicina dentária Universidade do Porto, 2015. Disponível em:< <https://repositorio-aberto.up.pt/bitstream/10216/79898/2/36149.pdf>> Acessado em: maio de 2020.

BRANDÃO DFLMO; SILVA APG; PENTEADO LAM. Relação Bidirecional entre Doença Periodontal e Diabetes mellitus. **Odontol. Clín-Cient.**, Recife, v. 10, n. 2, p. 117-120, jun. 2011.

BRASIL. Boletim Brasileiro de Avaliação de Tecnologias em Saúde. **Antidepressivos no Transtorno Depressivo Maior em Adultos**. ISSN, ano VI, n. 18, mar/2012.

BRAZ CL; FIGUEIREDO TP; BARROSO SCC; REIS AMM. Medicamentos com atividade sobre o citocromo P450 utilizados por idosos em domicílio. **Rev. Medica de Minas Gerais**, 2018.

BRILHANTE AVM et al. Síndrome pré-menstrual e síndrome disfórica pré-menstrual: aspectos atuais, **Rev. FEMINA**, Julho, vol 38 | nº 7, 2010.

BRIZOLARA RV et al. Levantamentos epidemiológicos de base populacional e fatores associados à perda dentária em adultos da cidade de São Paulo, do Sudeste e do Brasil. [Dissertação de Doutorado], Universidade Estadual de Campinas Faculdade de Odontologia de Piracicaba - UNICAMP, São Paulo 2017. Disponível em:< http://repositorio.unicamp.br/bitstream/REPOSIP/322449/1/Brizolara_ReginaVianna_D.pdf> Acessado em: maio de 2019.

BROMET E et al. Cross-national epidemiology of DSM-IV major depressive episode. **BMC medicine**, v. 9, n. 1, p. 90, 2011.

BRUNTON LL; CHABNER BA; KNOLLMANN BC. **Goodman & Gilman: As Bases Farmacológicas da Terapêutica**. 12ª ed. Rio de Janeiro, McGraw-Hill, 2012.

CASTRO AG P; AMANCIO OMS. Teeth nutrition and physiology. *Nutrire*, **Rev Soc Bras Alim Nutr**, São Paulo, SP. v. 19/20, 87-104, 2000.

CAVAGNI J; SOLETTI AC; GAIO EJ; ROSING CK. Efeito da dexametasona na patogênese da doença periodontal induzida por ligadura em ratos Wistar. **Braz. oral res.** [online], vol.19, n.4, pp.290-294, 2005.

CHIOVATTO RD; FUKUDA EY; FEDER D; NASSIS CZ. Fluoxetina ou Hypericum perforatum no tratamento de pacientes portadores de transtorno depressivo maior leve a moderado? Uma revisão. *Arq Bras Ci Saúde.* ;36 (3):168-75, 2011.

COLTRI BM; COSTA KF; PONTILLO V; BONFLEUR ML; BRANCALHÃO RMC; BEU, CCL; PEDROTTI S; NASSAR PO; NASSAR CA. Avaliação Morfométrica da Influência da Obesidade Sobre o Tecido Gengival de Ratos Com Periodontite Experimental. **Revista Brasileira De Ciências Da Saúde**, 21(2), 127-132. 2017.

CONSOLARO A; FURQUIM L. Mecânica intrusiva gera forças de inclinação e estímulos ortopédicos com reposicionamento dentário e remodelação óssea simultâneos OU Na mecânica intrusiva não se aplica forças de intrusão, mas obtém-se o efeito intrusivo. **Dental Press Journal of Orthodontics**, v. 16, n. 5, p. 20-29, 2011.

COPPEN A et al. Abnormalities of indoleamines in affective disorders. **Archives of General Psychiatry**, v. 26, n. 5, p. 474-478, 1972.

CORDEIRO CFM. Terapêutica Farmacológica na Depressão do Adulto e Equivalentes Terapêuticos em Ambiente Hospitalar, **Dissertação de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas**, UNIVERSIDADE DO ALGARVE, Portugal, 2014 .

COUTINHO MEM et al. ASPECTOS BIOLÓGICOS E PSICOSSOCIAIS DA DEPRESSÃO RELACIONADO AO GÊNERO FEMININO. **Revista Brasileira de Neurologia e Psiquiatria**, v. 19, n. 1, 2015.

