UNIVERSIDADE FEDERAL DO MARANHÃO
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ODONTOLOGIA
DOUTORADO EM ODONTOLOGIA

ASSOCIAÇÃO ENTRE USO DE ANTIDEPRESSIVOS, CONDIÇÃO PERIODONTAL E MARCADORES INFLAMATÓRIOS LOCAIS

SÃO LUIS
2023

IZABEL CRISTINA VIEIRA DE OLIVEIRA

ASSOCIAÇÃO ENTRE USO DE ANTIDEPRESSIVOS, CONDIÇÃO PERIODONTAL E MARCADORES INFLAMATÓRIOS LOCAIS

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Odontologia como parte dos requisitos para a obtenção do título de Doutora em Odontologia.

Orientador: Profa. Dra. Luciana Salles Branco de Almeida
Co-Orientador: Prof. Dr. Vandilson Rodrigues Pinheiro

SÃO LUÍS

2023

de Oliveira, Izabel Cristina Vieira.

Associação entre uso de antidepressivos, condição periodontal e marcadores inflamatórios locais / Izabel Cristina Vieira de Oliveira. - 2023.

89 f.

Coorientador(a): Vandilson Pinheiro Rodrigues.

Orientador(a): Luciana Salles Branco-de-Almeida.

Tese (Doutorado) - Programa de Pós-graduação em Odontologia/ccbs, Universidade Federal do Maranhão, São Luís, 2023.

1. Antidepressivos. 2. Doenças periodontais. 3. Inflamação. 4. Periodonto. 5. Reabsorção Alveolar. I. Branco-de-Almeida, Luciana Salles. II. Rodrigues, Vandilson Pinheiro. III. Título.

IZABEL CRISTINA VIEIRA DE OLIVEIRA

ASSOCIAÇÃO ENTRE USO DE ANTIDEPRESSIVOS, CONDIÇÃO PERIODONTAL E MARCADORES INFLAMATÓRIOS LOCAIS

A Comissão julgadora da Defesa do Trabalho Final de Doutorado em Odontologia, em sessão pública realizada no dia 20/09/2023 , considerou a candidato(a).

( ) APROVADO ( ) REPROVADO

1) Examinador: Prof. Dr. Bruno César de Vasconcelos Gurgel
2) Examinador: Prof. Dr. Daniela da Silva Feitosa
3) Examinador: Prof. Dr. Cecília Cláudia Costa Ribeiro de Almeida
4) Examinador: Prof. Dr. Fernanda Ferreira Lopes
5) Presidente (Orientador): Prof. Dr. Luciana Salles Branco de Almeida

“Nunca tenha certeza de nada, porque a sabedoria começa com a dúvida.”

Sigmund Freud

AGRADECIMENTOS

A Deus, por me permitir esse sonho e essa conquista.

Ao meu alicerce, minha família. Meus pais, Fernando e Celia, e meu filho Fernando, por todo o amor, incentivo, apoio e suporte incondicional a todas minhas aspirações.

À minha orientadora, Profa. Dra. Luciana Salles Branco de Almeida, pelo privilégio de ser orientanda de alguém tão especial e admirável. Por todo o conhecimento carinhosamente transmitido ao longo deste período de orientação e pelo cuidado, amizade, *enorme* paciência, parceria e dedicação à minha formação.

Ao meu co-orientador, Prof. Dr. Vandilson Pinheiro Rodrigues, pelo suporte à realização desta tese, pelo seu tempo e pela amizade e parceria ao longo desses anos.

Ao grupo de pesquisa #TeamLuciana, especialmente à Rosyara, Valbiana, Valquiria, Handreza, Heracílio e Maryana pelo apoio à realização deste trabalho nas coletas, nas buscas bibliográficas e nos *dias difíceis.* E pela preciosa amizade que construímos ao longo desse tempo.

Ao Prof. Dr. Saulo Mendes e à querida amiga Karyne Lima pelo suporte às análises laboratoriais, pelos ensinamentos, pela dedicação e cuidado com a pesquisa e pela agradável companhia no laboratório.

Ao meu namorado Matheus Fonseca pelo seu apoio, sua leveza, sua positividade e por todo o carinho dedicado ao longo desse primeiro ano de namoro.

À turma VII Turma de Doutorado do Programa de Pós-Graduação em Odontologia UFMA, especialmente às amigas Lorena, Luanna, Samira e Susilena, pelo companheirismo e amizade em todos os momentos compartilhados desde o mestrado.

Ao Programa de Pós-Graduação em Odontologia da UFMA, todos os professores e servidores pela contribuição a esta realização.

Ao Hospital Nina Rodrigues e à clínica escola Ana Lucia Chaves Fecury (Universidade Ceuma) e seus servidores pelo acolhimento e suporte durante a realização desta pesquisa.

A todos os pacientes que gentilmente participaram da pesquisa, a mais profunda gratidão, respeito por cada história e sincero desejo de restabelecimento da saúde.

E à Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) pelo apoio financeiro.

