

INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA DENTÁRIA

ESTUDO DA PERDA DE OSTEOINTEGRAÇÃO DE IMPLANTES DENTÁRIOS EM PACIENTES MEDICADOS COM SSRI.

Trabalho submetido por
Leonardo Marchezim da Cruz
para a obtenção do grau de Mestre em Medicina Dentária

outubro de 2023

INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA DENTÁRIA

ESTUDO DA PERDA DE OSTEOINTEGRAÇÃO DE IMPLANTES DENTÁRIOS EM PACIENTES MEDICADOS COM SSRI.

Trabalho submetido por
Leonardo Marchezim da Cruz
para a obtenção do grau de Mestre em Medicina Dentária

Trabalho orientado por
Prof. Doutor Pedro Abecasis

outubro de 2023

DEDICATÓRIA

Ao meu avô, Ricardo Cruz

*“The creation of a single world comes
from a huge number of fragments and chaos”
Hayao Miyazaki*

AGRADECIMENTOS

Finalmente chegou o fim de mais uma etapa, é impossível não começar por agradecer aos meus pais, Daisy e Joaquim que sempre me deram todo o apoio do mundo e que fizeram de tudo para que este momento chegasse.

Não posso deixar de agradecer a minha família toda, que estão sempre cá para mim.

Agradecer à minha querida Lô, que aturou de perto todos os momentos para que esta tese fosse escrita e teve uma paciência de santa.

A todos os meus amigos que conheci neste percurso académico e principalmente, aqueles que se tornaram amigos para a vida. Que sempre me deram os melhores conselhos, que sempre estiveram presentes em momentos que ficarão gravados na memória.

Um especial agradecimento ao Sandro, que foi o meu companheiro desde o primeiro dia de aulas, até ao último.

Agradecer ao meu orientador, Prof. Doutor Pedro Abecasis, que sempre apoiou e ajudou quando foi necessário. Um sincero obrigado pela atenção e disponibilidade.

Por último e não menos importante, agradecer ao Instituto Egas Moniz, que me acolheu e proporcionou vivências incríveis. Um muito obrigado.

RESUMO

A depressão, uma condição de saúde mental que tem despertado uma crescente preocupação global devido ao seu impacto significativo na qualidade de vida, saúde física e bem-estar emocional das pessoas. Paralelamente, observa-se cada vez mais um aumento de perda de dentes, devido à negligência dos cuidados de saúde oral associada à apatia decorrente da depressão. O aumento do número de casos de depressão acarreta um aumento na prescrição de medicação antidepressiva, sendo os Selective Serotonin Reuptake Inhibitors (SSRIs) mais prescritos a nível mundial.

A perda dentária pode agravar ainda mais os sintomas depressivos levando a uma diminuição da autoestima e isolamento social. No entanto, a reabilitação oral com implantes dentários é a solução mais atual e eficaz para restaurar a função mastigatória, a estética e a qualidade de vida dos pacientes. Para que haja um bom prognóstico do implante dentário, é necessário que ocorra o processo de osteointegração entre a superfície do implante e o osso hospedeiro.

Porém, com o avançar dos anos e havendo cada vez mais estudos, foram detetadas evidências entre o uso de SSRIs e a perda de osteointegração de implantes. No qual foi destacado um aumento na taxa de falha de implantes dentários em pacientes medicados com SSRIs.

Esta monografia tem como objetivo estudar a osteointegração dos implantes dentários em pacientes medicados com SSRIs.

Para tal, foi realizada uma pesquisa na base de dados PUBMED de publicações científicas, incluindo artigos e livros com texto disponível em português, espanhol e inglês, com datas de publicação entre 2005 e 2022, considerando as referências dos mesmos.

Palavras-chave: Osseointegration ou Osteointegration; Dental Implant; Risk Factors; Epidemiology; SSRI ou Selective Serotonin Reuptake Inhibitor

ABSTRACT

Depression, a mental health condition, is a growing global concern due to its significant impact on people's quality of life, physical health, and emotional well-being. At the same time, there is an increasing rate of tooth loss due to neglect of oral health care combined with apathy resulting from depression. The rise in depression is leading to an increase in the prescription of antidepressants, with Selective Serotonin Reuptake Inhibitors (SSRIs) being the most prescribed worldwide.

Tooth loss can exacerbate depressive symptoms, leading to low self-esteem and social isolation. However, oral rehabilitation with dental implants is the most modern and effective solution for restoring chewing function, aesthetics, and quality of life for patients. For dental implants to have a good prognosis, the process of osseointegration between the implant surface and the host bone must take place.

However, over the years and with an increasing number of studies, a link has been found between the use of SSRIs and the loss of implant osseointegration. An increase in the failure rate of dental implants in patients taking SSRIs has been highlighted.

The aim of this monograph is to investigate the osseointegration of dental implants in patients taking SSRIs.

For this purpose, a search was carried out in the PUBMED database of scientific publications, including articles and books with text available in Portuguese, Spanish and English, with publication dates between 2005 and 2022, considering their references.

Keywords: Osseointegration or Osteointegration; Dental Implant; Risk Factors; Epidemiology; SSRI or Selective Serotonin Reuptake Inhibitor

ÍNDICE GERAL

I	INTRODUÇÃO	13
II	DESENVOLVIMENTO.....	15
1	DEPRESSÃO E SAÚDE ORAL	15
1.1	Contextualização do problema: prevalência da depressão na população ...	15
1.2	Relação entre a perda dentária e a depressão	17
2	ANTIDEPRESSIVOS	20
2.1	Prevalência do consumo de antidepressivos no mundo.....	20
2.2	Prevalência do consumo de antidepressivos em Portugal	21
3	SELECTIVE SEROTONIN REUPTAKE INHIBITORS	23
3.1	O que são SSRIs?	23
3.2	Indicações clínicas para o uso de SSRIs.....	24
3.3	Mecanismo de ação SSRIs	25
3.4	Efeitos adversos dos SSRIs	27
4	IMPLANTES DENTÁRIOS	35
4.1	História dos Implantes Dentários	35
4.2	Estrutura do Implante Dentário	37
4.3	Importância da osteointegração para o sucesso dos implantes dentários ...	41
4.4	Estrutura óssea dos maxilares.....	45
4.5	Complicações que levam à falha do Implante Dentário	49
4.6	Fatores de risco.....	62
5	RELAÇÃO ENTRE A OSTEointegração E OS SSRIS.....	66
5.1	Potencial interferência entre SSRIs e Osteointegração	66
5.2	Estudos sobre a associação de SSRIs e perda de osteointegração de implantes dentários.....	67
5.3	Considerações clínicas e recomendações	69
5.4	Discussão das Implicações	70
5.5	Perspetivas futuras.....	70
III	CONCLUSÃO.....	73
IV	BIBLIOGRAFIA	75

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Número mundial de casos de depressão (em milhões), segmentado por regiões, segundo a OMS em 2017. Adaptação a partir de (World Health Organization, 2017)..	16
Figura 2. Prevalência da depressão global (% da população), segmentada por regiões e gênero, segundo a OMS (2017). Adaptação a partir de (World Health Organization, 2017).....	16
Figura 3. Tabela da prevalência e carga dos transtornos depressivos e de ansiedade de cada país, da Região Europeia (Cont.), segundo a OMS de 2017. Adaptação a partir de (World Health Organization, 2017).....	17
Figura 4. Consumo diário de antidepressivos por cada 1000 habitantes no mundo, no ano de 2021. Adaptação a partir de (OECD Statistics, 2022).	22
Figura 5: Comparação entre a recaptação normal de 5-HT e o mecanismo de ação dos SSRIs. Fonte, desenho elaborado pelo autor.	26
Figura 6: O corpo do implante possui um módulo cervical, um corpo e um ápice. O pilar serve para conectar com a prótese. Fonte, desenho elaborado pelo autor.	38
Figura 7: Dois passos, cicatrização submersa, seguida de cirurgia de exposição (A). Um passo, implante com cicatrização per-mucosa, sem cirurgia de exposição (B). Carga imediata, reabilitação colocada no momento da colocação cirúrgica (C). Adaptação a partir de (Misch, 2015).	41
Figura 8: Evolução da osteointegração de implantes dentários ao longo do tempo, com base em modificações ao longo das diferentes fases. Adaptação a partir de (Y. Wang et al., 2015).....	44
Figura 9: Classificação de Lekholm e Zarb. A Qualidade 1 é composta por osso compacto homogêneo (A). A Qualidade 2 possui uma espessa camada de osso cortical que rodeia um núcleo de osso trabecular denso (B). A Qualidade 3 tem uma fina camada de osso cortical circundada por osso trabecular denso de força favorável (C). A Qualidade 4 tem uma fina camada de osso cortical envolvendo um núcleo de osso trabecular de baixa densidade (D). Adaptação a partir de (Misch, 2015).....	47

Figura 10: Classificação de Misch. O osso D1 é principalmente composto por osso cortical denso (A). O osso D2 possui osso cortical denso a poroso na crista óssea, com osso trabecular grosso no interior (B). O osso D3 tem uma crista cortical porosa mais fina e osso trabecular fino no interior (C). O osso D4 quase não tem osso cortical na crista, sendo praticamente osso trabecular fino (D). Adaptação a partir de (Misch, 2015). 49

Figura 11: Fotografia de um paciente com cimento subgengival com inflamação (setas) na área de um implante reabilitado (I) (A). Radiografia que revela cimento radiopaco na zona distal do implante (seta) (B). Fotografia que demonstra a remoção do cimento subgengival (setas) (C). Adaptação a partir de (Liaw et al., 2015). 52

Figura 12: Representação de afrouxamento e fratura em implantes dentários. (A) Afrouxamento do implante, com perda de suporte ósseo e inflamação circundante. (B) Fratura do implante. Fonte, desenho elaborado pelo autor..... 58

Figura 13: Imagens radiográficas em corte transversal sagital de TC, que demonstram um canal mandibular (setas e círculos), que se representa como uma radiotransparência circular com uma margem cortical periférica mais densa (A). Uma imagem radiográfica sagital de TC que demonstra o canal mandibular foi pressionado (seta e círculo) devido a um implante mal colocado (I) (B). Adaptação a partir de (Liaw et al., 2015). 60

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1: Indicações e idade mínima para o uso de cada SSRIs em Distúrbios de Ansiedade e Depressão. Adaptação a partir de (Lochmann & Richardson, 2019). 25

Tabela 2: Intervalos de doses aprovados pela Food and Drug Administration (FDA) para o tratamento de TDM. Adaptação a partir de (Lochmann & Richardson, 2019). 27

Tabela 3: Esquema da classificação óssea de Misch. Adaptação a partir de (Misch, 2015). 48

Tabela 4: Fatores de risco associados a fraturas de implantes dentários. Adaptação a partir de (Hanif et al., 2017). 56

LISTA DE SIGLAS

AINE - Anti-Inflamatório Não Esteroide

ATC – Antidepressivo Tricíclico

CBCT – Tomografia Computorizada de Feixe Cônico

DMO – Densidade Mineral Óssea

EPS – Extrapiramidais

FDA – Food and Drug Administration

GI – Gastrointestinal

HIV – Vírus da Imunodeficiência Humana

IMAO – Inibidor da Monoamina Oxidase

IRSN – Inibidor da Recaptação de Serotonina e Norepinefrina

MAO – Monoamina Oxidase

ONJ – Osteonecrose da Mandíbula

REM – Movimento Rápido dos Olhos

SIDA – Síndrome da Imunodeficiência Adquirida

SNC – Sistema Nervoso Central

SSRI – Selective Serotonin Reuptake Inhibitor

TAG – Transtorno de Ansiedade Generalizada

TC – Tomografia Computorizada

TCC – Terapia Cognitiva-Comportamental

TDM – Transtorno Depressivo Major

TDPM – Transtorno Disfórico Pré-menstrual

TEPT – Transtorno de Estresse Pós-traumático

TOC – Transtorno Obsessivo-compulsivo

TP – Transtorno do Pânico

I INTRODUÇÃO

Nos últimos anos, é notável um aumento na prevalência de doenças mentais, particularmente, a depressão, em todo o mundo (World Health Organization, 2017). Como uma resposta a esse aumento, o consumo de antidepressivos como tratamento a transtornos depressivos, em especial os SSRIs, tem também aumentado significativamente. Este cenário levanta questões sobre os efeitos colaterais desses medicamentos em diversas áreas da saúde, inclusive a saúde oral (Soleymani et al., 2018).

A conexão entre a depressão e a saúde oral é complexa, uma vez que a depressão pode influenciar diretamente o comportamento e as escolhas de estilo de vida de uma pessoa. Indivíduos deprimidos podem enfrentar dificuldades em manter hábitos de higiene oral, o que leva a problemas dentários, como cáries e doenças gengivais, e consequentemente perda de peças dentárias (Cademartori et al., 2018). Surpreendentemente, o impacto da saúde oral na depressão também é notável. Os problemas de saúde oral visíveis, podem afetar a autoestima e a confiança de uma pessoa, exacerbando os sintomas depressivos. Uma vez que a vergonha em relação à aparência dos dentes pode limitar a participação social e profissional, isolando ainda mais o indivíduo e agravando a sua condição mental (Shah et al., 2015).

Com a deterioração da saúde oral e a consequente perda de peças dentárias, resulta na necessidade de reabilitação oral. Entre as opções atuais, os implantes dentários destacam-se como um método eficaz e de grande sucesso (Nimbalkar et al., 2021). Uma vez que oferecem uma alternativa permanente às próteses convencionais, com grande capacidade de mimetização da estrutura e função (Smeets et al., 2016).

Contudo, é fundamental compreender que a eficácia dos implantes dentários não se limita apenas à sua aplicação, mas, em grande medida, repousa na realização bem-sucedida do processo de osteointegração. Este processo envolve a integração completa e harmoniosa do implante e do osso hospedeiro, desempenhado um papel central na garantia da estabilidade e na prolongação da durabilidade dos implantes (Nimbalkar et al., 2021). A osteointegração serve como o alicerce fundamental que sustenta toda a estrutura do implante (Zohrabian et al., 2015).

Mesmo com os diferentes tipos de osso existentes nas maxilas, as complicações dos implantes dentários e fatores de risco, é importante destacar que os SSRIs como um elemento de risco adicional. Estudos recentes têm documentado a sua influência abrangente, atribuindo aos SSRIs uma relevância substancial em várias vias bioquímicas, notadamente aquelas concernentes ao metabolismo ósseo. Isso deve-se à participação ativa da serotonina nas vias bioquímicas (Tsapakis et al., 2012).

II DESENVOLVIMENTO

1 DEPRESSÃO E SAÚDE ORAL

1.1 Contextualização do problema: prevalência da depressão na população

A tristeza, a falta de interesse, sentimentos de culpa ou falta de autoestima, insónias constantes, o jejum, o cansaço ou falta de concentração estão frequentemente associados como sintomas de perturbações depressivas. (World Health Organization, 2017). A depressão pode apresentar-se de forma crónica ou recorrente, limitando significativamente a capacidade do indivíduo para trabalhar, estudar ou a levar a sua vida quotidiana. A um nível mais extremo, a depressão pode levar ao suicídio. (World Health Organization, 2017).

As doenças depressivas podem ser classificadas em duas categorias (World Health Organization, 2017):

- Transtorno Depressivo Major (TDM) ou Episódio Depressivo; envolve sintomas como humor depressivo, perda de interesse e diminuição de energia. Um episódio depressivo pode ser classificado como ligeiro, moderado ou grave, dependendo do número de episódios e da gravidade dos sintomas.
- Distímia, uma forma persistente ou crónica de depressão ligeira; os sintomas são semelhantes aos do TDM, mas tendem a ser menos intensos e durar mais tempo

Segundo a Organização Mundial de Saúde (2017), 322 milhões de pessoas em todo o mundo sofrem de depressão, aproximadamente metade destes indivíduos vivem na região do Sudeste Asiático e do Pacífico Ocidental, refletindo as suas maiores populações (a Índia e a China, respetivamente) (Figura 1). Entre 2005 e 2015, o número total estimado de pessoas que vivem com depressão aumentou em 18,4%, refletindo tanto um crescimento da população mundial como o correspondente aumento das categorias etárias em que a depressão é mais frequente (World Health Organization, 2017).

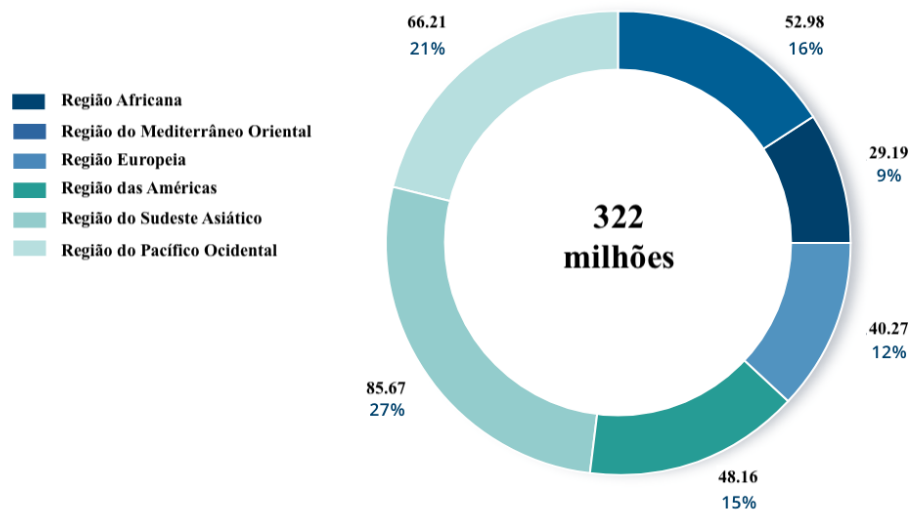


Figura 1. Número mundial de casos de depressão (em milhões), segmentado por regiões, segundo a OMS em 2017. Adaptação a partir de (World Health Organization, 2017).

Foi comprovado que as mulheres têm maior probabilidade de sofrer de depressão em comparação aos homens, com uma prevalência de 5,1% (Figura 2). Neste sentido, pode ser necessário considerar a disparidade de prevalência de depressão ao desenvolver estratégias de saúde mental adequadas (World Health Organization, 2017).