CUNHA CSNM. Identificação de *Porphyromonas gingivalis* e *Prevotella intermedia* Isoladas de Pacientes com Doença Periodontal e Análise das Resistências Antimicrobianas [Dissertação de Mestrado] Faculdade de Ciências da Saúde- Universidade Fernando Pessoa Porto, Portugal, 2017. Disponível em: https://bdigital.ufp.pt/bitstream/10284/6217/1/DM_20508.pdf> Acessado em fev. 2020.

ERDEMIR F; ATILGAN D; FIRAT F et al. The effect of sertraline, paroxetine, fluoxetine and escitalopram on testicular tissue and oxidative stress parameters in rats. **International Bras Journal of Urology**: 40; 100-108, 2014.

ESKANDARI F; WEBSTER JI; STERNBERG EM. Neural immune pathways and their connection to inflammatory diseases. **Arthritis Res Ther**, v. 5, n. 6, p. 251, 2003.

FARIAS JM et al. Efeito do tratamento periodontal de suporte no nascimento de bebês prematuros ou de baixo peso em mulheres grávidas com doença periodontal. **Arquivos Catarinenses de Medicina**, v. 44, n. 2, p. 37-49, 2016.

FAVARETTO MKS; SANTOS MC; BATISTA SV. O transtorno de estresse pós-

traumático (tept) e o tratamento na terapia cognitivo-comportamental (tcc). **Rev. Científica Eletrônica Estácio**, Ribeirão Preto, n.12, p.65-78, jul/dez. 2018.

FEIJÓ FM; BERTOLUCI MC; REIS C. Serotonina e controle hipotalâmico da fome: uma revisão. **Rev. Assoc. Med. Bras.** [online]. vol.57, n.1, pp.74-77. ISSN 0104-4230. 2011.

FERRARINI A; HUIDOBRO AL; PELLATI F; BARBASC. Development and validation of a HPLC method for the determination of sertraline and three non-chiral related impurities. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis** 2010, 53, 122–129.

FERREIRA MAF; LATORRE MRDO. Desigualdade social e os estudos epidemiológicos: uma reflexão. **Cien Saude Colet** 2012; 17(9):2523-2531. Disponível em: < https://www.scielo.br/scielo.php?pid=S1413-81232012000900032&script=sci_arttext&tlng=pt > Acessado em março de 2020.

FIGUEIREDO LMG; TRINDADE SC. Periodontite versus diabetes mellitus: estado da arte. **Revista de Ciências Médicas e Biológicas**, v. 10, n. 3, p. 270-276, 2011.

FILHO EAJ. Uso indiscriminado de medicações psicotrópicas na região de Santo Antônio do Cruzeiro no Município de Nepomuceno (MG): Projeto de Intervenção. Trabalho de Conclusão de Curso (Especialização em Atenção Básica) – **Universidade Federal de Minas Gerais**, Campos Gerais, 2015.

FLECK MP et al. Revisão das diretrizes da Associação Médica Brasileira para o tratamento da depressão. **Rev Bras Psiquiatr.**, mai;31 supl 1:S7-17, 2009.

FOUREAUX RC; MESSORA MR; OLIVEIRA LFF et al. Comparação de métodos para mensuração da perda óssea alveolar periodontal em ratos submetidos a estresse. **Arq. Odontol.** [online]. vol.50, n.4, pp. 185-192. ISSN 1516-0939. 2014.

FRENKEL JK. Pathology society symposium on choice of animal models for the study of disease processes in man. Introduction. **Fed Proc**, v. 28, p. 160-215, 1969.

GARCIA RM et al. Espessura do processo alveolar da região anterior da maxila e mandíbula em pacientes com discrepância óssea ântero-posterior. **Revista Dental Press de Ortodontia e Ortopedia Facial**, v. 10, n. 5, p. 137-148, 2005.

GEMMELL E; SEYMOUR GJ. Immunoregulatory control of Th1/Th2 cytokine profiles in periodontal disease. **Periodontology** 2000, v. 35, n. 1, p. 21-41, 2004.

GENCO R; WU T; GROSSI S; FALKNER KL; ZAMBON JJ; TREVISAN M. Periodontal microflora related to the risk for myocardial infarction: A case control study. **Journal of Dental Research**, 78(Special Issue):457. 1999.

GESSER HC; PERES MA; MARCENES W. Condições gengivais e periodontais associadas a fatores socioeconômicos. **Revista de Saúde Pública**, v. 35, p. 289-293, 2001.

GIL AC. **Como elaborar projetos de pesquisa**. 4. ed. São Paulo, **Atlas**, 2009.

GIL AC. **Métodos e técnicas de pesquisa social**. 6. ed. Editora Atlas SA, 2008.