LISTA DE FIGURAS

CAPÍTULO I

Figura 1. Etapas de seleção dos artigos 24

CAPÍTULO II

Figura 1. Gráfico violino truncado da análise comparativa dos níveis de IL-1β (a), IL-6 (b), IL-17 (c), IL-10 (d), razão IL-1β/IL-10 (e), razão IL-6/IL-10 (f), razão IL-17/IL-10 (g), óxido nítrico (h), e peróxido de hidrogênio (i) entre os grupos avaliados 52

Figura 2. Gráficos de calor (*Heatmap*) representando os coeficientes de correlação de Spearman (Rho) entre os marcadores salivares e as variáveis periodontais 62

Figura suplementar 1. Distribuição das categorias de diagnóstico periodontal e estadiamento da periodontite de acordo com o grupo de estudo 71

LISTA DE TABELAS E QUADROS

CAPÍTULO I

Tabela 1. Descritores, sinônimos e estratégia de busca 22

Tabela 2. Principais resultados dos artigos selecionados 25

Quadro suplementar 1. Resultados da avaliação crítica da qualidade metodológica dos estudos incluídos, usando a ferramenta RoB da SYRCLE para estudos em animais 45

Quadro suplementar 2. Resultados da avaliação crítica da qualidade metodológica dos estudos incluídos, usando a ferramenta para estudos transversais analíticos do JBI 47

CAPÍTULO II

Tabela 1. Aspectos demográficos, condição psiquiátrica e terapia medicamentosa utilizada por grupo de estudo 49

Tabela 2. Média e desvio-padrão dos valores obtidos para os parâmetros clínicos periodontais avaliados nos usuários de ISRS (grupos Curto Prazo e Longo Prazo) e não-usuários (Grupo Controle) 50

Tabela 3. Resultados da análise de correlação entre os parâmetros periodontais e o nível de marcadores inflamatórios na saliva dos pacientes avaliados no estudo 53

Tabela suplementar 1. Distribuição das variáveis de saúde bucal de acordo com o grupo de estudo 76

Tabela suplementar 2. Correlação entre os dados periodontais e marcadores salivares inflamatórios 77

Tabela suplementar 3. Análise da diferença média dos marcadores periodontais e salivares de acordo com as exposições ansiedade e depressão 79

RESUMO

Antidepressivos são fármacos utilizados no tratamento da depressão, da ansiedade e de outras desordens psiquiátricas. Alguns antidepressivos, tais como os inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRS), possuem atividades anti-inflamatórias e imunomoduladoras demonstradas *in vitro*/*in vivo*, com redução da expressão de marcadores inflamatórios no tecido gengival (incluindo citocinas pró-inflamatórias) e da reabsorção óssea alveolar. O uso de alguns antidepressivos foi associado à melhora em parâmetros clínicos periodontais em humanos, embora a relação dos achados clínicos com marcadores inflamatórios ainda não tenha sido investigada. Assim, o objetivo desta tese foi avaliar a associação entre o uso de antidepressivos, a condição periodontal e marcadores inflamatórios locais. No Capítulo 1, desenvolveu-se uma revisão sistemática avaliando o impacto do uso de antidepressivos sobre parâmetros inflamatórios/clínicos relacionados à condição periodontal em animais e humanos. Após busca sistemática em bases bibliográficas selecionadas, doze estudos foram selecionados. Estudos *in vivo* observaram que a fluoxetina (ISRS), a tianeptina, a desipramina, a imipramina reduziram a perda óssea alveolar em modelos de periodontite induzida em ratos. A fluoxetina, a desipramina e a imipramina também reduziram a expressão/atividade de marcadores inflamatórios no tecido gengival dos animais. Em humanos, estudos observacionais encontraram associação entre o uso da fluoxetina e menores profundidades de sondagem ou perda de inserção clínica. O uso da desvenlafaxina foi associado a menor profundidade de sondagem e menor sangramento à sondagem, enquanto o uso da venlafaxina não influenciou parâmetros clínicos periodontais em humanos. Ainda, a classe dos ISRS ou o uso concomitante de múltiplas classes de antidepressivos foram associados à melhora de parâmetros clínicos em humanos. No Capítulo 2, realizou-se um estudo clínico transversal investigando a associação entre o uso de ISRS e mudanças nos níveis de marcadores inflamatórios e do estresse oxidativo relacionados à periodontite em usuários dos fármacos, correlacionando os achados com parâmetros clínicos periodontais**.** Quarenta e dois pacientes foram divididos em três grupos: 1) curto prazo (N=12) – pacientes tratados com ISRS por até seis meses; 2) longo prazo (N=20) – pacientes tratados com ISRS há mais de seis meses; 3) não usuário (N=10) – pacientes com indicação de uso que não haviam iniciado o tratamento. Saliva não-estimulada foi coletada para determinação do fluxo salivar e das concentrações de IL-1β, IL-6, IL-10, IL-17, NO e H_2O_2. Os parâmetros clínicos periodontais avaliados incluíram índice de placa visível, índice de sangramento à sondagem,