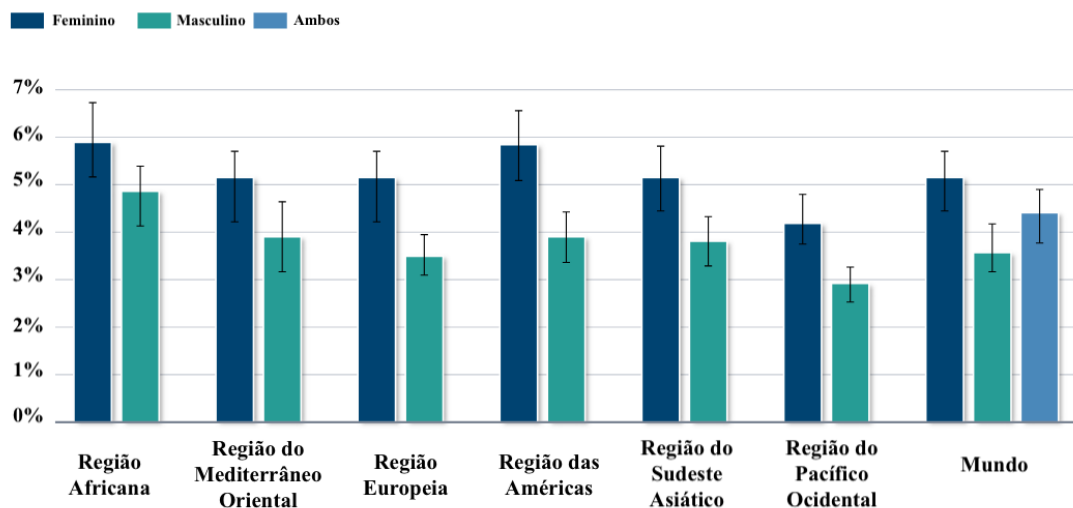


Figura 2. Prevalência da depressão global (% da população), segmentada por regiões e gênero, segundo a OMS (2017). Adaptação a partir de (World Health Organization, 2017).

Na região europeia, o total de casos de depressão chega na marca dos 44 milhões de habitantes, dos quais Portugal contribui com 578 234 casos. Embora não ocupe o primeiro lugar em número de casos absolutos, Portugal posiciona-se como o quarto país com maior

taxa de prevalência de depressão em relação à sua população, com uma taxa de 5,7%, empatando com a Grécia. À frente estão a Estónia, com 5,9%, e a Ucrânia, com a maior taxa de 6,3% (Figura 3) (World Health Organization, 2017).

Região Europeia (Cont.)								
Países	Prevalência				Perda de Saúde / Carga da Doença			
	Transtornos depressivos		Transtornos de ansiedade		Transtornos depressivos		Transtornos de ansiedade	
	Casos totais	% da População	Casos totais	% da População	Total de Anos Vividos com Incapacidade (AVI)	% Total de AVI	Total de Anos Vividos com Incapacidade (AVI)	% Total de AVI
Países Baixos	752 777	4,7%	1 024 103	6,4%	126 075	7,1%	93 907	5,3%
Noruega	227 446	4,7%	352 815	7,4%	38 271	7,2%	32 434	6,1%
Polónia	1 878 988	5,1%	1 439 553	3,9%	330 423	8,2%	132 083	3,3%
Portugal	578 234	5,7%	502 452	4,9%	99 553	8,5%	45 962	3,9%
Montenegro	207 247	5,4%	122 481	3,2%	36 037	9,0%	11 272	2,8%
Roménia	931 842	5,0%	688 815	3,7%	163 836	7,9%	63 079	3,0%
Rússia	7 815 714	5,5%	4 428 232	3,1%	1 338 953	7,8%	401 799	2,3%
Sérvia	419 302	5,0%	323 690	3,8%	73 404	7,8%	29 632	3,2%
Eslováquia	268 516	5,1%	205 731	3,9%	47 451	8,4%	18 904	3,3%
Eslovénia	99 864	5,1%	74 661	3,8%	17 461	7,8%	6 833	3,0%
Espanha	2 408 700	5,2%	1 911 186	4,1%	424 436	8,7%	176 159	3,6%
Suécia	446 734	4,9%	441 926	4,1%	76 431	7,4%	40 596	3,9%
Suíça	388 870	5,0%	383 015	4,9%	66 584	7,9%	35 153	4,2%
Tajiquistão	304 018	3,8%	250 738	3,1%	54 561	8,5%	23 435	3,7%
República da Macedónia do Norte	97 232	5,0%	75 708	3,9%	17 207	8,7%	6 979	3,5%
Turquia	3 260 677	4,4%	2 998 925	4,0%	574 459	7,5%	277 019	3,6%
Turquemenistão	214 010	4,2%	169 788	3,4%	38 201	8,9%	15 830	3,7%
Ucrânia	2 800 587	6,3%	1 410 593	3,2%	494 383	9,6%	128 834	2,5%
Reino Unido	2 692 081	4,5%	2 557 430	4,2%	454 789	6,8%	235 230	3,5%
Uzbequistão	1 186 450	4,2%	933 129	3,3%	211 394	8,7%	86 883	3,6%

Figura 3. Tabela da prevalência e carga dos transtornos depressivos e de ansiedade de cada país, da Região Europeia (Cont.), segundo a OMS de 2017. Adaptação a partir de (World Health Organization, 2017).

1.2 Relação entre a perda dentária e a depressão

A perda dentária é um problema de saúde que afeta não apenas a funcionalidade oral, mas também o estado emocional e mental de uma pessoa. Diversos estudos procuram a compreensão entre a relação da perda dentária e a saúde mental, ressaltando a importância de abordar ambas as questões de forma abrangente.

Segundo um estudo de 2015, foi constatado que aproximadamente 58% das pessoas com perda dentária enfrentam dificuldades em aceitar a falta de dentes. Surpreendentemente, essa dificuldade não está relacionada à satisfação com próteses dentárias, o que demonstra que tanto os estados emocionais e psicológicos têm um papel significativo na experiência da perda dentária, para além do aspeto prático da prótese. Os resultados deste estudo demonstraram que a perda dentária tem um maior impacto nas atividades sociais, devido as limitações funcionais, ao invés de preocupações estéticas. Isso realça a relevância da

reabilitação oral em pessoas edêntulas para promover o seu bem-estar geral (Shah et al., 2015).

Para além disso, o mesmo estudo revelou uma significativa associação entre a dificuldade em aceitar a perda dentária e a presença de sintomas depressivos. Isso leva a crer que problemas de saúde emocional e mental podem surgir ao tentar aceitar a perda dentária, enaltecendo a importância de cuidados e intervenções psicológicas para estes pacientes (Shah et al., 2015).

Similarmente, um estudo de 2021, enfatizou a influência significativa da perda dentária no bem-estar psicológico. Cada dente perdido aumenta os sintomas de depressão, e a perda de 10 ou mais dentes têm um efeito equivalente ao de pessoas com depressão grave não tratada. A projeção do estudo indicou que prevenir a perda de um dente, resultaria em uma redução de 0,81 ponto percentual na depressão, beneficiando aproximadamente 60 milhões de pessoas no mundo. Isso aumenta a importância de abordar a perda dentária como um possível fator no desenvolvimento e tratamento da depressão (Matsuyama et al., 2021).

Um estudo realizado em 2021, abordou a relação entre a educação e a depressão, destacando a associação entre baixos níveis de educação e maior frequência de sintomas depressivos, além de apontar a ligação entre a educação, comportamentos de saúde oral e sintomas depressivos. Estes achados ressaltam a importância da educação e literacia na promoção de comportamentos de saúde oral adequados, especialmente em grupos de alto risco (Fukuhara et al., 2021).

Cerca de 2,3% da população mundial, equivalente a aproximadamente 158 milhões de pessoas, eram edêntulas em 2010, o que demonstra a extensão do problema. A prevalência de perda dentária severa cresceu de forma constante com a idade em ambos os sexos, com um aumento acentuado na sétima década de vida. Este aumento da prevalência foi associado a um pico de incidência aos 65 anos de idade (Kassebaum et al., 2014).

Foi demonstrado haver uma relação bidirecional entre depressão e problemas de saúde oral. Um estudo constatou que indivíduos com depressão têm maior probabilidade de perda dentária do que aqueles que não têm sintomas depressivos, e questões relacionadas

ao sorriso e à exposição dos dentes têm relação com o aumento dos sintomas de depressão (Cademartori et al., 2018).

No tratamento farmacológico da depressão, o uso de antidepressivos é uma prática comum. No entanto, é importante salientar que o uso destes medicamentos também pode contribuir para problemas de saúde oral, como xerostomia ou até mesmo bruxismo (Okoro et al., 2012).

É deveras importante reconhecer a saúde oral como um componente fundamental da saúde mental e física. A saúde oral inadequada pode afetar negativamente a autoestima, a qualidade de vida e a interação social, aumentando assim, o risco de desenvolvimento ou agravamento de condições psicológicas, como a depressão (Cademartori et al., 2018; Fukuhara et al., 2021; Okoro et al., 2012; Shah et al., 2015).

2 ANTIDEPRESSIVOS

2.1 Prevalência do consumo de antidepressivos no mundo

Nos últimos anos, tem-se assistido a um aumento significativo na prevalência de doenças mentais, nomeadamente transtornos depressivos, o que se traduz num aumento no consumo de antidepressivos ao longo da última década. Esta tendência é visível em todo o mundo, abrangendo regiões da Ásia, Europa, Américas e Austrália (Soleymani et al., 2018).

Estudos epidemiológicos realizados nas últimas duas décadas têm demonstrado um aumento significativo na prescrição de antidepressivos em nações desenvolvidas. Este fenómeno pode ser atribuído as variáveis que contribuíram para o aumento do consumo de antidepressivos (Lunghi et al., 2022).

Uma peça importante neste contexto é a disponibilidade de novos fármacos, como os SSRIs que apresentam uma melhor relação risco-benefício em comparação com as opções anteriores. Com o desenvolvimento dos SSRIs, os profissionais de saúde dispõem de opções mais eficazes e seguras, o que pode levar ao incentivo de uma maior incidência de prescrições. Além disso, a introdução de versões genéricas no mercado, pode levar a contribuição para o aumento das taxas de prescrição (Lunghi et al., 2022).

Os sintomas de abstinência após a interrupção do medicamento, bem como outras variáveis socioeconómicas e culturais, como o estigma da saúde mental e programas de bem-estar, podem estar a impulsionar o aumento do consumo de antidepressivos. Para além disso, a terapia prolongada pode estar relacionada com o aumento geral das prescrições (Lunghi et al., 2022).

Em 2011, um estudo investigou o panorama das prescrições de antidepressivos. No total, foram emitidas 1.398.359 prescrições de antidepressivos, sendo que 54,7% (764.659) correspondiam a SSRIs, 31,6% (442.192) a Antidepressivos Tricíclicos (ATCs), 0,2% (2.203) a Inibidores da Monoamina Oxidase (IMAOs) e 13,5% (189.305) ao grupo de outros antidepressivos. Destacando assim a utilização considerável dos SSRIs e ATCs no tratamentos de transtornos depressivos (Coupland et al., 2011).

Desse mesmo estudo, os 10 medicamentos antidepressivos mais frequentemente prescritos, representando 93,6%, são (Coupland et al., 2011):

- Citalopram (SSRI);
- Fluoxetina (SSRI);
- Amitriptilina (ATC);
- Dosulepina (ATC);
- Paroxetina (SSRI);
- Venlafaxina (SNRI);
- Sertralina (SSRI);
- Mirtazapina (Outro);
- Lofepamina (ATC);
- Escitalopram (SSRI).

É de destacar o papel dos SSRIs, que emergiram como a principal opção nas prescrições de antidepressivos, representando uma maioria considerável (63,3%) das prescrições totais, o que demonstra uma ampla aceitação (Soleymani et al., 2018).

2.2 Prevalência do consumo de antidepressivos em Portugal

Portugal destaca-se na Europa devido à elevada prevalência de doenças psiquiátricas. No início de 2022, foi adquirido pelos portugueses cerca de 11 milhões de embalagens de ansiolíticos, sedativos e antidepressivos. Em média foram vendidas mais de 59 mil embalagens deste medicamentos por dia, o que representa um aumento de 4,1% em comparação ao ano de 2021 (*Consumo de antidepressivos em Portugal continua a aumentar – Ordem dos Médicos*, 2022).

Em relação ao resto do mundo, Portugal destaca-se no consumo diária de antidepressivos por cada 1000 habitantes, estando posicionado em segundo lugar, com uma taxa de 139,6 por 1000 habitantes. À frente está a Islândia com a maior taxa de 161,1 por 1000 habitantes (Figura 4) (*OECD Statistics*, 2022) .

Consumo de antidepressivos por 1000 habitantes, 2021

Consumo diária de antidepressivos por 1000 habitantes, calculado como 'Dose Diária Definida'

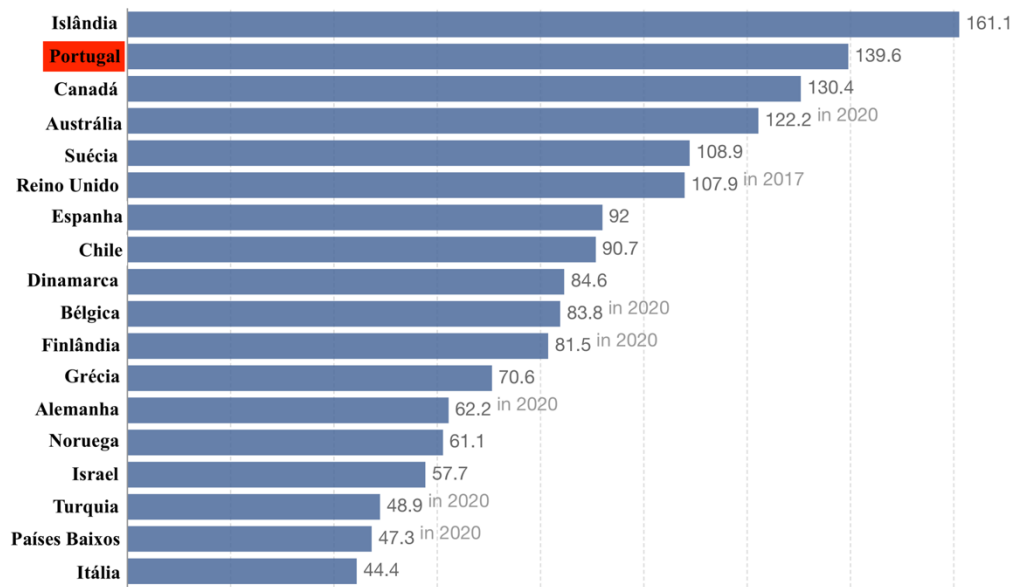


Figura 4. Consumo diária de antidepressivos por cada 1000 habitantes no mundo, no ano de 2021.

Adaptação a partir de (OECD Statistics, 2022).

3 SELECTIVE SEROTONIN REUPTAKE INHIBITOR

3.1 O que são SSRIs?

A descoberta dos SSRIs apresentou um grande avanço no tratamento da depressão. Os antidepressivos da primeira geração, como os IMAOs, surgiram na década de 1950, seguidos pelos antidepressivos atípicos ou de segunda geração na década de 1970 (Diaz-Camal et al., 2022; Germán Maldonado & Galán Ramos, 2015). No entanto, a partir de meados da década de 1980, foi criada uma nova classe de medicamentos, conhecidos como SSRIs, oferecendo uma alternativa mais segura e agradável em relação aos antidepressivos das décadas anteriores, uma vez que possuem um mecanismo de ação específico, minimizando os efeitos secundários indesejados (Diaz-Camal et al., 2022; Lochmann & Richardson, 2019).

A fluoxetina foi o primeiro SSRI a ser comercializado. Atualmente, os SSRIs tornaram-se os medicamentos psicoativos mais prescritos em diversos países (Lochmann & Richardson, 2019). São preferidos como tratamento de primeira linha para a depressão moderada a grave, devido à sua alta eficácia terapêutica, perfil de segurança elevado e tolerabilidade em comparação a outros antidepressivos, como os Inibidores da Recaptação de Serotonina e Norepinefrina (IRSNs) e ATCs (Diaz-Camal et al., 2022; Gołyszny & Obuchowicz, 2019).

Neste caso, a fluoxetina, vai farmacologicamente inibir seletivamente as bombas de recaptação de serotonina, levando a um aumento da serotonina disponível no sistema nervoso central, restaurando a função normal das sinapses (Dionisie et al., 2021). O tempo de semivida é entre 24 a 48 horas num paciente adulto comum e até 3 semanas um paciente saudável com idade superior a 65 anos inclusive (Lochmann & Richardson, 2019).

Atualmente, existem diversos nomes comerciais como por exemplo o Celexa®, Seroxat®, Ciprallex®, Prozac® e Zoloft®, sendo todos SSRIs (X. Wu et al., 2014). Devido a sua eficácia única no tratamento da depressão, os SSRIs tornaram-se os antidepressivos mais utilizados em todo o mundo (Gałęcki et al., 2018; Tsapakis et al., 2012).

Uma das razões pelas quais os SSRIs são considerados mais seguros é porque eles são seletivos em sua ação, em comparação aos ATCs, que têm sido associados a efeitos prejudiciais mais graves (Diaz-Camal et al., 2022). No entanto, é importante observar que os efeitos colaterais dos SSRIs são dependentes da dose e estão associados ao excesso de serotonina (Diaz-Camal et al., 2022).

Os SSRIs apresentem uma boa segurança em casos de sobredosagem (Moret et al., 2009). Uma vez que pacientes com TDM, apresentam um risco acrescido de suicídio, e a sobredosagem de medicamentos prescritos é um método comum utilizado para as tentativas de suicídio. Portanto, a segurança de diferentes antidepressivos em casos de sobredosagem é uma questão de preocupação (Carvalho et al., 2016). Uma investigação no Reino Unido, analisou registros e verificou que, entre os antidepressivos, a taxa de letalidade (proporção de óbitos em relação a casos de sobredosagem não fatal), os SSRIs apresentaram a taxa mais baixa, com 6% (Hawton et al., 2010). Dentro dos SSRIs, observou-se que o citalopram e a fluvoxamina aparentaram estar associados a maiores taxas de mortalidade por sobredosagem, por outro lado a fluoxetina e a sertralina foram considerados os mais seguros (Carvalho et al., 2016).

3.2 Indicações clínicas para o uso de SSRIs

Os SSRIs ao apresentarem efeitos preponderantemente benignos, têm demonstrado eficácia em diversas patologias pertencentes ao espectro dos distúrbios de ansiedade e depressivo, englobando condições como o Transtorno do Pânico (TP), fobia social, fobias específicas, Transtorno Obsessivo-compulsivo (TOC), Transtorno de Estresse Pós-traumático (TEPT), distúrbios alimentares, TDM, bulimia nervosa, Transtorno de Ansiedade Generalizada (TAG) e Transtorno Disfórico Pré-menstrual (TDPM). Estes medicamentos possuem uma utilidade terapêutica em cenários nos quais outras categorias farmacêuticas não possuem recomendações terapêuticas estabelecidas (Lorman, 2018).