GOMES RP et al. Efeitos de um minuto e dez minutos de deambulação em ratos com artrite induzida por adjuvante completo de Freund sobre os sintomas de dor e edema. **Rev. Bras. Reumatol.** v. 54, n. 2, p. 83-39, 2014.

GONÇALES CAV; MACHADO AL. Depressão, o mal do século: de que século? **Revista Enfermagem UERJ**, v. 15, n. 2, p. 298-304, 2007.

GOODMAN LS; GILMAN AG. **As bases farmacológicas da terapêutica**. 10. ed. Rio de Janeiro: McGraw-Hill. 2005.

GROBLER AC; MATTHEWS G; MOLENBERGHS GT. The impact of missing data on clinical trials: a re-analysis of a placebo controlled trial of Hypericum perforatum (St Johns wort) and sertraline in major depressive disorder. **Psychopharmacology**, v. 231, n. 9, p. 1987-1999, 2014.

HAJISHENGALLIS G. Periodontitis: from microbial immune subversion to systemic inflammation. **Nature Reviews Immunology**, v. 15, n. 1, p. 30-44, 2015.

HIEMKE C; HÄRTTER S. **Pharmacokinetics of selective serotonin reuptake inhibitors**. Department of Psychiatry, University of Mainz, Untere Zahlbacher Str. 8, D-55101 Mainz,

HOLZHAUSEN M; ROSSA JR C; MARCANTONIO JR E; NASSAR PO; SPOLIDORIO DMP; SPOLIDORIO LC. Effect of selective cyclooxygenase2 inhibition on the development of ligature-induced periodontitis in rats. **Journal of periodontology**, Indianapolis, v. 73, n. 9, p. 1030-6, set 2002.

HUANG P et al. 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.

JARDIM S. Depressão e trabalho: ruptura de laço social. **Revista Brasileira de Saúde Ocupacional**, v. 36, n. 123, p. 84-92, 2011.

JUNQUEIRA LC; CARNEIRO J. **Histologia Básica. Texto e Atlas**. 11ª edição. Rio de Janeiro: Guanabara, 2008.

KICH DL; HOFMANN JAE. Avaliação das notificações de antidepressivos prescritos em uma drogaria de Erechim-RS. **Perspectiva**. v. 37, n. 137, p. 55-81, 2013.

LACERDA ALT; SOUZA TR. **Depressão ao longo da história**. Artmed, Porto Alegre, 2013.

LAFER B; VALLADA-FILHO HP. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, 21, 12-17. 1999.

LAKATOS EM; MARCONI MA. Metodologia científica: ciência e conhecimento científico. **Métodos científicos. Teoria, hipóteses e variáveis. Metodologia jurídica**, v. 5, 2007.

LANDAU R; ACHILLADELIS B; SCRIBINE A. **Pharmaceutical Innovation: Revolutionizing Human Health** . Nova York: Chemical Heritage Foundation; 1999.

LAURENTI MD; ROSSI CN; MATTIA VL; TOMOKANE TY; CORBETT CE; SECUNDINO NF. Asymptomatic dogs are highly competent to transmit *Leishmania (Leishmania) infantum chagasi* to the natural vector. *Vet. Parasitol.*, 196,296-300, 2013.

LEISHMAN SJ; SEYMOUR GJ; FORD PJ. Local and systemic inflammatory responses to experimentally induced gingivitis. **Disease markers**, v. 35, n. 5, p. 543-549, 2013.

LEITE LOB et al. Os principais medicamentos prescritos em centros de apoio psicossocial – CAPs, **INTESA – Informativo Técnico do Semiárido** (Pombal-PB), v 10, n 2, p 76 - 91, Jul - dez , 2016.

LEONARD BE. The immune system, depression and the action of antidepressants. **Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry**, v. 25, n. 4, p. 767-780, 2001.

LIMA LL. Avaliação da influência que o cimento dental pode exercer sobre a modulação gênica durante o processo de regeneração periodontal. Estudo em humanos, **Tese de Mestrado** FACULDADE DE ODONTOLOGIA DE PIRACICABA PIRACICABA, SP, 2007. Disponível em:< http://repositorio.unicamp.br/jspui/bitstream/REPOSIP/289037/1/Lima_LianaLinhares_M.pdf> acessado em: outubro de 2019.

LINDHE J; KARRING T; LANG N. P. **Tratado de Periodontia Clínica e Implantologia Oral**. 5. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2010.

LINS RDAU. et al. Atividadeósteo-reabsortiva na doença periodontal: o papel das citocinas e prostaglandinas. **Revista Brasileira de Cirurgia e Traumatologia Bucomaxilo-facial**. v. 7, n.2, p. 29- 36, 2007.