profundidade de sondagem e nível de inserção clínica. Dados obtidos foram avaliados utilizando-se análises uni e multivariadas, de correlação entre parâmetros clínicos/laboratoriais e de componentes principais (PCA) (nível de significância: 5%). Não houve diferença entre os grupos quanto à gravidade da condição periodontal. Não houve diferença entre os grupos quanto à gravidade da condição periodontal, nem quanto ao fluxo salivar. O Grupo longo prazo apresentou menores níveis de IL-10 comparado ao demais grupos e maior razão IL-1β/IL-10 comparado ao Grupo curto prazo (P<0,05). IL-1β apresentou maior número de correlações com parâmetros clínicos. O tempo de uso de ISRS se associou à redução dos níveis de IL-17, de IL-10 e ao aumento da razão IL-1β/ IL-10 (P<0,05). A PCA mostrou diferenças entre os grupos de usuários e não usuários. Considerando-se ambos os capítulos desta tese, concluiu-se que o uso de antidepressivos pode estar associado à resposta inflamatória e parâmetros clínicos no periodonto e que o uso de ISRS pode influenciar marcadores inflamatórios salivares que se correlacionam a parâmetros periodontais em humanos.

Palavras-chave: Antidepressivos. Periodonto. Doenças periodontais. Reabsorção Alveolar. Inflamação.

ABSTRACT

Antidepressants are drugs used to treat depression, anxiety and other psychiatric disorders. Some antidepressants, such as selective serotonin reuptake inhibitors (SSRI), have anti-inflammatory and immunomodulatory activities demonstrated in vitro/in vivo, with reduced expression of inflammatory markers in gingival tissue (including pro-inflammatory cytokines) and resorption alveolar bone. The use of some antidepressants has been associated with improvements in periodontal clinical parameters in humans, although the relationship between clinical findings and inflammatory markers has not yet been investigated. Thus, the objective of this thesis was to evaluate the association between the use of antidepressants, periodontal condition and local inflammatory markers. In Chapter 1, a systematic review was developed evaluating the impact of the use of antidepressants on inflammatory/clinical parameters related to periodontal conditions in animals and humans. After a systematic search in selected bibliographic databases, twelve studies were selected. In vivo studies observed that fluoxetine (SSRI), tianeptine, desipramine and imipramine reduced alveolar bone loss in models of periodontitis induced in rats. Fluoxetine, desipramine and imipramine also reduced the expression/activity of inflammatory markers in the animals' gingival tissue. In humans, observational studies have found an association between the use of fluoxetine and lower probing depths or loss of clinical attachment. The use of desvenlafaxine was associated with shallower probing depth and less bleeding on probing, while the use of venlafaxine did not influence periodontal clinical parameters in humans. Furthermore, the SSRI class or the concomitant use of multiple classes of antidepressants have been associated with improvements in clinical parameters in humans. In Chapter 2, a cross-sectional clinical study was carried out investigating the association between the use of SSRIs and changes in the levels of inflammatory markers and oxidative stress related to periodontitis in drug users, correlating the findings with periodontal clinical parameters. Forty-two patients were divided into three groups: 1) short-term (N=12) – patients treated with SSRI for up to six months; 2) long term (N=20) – patients treated with SSRIs for more than six months; 3) non-user (N=10) – patients with indication for use who had not started treatment. Unstimulated saliva was collected to determine salivary flow and concentrations of IL-1β, IL-6, IL-10, IL-17, NO and H2O2. Clinical periodontal parameters evaluated included visible plaque index, bleeding index on probing, probing depth and clinical attachment level. Data obtained were evaluated using univariate and multivariate analyses, of correlation between clinical/laboratory

parameters and principal components (PCA) (significance level: 5%). There was no difference between the groups regarding the severity of the periodontal condition. There was no difference between the groups regarding the severity of the periodontal condition, nor regarding salivary flow. The long-term group had lower levels of IL-10 compared to the other groups and a higher IL-1β/IL-10 ratio compared to the short-term group ($P<0.05$). IL-1β showed a greater number of correlations with clinical parameters. The duration of SSRI use was associated with a reduction in IL-17 and IL-10 levels and an increase in the IL-1β/IL-10 ratio ($P<0.05$). The PCA showed differences between user and non-user groups. Considering both chapters of this thesis, it was concluded that the use of antidepressants may be associated with the inflammatory response and clinical parameters in the periodontium and that the use of SSRIs may influence salivary inflammatory markers that correlate with periodontal parameters in humans.

Keywords: Antidepressive Agents. Periodontium. Periodontal Diseases. Alveolar Bone Loss. Inflammation.

SUMÁRIO

RESUMO. ..... *viii*
ABSTRACT ..... *ix*

1 INTRODUÇÃO..... 14
2 CAPÍTULO I..... 18
2 CAPÍTULO II 48
3 CONSIDERAÇÕES FINAIS..... 77
REFERÊNCIAS 78
ANEXO A 81
ANEXO B 83
ANEXO C 86