Porém os SSRIs não abarcam universalmente todas as patologias associadas aos distúrbios de ansiedade e depressão. A heterogeneidade de sintomas e necessidades exige uma abordagem precisa, uma vez que alguns SSRIs destacam-se por indicarem idades mínimas, como exemplo a Fluoxetina (Prozac®) que apresentam uma ampla gama de

usos, na depressão é aconselhado a partir dos 8 anos, mas em contrapartida, quando indicada para TOC já é indicada a partir dos 7 anos de idade (Tabela 1) (Lochmann & Richardson, 2019).

Tabela 1: Indicações e idade mínima para o uso de cada SSRIs em Distúrbios de Ansiedade e Depressão. Adaptação a partir de (Lochmann & Richardson, 2019).

SSRIS	Depressão	Transtorno do Pânico	TOC	Fobia Social	TAG	TEPT	Bulimia nervosa	TDPM
Citalopram	X							
Escitalopram	X (12+)				X			
Fluoxetina	X (8+)	X	X (7+)				X	X
Fluvoxamina			X (8+)					
Paroxetina	X	X	X	X	X	X		X
Sertralina	X	X	X (6+)	X		X		X

Um estudo demonstrou que os efeitos da Terapia Cognitiva-Comportamental (TCC) e dos SSRIs na qualidade de vida das pessoas com depressão. Foi então observado que tanto a TCC e os SSRIs aumentam a qualidade de vida de pessoas que sofrem depressão. Os resultados realçam que existem potenciais vantagens tanto da TCC quanto do uso de SSRIs na melhoria do bem-estar geral e da qualidade de vida de pessoas que vivem com depressão (Hofmann et al., 2017).

3.3 Mecanismo de ação SSRIs

Os SSRIs, como o nome sugere, atuam na via de recaptura da serotonina no cérebro. A serotonina, também conhecida como 5-hidroxitriptamina ou 5-HT, é um neurotransmissor cerebral que desempenha um papel importante na regulação do humor. Embora este neurotransmissor esteja presente em outras áreas do corpo (Stone, 2010).

A serotonina é sintetizada pelos neurônios serotoninérgicos do Sistema Nervoso Central (SNC) e pelas células enterocromafins do sistema digestivo. É produzida a partir da descarboxilação e hidroxilação do L-Triptofano. No SNC, existem sete famílias de receptores serotoninérgicos (5-HT1 a 5-HT7), com vários subtipos (5-HT1A e 5-HT1F).

Os principais neurónios serotoninérgicos estão localizados nos núcleos do rafe médios, desde o bulbo até ao mesencéfalo, e desempenham funções na regulação da vigília, comportamento emocional e sexual, ingestão alimentar, vômitos, percepção da dor e tónus muscular (León et al., 2008).

A serotonina é liberada na sinapse, que é o espaço entre as células nervosas, e viaja até a célula nervosa recetora seguinte através dessa sinapse. Existem recetores serotoninérgicos na célula nervosa que liberam a serotonina e que a transportam de volta para essa mesma célula, para ser reutilizada ou metabolizada, semelhante ao processo de reciclagem (Stone, 2010). Após a recaptura, a enzima monoamina oxidase (MAO) tipo A, é encarregue da degradação da serotonina (León et al., 2008). Os SSRIs vão bloquear esses recetores, impedindo a recaptção da serotonina e aumentando a concentração de serotonina da sinapse (Figura 5) (Stone, 2010).

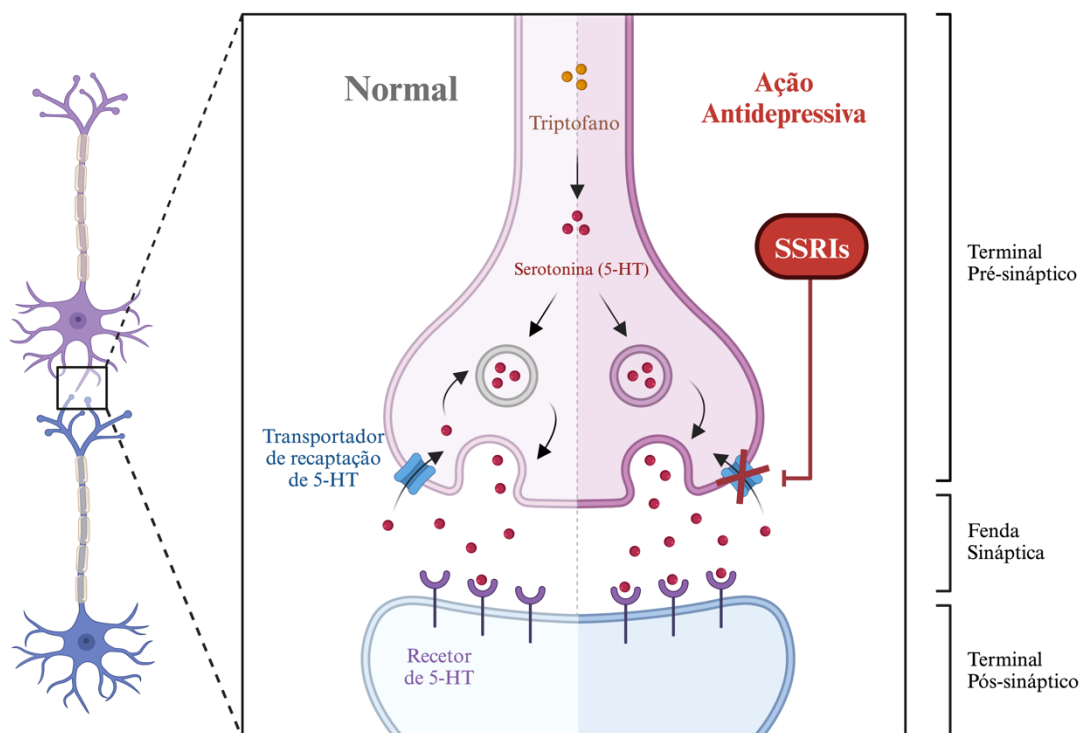


Figura 5: Comparação entre a recaptção normal de 5-HT e o mecanismo de ação dos SSRIs. Fonte, desenho elaborado pelo autor.

3.4 Efeitos adversos dos SSRIs

Os SSRIs são amplamente reconhecidos pela sua notável tolerabilidade, conferindo-lhes uma distinção em relação a outras classes de antidepressivos, devido à ausência de efeitos colaterais de significativa gravidade. Decorrente da similaridade dos mecanismos de ação subjacentes aos SSRIs, emerge também uma similitude nos perfis de efeitos adversos. É importante salientar que grande parte dos efeitos adversos manifestam-se de maneira dose-dependente, estando associado ao aumento de serotonina (Lochmann & Richardson, 2019).

O tratamento com SSRIs pode ser iniciado com doses eficazes (Tabela 2), isso é possível devido a uma curva dose-resposta ser relativamente plana, o que diminui a necessidade de aumentar a dose nas primeiras 2 a 4 semanas de tratamento. Porém, é importante notar que indivíduos podem variar na sua capacidade de metabolizar a medicação, o que pode justificar a escolha das doses (Lochmann & Richardson, 2019).

Tabela 2: Intervalos de doses aprovados pela Food and Drug Administration (FDA) para o tratamento de TDM. Adaptação a partir de (Lochmann & Richardson, 2019).

SSRIs	Dose mais baixa geralmente eficaz (mg/dia)	Dose máxima aprovada (mg/dia)
Citalopram	40	40
Escitalopram	20	20
Fluoxetina	20	80
Fluvoxamina	150-200	300
Paroxetina	20	50-60
Sertralina	50	200

Os efeitos adversos frequentemente observados nos estágios iniciais do tratamento com SSRIs compreendem náuseas e diarreia, tipicamente correlacionados com a dose administrada e tendentes a atenuar com a continuação do tratamento. Além disso, outras reações adversas iniciais podem abarcar cefaleias, tonturas, sonolência, sudorese, tremores, xerostomia, ansiedade e agitação (Lochmann & Richardson, 2019). Contudo, é imperativo exercer vigilância em relação a eventos adversos potencialmente graves, os

quais podem perdurar ou manifestar-se somente durante tratamentos de longa duração (Carvalho et al., 2016).

Os efeitos adversos do trato gastrointestinal mais frequentemente relatados, relacionados ao uso de SSRIs, incluem náuseas, diarreia, dispepsia, hemorragia gastrointestinal e dor abdominal. Aproximadamente metade dos pacientes que iniciam um tratamento com essa medicação, experienciam efeitos colaterais gastrointestinais (GI), principalmente nos primeiros dias ou semanas após o início do tratamento (Uher et al., 2012). Sendo que o uso a curto prazo dos SSRIS, entre 7 a 28 dias, está significativamente relacionado com hemorragias gastrointestinais superiores (Y.-P. Wang et al., 2014). Entre os SSRIs, a fluvoxamina foi associada à taxa com mais efeitos colaterais GI, enquanto que o escitalopram foi o menos propenso a causar tais efeitos (Carvalho et al., 2016).

Considerando a via predominante de metabolização hepática dos SSRIs, observa-se que a depuração plasmática de todos os agentes desta classe é notadamente reduzida em indivíduos que apresentam disfunções hepáticas (Lorman, 2018). Tais compostos estão sujeitos a manifestações adversas de hepatotoxicidade com uma incidência variando de 0,5% a 1%, caracterizando um risco relativamente baixo em comparação com outras terapias antidepressivas. Adicionalmente, vale destacar um risco aumentado em pacientes submetidos a polimedicação que envolva a utilização concomitante de duloxetine e fluoxetine, uma vez que esta combinação tem sido associada a episódios de lesões hepáticas graves. No espectro da segurança hepática, citalopram e escitalopram emergem como os agentes mais resguardados entre os SSRIs, exibindo um perfil mais atenuado em relação ao potencial de indução de lesão hepática (Voican et al., 2014).

A ocorrência de reações cutâneas adversas também pode manifestar-se em pacientes submetidos a tratamento com SSRIs. Em situações de uso prolongado desses fármacos, tem-se observado uma possível associação com a hiperpigmentação do cabelo, pele e unhas (Mitkov et al., 2014). Outra reação secundária, a alopecia, tende a ser mais frequentemente relatada em pacientes submetidos ao tratamento com fluvoxamina (Hedenmalm et al., 2006; Mitkov et al., 2014).

As alterações de peso têm sido associadas à utilização de SSRIs, uma vez que os tratamentos de curta duração tendem a resultar em perda de peso, enquanto a evidência

indica que o uso prolongado, excedendo seis meses, está correlacionado com ganho de peso (Lee et al., 2016). Adicionalmente, a literatura científica sustenta que a paroxetina pode apresentar o perfil mais desfavorável entre os SSRIs no que diz respeito ao ganho de peso (Serretti & Mandelli, 2010).

As atuais evidências científicas indicam um perfil de segurança cardiovascular satisfatório dos SSRIs, em comparação aos ATCs, evidenciando uma menor incidência de efeitos adversos anticolinérgicos (Carvalho et al., 2016). Contudo, a preocupação em relação aos efeitos dos SSRIs no prolongamento do intervalo QT é notável (Funk & Bostwick, 2013). Entre os SSRIs, o citalopram destaca-se por induzir um significativo aumento do intervalo QTc, havendo relatos de casos associados a taquicardia ventricular polimórfica do tipo torsades de pointes (Beach et al., 2013, 2014). Por outro lado, a paroxetina é considerada o SSRI com menor propensão para o prolongamento do intervalo QTc (Beach et al., 2013).

Os SSRIs também demonstram uma associação com a ocorrência de hipotensão postural, especialmente observada em populações mais idosas. No entanto, os principais mecanismos subjacentes à indução de hipotensão ortostática pelos SSRIs ainda não são compreendidos (Carvalho et al., 2016). Entre os SSRIs, a paroxetina emerge como o agente mais notavelmente relacionado à hipotensão ortostática, possivelmente devido, em parte, aos seus efeitos anticolinérgicos (Darowski et al., 2009).

Em relação ao sistema geniturinário, uma análise extensiva constatou que o risco relativo de incontinência urinária associada ao uso de SSRIs foi identificada em cerca de 1,61%, com a sertralina sendo o composto que exibiu maior risco relativo entre os SSRIs em análise. No entanto, é crucial observar que as relações casuais subjacentes que conectam os SSRIs à ocorrência de incontinência urinária ainda carecem de estabelecimento definitivo (Tsakiris et al., 2008). Neste contexto, é relevante salientar que a maioria dos casos que reportaram incontinência ou retenção urinária em associação ao uso de SSRIs envolveram indivíduos que estavam em um espectro variado de medicamentos, levando a uma possibilidade de que outros fatores possam ter contribuído para as manifestações de incontinência urinária (Carvalho et al., 2016).

A ocorrência frequente de efeitos secundários que causam disfunção sexual é um aspeto relevante associado ao uso de SSRIs, podendo chegar a uma prevalência tão significativa como 50-70% entre os pacientes que fazem uso dessa medicação. Esses efeitos são observados comumente em todos os SSRIs, indicando uma característica habitual dessa classe de medicamentos no que diz respeito a impactos da função sexual (Reichenpfader et al., 2014). Uma explicação teórica para esses efeitos colaterais relacionados à função sexual envolve a ação serotoninérgica dos SSRIS, que suprime a transmissão dopaminérgica na região mesolímbica do cérebro. Esta área é conhecida por desempenhar um papel fundamental na regulação do orgasmo e desejo sexual (Bella & Shamloul, 2013).

A ocorrência de hiponatremia é um efeito adverso associado à utilização de fármacos antidepressivos, sendo que vários estudos têm abordado a incidência dessa condição em relação aos SSRIs. Observa-se uma tendência de taxas de incidência semelhantes entre os SSRIs, demonstrando que a hiponatremia é um fenômeno que pode correr com esses medicamentos. A avaliação da incidência de hiponatremia entre os SSRIs varia de acordo com a definição utilizada. Quando o limiar para hiponatremia é estabelecido em níveis séricos de sódio inferiores a 135 mmol/l, observa-se uma variação nas taxas de incidência entre os 9% e 40%. Entretanto, quando esse limiar é reduzido para níveis abaixo de 130 mmol/l, a incidência diminui para um intervalo de 0,06% a 2,6% (De Picker et al., 2014). Embora não se tenha identificado diferenças consistentes na incidência de hiponatremia entre os diversos SSRIs, algumas evidências sugerem uma possível frequência desse efeito com a fluoxetina, citalopram e escitalopram, enquanto paroxetina e sertralina apresentam potencial uma incidência menor (Coupland et al., 2011; Letmaier et al., 2012).

A ocorrência de hemorragias tem sido associada ao uso de todos os antidepressivos serotoninérgicos. O mecanismo predominante inerente a essas reações adversas é a redução da reabsorção de serotonina pelas plaquetas. Entre os SSRIs, destaca-se a fluoxetina, a paroxetina e a sertralina que têm demonstrado uma maior probabilidade de desencadear disfunção plaquetária em comparação com outros membros da mesma classe (Andrade et al., 2010). Adicionalmente, há indicadores que os SSRIs podem aumentar o risco de hemorragia durante intervenções cirúrgicas (Halperin & Reber, 2007). Contudo, o perigo de hemorragias parece ser ampliado quando há a utilização concomitante de anti-inflamatórios não esteroides (AINEs), incluindo a aspirina, juntamente com casos de

disfunção plaquetária preexistente ou administração simultânea de heparina (de Abajo, 2011). Um estudo coorte observacional, evidenciou um aumento na incidência de hemorragias intracranianas em pacientes que faziam o uso concomitante de AINEs e SSRIs (Morris, 2016). Há a possibilidade de associação entre o uso de SSRIs e um incremento do risco de hemorragias gastrointestinais superiores (Jiang et al., 2015; Y.-P. Wang et al., 2014).

No decorrer dos anos, diversos relatórios de casos têm associado sintomas extrapiramidais (EPS) à utilização de antidepressivos. Uma variedade de sintomas EPS é observada em pacientes que fazem uso desses medicamentos, sendo que a acatisia se apresenta como a manifestação mais comum, seguida por reações distônicas, movimentos parkinsonianos e discinesia tardia (Hawthorne & Caley, 2015). No grupo dos antidepressivos, os SSRIs apresentam a maior quantidade de relatos de casos de EPS (Carvalho et al., 2016). A incidência de EPS parece ser mais elevada entre os pacientes que estão em tratamento com sertralina, escitalopram, paroxetina, fluoxetina e citalopram, em ordem decrescente de incidência (Madhusoodanan et al., 2010).

Além disso, alguns relatos de casos têm associado a síndrome neuroléptica maligna ao uso de antidepressivos, e até mesmo à suspensão de SSRIs (Haddad & Dursun, 2008; Konstantakopoulos et al., 2009). A utilização generalizada de SSRIs pode conduzir ao surgimento da chamada síndrome da serotonina, uma condição altamente heterogênea e potencialmente fatal, caracterizada por uma tríada de alterações do estado mental, hiperatividade autonômica e anomalias neuromusculares. No entanto, nem todas essas manifestações estão universalmente presentes em pacientes com esta condição (Boyer & Shannon, 2005). A síndrome da serotonina pode ocorrer em até 16% dos indivíduos que tenham feito *overdose* de SSRIs (Carvalho et al., 2016). Uma metanálise de estudos observacionais indicou que o uso de SSRIs pode estar associado a um aumento de 40% no risco de acidente vascular cerebral (Shin et al., 2014).

A sudorese é um mecanismo compensatório utilizado pelo organismo para manter a sua temperatura dentro de uma faixa fisiológica adequada. A sudorese excessiva é um efeito colateral desconfortável e frequentemente constrangedor dos medicamentos antidepressivos (Carvalho et al., 2016). Em estudos, a incidência de transpiração excessiva em pacientes que utilizam SSRIs foi reportada em cerca de 10%, embora seja

possível que a paroxetina apresente uma incidência ainda maior (Carvalho et al., 2016; Whiskey & Taylor, 2013).

Os SSRIs estão correlacionados com um aumento na latência do sono de movimento rápido dos olhos (REM) e uma redução no tempo total dedicado à fase REM durante o sono. Esses efeitos no sono REM estão principalmente associados aos primeiros dias/semanas de tratamento e podem regressar aos níveis basais após 8 semanas de terapia. Um aumento compensatório no sono REM pode ser observado após a interrupção dos SSRIs. Esses efeitos do sono REM podem ser atribuídos ao aumento dos níveis sinápticos de serotonina (Wilson & Argyropoulos, 2005). Estudos sugerem que um subgrupo de pacientes podem experimentar uma intensificação nos sonhos e relatar pesadelos perturbadores quando começam a tomar SSRIs, e ainda mais quando descontinuem o seu uso (Tribl et al., 2013). Adicionalmente, os SSRIs podem induzir e agravar a síndrome das pernas inquietas. Entre os SSRIs, a paroxetina e a sertralina estão associadas à maior incidência da síndrome das pernas inquietas (Rottach et al., 2008).