LOCHMANN D; RICHARDSON T. Selective serotonin reuptake inhibitors. **Antidepressants: From Biogenic Amines to New Mechanisms of Action**, p. 135-144, 2019.

LOPES MWF et al. Impacto das doenças periodontais na qualidade de vida. **RGO. Revista Gaúcha de Odontologia (Online)**, v. 59, p. 39-44, 2011.

LOPEZ-LEON S; LOPEZ-GOMEZ MI; WARNER B; RUITER-LOPEZ L. Psychotropic medication in children and adolescents in the United States in the year 2004 vs 2014. *DARU J Pharm Sci* 26:5–10, 2018.

MACAMBIRA MO; GOLINO H. Evidências de validade da escala de síndrome pré-menstrual. **Avaliação Psicológica**. [online]. vol.17, n. 2 [citado 2020-08-13], pp. 180-187. 2018. Disponível em: < http://pepsic.bvsalud.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1677-04712018000200004> acessado em: novembro de 2019.

MAFRA RP; VASCONCELOS RG; VASCONCELOS MG; QUEIROZ LMG; BARBOZA CAG. Desenvolvimento dental: aspectos morfogenéticos e relações com as anomalias dentárias do desenvolvimento. **Rev Bras Odontol.** 69 (2): 232-37, 2012.

MAGALHÃES PAF. Efeitos Inibitórios da Sertralina no Sistema Urinário de Ratos, [Dissertação de Mestrado], Universidade Federal do Ceará Faculdade de Medicina Fortaleza- Ceara, 2010. Disponível em:<http://www.repositorio.ufc.br/bitstream/riufc/2591/1/2010_dis_pafmagalhaes.pdf> acessado em: maio de 2020.

MÁRQUEZ G. Prevalência da doença periodontal de uma população de utentes em cuidados de saúde primários inscritos na Unidade Saúde Familiar (USF) [Dissertação de Mestrado], Espinho. Porto: Faculdade de Ciências da Saúde. Universidade Fernando Pessoa, 2014.

MARQUES AH; CIZZA G; STERNBERG E. Interações imunocerebrais e implicações nos transtornos psiquiátricos. **Brazilian Journal of Psychiatry**, v. 29, p. s27-s32, 2007.

MATTIA TM et al. The Influence of Obesity Induced by Monosodium Glutamate in Periodontal Tissues of Female Wister Rats with Experimental Periodontitis. (Dissertação (Mestrado) – Universidade Estadual do Oeste do Paraná, Cascavel. 7(3):28–40. 2017.

MENDES-CHILOFF CL; LIMA MCP; TORRES AR; SANTOS JLF; DUARTE YO; LEBRÃO ML et al. Sintomas depressivos em idosos do município de São Paulo, Brasil: prevalência e fatores associados (Estudo SABE). **Rev Bras Epidemiol.** 21: e180014 [16 p.]. 2019.

MOOTHA et al. O efeito da periodontite na expressão da Interleucina-21: Uma revisão sistemática. **Int. J. Inflam.PMC – Pub Med**, 1-8. 2016:.

MORENO RA; MORENO DH; SOARES MBM. Psicofarmacologia de antidepressivos. **Brazilian Journal of Psychiatry**, v. 21, p. 24-40, 1999.

MOURA, BCS. Monitorização terapêutica da agomelatina, sertralina e venlafaxina. 2014. **Tese de Doutorado.** Universidade de São Paulo. Disponível em<https://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/60/60134/tde-18122014-163654/publico/Dissertacao_Completa.pdf> acessado em: fevereiro de 2020.

MÜLLER N; SCHWARZ MJ. The immune-mediated alteration of serotonin and glutamate: towards an integrated view of depression. **Molecular psychiatry**, v. 12, n. 11, p. 988-1000, 2007.

NAGPAL R; YAMASHIRO Y; IZUMI Y. The two-way association of periodontal infection with systemic disorders: an overview. **Mediators of inflammation**, v. 2015, 2015.

NANCI A; BOSSHARDT DD. Structure of periodontal tissues in health and disease. **Periodontology** 2000, v. 40, n. 1, p. 11-28, 2006.

NASCIMENTO CM et al. 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**, v. 6, p. 365, 2013.

NASSAR PO et al. Simvastatin therapy in cyclosporine A-induced alveolar bone loss in rats. **Journal of periodontal research**, v. 44, n. 4, p. 479-488, 2009.

NERY CS et al. Avaliações murinométricas e eficiência alimentar em ratas oriundas da ninhada reduzida durante a lactação e submetidas ou não ao exercício de natação. **Ver. Bras. Med. Esporte** 17 (1): 49-55, 2011.

NEWMAN MG; TAKEI HH; KLOKKEVOLD, PR; CARRANZA FA. **Periodontia Clínica** [tradução Débora Rodrigues Fonseca et al.]. Rio de Janeiro: Elsevier, 1 ed, 2011.

NEVES ALA. Tratamento farmacológico da depressão. [Monografia]. Portugal: Universidade de Fernando Pessoa; 2015. Disponível em:<https://bdigital.ufp.pt/bitstream/10284/5309/1/PPG_17718.pdf> Acessado em: agosto de 2019.

OLIVEIRA C; WATT R; HAMER M. Escovação de dentes, inflamação e risco de doenças cardiovasculares: resultados do Scottish Health Survey. **BMJ**. 2010.

ORSINI MRCA; RIBEIRO CR. Impacto da cronicidade do transtorno distímico na qualidade de vida. **Estud. psicol. (Campinas)**, Campinas, v. 29, supl. 1, p. 709-717, dez. 2012. Disponível em:<<https://www.scielo.br/pdf/estpsi/v29s1/07.pdf>> acessado em junho de 2019.

ONU, Assembléia Geral das Nações Unidas. OMS registra aumento de casos de depressão em todo o mundo; no Brasil são 11,5 milhões de pessoas. 2017. Disponível em: <<https://nacoesunidas.org/oms-registra-aumento-de-casos-de-depressao-em-todo-o-mundo-no-brasil-sao-115-milhoes-de-pessoas/>>. Acessado em maio de 2019.

ONU, Organização das Nações Unidas. OMS: quase 800 mil pessoas se suicidam por ano. 2018. Disponível em: <<https://nacoesunidas.org/oms-quase-800-mil-pessoas-se-suicidam-por-ano/>>. Acessado em maio de 2019.

PANDINI JH; NASSAR CA. **Avaliação do efeito do resveratrol sobre os tecidos periodontais de ratos submetidos à periodontite experimental**, Dissertação (Mestrado de Odontologia UNIVERSIDADE ESTADUAL DO OESTE DO PARANÁ - UNIOESTE Cascavel-PR 2019. Disponível em: http://tede.unioeste.br/bitstream/tede/4502/5/Jordana_Pandini_2019.pdf Acessado em: setembro de 2020.

PAGE RC. The pathobiology of periodontal diseases may affect systemic diseases: inversion of a paradigm. **Annals of periodontology**, v. 3, n. 1, p. 108-120, 1998.

PALUMBO A. Anatomia e fisiologia do periodonto são. In: PANAGAKOS F. **Doenças gengivais - sua etiologia, prevenção e tratamento**. InTech; 2011.

PAPAPANOU PN et al. Periodontitis: Consensus report of workgroup 2 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. **Journal of Periodontology**, v. 89, p. S173-s182, 2018.

PAULA DML. **Análise toxicológica de antidepressivos em sangue total por cromatografia em fase gasosa com detector de nitrogênio e fósforo**. Dissertação (Mestrado em Toxicologia e Análises Toxicológicas). Universidade de São Paulo. 2007.

PEDROTTI S et al. Evaluation of the Influence of Experimental Periodontitis on the Sexual Behaviour of Male Wistar Rats. **Journal of Advances in Medicine and Medical Research**, p. 1-8, 2016.

PERALTA FS. **Indução de doença periodontal em ratos previamente expostos à ciclosporina A**. Dissertação (Mestrado em Odontologia). Universidade de Taubaté – São Paulo, 2008.

PEREIRA MBM; AZEVEDO JM. Depressão e angústia: modos de expressão na contemporaneidade. **Revista da Graduação em Psicologia da PUC**. 2(3): 355-6, 2017.

PIMENTA MCN. Tratamento medicamentoso do transtorno bipolar de início tardio. **Rev. Bras. Farm**, v. 90, p. 3, 2009.

PRADO MAMB; FRANCISCO PMSB; BARROS MBA. Uso de medicamentos psicotrópicos em adultos e idosos residentes em Campinas, São Paulo: um estudo transversal de base populacional. **Epidemiol. Serv. Saúde** [online]., vol.26, n.4, pp.747-758. ISSN 2237-9622. 2017.