No âmbito da utilização de SSRIs, é comum que muitos pacientes relatem a experiência de embotamento emocional. Com frequência, eles descrevem as suas emoções como amortecidas ou atenuadas, ao passo que alguns referem a sensação de se encontrarem em um estado de “limbo” e simplesmente “desinteressados” por questões que outrora eram de grande significado para eles (Price et al., 2009). Além disso, têm sido documentados casos de apatia, carência de motivação e síndrome do lobo frontal em pacientes submetidos ao uso de SSRIs, abrangendo faixas etárias desde adultos até adolescentes e crianças (Moret et al., 2009). É importante mencionar a ocorrência de efeitos paradoxais, que foram identificados em ensaios clínicos randomizados envolvendo a fluoxetina e a sertralina (Carvalho et al., 2016).

Um problema clínico muitas vezes subestimado associado ao uso dos SSRIs é o surgimento de sintomas de cessação de graus variados de gravidade após interrupção e/ou suspensão do tratamento (Carvalho et al., 2016). Estes sintomas incluem manifestações semelhantes às da gripe, tremores, taquicardia, sensações semelhantes a choques elétricos, parestesia, mialgia, tinido, neuralgia, ataxia, vertigem, disfunção sexual, perturbações do sonho, sonhos vívidos, náuseas, vômitos, diarreia, agravamento da ansiedade e instabilidade do humor (Fava et al., 2015). Os sintomas normalmente surgem

dentro de 3 a 4 dias após a interrupção ou início de um decréscimo gradual da medicação. Podem ser leves e resolverem-se espontaneamente dentro de 1 a 3 semanas, noutros casos, podem persistir por meses ou mesmo anos, conduzindo ao que foi definido como “Transtorno Pós-Cessação Persistente” (Chouinard & Chouinard, 2015). Para além disso, após a interrupção abrupta dos antidepressivos, pode ocorrer um episódio maníaco ou hipomaníaco (Narayan & Haddad, 2011).

Alguns indivíduos que utilizam SSRIs relatam distúrbios visuais não específicos. O uso de diferentes SSRIs pode aumentar a pressão intraocular, podendo levar ao desenvolvimento de glaucoma de ângulo fechado (Carvalho et al., 2016). Logo, com base nas evidências disponíveis, é aconselhável considerar consultas oftalmológicas de avaliação e acompanhamento com pacientes que utilizam SSRIs e possuem um maior risco para glaucoma (como idosos ou pacientes com histórico familiar de doenças glaucomatosas) (Richa & Yazbek, 2010).

A hiperprolactinemia, caracterizada por um aumento prolongado dos níveis periféricos de prolactina, é um efeito adverso ocasionalmente observado em pacientes que fazem uso de SSRIs (Carvalho et al., 2016). Esta condição pode acarretar implicações adversas para a saúde, como a diminuição da densidade mineral óssea (DMO) e hipogonadismo (Ajmal et al., 2014). Embora a monitorização de rotina dos níveis de prolactina não seja recomendada, a medição da prolactina plasmática torna-se necessária quando os sintomas sugerem a possibilidade de hiperprolactinemia (Carvalho et al., 2016).

No campo da gravidez, os SSRIs têm sido relacionados a um leve aumento do risco de malformações cardíacas congênicas, com um risco relativo de cerca de 1,4 vezes maior, e também a um aumento no risco de hemorragia pós-parto (Grigoriadis et al., 2013; Palmsten et al., 2013). Uma metanálise indicou que a exposição de SSRIs no final da gravidez pode estar associada a um aumento no risco de hipertensão pulmonar persistente (Grigoriadis et al., 2014).

O uso de SSRIs também tem sido associado a uma diminuição de DMO e a um risco consistentemente maior de fraturas (Rosenblat et al., 2016). Uma análise combinada revelou que o risco de fraturas associado ao uso de SSRIs foi cerca de 1,7 vezes maior e esse risco não pôde ser explicado por variações na DMO (Q. Wu et al., 2012). Um estudo

de caso-controlo, entre os SSRIs, doses elevadas de citalopram, fluoxetina, paroxetina e sertralina apresentaram um risco 1,98 vezes maior em relação a fraturas (Vestergaard et al., 2008).

4 IMPLANTES DENTÁRIOS

A utilização de implantes dentários tem vindo a mostrar-se como uma prática clínica de destaque, devido a sua eficácia no restabelecimento tanto da função mastigatória como da reabilitação da estética oral (Nimbalkar et al., 2021). Esta opção terapêutica tem demonstrado ser uma abordagem comprovada para reabilitação oral em indivíduos parcial ou totalmente edêntulos, desempenhando um papel importante na fixação de vários tipos de próteses, proporcionando diversos benefícios, porém também apresentam dificuldades, especialmente em casos mais complexos (Smeets et al., 2016).

Como substituição de um único dente, um implante dentário é independente, não estando associado aos dentes adjacentes e é muito mais fácil de ser mantido pelo paciente. Para pacientes que perderam vários dentes ou todos os dentes, os implantes podem proporcionar suporte para uma dentição estável, saudável e esteticamente agradável, que pode não ser removível. Talvez o aspeto mais importante dos implantes é a possibilidade de restaurar a qualidade de vida (Liaw et al., 2015).

Os implantes bem-sucedidos são estáveis e totalmente assintomáticos, muitas vezes passam despercebidos pelos pacientes. A taxa de sucesso do implante é muito alta, com a maioria, cerca de 90%, integrando-se satisfatoriamente ao osso. O teste definitivo para a integração bem-sucedida é a aplicação de uma força medida, conhecida como teste de torque, ao implante, que não deve resultar em mobilidade (Liaw et al., 2015).

4.1 História dos Implantes Dentários

A evolução de implantes dentários constitui uma rica e intrigante viagem histórica. Desde os primórdios da humanidade, o ser humano tem utilizado “implantes dentários” de diversas formas, com o intuito de reabilitar a perda de dentes (Abraham, 2014).

As antigas civilizações ensaiaram espetaculares reabilitações de dentes perdidos. Cerca de 2500 a.C., os antigos egípcios empregaram fios de ligadura em ouro para suportar dentes afetados pela doença periodontal. Por volta de 500 a.C., os Etruscos confeccionaram substitutos dentários a partir de ossos de grandes mamíferos. Num período próximo, os Fenícios utilizavam, da mesma forma que os egípcios em 2500 a.C., fios de ouro para

estabilizar dentes com problemas periodontais. Esta técnica perdurou até 300 d.C., quando dentes de marfim foram esculpidos e fixados com fio de ouro para formar pontes permanentes (Abraham, 2014).

Esses avanços continuaram à medida que soluções criativas emergiam. Por volta de 600 d.C., a civilização Maia apresentou evidências dos primeiros implantes dentários, com o uso de pedaços de conchas como substituição dos dentes em falta, que mais tarde foi confirmado em radiografias, a evidência de formação óssea semelhante aos implantes de lâmina. Já em 800 d.C., introduziram-se implantes de pedra na cultura hondurenha. (Abraham, 2014).

Entre os séculos XVI e XVII, na Europa, dentes eram obtidos de indivíduos desfavorecidos e cadáveres com intuito de se realizar alotransplantes. A experiência pioneira do Dr. Hunter, envolveu o transplante de um dente com desenvolvimento incompleto para a crista de um galo, revelando uma fusão inesperada entre o dente e o tecido do galo (Abraham, 2014).

Adentrando o século XX, a década de 1930 marcou experimentos com fixações ortopédicas em forma de parafusos feitas de uma liga de cromo-cobalto pelos médicos, Dr. Alvin e Dr. Moses Strock. Essas fixações foram colocadas em seres humanos e cães, oferecendo suporte para dentes individuais, sendo considerados os primeiros a colocarem um implante endósseo bem-sucedido. O Dr. P.B. Adams mais tarde patenteou um implante endósseo cilíndrico roscado com rosca interna e externa, uma gola gengival suave e uma tampa de cicatrização (Abraham, 2014).

A meio do século XX, apareceram diversas inovações no mundo da implantologia. As observações de Dr. Bodine na década de 1950, levaram a *designs* de estrutura simplificados, posicionando estrategicamente os orifícios dos parafusos em áreas de resistência óssea. Na década de 1960, o Dr. Cherchive introduziu um implante de dupla hélice espiral feito em cromo-cobalto, já 1970 foi marcado com o desenvolvimento do implante endósseo feito em aço inoxidável cirúrgico de alta qualidade, com a pesquisa e desenvolvimento dos médicos, Drs. Roberts e Roberts (Abraham, 2014).

Um avanço de grande importância ocorreu em 1978, quando o Dr. P. Brånemark apresentou implantes de titânio roscado em forma de raiz, demonstrando o conceito de “osteointegração”. Esse conceito refere-se a uma ligação fixa e segura entre o osso hospedeiros e a superfície do implante (Abraham, 2014).

4.2 Estrutura do Implante Dentário

Os implantes de forma radicular constituem uma categoria de implantes endósseo projetado para utilizar uma coluna vertical de osso, semelhante à raiz de um dente natural. O *design* mais comum de forma radicular possui um pilar e um corpo de implante separados, o que permite apenas a colocação do corpo do implante durante a cicatrização óssea. Um segundo procedimento é necessário para fixar o pilar do implante. O *design* e a filosofia cirúrgica visam alcançar uma fixação clínica rígida que corresponda a uma interface óssea direta microscópica sem a ocorrência de tecido fibroso intermediário sobre qualquer parte significativa do copo do implante após a cicatrização (Misch, 2015).

Existem três tipos principais de implantes endósseos de forma radicular (Misch, 2015):

- Cilíndricos;
- Rosca;
- Combinados.

Os implantes de forma radicular cilíndricos dependem de um revestimento de superfície para fornecer retenção microscópica ao osso. Cada vez mais, a superfície é revestida com um material áspero, como a hidroxiapatite e spray de plasma de titânio, ou um *design* mais macro retentivo, como esferas sinterizadas. Por norma são pressionados ou inseridos em local ósseo preparado. Podem ser cilíndricos de parede paralela ou de *design* cônico (Misch, 2015).

Os implantes de forma radicular de rosca são rosqueados em um local ósseo preparado ligeiramente menor e apresentam elementos macroscópicos de retenção de rosca para fixação inicial ao osso. Podem ser texturizados ou revestidos. Apresentam três tipos de roscas com formas geométricas, rosca em V, rosca de cunha e roscas de potência ou quadrada. Os implantes rosqueados estão principalmente disponíveis em um *design* de cilindro paralelo ou cônico (Misch, 2015).

Os implantes de forma radicular combinada podem se beneficiar da retenção microscópica ao osso por meio de tratamentos de superfície variados, como usinagem, texturização e adição de revestimento. Geralmente, os *designs* de implantes combinados apresentam uma abordagem cirúrgica de encaixe, como os implantes cilíndricos e um *design* macroscópico para suportar cargas oclusais, como orifícios no seu corpo (Misch, 2015).

O corpo do implante pode ser subdividido em três módulos distintos, um módulo cervical, um corpo e um ápice (Figura 6). Cada uma dessas seções do corpo do implante apresenta características que são de relevância na aplicação tanto cirúrgica quanto protética do implante dentário (Misch, 2015).

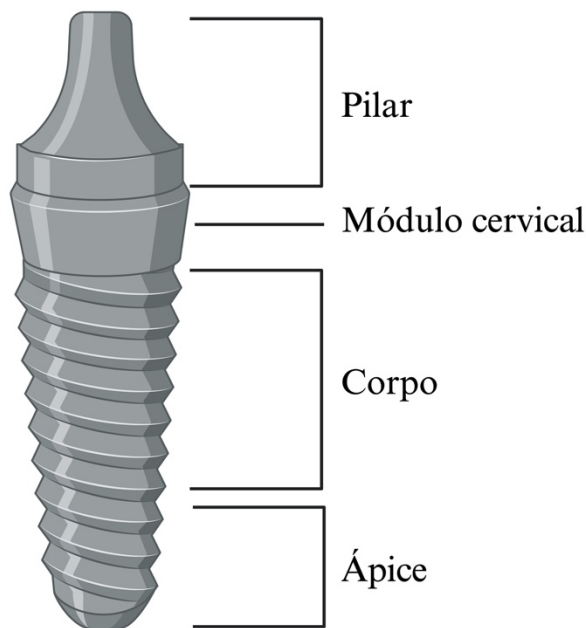


Figura 6: O corpo do implante possui um módulo cervical, um corpo e um ápice. O pilar serve para conectar com a prótese. Fonte, desenho elaborado pelo autor.

O módulo cervical de um corpo de implante é aquela parte concebida para reter o componente protético em um sistema de implante de duas peças. Também representa a zona de transição entre o *design* do corpo do implante e a região transósseo do implante na crista óssea. A área de conexão do pilar geralmente possui uma plataforma no qual o pilar é assentado, a plataforma oferece resistência física às cargas oclusais axiais. Um recurso anti-rotação também está incluído na plataforma, o hexágono externo ou se

estende dentro do corpo do implante, hexágono interno, octógono, *Cone Morse* ou parafuso cônico, sulcos internos e entalhes para pinos. Enquanto o corpo do implante possui um *design* para transferir o estresse e a tensão para o osso durante as cargas oclusais, o módulo cervical é frequentemente projetado para reduzir a invasão bacteriana, por exemplo, mais suave para impedir a retenção da placa se ocorrer perda óssea na crista. A dimensão mais suave varia muito de um sistema para o outro, entre 0,5 a 5mm. Quando o módulo cervical é de metal polido, frequentemente é chamado de colar cervical (Misch, 2015).

O corpo do implante é principalmente projetado para facilitar a cirurgia ou a carga protética na interface entre o implante e o osso. Há anos, o corpo do implante era a característica principal de *design*. Um implante redondo permite o uso de brocas cirúrgicas redondas para preparar o osso. Um implante de cilindro de parede lisa permite que o implante seja pressionado ou encaixado no local, semelhante a um prego em uma peça de madeira. Um implante cônico encaixa-se na parte superior da osteotomia antes do contacto com o osso para facilitar ainda mais o posicionamento (Misch, 2015).

Um corpo sólido de implante de rosca é o *design* mais comum relatado na literatura. Um corpo de rosca é definido como um implante de seção circular sem ventilações ou orifícios. A rosca pode ser em forma de V, tipo cunha e quadrada ou potência. A rosca em forma de V tem a história mais longa de uso clínico. O diâmetro externo de rosca mais comum é de 3,75mm, como uma profundidade de rosca de 0,38mm e distância entre cada rosca de 0,6mm. Os diversos comprimentos do corpo geralmente variam de 7 a 16mm, embora haja comprimentos entre 5 e 56mm. *Designs* de corpo semelhantes são oferecidos em uma variedade de diâmetros, seja estreito, padrão ou largo, com o intuito de atender os requisitos mecânicos, estéticos e anatômicos em diferentes regiões da boca (Misch, 2015).

O implante de rosca permite osteotomia e a colocação do implante em ossos corticais densos, bem como em osso trabecular finos. No entanto, a cirurgia pode ser modificada para acomodar ambos os extremos da densidade óssea. O implante de rosca permite a remoção no momento da cirurgia, caso a colocação não seja ideal. Também pode ser usinado ou rugoso para aumentar a área superficial funcional ou para aproveitar as propriedades bioquímicas relacionadas ao revestimento de superfície. O corpo de rosca é

projetado principalmente para aumentar a área de superfície osso-implante e diminuir as tensões na interface durante o carregamento oclusal em comparação com o corpo de um implante de cilindro. A área de superfície funcional de um implante de rosca é maior que a de um implante de cilindro em pelo menos 30% e pode exceder 500%, dependendo da geometria da rosca. Com esse aumento na área funcional da superfície do implante, diminui o estresse imposto na interface entre o implante e o osso. O corpo em rosca também aumenta a retenção mecânica no osso durante a inserção inicial do implante, isso é especialmente importante em tipos de ossos mais moles ou quando o implante tem menos de 10mm de comprimento (Misch, 2015).

A porção do ápice do implante geralmente é cônica para facilitar a inserção inicial na osteotomia. Um recurso anti-rotacional pode estar presente no implante, com lados planos ou sulcos ao longo da região apical do corpo do implante ou um orifício apical. Quando o osso cresce contra as regiões planas, os sulcos ou dentro do orifício, o osso fica sob compressão de cargas rotacionais. Por exemplo, quando o parafuso pilar é rosqueado no módulo cervical para fixar o pilar, uma força rotacional de 30N pode ser aplicada a todo o sistema do implante. Essa força rotacional cria uma carga de cisalhamento no osso, e o osso é mais fraco em relação a esse tipo de carga. Como resultado, pode quebrar a interface entre o implante e o osso ao longo do corpo do implante e resultar em instabilidade do implante. Uma carga compressiva ao longo do *design* apical, devido a um lado plano ou orifício apical, resiste à carga rotacional (Misch, 2015).

A extremidade apical de cada implante deve ser plana em vez de pontiaguda. Isso permite que todo o comprimento do implante incorpore recursos de *design* que maximizam os perfis de deformação desejados. Além disso, se uma placa cortical oposta for perfurada, um ápice afiado em forma de V pode irritar ou inflamar os tecidos moles se ocorrer algum movimento dos tecidos moles (Misch, 2015).

Ao longo dos anos foram utilizadas três abordagens cirúrgicas diferentes para os sistemas de implantes de duas peças: cirurgia de um passo, cirurgia de dois passos ou reabilitação de carga imediata (Misch, 2015).

O processo cirúrgico de dois passos coloca o corpo do implante abaixo do tecido mole até que ocorra a cicatrização óssea inicial (Figura 7-A). Durante uma cirurgia de segundo

estágio, os tecidos moles são refletidos para anexar um elemento per-mucoso ou um pilar. Na abordagem cirúrgica de um passo (Figura 7-B), tanto o corpo do implante quanto o elemento per-mucoso acima do tecido mole são colocados até que a maturação óssea inicial ocorra. O pilar do implante substitui então o elemento per-mucoso sem a necessidade de uma cirurgia secundária de tecido mole. A abordagem de reabilitação de carga imediata (Figura 7-C) coloca o corpo do implante e o pilar protético na cirurgia inicial. Uma reabilitação provisória é então fixada ao pilar, normalmente fora de contactos oclusais em paciente parcialmente edêntulos dentro de 2 semanas da consulta cirúrgica (Misch, 2015).