QUAGLIATO LA; FREIRE RC; NARDI AE. Riscos e benefícios dos medicamentos para o transtorno do pânico: uma comparação entre SSRIs e benzodiazepínicos. **Expert Opin Drug Saf** 17: 315 - 324 .v. 17, n. 3, p. 315-324, 2018.

RETTORI E et al. Anti-inflammatory effect of the endocannabinoid anandamide in experimental periodontitis and stress in the rat. **Neuroimmunomodulation**. Jul; 9(5):293- 303, 2012.

RODRIGUES G F; BRISKY IA; SOCZEK KL. A relação entre fibromialgia e depressão. (Trabalho de Conclusão de Curso da Faculdade Sant'ana). 2017 Disponíveis em:< <https://www.iessa.edu.br/revista/index.php/tcc/article/view/84>> Acessado em: setembro de 2019.

ROLIM AEH. “Estudo in vivo de materiais biomiméticos, associados ou não à administração enteral de estrôncio, para reparo de defeito ósseo”. **Tese de Doutorado**, UFBA, Salvador, 2013.

SANTIAGO A, HOLANDA A. F. Fenomenologia da depressão: uma análise da produção acadêmica brasileira. **Rev. Abordagem Gestalt**. 19(1): 38-50. 2013;

Disponível em:< http://pepsic.bvsalud.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1809-68672013000100006> Acessado em:< outubro de 2019.

SCHATZBERG AF; NEMEROFF CB. **The American psychiatric publishing textbook of psychopharmacology**. American Psychiatric Pub, 2009.

SCHENKEIN HA; LOOS BG. Inflammatory Mechanisms Linking Periodontal Diseases to Cardiovascular Diseases. **Journal of Clinical Periodontology**. v. 40, n.14, p. 51-69, 2013. Disponível em:< <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4554326/pdf/nihms438382.pdf>> Acessado em: março de 2020.

SCHENKEL M; GELATTI GT; CORRÊA JB; ÜCKER J; PLETSCHE UM. Dispensação de antidepressivos em uma drogaria do município de Três de Maio/RS: Relatório técnico-científico Evento: **XIX Jornada de Pesquisa**. 2014.

SCHILDKRAUT JJ. The catecholamine hypothesis of affective disorders: a review of supporting evidence. **American journal of Psychiatry**, v. 122, n. 5, p. 509-522, 1965.

SEIXAS AR et al. Prevenção e tratamento da gengivite na prática do técnico em saúde bucal. **Revista Gestão & Saúde**., v. 1, n. 2, p. 37-41, 2010.

SHI D. Interleukin-6-572C/G polymorphism is associated with the risk of chronic periodontitis. **An International Journal of Medical Sciences**, 2017.

SHORTER E. The 25th anniversary of the launch of Prozac gives pause for thought: where did we go wrong?. **The British Journal of Psychiatry**, v. 204, n. 5, p. 331-332, 2014.

SOTELO JL; NEMEROFF CB. Depression as a systemic disease. **Personalized medicine in psychiatry**, v. 1, p. 11-25, 2017.

STEFFENS JP; MARCANTONIO RAC. Classificação das doenças e condições periodontais e peri-implantares 2018: guia prático e pontos-chave. **Revista de Odontologia da UNESP**, v. 47, n. 4, p. 189-197, 2018.

STELLA F; GOBBI S; CORAZZA DI; COSTA JLR. Depressão no idoso: diagnóstico, tratamento e Benefícios da Atividade Física. **Motriz**, 2002; 8(3):91-98.

STOPA SR. et al. Prevalence of self-reported depression in Brazil: 2013 National Health Survey results. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, v. 18, p. 170-180, 2015.

SWERTS AA. Ação da Laserterapia na Periodontite Experimental Induzida em Ratos Tratados com Sinvastatina – Estudo Bioquímico e Radiográfico. **Dissertação de Mestrado** - Odontologia, Universidade Federal de Alfenas – UNIFAL, MG, 2014. Disponível em:< <https://btd.unifal-mg.edu.br:8443/bitstream/tede/403/5/Disserta%C3%A7%C3%A3o%20de%20Andresa%20Ara%C3%BAjo%20Swerts.pdf>> acessado em: agosto 2019.

TELLES-CORREIA D; GUERREIRO DF; OLIVEIRA S; FIGUEIRA ML. Diferenças entre a farmacocinética e a farmacodinâmica dos ISRS. **Acta Med Port** ,20 : 167–174. 2007.

TOREGEANI JF et al. Doença periodontal e aterosclerose. **Jornal Vascular Brasileiro**, v. 13, n. 3, p. 208-216, 2014.

VARANDA ND. E. **Ligamento periodontal e síntese de colagénio: estudo experimental**. [Dissertação de Mestrado], 2010.

VEDOVATO K et al. O eixo intestino-cérebro e o papel da serotonina. **Arquivos de Ciências da Saúde da UNIPAR**, v. 18, n. 1, 2014.

VETTORE MV; MARQUES RAA; PERES MA. Desigualdades sociais e doença periodontal no estudo SBBrazil 2010: abordagem multinível. **Rev Saúde Pública** 2013; 47 Suppl 3:29-39.

VIEIRA TR; PÉRET ACA; PÉRET- FILHO LA. Alterações periodontais associadas às doenças sistêmicas em crianças e adolescentes. *Revista Paulista de Pediatria*, 28(2): 237-243, 2010.

WANNMACHER L. Abordagem da depressão maior em idosos: medidas não medicamentosas e medicamentosas. **OPAS/OMS. Representação Brasil**, v. 1, n. 1, 2016.

WENTHUR CJ; BENNETT MR; LINDSLEY CW. Classics in chemical neuroscience: fluoxetine (Prozac). **ACS chemical neuroscience**, v. 5, n. 1, p. 14-23, 2014.

ANEXO 1 - COMITÊ DE ÉTICA



Autorização

O Protocolo nº **03-19** intitulado “**Avaliação do efeito da sertralina sobre os tecidos periodontais, fígado e rim em ratos Wistar com periodontite induzida**”, sob a responsabilidade de Carlos Augusto Nassar que envolve a produção, manutenção ou utilização de animais pertencentes ao filo *Chordata*, subfilo *Vertebrata*, para fins de pesquisa científica encontra-se **Aprovado** para execução, está de acordo com as Normas editadas pelo Conselho Nacional de Controle de Experimentação Animal (CONCEA) e foi aprovado pelo Comitê de Ética no Uso de Animais (CEUA) do UNIOESTE em reunião de **05/07/2019**.

FINALIDADE	Pesquisa Científica
Vigência da autorização	01/07/2019 - 30/06/2021
Espécie/linhagem/raça	Rato Wistar
N. de animais	40
Peso/Idade	Adultos / 150-250gs
Sexo	Macho
Origem	Biotério Central da Unioeste.

Cascavel, 18/07/2019

Prof. Dra. Luciana Oliveira de Fariña
 Coordenadora do CEUA
 Portaria nº 3126/2018-GRE

ANEXO 2 – SOLUÇÕES USADAS NO EXPERIMENTO

1 – Solução de albumina estoque:

50 mL de clara de ovo

50 mL de glicerina ou glicerol

Liquidificar por 2 minutos e desligar. Após este período, liquidificar novamente por 3 minutos e desligar. Assim, que desligar, bater novamente a solução por 2 minutos e depois, filtrar com auxílio de uma gaze e acrescentar um pouco de timol. Para posteriormente, estocar em frasco no freezer.

Para fazer o uso desta solução, será necessário:

10 gotas da solução estoque

50L de água destilada.

2 – Solução de TCA:

Utilizar 5 g do ácido tricloroacético em 100 mL de água destilada (5%).

3 – Solução de Tricrômico de Masson:

Solução A:

0,5 g de fucsina ácida

0,5 g de ponceau de xilidina

1 mL de ácido acético glacial

Solução B:

1 g de ácido fosfomolibidico

100 mL de água destilada

Solução C:

2 g de verde luz

2 mL de ácido acético glacial

100 mL de água destilada

Após, as soluções estarem preparadas, as mesmas deverão ser misturadas individualmente em frascos.

4 – Solução de Metacarn

70% de metanol

20% de clorofórmio

10% ácido acético glacial

Homogeneizar.

ANEXO 3 – REFERÊNCIAS DO ARTIGIO CIENTIFICO 1

RESEARCH, SOCIETY AND DEVELOPMENT

Fonte: <https://rsdjournal.org/index.php/rsd/about/submissions>

Submissões

Lista de verificação de preparação de envio

Como parte do processo de submissão, os autores são solicitados a verificar a conformidade de sua submissão com todos os itens a seguir, e as submissões podem ser devolvidas aos autores que não cumpram essas diretrizes.