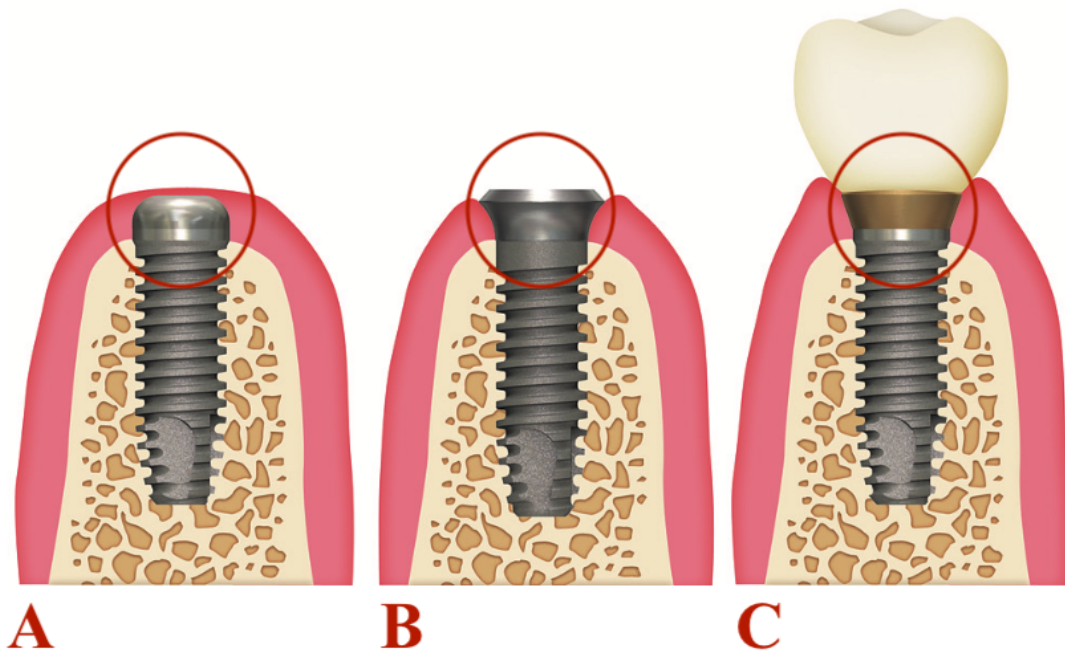


Figura 7: Dois passos, cicatrização submersa, seguida de cirurgia de exposição (A). Um passo, implante com cicatrização per-mucosa, sem cirurgia de exposição (B). Carga imediata, reabilitação colocada no momento da colocação cirúrgica (C). Adaptação a partir de (Misch, 2015).

4.3 Importância da osteointegração para o sucesso dos implantes dentários

É fundamental reconhecer que o sucesso dos implantes dentários não é apenas resultado da sua aplicação, mas sim do processo de osteointegração completa entre o implante e o osso hospedeiro. Sendo este, um fator determinante na estabilidade e durabilidade (Nimbalkar et al., 2021) e a base dos implantes dentários (Zohrabian et al., 2015).

A osteointegração, também conhecida como osseointegração, foi definida por Brånemark como a interação direta entre o osso e o metal, na ausência de tecido não ósseo. Essa integração foi primeiramente demonstrada com implantes em titânio, quando o osso se integrou com a camada de óxido de titânio a ponto de não poderem ser removidos sem fratura. Esta descoberta inspirou o conceito de utilizar “parafusos” em titânio para oferecer suporte a longo prazo das próteses dentárias (Mavrogenis et al., 2009).

O termo “osseointegração/osteointegração” refere-se ao estado de um implante em que não há movimento relativo crescente entre ele e o osso com o qual está em contacto direto. Por outras palavras, um implante está osteointegrado quando estabelece uma ligação sólida e imóvel com o osso hospedeiro (Mavrogenis et al., 2009).

A osteointegração não é uma resposta específica a um determinado material de implante, mas sim a capacidade de regeneração natural do osso. Isso destaca a capacidade de integração do osso com diversos materiais de implante de estabelecer uma interface estável, demonstrando as suas capacidades intrínsecas de cicatrização e regeneração (Mavrogenis et al., 2009).

Para a viabilidade funcional dos implantes dentários, é fundamental obter uma boa osteointegração. Existem diversos fatores que impactam esse processo complexo, incluindo a topografia da superfície, a biocompatibilidade e as condições de carga. Reconhecer e gerir essas características é crucial para melhorar a previsibilidade e a longevidade dos implantes dentários, resultando em uma melhoria significativa da saúde oral e bem-estar geral dos pacientes (Parithimarkalaignan & Padmanabhan, 2013).

Porém, certos pacientes podem apresentar uma osteointegração prejudicada devido a condições específicas, como por exemplo, diabetes, osteoporose, uso de bisfosfonatos ou tratamentos de radiação (Smeets et al., 2016). Nesses casos, é essencial pesquisar e desenvolver superfícies de implantes com qualidades bioativas que acelerem a osteointegração, permitindo métodos de carga mais convenientes e precoces. (Smeets et al., 2016).

O processo de osteointegração envolve várias fases de cicatrização da ferida, incluindo a hemóstase, formação de coágulo sanguíneo, angiogénese, deposição de matriz

extracelular, osteoclastos e osteoblastos (Figura 8). A formação de novo osso ocorre por meio de mecanismos como osteogénese à distância e osteogénese de contacto (Smeets et al., 2016).

A primeira fase da osteointegração compreende uma resposta inflamatória precoce, onde células inflamatórias, principalmente neutrófilos, ocupam a superfície do implante em 24 horas após a colocação (Y. Wang et al., 2015). Essas células inflamatórias vão desempenhar um papel importante na remoção de detritos, libertação de citocinas e fatores de crescimento, que ajudam a promover o recrutamento e proliferação de futuras células mesenquimais, angiogénese e deposição de matriz de colagénio (Y. Wang et al., 2015).

Simultaneamente, forma-se um coágulo sanguíneo no local do implante e a angiogénese ocorre dentro de 24 horas. As células mesenquimais da medula óssea diferenciam-se em osteoblastos, que se ligam à superfície do implante e depositam a matriz de colagénio. Entre 5 a 7 dias, é detetado crescimento ósseo novo na superfície do implante e a calcificação a partir do osso hospedeiro na superfície do implante (Y. Wang et al., 2015).

Em quatro semanas, o novo osso é formado na superfície do implante (osteogénese de contacto) e conecta-se com o osso hospedeiro (osteogénese à distância), completando a fase inicial da osteointegração. Após 8 a 12 semanas, é possível observar um contacto direto entre a superfície do implante e o osso hospedeiro, através da formação de osso lamelar maduro, aumentando a osteointegração (Y. Wang et al., 2015).

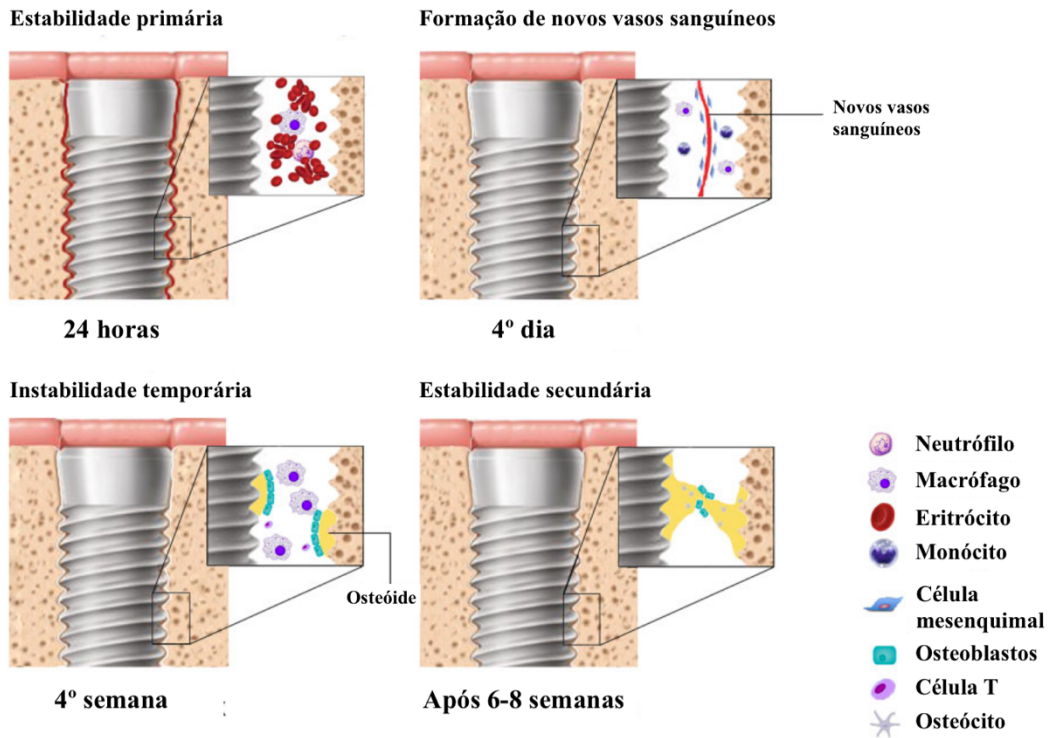


Figura 8: Evolução da osteointegração de implantes dentários ao longo do tempo, com base em modificações ao longo das diferentes fases. Adaptação a partir de (Y. Wang et al., 2015).

É importante ressaltar que a estabilidade secundária do implante é influenciada pelo grau de desenvolvimento de novo osso no contacto osso-implante. Segundo a Lei de Wolff, ocorre uma remodelação óssea orientada pela carga, levando à substituição do osso primário por osso lamelar maduro, maximizando a absorção de carga oclusal e transmitindo estímulos mecânicos ao osso adjacente (Smeets et al., 2016).

Ao final do período de remodelação, aproximadamente 60-70% da superfície do implante é coberta por osso novo, sendo uma característica conhecida como contacto osso-implante que é utilizada para avaliar o grau de osteointegração. (Smeets et al., 2016).

Contudo, tem sido evidenciado na literatura científica que nem sempre ocorre da forma ideal, podendo resultar na mobilidade do implante, micro-mobilidade, ou mesmo na perda do implante. É importante salientar que a perda óssea peri-implantar superior a 1mm no primeiro ano e mais de 0,2mm anualmente nos anos subsequentes é considerada como indicador de insucesso do implante dentário (Nimbalkar et al., 2021).

A eficácia e a longevidade dos implantes dentários estão intrinsecamente relacionadas com a obtenção de uma osteointegração completa e funcional. A perda óssea a longo prazo pode comprometer a estabilidade e durabilidade do implante, sendo que fatores como o período de exposição do implante e as características protéticas podem influenciar a perda precoce. Já uma perda óssea tardia está frequentemente associada à peri-implantite, ressaltando a importância da manutenção e consultas de rotina para o sucesso a longo prazo (Nimbalkar et al., 2021).

O desenvolvimento de implantes com superfícies inovadoras é fundamental para aprimorar o campo da implantologia, proporcionando assim tratamentos mais previsíveis e bem-sucedidos para a reabilitação oral de pacientes parcialmente ou totalmente edêntulos. (Mavrogenis et al., 2009; Parithimarkalaignan & Padmanabhan, 2013; Smeets et al., 2016; Y. Wang et al., 2015).

4.4 Estrutura óssea dos maxilares

A disponibilidade de osso é de particular importância na área da implantologia dentária e descreve a arquitetura externa ou o volume da área edêntula propícia para implantes. A estrutura externa, cortical, e a interna, trabecular, do osso podem ser descritas em termos de qualidade ou densidade, refletindo uma série de propriedades biomecânicas, tais como resistência, elasticidade, percentagem de contacto osso-implante e distribuição de tensões em torno de um implante endósseo sob carga (Misch, 2015).

A qualidade óssea refere-se à quantidade e à relação topográfica entre o osso cortical e osso esponjoso, envolvendo características como densidade mineral, espessura, microarquitetura trabecular, metabolismo ósseo, células, matriz intercelular, vascularização, entre outros fatores. A densidade óssea é um dos parâmetros da qualidade óssea, sendo um fator-chave para a estabilidade inicial do implante e para o seu sucesso, variando de acordo com o género, idade, localização e estado sistémico do paciente (Rosas-Díaz et al., 2023).

É de extrema importância determinar a qualidade óssea das maxilas durante o planeamento do tratamento, uma vez que é crucial diagnosticar e reconhecer a condição

do local ósseo antes da colocação do implante, a fim de tomar decisões com base nas informações obtidas e definir adequadamente o tratamento para otimizar os resultados. Nesse sentido, a tomografia computadorizada de feixe cônico (CBCT) é considerada um dos melhores métodos radiográficos para análise morfológica e qualitativa do osso residual, uma vez que permite a identificação de limites anatômicos, avaliação da morfologia, volume e qualidade óssea, além de ser uma valiosa ferramenta de verificação para avaliar a distribuição do osso cortical e esponjoso nas maxilas (Rosas-Díaz et al., 2023).

A qualidade do osso muitas vezes está associada à posição do arco dentário. Geralmente o osso mais denso é observado na mandíbula posterior, enquanto o osso menos denso é tipicamente encontrado na maxila posterior. Contudo, diversos estudos mostram que o sucesso dos implantes dentários está mais relacionado à densidade óssea do que a localização do arco. Em média, a mandíbula anterior apresenta, aproximadamente, 10% a mais de sucesso em comparação a maxila anterior. A maxila posterior revela taxas de sucesso mais baixas, com 78% das falhas em tipos de osso mole para sobredentaduras. Uma densidade óssea pobre, revela taxas de falha que variam entre 35% a 55% dependendo da região da boca. A qualidade óssea relacionada a fatores do paciente, como qualidade e volume do osso, pode levar a uma taxa de falha de até 65% em casos inadequados (Misch, 2015).

Em 1970, Linkow classificou a densidade óssea em três categorias (Misch, 2015):

- Estrutura óssea Classe I, consiste no osso ideal, com trabéculas uniformemente espaçadas com pequenos espaços vazios;
- Estrutura óssea Classe II, consiste no osso com espaços vazios ligeiramente maiores e menos uniformidade no padrão ósseo;
- Estrutura óssea Classe III, no qual existem espaços grandes preenchidos com medula entre as trabéculas ósseas.

Linkow afirmou que o osso de classe III resultava em um implante com um ajuste frouxo, o osso de classe II era satisfatório para a reabilitação com implantes, já o osso de classe I era a base mais ideal para próteses sobre implantes (Misch, 2015).

Em 1985, Lekholm e Zarb listaram quatro qualidades de osso, após observarem as regiões anteriores das mandíbulas (Misch, 2015):

- Qualidade 1, composto por osso compacto e homogêneo (Figura 9-A);
- Qualidade 2, possui uma espessa camada de osso compacto envolvendo um núcleo de osso trabecular denso (Figura 9-B);
- Qualidade 3, possui uma fina camada de osso cortical envolvendo um núcleo de osso trabecular denso e de boa resistência (Figura 9-C);
- Qualidade 4, o osso apresenta uma fina camada de osso cortical envolvendo um núcleo de osso trabecular de baixa densidade (Figura 9-D).

Mesmo seguindo protocolos padronizados, diferentes densidades ósseas podem levar a resultados variados na sobrevivência de implantes e perda de osso ao redor dos implantes (Misch, 2015).

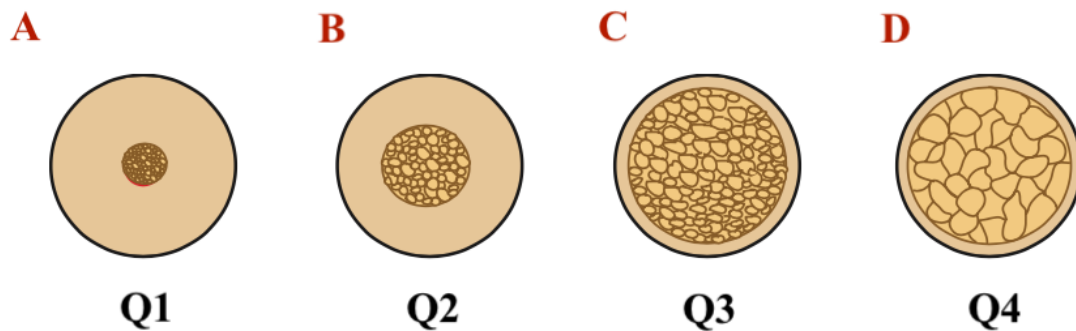


Figura 9: Classificação de Lekholm e Zarb. A Qualidade 1 é composta por osso compacto homogêneo (A). A Qualidade 2 possui uma espessa camada de osso cortical que rodeio um núcleo de osso trabecular denso (B). A Qualidade 3 tem uma fina camada de osso cortical circundada por osso trabecular denso de força favorável (C). A Qualidade 4 tem uma fina camada de osso cortical envolvendo um núcleo de osso trabecular de baixa densidade (D). Adaptação a partir de (Misch, 2015).

Em 1988, Misch propôs quatro grupos de densidade óssea independentes das regiões dos maxilares, com base em características macroscópicas do osso cortical e do osso trabecular. As diferentes regiões anteriores e posteriores dos maxilares frequentemente tinham densidades relacionadas de um paciente para o outro, mas faixas de densidade óssea podem ser encontradas em qualquer local. Planos de tratamento sugeridos, *design* de implantes, protocolo cirúrgico, cicatrização e períodos de carregamento progressivo foram descritos para cada tipo de densidade óssea. Seguindo estes requisitos, as taxas de

sobrevivência de implantes semelhantes foram observadas para todas as densidades ósseas (Misch, 2015).

O osso cortical, seja denso ou poroso, encontra-se nas camadas externas do osso, abrangendo, por exemplo, a crista de uma arcada dentária edêntula. Por outro lado, os tipos de osso trabecular, sejam eles grossos ou finos, residem na região mais externa do osso cortical e, por vezes, na superfície da crista edêntula residual. Essas quatro estruturas macroscópicas do osso podem ser organizadas de acordo com sua densidade, sendo, osso cortical denso, osso cortical poroso, osso trabecular grosso e osso trabecular fino (Misch, 2015).

Juntas, essas quatro densidades macroscópicas constituem as quatro categorias de densidade óssea descritas por Misch, D1, D2, D3 e D4, presentes nas áreas desdentadas maxila e da mandíbula (Tabela 3). As localizações regionais das diferentes densidades de osso cortical são geralmente mais consistentes em comparação com o osso trabecular, que demonstra uma variabilidade mais acentuada (Misch, 2015).

Tabela 3: Esquema da classificação óssea de Misch. Adaptação a partir de (Misch, 2015).

Densidade óssea	Descrição	Representação Tátil	Localização Anatômica Típica
D1	Cortical denso	Madeira de carvalho	Mandíbula anterior
D2	Cortical poroso e trabecular grosso	Madeira de pinho branco	Mandíbula anterior Mandíbula posterior Maxilar anterior
D3	Cortical poroso (fino) e trabecular fino	Madeira de balsa	Maxilar anterior Maxilar posterior Mandíbula posterior
D4	Trabecular fino	Esferovite	Maxilar posterior

O osso D1 é principalmente composto por osso cortical denso (Figura 10-A). No osso D2, encontramos osso cortical denso a poroso na crista óssea e nas áreas laterais ao local do implante (Figura 10-B). O interior apresenta características de osso trabecular grosso. Nos casos do osso D3, é observado uma crista cortical porosa de menor espessura e áreas vestibular/lingual, com osso trabecular fino na região adjacente ao implante (Figura 10-C). Quanto ao osso D4, praticamente não há presença de osso cortical na região da crista, mas sim placas corticais laterais porosas (Figura 10-D). O osso trabecular fino constitui

a quase totalidade do volume ósseo extremamente macio, com mineralização incompleta e espaços intratrabeculares ampliados, pode ser classificado como osso D5. Esse tipo de osso é frequentemente encontrado em locais de enxerto ósseo em desenvolvimento e exige atenção especial. A determinação geralmente necessita de percepção tátil durante o procedimento cirúrgico ou por meio de avaliação radiográfica computadorizada (Misch, 2015).

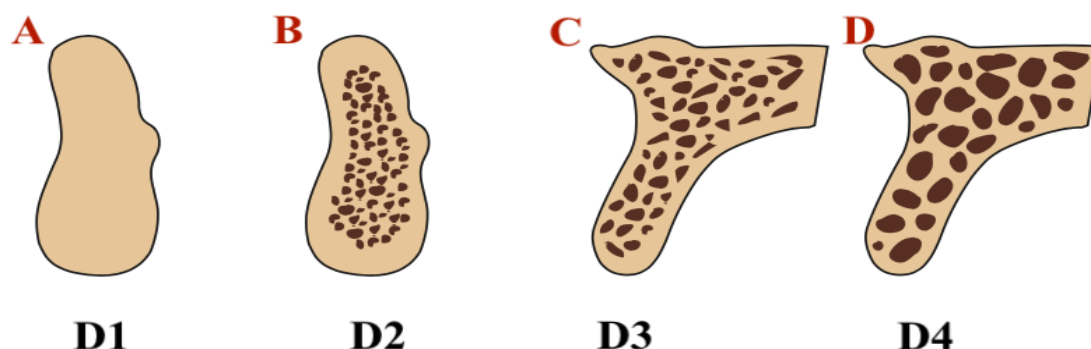


Figura 10: Classificação de Misch. O osso D1 é principalmente composto por osso cortical denso (A). O osso D2 possui osso cortical denso a poroso na crista óssea, com osso trabecular grosso no interior (B). O osso D3 tem uma crista cortical porosa mais fina e osso trabecular fino no interior (C). O osso D4 quase não tem osso cortical na crista, sendo praticamente osso trabecular fino (D). Adaptação a partir de (Misch, 2015).

4.5 Complicações que levam à falha do Implante Dentário

Um implante que apresente qualquer grau de mobilidade, mesmo que seja leve, é considerado um implante fracassado e uma complicação, mesmo que não cause sintomas visíveis (Liaw et al., 2015). A falha de um implante é considerado um resultado estático que requer a remoção do implante falhado para avaliação e possível substituição (Sakka et al., 2012).

Para assegurar os melhores resultados para os pacientes, é imperativo que os profissionais de medicina dentária estejam atentos às contraindicações, precauções e indicações de tratamento na sua prática clínica (Bazli et al., 2020).

Dentre as causas mais significativas de falha precoce do implante dentário, destacam-se a falta de estabilidade primária, trauma cirúrgico e infecção. É importante notar que sinais precoces de infecção podem indicar um resultado mais crítico, uma vez que podem

interferir no processo primário de cicatrização óssea. Por outro lado, a sobrecarga oclusal e a peri-implantite emergem como fatores de destaque associados à falha tardia dos implantes (Sakka et al., 2012).

Adicionalmente, fatores como o *design* não ideal do implante e construções protéticas inadequadas desempenham um papel crucial como riscos potenciais para complicações e falhas dos implantes (Sakka et al., 2012).

Muitas dessas complicações, como o afrouxamento de parafusos ou de cimento, podem ser facilmente diagnosticadas no consultório. No entanto, é importante destacar que conhecimento radiológico é crucial no diagnóstico de fraturas, infecções, inflamações, falhas de osteointegração e lesões em estruturas circundantes (Liaw et al., 2015).

De acordo com Sakka et al., (2012), a falha de implantes dentários pode ser classificada em quatro categorias distintas:

- Falhas biológicas; a qual pode ser dividida em duas subcategorias. Falhas precoces; no que se refere à incapacidade de alcançar a osteointegração, indicando possíveis interferências no processo inicial da cicatrização óssea. Falhas tardias; que estão relacionadas com a falha a preservar a osteointegração que foi alcançada inicialmente.
- Falhas mecânicas; que incluem a fratura dos próprios implantes e das supraestruturas relacionadas.
- Falhas iatrogênicas; no qual a osteointegração é alcançada, mas, devido ao alinhamento inadequado do implante, ele é excluído de ser usado como parte da unidade de ancoragem. Isso também abrange a remoção de implantes devido à violação de estruturas anatômicas vizinhas, como por exemplo, o nervo alveolar inferior.
- Adaptação inadequada; que engloba a insatisfação estética do paciente e os problemas psicológicos associados à falha do implante.

A alta taxa de sucesso na manutenção do osso alveolar circundante de implantes dentários está intimamente relacionada à qualidade óssea adequada. A colocação de implantes em osso tipo 1, 2 e 3 geralmente resulta em bons resultados clínicos, enquanto o tipo 4 está

associado a uma menor taxa de sucesso. A unidade Hounsfield determinada pelos programas de *software* nas máquinas de tomografia computadorizada (TC) refere-se à densidade das estruturas presentes na imagem. Essa densidade é quantitativa e permite a distinção entre diversos tecidos no local examinado e caracterização a qualidade óssea. Ademais, a densidade óssea local exerce uma influência significativa na obtenção da estabilidade primária, um fator de extrema importância para o êxito do implante dentário. Para alcançar essa estabilidade primária, são necessários pelo menos 10mm e 6mm de altura e 5mm e 6mm de largura para o maxilar e para a mandíbula. Estes requisitos são cruciais para assegurar um prognóstico favorável (Sakka et al., 2012).

A cicatrização óssea representa um processo biológico que demanda um esforço considerável por parte dos tecidos esqueléticos. Neste processo regenerativo, visa-se a restauração das estruturas e a função originais. As fases da osteointegração podem ser comparadas ao processo semelhante de cicatrização de fraturas, no qual os fragmentos se unem sem a interferência de tecido fibroso (Sakka et al., 2012).

Após a integração bem-sucedida do implante dentário no osso, é comum reabilitá-lo com uma prótese. Essa prótese pode ser fixada ao implante por meio de cimento, embora ocasionalmente seja parafusada. No entanto, ao utilizar cimento, pode ocorrer a problema de excesso de cimento que é forçado para áreas subgengivais. O cimento é prejudicial aos tecidos e pode desencadear uma reação corpo estranho. Essa reação pode ser imediata ou mais tardia e manifesta-se como inflamação gengival localizada, eritema e algum desconforto (Liaw et al., 2015).

A maioria dos cimentos, mas não todos, são radiopacos. Radiografias podem revelar a presença de excesso de cimento nas áreas mesial e distal do implante (Figura 11-B). Entretanto, se o excesso de cimento estiver nas faces vestibulares ou linguais, frequentemente fica coberto pelo implante metálico denso que o recobre. Há sintomas decorrentes de cimento subgengival que podem não se manifestar por anos após a cimentação inicial. O tratamento inicial requer a remoção do excesso de cimento (Figura 11-C). Isso pode ser feito simplesmente com o uso de uma cureta, mas frequentemente é necessário realizar um retalho de tecido mole para visualizar os danos e remover por completo o cimento. A reação ao excesso de cimento também pode causar a reabsorção do osso ao redor do implante. Nesse caso, um retalho é necessário para desbridar o tecido

inflamado e tentar regenerar o osso ao redor do implante. A regeneração óssea vertical não é previsível com o implante no lugar. Um implante pode sobreviver com alguma perda óssea, mas uma perda excessiva exigiria a remoção do implante, o enxerto do local com osso liofilizado ou outro material de enxerto e frequentemente a colocação de uma membrana sob os tecidos moles e sobre o enxerto ósseo para contê-lo durante um período de cicatrização de 4-6 meses. Após a regeneração do osso, um novo implante pode ser colocado (Liaw et al., 2015).

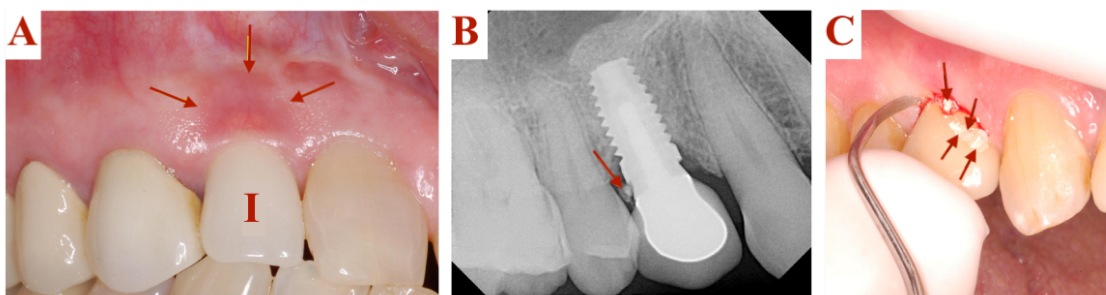


Figura 11: Fotografia de um paciente com cimento subgengival com inflamação (setas) na área de um implante reabilitado (I) (A). Radiografia que revela cimento radiopaco na zona distal do implante (seta) (B). Fotografia que demonstra a remoção do cimento subgengival (setas) (C). Adaptação a partir de (Liaw et al., 2015).

A infecção representa uma preocupação significativa no âmbito dos implantes dentários, sendo que a preservação destes exige uma higiene oral meticulosa. A negligência neste aspeto pode propiciar a acumulação de microrganismos e o subsequente desenvolvimento de uma infecção no perímetro do implante. Os pacientes podem manifestar sintomas como rubor, endurecimento e inflamação dolorosa da gengiva adjacente. Quando uma infecção surge, frequentemente provoca erosão e reabsorção do osso circundante, um facto que se reflete radiograficamente na forma de radiotransparência peri-implantar, um sinal clínico de elevada importância. A deteção precoce desta condição é crucial, pois a intervenção atempada tende a preservar o implante (Liaw et al., 2015).

Os indicadores clínicos de infecção em implantes dentários podem pronunciar um insucesso potencial do implante. A infecção, se não tratada, constitui a causa mais comum de complicações durante a fase inicial da cicatrização. Complicações como inchaço, formação de fistulas, supuração e deiscência mucosa precoce ou tardia podem ocorrer e sinalizar um possível insucesso do implante. Os sinais mais precoces podem indicar um resultado substancialmente mais crítico do que se as mesmas complicações surgissem em

fases mais avançadas, dada a interferência no processo primordial de cicatrização óssea, que culmina na osteointegração do implante (Sakka et al., 2012).

O tratamento da infecção em implantes dentários é contingente na gravidade e extensão da condição. Em casos avançados, a remoção cirúrgica do implante pode ser necessária, seguida de curetagem do defeito e preenchimento com material de enxerto ósseo, com a expectativa de recolocar o implante após o processo de cicatrização. O recurso a antibióticos frequentemente se impõe. Se a infecção estiver em estágio inicial, o paciente será submetido a um tratamento com antibióticos, visando controlar a infecção. O defeito resultante da reabsorção óssea pode, então, ser preenchido cirurgicamente com material de enxerto ósseo, com a esperança de regenerar o osso perdido e preservar o implante (Liaw et al., 2015).

A peri-implantite é uma preocupação significativa no âmbito dos implantes dentários, representando uma condição que envolve uma reação inflamatória nos tecidos duros e moles que circundam um implante funcional, resultando em uma perda gradual de osso que, em última análise, pode levar à perda da osteointegração. Esta condição está frequentemente associada a uma série de fatores e complicações biológicas que merecem atenção (Sakka et al., 2012).

A doença peri-implantar é definida como uma alteração patológica inflamatória que ocorre nos tecidos moles e duros que rodeiam um implante osteointegrado (Hanif et al., 2017). Quando um implante está osteointegrado com sucesso, a doença peri-implantar que se desenvolve é consequência da discrepância entre a defesa do hospedeiro e a crescente carga bacteriana (Heitz-Mayfield, 2008). É importante notar que normalmente leva cerca de 5 anos para que a doença peri-implantar progrida e manifeste sinais e sintomas clínicos, sendo que a incidência de peri-implantite e perda de implantes pode ser ainda maior em estudos com períodos de acompanhamento mais longos (Hanif et al., 2017).

Num ambiente saudável ao redor do implante, os tecidos desempenham um papel crucial na prevenção da disseminação de agentes patogênicos. A violação da barreira biológica pode resultar em contaminação bacteriana ao redor do osso, culminando na rápida destruição dos tecidos circundantes do implante. Além disso, a doença peri-implantar está

relacionada com uma distribuição desigual da carga oclusal, o que pode levar ao afrouxamento da superestrutura, infecção da área circundante e, eventualmente, culminar no processo inflamatório (Hanif et al., 2017).

É importante salientar que várias condições médicas e comportamentais podem influenciar significativamente o desenvolvimento da peri-implantite. Condições como diabetes mellitus descontrolada, osteoporose, tabagismo, tratamento prolongado com esteroides, periodontite não controlada, radioterapia e agentes quimioterapêuticos são considerados fatores predisponentes (Hanif et al., 2017; Heitz-Mayfield, 2008).

Em relação à gestão da peri-implantite, várias estratégias de tratamento têm sido exploradas e empregadas como o objetivo de prevenir o insucesso do tratamento com implantes. Estas estratégias incluem desbridamento mecânico não cirúrgico, administração local de agentes antimicrobianos em casos de periodontite e peri-implantite, e desbridamento cirúrgico com enxerto ósseo. É importante destacar que a remoção do implante é indicada quando há uma perda óssea superior a 60% após a ocorrência de peri-implantite e evidências de mobilidade (Hanif et al., 2017).

Segundo Hanif et al., (2017), os sintomas clínicos e radiográficos da peri-implantite são:

- Profundidade de sondagem <6mm;
- Sangramento à sondagem/supuração;
- Perda de inserção/perda óssea de 2,5mm;
- Destruição vertical do osso alveolar em radiografias;
- Possível edema e hiperplasia dos tecidos circundantes ao implante;
- Dor (incomum), se presente, possível infecção aguda.

As complicações mecânicas em implantes dentários são uma sequela de sobrecarga biomecânica. Os fatores que contribuem para a sobrecarga biomecânica incluem uma posição/angulação inadequada do implante (inclinação cúspide, inclinação do implante, deslocamento horizontal do implante e deslocamento apical do implante), suporte posterior insuficiente e osso circundante inadequado ou presença de forças excessivas devido a hábitos parafuncionais como o bruxismo (Hanif et al., 2017; Liaw et al., 2015).

Essa sobrecarga biomecânica pode se manifestar de duas formas principais: afrouxamento (Figura 12-A) ou fratura de componentes do implante (Figura 12-B). O afrouxamento pode ocorrer devido a falhas no cimento que une a prótese ao pilar, ao soltamento do parafuso da prótese ou do parafuso ao pilar ou à verdadeira falha da osteointegração do implante em si. Em contraste, as fraturas dos implantes podem afetar o próprio implante, o parafuso do pilar ou o parafuso da prótese (Liaw et al., 2015). Reabilitações únicas em implantes têm mostrado taxas mais elevadas de afrouxamento em comparação em implantes com múltiplas reabilitações. Além disso, implantes em molares mandibulares parecem ser mais suscetíveis ao afrouxamento em comparação com implantes maxilares (Hanif et al., 2017).

O afrouxamento dos implantes dentários é uma complicação comum, afetando tanto a cimentação quanto os parafusos pilares. Essa questão pode ser facilmente corrigida por meio da recimentação da prótese ou aperto/substituição do parafuso pilares (Liaw et al., 2015).

É importante maximizar as forças de fixação conjunta enquanto se minimizam as forças de separação conjunta para reduzir o afrouxamento dos parafusos. Isso inclui evitar contactos excursivos, contactos em balanço, contactos interproximais, contactos excêntricos fora do eixo e estruturas não passíveis. Além disso, sugere-se aplicar torque no pilar ou coroa retida por parafuso com o dobro da força recomenda pelo fabricante, com intervalos de 5 minutos entre cada rotação. A indústria de implantes também tem revisado componentes convencionais para reduzir a incidência de afrouxamento de parafusos ao longo dos anos (Hanif et al., 2017).

Existem duas principais causas da fratura de implantes dentários, a sobrecarga biomecânica e perda vertical peri-implante. O risco de fratura do implante aumenta consideravelmente quando a perda vertical de osso é grave o suficiente para coincidir com o limite apical do parafuso. As fraturas de implantes também são atribuíveis a falhas no *design* e fabricação do próprio implante (Hanif et al., 2017).

O afrouxamento recorrente do parafuso, muitas vezes despercebido é um fator de risco para a fratura do implante dentário, o que indica uma mudança no *design* da prótese. A fratura mais frequentemente encontrada é a cabeça hexagonal afastada do corpo principal

do parafuso (Hanif et al., 2017). O ajuste passivo é um elemento de extrema importância no contexto de próteses que são suportadas por implantes. A sua principal função é minimizar a quantidade de tensão que é transferida para a interface entre o implante e o osso. Esse ajuste preciso é essencial para garantir uma osteointegração eficaz e de longa duração (Junior et al., 2010). Quando um implante está frouxo, ele está mais predisposto a cargas excessivas laterais (Hanif et al., 2017). Frequentemente, a linha de fratura é detetada em radiográficas ou TC como uma linha radiotransparente através do implante denso (Liaw et al., 2015).

A ocorrência de fratura dos componentes de implantes dentários pode representar um contratempo de considerável gravidade, uma vez que o fragmento remanescente no interior do implante compromete o desempenho eficaz deste (Tabela 4). Quando os pacientes utilizam uma prótese dentária suportada por implantes, seja ela fixa ou removível, observa-se uma diminuição nas forças oclusais que varia entre os 200 e 300N. A falha dos componentes do implante surge quando as forças laterais ultrapassam os 370N para componentes com uma profundidade de 2,1mm e os 530N com uma profundidade de, pelo menos, 5,5mm. Nota-se que os implantes com diâmetro inferior entre 4 e 3,75mm demonstram ser mais suscetíveis a fraturas quando comparados aos de diâmetro superior. Concretamente, um implante com um diâmetro de 5mm revela-se três vezes mais resistente do que um implante com 3,75mm, enquanto um com 6mm de diâmetro evidencia uma resistência seis vezes superior à de um implante com 3,75mm (Hanif et al., 2017).