- O arquivo em Microsoft Word submetido à Revista **não contém** os nomes dos autores; A contribuição é original e inédita, e não está sendo avaliada para publicação por outro periódico; O texto segue os padrões de estilo e requisitos bibliográficos descritos nas [Diretrizes do autor](#) .
- Custo de publicação (APC) | Para autores brasileiros, a taxa de publicação é de R \$ 300,00 BRL (trezentos reais). Para os demais autores, a taxa de publicação é de US \$ 100,00 (cem dólares americanos). A taxa de publicação é cobrada apenas para artigos aceitos. **Não há taxa de inscrição.**

Diretrizes do autor

1) Estrutura do texto:

- Título nesta sequência: Português, Inglês e Espanhol.
- Os autores do artigo (devem ser colocados nesta sequência: nome, ORCID, instituição, e-mail). NOTA: O número do ORCID é individual para cada autor, sendo necessário o cadastro no DOI e, em caso de erro, não é possível o cadastramento no DOI).
- Resumo e Palavras-chave nesta sequência: Português, Inglês e Espanhol (o resumo deve conter o objetivo do artigo, metodologia, resultados e conclusão do estudo. Deve ter entre 150 e 250 palavras);
- Corpo do texto (deve conter as seções: 1. Introdução, na qual há contexto, problema estudado e objetivo do artigo; 2. Metodologia utilizada no estudo, bem como autores que fundamentam a metodologia; 3. Resultados (ou alternativamente, 3. Resultados e Discussão, renumerando os restantes subitens), 4. Discussão e, 5. Considerações finais ou Conclusão);

- Referências: (Autores, o artigo deve ter no mínimo 20 referências o mais atual possível. Tanto a citação no texto quanto o item de Referências, utilizam o estilo de formatação da APA - American Psychological Association. As referências devem ser completas e atualizadas. Ordem alfabética ascendente, pelo sobrenome do primeiro autor da referência, não devem ser numerados, devem ser colocados em tamanho 8 e espaçamento 1,0, separados entre si por espaço em branco).

2) Layout:

- Formato do Word (.doc);
- Escrito em espaço de 1,5 cm, utilizando fonte Times New Roman 10, no formato A4 e as margens do texto devem ser inferior, superior, direita e esquerda de 1,5 cm .;
- Os recuos são feitos na régua do editor de texto (não pela tecla TAB);
- Os artigos científicos devem ter mais de 5 páginas.

3) Figuras:

A utilização de imagens, tabelas e ilustrações deve seguir o bom senso e, preferencialmente, a ética e a axiologia da comunidade científica que discute os temas do manuscrito. Observação: o tamanho máximo do arquivo a ser enviado é de 10 MB (10 mega).

Figuras, tabelas, gráficos etc. (devem ter sua chamada no texto antes de serem inseridos. Após sua inserção, a fonte (de onde vem a figura ou tabela ...) e um parágrafo de comentário para dizer o que o leitor deve observar é importante neste recurso As figuras, tabelas e gráficos ... devem ser numeradas em ordem crescente, os títulos das tabelas, figuras ou gráficos devem ser colocados na parte superior e as fontes na parte inferior.

4) Autoria:

O arquivo word enviado no momento da submissão NÃO deve conter os nomes dos autores.

Todos os autores devem ser incluídos apenas no sistema da revista e na versão final do artigo (após análise pelos revisores da revista). Os autores devem ser cadastrados apenas nos metadados e na versão final do artigo em ordem de importância e contribuição para a construção do texto. NOTA: Os autores escrevem os nomes dos autores com a grafia correta e sem abreviaturas no início e no final do artigo e também no sistema da revista.

O artigo deve ter no máximo 15 autores. Para casos excepcionais, é necessária

consulta prévia à Equipe do Jornal.

5) Vídeos tutoriais:

- Novo registro de usuário: <https://youtu.be/udVFytOmZ3M>
- Passo a passo da submissão do artigo no sistema da revista: <https://youtu.be/OKGdHs7b2Tc>

6) Exemplo de referências APA:

- Artigo de jornal:

Gohn, MG e Hom, CS (2008). Abordagens teóricas para o estudo dos movimentos sociais na América Latina. *Caderno CRH*, 21 (54), 439-455.

- Livro:

Ganga, GM D.; Soma, TS e Hoh, GD (2012). *Trabalho de conclusão de curso (TCC) em engenharia de produção*. Atlas.

- Página da Internet:

Amoroso, D. (2016). *O que é Web 2.0?* <http://www.tecmundo.com.br/web/183-o-que-e-web-2-0->

7) A revista publica artigos originais e inéditos que não sejam postulados simultaneamente em outras revistas ou corpos editoriais.

8) Dúvidas: Qualquer dúvida envie um email para rsd.articles@gmail.com ou dorlivete.rsd@gmail.com ou WhatsApp (55-11-98679-6000)