Tabela 4: Fatores de risco associados a fraturas de implantes dentários. Adaptação a partir de (Hanif et al., 2017).

Fatores periodontais	Fatores do implante	Fatores protéticos
Profundidade da bolsa periodontal > 5mm	Diâmetro < 4mm	Afrouxamento e Torção
Perda óssea	Coroa/Implante > 1	Parafuso protético
Carga oclusal excessiva (Bruxismo)	Design do Implante	Fratura da cerâmica

O tratamento de um implante fraturado requer inicialmente a remoção completa do implante. Contudo, é necessário utilizar uma microbroca cirúrgica, que possui trepanação acoplada, para remover a porção do implante fraturado que permanece inserida no osso. A trepanação, que é oca, encaixa-se sobre o fragmento do implante retido e perfura em torno da periferia, permitindo a sua remoção. Uma vez removido, o implante pode ser simplesmente substituído por outro mais largo e longo, no entanto, se houver perda significativa de osso ou reabsorção óssea, pode ser necessário primeiro um enxerto ósseo (Liaw et al., 2015).

A fratura do revestimento de porcelana em coroas dentárias é uma complicação relativamente comum associada às restaurações metalo-cerâmicas, que são os tipos mais frequentes de restaurações na prática clínica. Com o decorrer do tempo, as exigências estéticas dos pacientes têm aumentado, conduzindo os clínicos a concentrarem-se nas restaurações totalmente em cerâmica. As restaurações em zircônia são promissoras, e o material está mesmo a ser utilizado para fabricar pilares de implantes para reabilitações retidas por cimentação ou revestimento direto em próteses parafusadas (Hanif et al., 2017).

Foi concluído que, de um total de 5052 restaurações de cerâmica e porcelana fundida a metal, 172 falharam devido a quebra do revestimento, o que representa 3,4% das complicações observadas, após um acompanhamento de 5 anos. A incidência de fratura do revestimento de porcelana pode ser reduzida ao seguir as recomendações clínicas, como a redução da superfície oclusal, a prevenção de contactos oclusais fortes, a manutenção de alturas das cúspides rasas e a adequação espessura da cerâmica sobreposta (Sadid-Zadeh et al., 2015).

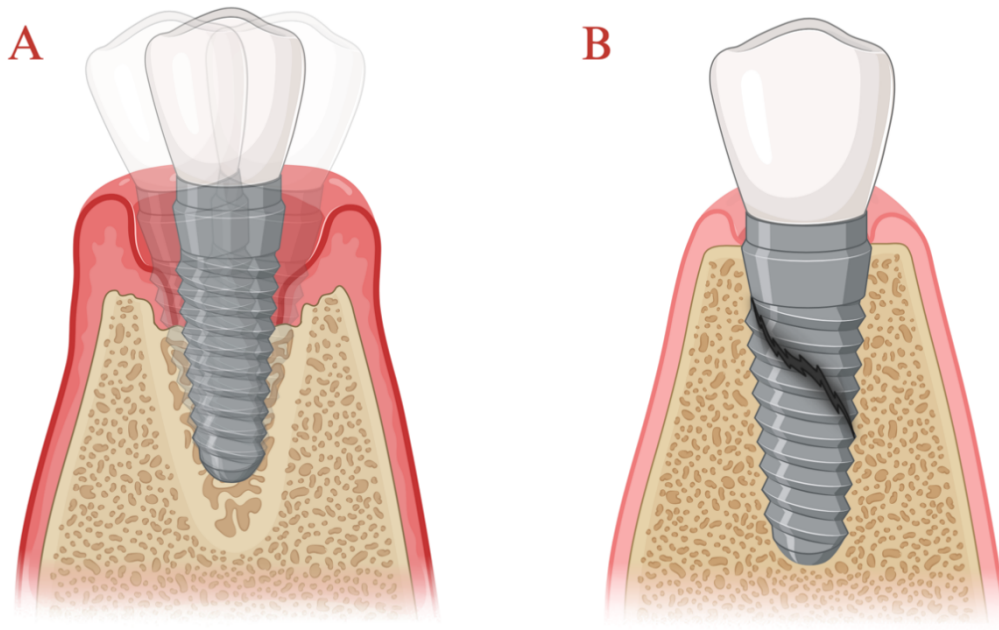


Figura 12: Representação de afrouxamento e fratura em implantes dentários. (A) Afrouxamento do implante, com perda de suporte ósseo e inflamação circundante. (B) Fratura do implante. Fonte, desenho elaborado pelo autor.

A quantidade e qualidade do osso disponível estão estritamente associadas ao tipo de técnica cirúrgica e ao modelo de implante utilizados, sendo ambos fatores de extrema relevância para o sucesso das intervenções de implantes dentários. Por outro lado, fatores de risco incluem um de implantes que não atinge o nível ideal, configurações protéticas inadequadas e procedimentos laboratoriais relacionados, todos eles contribuindo para a ocorrência de complicações e insucessos nos implantes dentários (Sakka et al., 2012).

É de extrema importância a preservação óssea e dos tecidos moles, uma vez que após a extração ou perda de um dente, o osso alveolar e os tecidos moles tendem a passar por atrofia e a diminuir tanto em altura quanto em largura devido à falta de uso. As áreas desdentadas não estão mais sujeitas à pressão vertical normal exercida pelos dentes adjacentes. Como resultado, o osso sofre atrofia e reabsorção, contribuindo para a diminuição da altura e espessura do osso alveolar ao longo do tempo. A quantidade de osso na crista alveolar varia, e a obtenção de imagens pré-operatórias pode ser fundamental para determinar se há osso suficiente para a colocação de implantes. Se não houver, diversos procedimentos de aumento ósseo estão disponíveis para aumentar a quantidade de osso e viabilizar a implantação. Estes incluem procedimentos como o

levantamento do seio maxilar, regeneração óssea guiada, aumento com hidroxiapatite e enxertos ósseos (Liaw et al., 2015).

Pacientes completamente desdentados sofrem uma quantidade significativa de reabsorção óssea ao longo das suas vidas. Isso pode ser tão severo a ponto de não conseguirem mais usar dentaduras, especialmente na arcada mandibular. Além disso, o osso facial ao redor dos dentes é menos espesso, especialmente na região anterior maxilar, e esse osso muitas vezes pode ser perdido, levando a uma maior reabsorção. O uso de implantes dentários, no entanto, tem solucionado esses problemas, ajudando a interromper a perda de tecido ao restaurar as tensões normais sobre o osso e ao recuperar a estética e a função do dente ausente. A preparação para implantes dentários, começa com a extração dos dentes comprometidos. Ao fazê-lo, é de extrema importância que o cirurgião preserve qualquer osso residual e tecido mole para garantir o sucesso da reabilitação e a estética. Ademais, no momento da extração, alguns pacientes podem se beneficiar do enxerto do local do dente extraído com osso liofilizado ou outro material de enxerto para ajudar a manter e assegurar a preservação do osso. Isso deve ser seguido pela colocação do implante em tempo hábil, 4-6 meses após a sua extração. Se o dente não for substituído, os dentes adjacentes gradualmente deslocam-se para o espaço criado pelo dente extraído ou perdido, diminuindo assim o espaço, muitas vezes a ponto de um implante e prótese não caberem mais. Quando isso ocorre, a ortodontia pode ser necessária para recuperar espaço suficiente para a reabilitação com implante (Liaw et al., 2015)

Com os dentes da região anterior maxilar são visíveis durante o sorriso, os mesmos devem ser estéticos e funcionais. A perda de 1mm de tecido em altura ou largura pode resultar em uma estética inadequada. Durante a extração dentária, se houver perda traumática de osso nessa região, a crista alveolar pode não ter osso adequado subjacente para aceitar o implante. Isso é frequentemente observado na maxila, onde a placa cortical facial pode ser destruída durante as exodontias. A preservação do osso e dos tecidos moles no momento da extração é preferível à tentativa de correção posterior. Uma vez que a reabsorção óssea e do tecido ocorre, pode ser necessário realizar múltiplas cirurgias reconstrutivas para obter resultados estéticos favoráveis (Liaw et al., 2015).

Durante a cirurgia de reabilitação com implantes dentários é fundamental a preservação de estruturas circundantes vitais. Estas estruturas incluem o canal alveolar inferior, o seio

maxilar, a cavidade nasal e o forame incisal. A preservação adequada destas estruturas é essencial para evitar complicações que podem surgir durante ou após a cirurgia (Liaw et al., 2015).

O canal alveolar inferior, é uma estrutura que contém um feixe neuro vascular importante. Este feixe entra no canal mandibular a partir da superfície lingual do ramo, através do forame mandibular, e percorre a mandíbula até sair do corpo da mandíbula ligeiramente distal à linha média na superfície bucal. Antes de proceder à colocação cirúrgica de um implante, é fundamental localizar o canal mandibular com precisão. Durante a cirurgia, é necessário adotar medidas extremamente cuidadosas para preservar o canal e o feixe neurovascular subjacente, a fim de evitar qualquer dano direto ao canal. Imagens de TC em secção sagital cruzada revelam o canal como uma área radiotransparente de forma arredondada, com uma margem cortical periférica mais densa (Figura 13-A). Qualquer violação inadvertida do canal mandibular durante a cirurgia pode resultar em parestesias faciais ou outros distúrbios neurosensoriais, como dor (Liaw et al., 2015). A dor não ocorre a menos que o implante esteja móvel, cercado por tecido inflamado ou, mesmo quando está estável, se estiver a pressionar um nervo (Figura 13-B). A presença de dor durante a função é um princípio subjetivo que se relaciona diretamente com a falha do implante (Sakka et al., 2012).

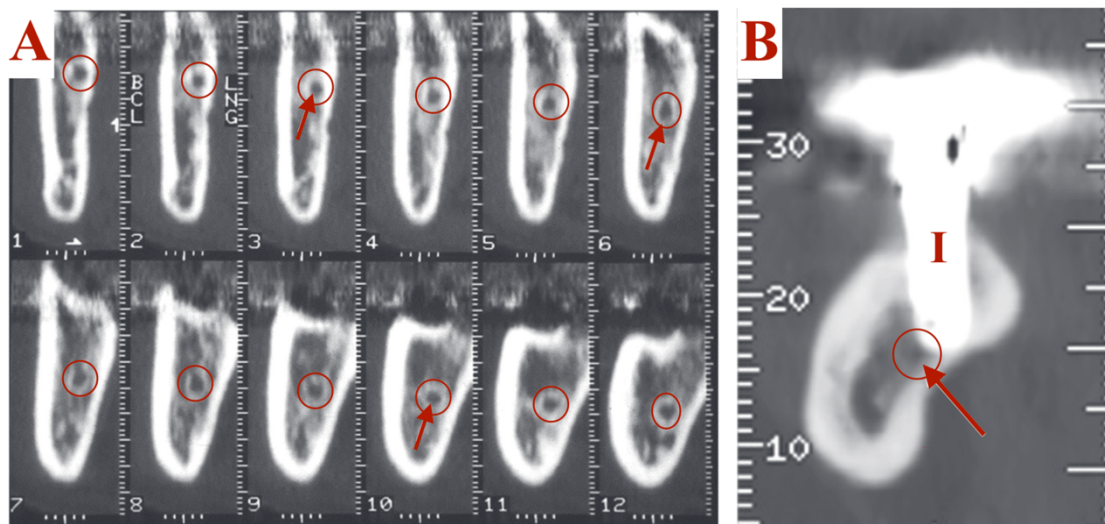


Figura 13: Imagens radiográficas em corte transversal sagital de TC, que demonstram um canal mandibular (setas e círculos), que se representa como uma radiotransparência circular com uma margem cortical periférica mais densa (A). Uma imagem radiográfica sagital de TC que demonstra o canal mandibular foi

pressionado (seta e círculo) devido a um implante mal colocado (I) (B). Adaptação a partir de (Liaw et al., 2015).

Uma vez que a CBCT fornece medidas pré-operatórias precisas da parte crista alveolar até a parte superior do canal mandibular, bem como a espessura da crista alveolar, e podem, portanto, determinar se existe osso suficiente acima do canal mandibular para ancorar os implantes com segurança. O relatório de imagem deve incluir medidas da parte superior do canal até a parte superior da crista alveolar nas regiões edêntulas, bem como medidas da largura do osso. A imagem radiológica também ajuda o médico dentista a selecionar o comprimento e a largura adequados do implante antes da cirurgia (Liaw et al., 2015).

Outras estruturas críticas que requerem atenção especial incluem o seio maxilar e cavidade nasal. A violação do seio maxilar pode levar a complicações graves, como infecções ou fístula oroantral, que representam uma comunicação anormal entre a cavidade oral e o seio maxilar. Além disso, a preservação adequada dessas estruturas é essencial para minimizar o risco de falha do implante (Liaw et al., 2015).

As falhas associadas à sobrecarga compreendem os casos em que a carga funcional aplicada aos implantes excede a capacidade do osso em suportá-la. As falhas que ocorrem entre a conexão do suporte e a entrega da prótese são, na sua maioria, causadas por cargas desfavoráveis (Sakka et al., 2012).

Após a fase inicial de cicatrização, a presença de dor não deve estar associada aos implantes dentários. A ausência de dor sob forças verticais ou horizontais é um critério subjetivo para avaliar o sucesso do implante. Quando a dor está presente, geralmente é o resultado da pressão exercida nos tecidos moles devido a componentes protéticos mal ajustados. A ausência de dor ou desconforto, bem como de qualquer sensação subjetiva negativa, permanece como um dos critérios essenciais para determinar o sucesso do implante (Sakka et al., 2012).

A existência de uma ligação rígida entre o implante osteointegrado e a estrutura fixa subsequente inevitavelmente induz tensões em todos os componentes da estrutura. A carga funcional adicional gera tensões suplementares que afetam a integridade da

montagem osso-implante-prótese. Assim o desafio persiste para o protésico dentário, que tende a fornecer uma prótese tolerável que não comprometa a durabilidade do tratamento. Nesse sentido, a adaptação passiva da estrutura tem sido defendida como um requisito essencial para a osteointegração bem-sucedida a longo prazo do implante com o osso circundante (Hanif et al., 2017).

A problemática da fratura da estrutura é relatada como sendo agravada em maxilares parcialmente desdentados, uma vez que a interface entre o implante e o pilar, bem como o parafuso de tensão do pilar, estão sujeitos a carga de flexão lateral, inclinação e alongamento mais elevado, quando comprados com implantes interligados bilateralmente em mandíbulas totalmente desdentadas. O comprimento da barra fundida ou a extensão da estrutura guarda uma relação direta com a distorção relacionada com a construção, a qual pode ser exacerbada pela colocação não paralela dos implantes dentários (Hanif et al., 2017).

Para corrigir o ajuste significativamente inadequado da relação entre o pilar e a supraestrutura, recomenda-se a secção da estrutura ou da barra, seguida da união das secções por meio de soldagem ou brasagem. Contudo, ambas as técnicas podem, por vezes, agravar mais o ajuste original. Uma vez que os métodos corretivos geralmente resultam em um ajuste inadequado, é urgente que se envidem esforços para melhorar o ajuste inicial das estruturas fundidas. Para tal, fatores como o material de impressão, a técnica de impressão e estabilidade posicional dos postes de transferência influenciam significativamente a precisão do ajuste inicial (Hanif et al., 2017).

4.6 Fatores de risco

A condição médica do paciente desempenha um papel crucial no processo inicial da cicatrização óssea. Condições como diabetes mellitus descontrolada, vírus da imunodeficiência humana (HIV) positivo ou síndrome da imunodeficiência adquirida (SIDA), osteoporose e certas medicações, podem influenciar o processo de osteointegração (Bazli et al., 2020; Sakka et al., 2012).

A diabetes é uma disfunção metabólica crónica que resulta em hiperglicemia, desencadeando várias complicações devido a macro e microangiopatia. Entre as

consequências da diabetes, destacam-se o aumento da perda dentária e da frequência de periodontite, bem como o retardo da cicatrização de feridas e uma reposta comprometida a infecções (Bazli et al., 2020).

De acordo com um estudo de 2018, os pacientes diabéticos, especialmente os do tipo 2, geralmente são pessoas mais idosas cujo estado dental costuma levar os médicos dentistas a consultar os médicos assistentes sobre possíveis contraindicações devido ao estado da diabetes. Como se sabe, o risco de perda de peças dentárias e doença periodontal em pacientes diabéticos, tanto a tipo 1 quanto tipo 2, é alto. Esse resultado implica um bom controle glicêmico, rigoroso higiene oral e perícia do médico dentista no momento da colocação dos implantes (Bazli et al., 2020; Halimi & Brun, 2018).

A SIDA resulta da infecção pelo HIV, levando a taxas elevadas de morbidade e mortalidade. A infecção compromete o sistema imunitário, em particular as células T CD4+, reduzindo a resistência do hospedeiro. Logo, é possível haver uma relação entre o HIV/SIDA e um aumento no risco de complicações em procedimentos cirúrgicos orais. Essas complicações podem afetar adversamente a sobrevivência dos implantes e, conseqüentemente, contribuir para falhas (Bazli et al., 2020).

Após análise de vários estudos sobre a viabilidade da colocação de implantes dentários em pacientes com HIV, com o controle adequando das contagens de linfócitos T CD4+, a gestão da terapia antirretroviral, e a administração de antibióticos profiláticos, os implantes têm uma alta taxa de sucesso e sobrevivência. Em pacientes com HIV, as taxas de sucesso variam de 93,81% a 98%, com perdas médias de osso marginal de 0,83mm a 0,9mm (Bazli et al., 2020).

Além disso, o tabagismo emerge como um fator de particular importância, uma vez que pode ter um impacto negativo na cicatrização de feridas, colocando em risco o sucesso de enxertos ósseos e implantes dentários (Sakka et al., 2012). Uma vez que influencia a perda óssea peri-implantar. O efeito negativo na osteointegração está relacionado à quantidade de tabaco consumido, entre os mais de 4000 constituintes potencialmente prejudiciais dos produtos do tabaco, a nicotina é a substância mais importante (Bazli et al., 2020).

Os fumadores apresentam um maior número de dentes ausentes em comparação a não fumadores, para além de que a recessão gengival, a perda de inserção e a periodontite moderada a grave são mais prevalentes em fumantes, revelando uma saúde periodontal inferior. O processo de cicatrização óssea peri-implantar é prejudicado pelo tabagismo, uma vez que o tabaco vai inibir a proliferação de precursoras, que são importantes para a cicatrização óssea, atrasando o processo de cicatrização dos ossos normais. Porém, não só a nicotina é relatada, cianeto de hidrogênio, aldeídos, benzenos, nitrosaminas e monóxido de carbono, também afetam os processos de cicatrização óssea (Bazli et al., 2020)

Um estudo de 2016, relatou que não foi observada osteointegração em dois microimplantes colocados em fumadores, enquanto o osso recém-formado, principalmente em não fumadores, indicava estágios iniciais de maturação. Além disso, em torno de alguns implantes retirados de fumadores, foi observada perda óssea marginal, tecido fibroso e lacunas (Bazli et al., 2020; Bezerra Ferreira et al., 2016). Portanto, pacientes que fumam, apresentam taxas mais elevadas de complicações e maiores índices de insucesso de implantes, tanto na presença quanto na ausência de enxertos ósseos (Sakka et al., 2012).

O cancro oral é uma condição grave com uma taxa de sobrevivência global de apenas 50% ao longo de 5 anos, sendo a sexta localização mais comum de cancro. Embora não tenha havido melhorias significativas na taxa de sobrevivência nas últimas décadas, há evidências de uma diminuição nas taxas de mortalidade ao longo dos últimos 20 anos. O tratamento do cancro oral geralmente envolve uma combinação de radioterapia e cirurgia, mas esses tratamentos podem ter impactos negativos na saúde oral dos pacientes. Uma vez que a radioterapia pode afetar a capacidade de cicatrização óssea, tecidos moles, vasos sanguíneos e causar complicações como xerostomia, cárie de radiação e mucosite oral (Bazli et al., 2020)

Muitos pacientes com cancro oral, submetidos a cirurgia e radioterapia apresentam defeitos em tecidos duros e moles, resultando em deformidades estéticas e dificuldades funcionais. A colocação de implantes dentários nesses pacientes é desafiadora devido à exposição à radioterapia, que pode prejudicar a cicatrização e a osseointegração dos implantes. A fibrose progressiva dos tecidos moles e vasos sanguíneos devido à

radioterapia é umas das razões para a diminuição da capacidade de cicatrização. Do mesmo modo, a radioterapia pode diminuir a vascularização óssea, levando à osteorradionecrose, o que aumenta o risco da perda de implantes. Outras complicações, como infecções fúngicas, doenças periodontais e cáries dentárias, podem surgir devido à diminuição da produção de saliva em pacientes irradiados (Bazli et al., 2020).

É dada uma espera de pelo menos um ano após a radioterapia antes da colocação de implantes dentários, uma vez que, aumenta o sucesso da osteointegração. Ademais, a localização e a posição dos implantes também afetam a sua sobrevivência (Bazli et al., 2020).

A osteoporose é uma condição caracterizada pela diminuição da densidade óssea, onde existe um aumento da fragilidade óssea e risco elevado de fraturas, que levanta preocupações sobre a possível falha de implantes dentários. Contudo, uma revisão sistemática comparou pacientes com e sem osteoporose, onde não foram encontradas diferenças significativas nas taxas de falha de implantes entre os grupos, indicando que a osteoporose por si só pode não ser um fator determinante na falha dos implantes dentários (Aghaloo et al., 2019).

A medicação antirreabsortiva, com os bisfosfonatos ou denosumab, comum no tratamento de osteoporose, levanta preocupações sobre os efeitos na osteointegração de implantes dentários. Existem casos de osteonecrose da mandíbula (ONJ) e perda óssea alveolar após a colocação de implantes dentários em pacientes sob terapia antirreabsortiva (Aghaloo et al., 2019).

Como outro fator de risco, temos os SSRIs, uma vez que existem investigações que mostram um papel mais amplo para os SSRIs, uma vez que a 5-HT desempenha um papel ativo em diversas vias, incluindo o metabolismo ósseo (Tsapakis et al., 2012). Os ossos expressam recetores de 5-HT e podem ser expostos à serotonina por meio de vias autócrinas, parácrinas e endócrinas. Têm-se demonstrado uma relação entre o uso de SSRIs, redução da DMO e um aumento no risco de fraturas ósseas (Aghaloo et al., 2019).

5 RELAÇÃO ENTRE A OSTEINTEGRAÇÃO E OS SSRIS

5.1 Potencial interferência entre SSRIs e Osteointegração

A regulação neural do metabolismo ósseo é uma área de crescente investigação. Existe uma relação íntima entre o sistema nervoso e o tecido ósseo, uma vez que o osso é ricamente innervado por neurônios simpáticos e sensoriais. Embora esses nervos desempenhem funções sensoriais e vasculares, eles também podem influenciar as atividades das células ósseas. A evidência mais convincente para esta hipótese foi fornecida por estudos sobre os efeitos esqueléticos da hormona tipo citocina, a leptina (Warden et al., 2005).

Os SSRIs têm sido associados a efeitos negativos no metabolismo ósseo, incluindo aumento na atividade de células que destroem o osso (osteoclastos) e redução da formação de osso novo (osteoblastos). Isso pode levar a uma diminuição da DMO e aumentar o risco de osteoporose e fraturas (Coşgunarslan et al., 2021).

A maior parte da serotonina no corpo é captada pelas plaquetas, após ser sintetizada no trato gastrointestinal. O restante circula livremente no soro, de onde difunde para os tecidos, incluindo o esqueleto. Em paciente que fazem uso de SSRIs, a serotonina livre é inibida de ser reabsorvida pelas plaquetas e outras células, o que resulta num aumento geral de serotonina nos tecidos, incluído os osso (Bradaschia-Correa et al., 2017). Foi demonstrado que os osteoblastos expressam recetores de serotonina 5-HT₁ e 5-HT₂, membros da família de recetores acoplados à proteína G, e, portanto, podem ser expostos a um aumento na sinalização de serotonina na presença de SSRIs (Bradaschia-Correa et al., 2017).

Um estudo in vitro de 2016 verificou que a serotonina inibiu diretamente a diferenciação dos osteoblastos, mineralização e proliferação das células da calota craniana de ratos. Uma vez que as calotas cranianas expressam isoformas de recetores de 5-HT. Este resultado demonstrou que os osteoblastos expressam recetores funcionais de 5-HT. Mostrando que a 5-HT periférica é um regulador negativo da formação óssea (Nam et al., 2016).

5.2 Estudos sobre a associação de SSRIs e perda de osteointegração de implantes dentários.

Um estudo de coorte retrospectivo, de 2014, investigou a associação entre os SSRIs e o risco de falhas em implantes osteointegrado. O estudo incluiu um total de 916 implantes dentários em 513 pacientes, no qual 94 implantes pertencentes a 50 pacientes medicados apenas com SSRIs, e as taxas de falha foram de 4,6% para não usuários de SSRIs e 10,6% para usuários de SSRIs. Concluíram então que o uso de SSRIs estava associado a um aumento no risco da falha de osteointegração (X. Wu et al., 2014).

Outro estudo coorte, de 2017, avaliou retrospectivamente o resultado da reabilitação com implantes dentários em 300 pacientes, 931 implantes e existiu uma taxa geral de falha de 12,5% para usuários de SSRIs e 3,3% para não usuários, resultando em uma diferença significativa nas taxas de sobrevivência. Contudo, a análise multivariada dos resultados, não revelou uma diferença significativa e sugeriu que o uso de SSRIs pode não estar associado a um aumento no risco de falha de implantes dentários (Chrcanovic et al., 2017).

Em 2018, outro estudo coorte retrospectivo, com uma amostra de 352 pacientes, totalizando 680 implantes dentários, dos quais 110 pacientes, 230 implantes, faziam uso de SSRIs. Onde foi observado uma taxa de falha de 10,8% em pacientes medicados com SSRIs, em comparação aos não medicados, com uma taxa de 4,7% (Deepa et al., 2018). Concluindo que a maior taxa de falhas de implantes foi em pacientes medicados com SSRIs. As razões para as falhas incluem fratura do implante, do parafuso, afrouxamento e peri-implantite (Deepa et al., 2018).

Novamente em 2018, um estudo coorte retrospectivo, com o objetivo de investigar a associação entre o uso de SSRIs e o risco de falha de osteointegração de implantes dentários, seguiu os princípios da Declaração de Helsinki sobre protocolos médicos. Foram colocados um total de 2055 implantes dentários, dos quais 109 implantes são de pacientes medicados com SSRIs e 1946 implantes em não utilizadores. Os implantes tiveram um tempo médio de acompanhamento de 21,5 meses para os pacientes medicados com SSRIs, em comparação a 23 meses para não medicados. A taxa de falha para os medicados com SSRIs foi de 5,6% e dos não medicados foi de 1,85%. Portanto, falha de

osteointegração apresenta 3,123 vezes mais em utilizadores de SSRIs, logo, os pacientes em tratamento de SSRIs apresentam 3 vezes mais probabilidade de experienciar falha precoce do implante em comparação aos não medicados com SSRIs. Em conclusão deste estudo, os resultados sugerem que a medicação com SSRIs leva a um aumento na taxa de falha da osteointegração, por mais que não seja num nível estaticamente significativo (Altay et al., 2018).

Uma revisão sistemática e meta-análise de 2018, com o objetivo de investigar a associação entre a ingestão de medicamentos sistêmicos que podem afetar o metabolismo ósseo e subsequentemente a falha de implantes dentários, com uma seleção final de 17 artigos, avaliada qualitativamente. Conclui que, existe uma associação entre os SSRIs e a falha de implantes dentários (Chappuis et al., 2018).

Em 2019, um estudo coorte retrospectivo, com o objetivo de identificar possíveis associações entre a falha de implantes dentários e o uso de SSRIs em 5456 pacientes que foram reabilitados com implantes num período de 20 anos. Na população analisada, dentro dos SSRIs, o histórico de uso de sertralina foi associado a um risco de 60% na falha do implante. Contudo, os restantes SSRIs não demonstraram um aumento significativo no risco de falha do implante (Carr et al., 2019).

Um estudo coorte retrospectivo, de 2021, investigou a associação de diferentes classes de antidepressivos com a falha de implantes dentários. Foram incluídos 771 paciente, que foram reabilitados com implantes dentários desde 2011 até 2016. Foram avaliados um total de 1820 implantes, tendo a classe dos SSRIs uma taxa de falha de 31,3%. Concluindo assim que o risco de falha do implante dentário é maior em pacientes medicados com antidepressivos em comparação aos não medicados, principalmente com SSRIs (Hakam et al., 2021).

Recentemente, um estudo coorte retrospectivo de 2023, após reunir evidências sobre o impacto negativo dos SSRIs na osteointegração de implantes, nas taxas de sobrevivência e na saúde peri-implantar, decidiu avaliar a associação entre os SSRIs e as mudanças nos níveis marginais de osso ao redor de implantes dentário osteointegrado. Num total de 105 pacientes, com 152 implantes colocados, o estudo mostrou que ao longo do tempo os usuários de SSRIs apresentaram maiores mudanças nos níveis ósseos, com uma perda

óssea de 61,8%. Concluindo que os SSRIs estão relacionados a uma maior perda óssea marginal ao redor dos implantes osteointegrados que estão em função num período médio de 3,8 anos (Kotsailidi et al., 2023).

5.3 Considerações clínicas e recomendações

A complexidade da decisão clínica torna-se mais evidente quando consideramos o impacto que essa escolha pode ter na qualidade de vida do paciente. Os SSRIs desempenham um papel fundamental no tratamento de distúrbios psiquiátricos, muitas vezes proporcionando alívio significativo para sintomas debilitantes, como depressão e ansiedade para muitos pacientes, esses medicamentos são uma âncora crucial que lhes permite funcionar no dia a dia e desfrutar de uma melhor qualidade de vida.

No entanto, a incerteza em relação aos efeitos dos SSRIs na osteointegração dos implantes dentários cria um dilema ético para os profissionais de saúde. O desafio está em equilibrar o benefício clínico com a potencial complicação do tratamento. É aqui que a importância da comunicação e da educação do paciente se destaca. Os pacientes devem ser plenamente informados sobre os riscos e benefícios de continuar ou iniciar o tratamento com SSRIs enquanto consideram procedimentos de implantes dentários.

A decisão de prosseguir com implantes dentários em pacientes que fazem uso de SSRIs deve ser uma escolha compartilhada, onde o paciente compreende plenamente os detalhes do tratamento e está envolvido ativamente no processo decisório. Essa abordagem não apenas permite que o paciente tome uma decisão informada, mas também promove a confiança e a transparência entre o profissional de saúde e o paciente. À medida que a pesquisa continua a fornecer informações adicionais, os profissionais de saúde devem permanecer atualizados e adaptar as suas recomendações de tratamento de acordo com as melhores evidências disponíveis, sempre mantendo o bem-estar do paciente em primeiro lugar.

5.4 Discussão das Implicações

É crucial considerar os desafios e as decisões enfrentadas pelos profissionais de saúde que lidam com pacientes que estão em tratamento com SSRIs e necessitam de procedimentos cirúrgicos, como a colocação de implantes dentários. Primeiramente, os SSRIs são amplamente reconhecidos pela sua eficácia no tratamento de distúrbios psiquiátricos, e muitos pacientes dependem desses medicamentos para manter a saúde mental estável. Portanto, interromper abruptamente o uso de SSRIs pode acarretar riscos significativos, como recaídas no sistema psiquiátrico.

Por outro lado, os estudos sugerem uma associação entre o uso de SSRIs e a perda de osteointegração em implantes dentários, o que levanta preocupações válidas sobre a segurança dos procedimentos cirúrgicos em pacientes em tratamento com esses medicamentos. É fundamental encontrar um equilíbrio entre a saúde mental e saúde oral do paciente.

5.5 Perspetivas futuras

As perspectivas futuras referentes à interação entre os SSRIs e a osteointegração em implantes dentários são promissoras, contudo desafiantes. Uma das áreas cruciais para pesquisas futuras é a realização de estudos clínicos randomizados e controlados, que possam fornecer evidências mais sólidas sobre a associação entre o uso de SSRIs e a perda de osteointegração. Estes estudos podem considerar variáveis importantes, como duração do tratamento com SSRIs, os diferentes tipos de SSRIs e as características específicas dos pacientes.

É fundamental explorar intervenções que possam mitigar os potenciais efeitos adversos dos SSRIs na osteointegração. Pesquisas direcionadas ao desenvolvimento de biomateriais ou revestimentos de implantes que compensem os efeitos negativos dos SSRIs. Essas inovações podem ajudar a melhorar a taxa de sucesso de implantes em pacientes que necessitam de tratamento psiquiátrico contínuo.

Em relação aos mecanismos de ação subjacentes aos potenciais efeitos adversos dos SSRIs na osteointegração, é conhecido que estes afetam a regulação de serotonina, um

neurotransmissor com várias funções no organismo, incluindo o metabolismo ósseo. No entanto, os detalhes precisos de como os SSRIs influenciam a osteointegração ainda não estão totalmente esclarecidos. Para avançar na prevenção desses efeitos indesejados, é crucial que futuras pesquisas se concentrem em descobrir os mecanismos moleculares e celulares subjacentes. O que pode envolver estudos em nível molecular, envolvendo osteoblastos e osteoclastos, para compreender como os SSRIs afetam diretamente a remodelação óssea. O aprofundamento dos mecanismos de ação será uma mais-valia para estratégias de prevenção mais eficazes, e em última análise, para melhores resultados clínicos em pacientes que dependem tanto dos benefícios dos SSRIs quanto da saúde oral.

Outra perspectiva interessante é a evolução das diretrizes clínicas específicas para pacientes em tratamento com SSRIs que necessitam de procedimentos cirúrgicos, como a colocação de implantes dentários. À medida que mais evidências se acumulam espera-se que diretrizes mais precisas e personalizadas sejam desenvolvidas. Isso proporcionará aos profissionais de saúde uma estrutura sólida para tomar decisões informadas e seguras.

Consoante avançamos para o futuro é fundamental continuar a pesquisar e adaptar a prática clínica para garantir o melhor cuidado possível para todos os pacientes, independentemente das capacidades médico dentárias.

III CONCLUSÃO

Em conclusão deste estudo, foi verificado o aumento exponencial dos casos de depressão ao longo dos anos e tendência de se agravar cada vez mais. A depressão não só afeta a saúde mental dos pacientes, mas também tem ramificações na saúde oral. O que leva a que muitas das vezes haja uma negligência dos cuidados de saúde oral, resultando na perda de peças dentárias. Como resultado, a reabilitação do sorriso com implantes dentários torna-se tanto uma necessidade quanto uma possibilidade para muitos desses pacientes.

Foi verificado que os SSRIs desempenham um papel importante na gestão da depressão e noutros distúrbios psiquiátricos, proporcionando um alívio crucial para muitos pacientes. No entanto, existe uma relação entre o uso desses medicamentos e a perda de osteointegração em implantes dentários.

Contudo, por mais que as evidências atuais sugere uma ligação significativa entre o uso de SSRIs e perda de osteointegração de implantes, é necessário haver mais estudos que aprofundem a compreensão dos mecanismos subjacentes a essa relação. Além disso, é essencial desenvolver estratégias de prevenção eficazes para garantir o sucesso a longo prazo dos implantes dentários.

IV BIBLIOGRAFIA

Abraham, C. M. (2014). A Brief Historical Perspective on Dental Implants, Their Surface Coatings and Treatments. *The Open Dentistry Journal*, 8(1), 50–55. <https://doi.org/10.2174/1874210601408010050>

Aghaloo, T., Pi-Anfruns, J., Moshaverinia, A., Sim, D., Grogan, T., & Hadaya, D. (2019). The Effects of Systemic Diseases and Medications on Implant Osseointegration: A Systematic Review. *The International Journal of Oral & Maxillofacial Implants*, 34, s35–s49. <https://doi.org/10.11607/jomi.19suppl.g3>

Ajmal, A., Joffe, H., & Nachtigall, L. B. (2014). Psychotropic-induced hyperprolactinemia: A clinical review. *Psychosomatics*, 55(1), 29–36. <https://doi.org/10.1016/j.psych.2013.08.008>

Altay, M. A., Sindel, A., Özalp, Ö., Yildirimyan, N., Kader, D., Bilge, U., & Baur, D. A. (2018). Does the Intake of Selective Serotonin Reuptake Inhibitors Negatively Affect Dental Implant Osseointegration? A Retrospective Study. *The Journal of Oral Implantology*, 44(4), 260–265. <https://doi.org/10.1563/aaid-joi-D-17-00240>

Andrade, C., Sandarsh, S., Chethan, K. B., & Nagesh, K. S. (2010). Serotonin reuptake inhibitor antidepressants and abnormal bleeding: A review for clinicians and a reconsideration of mechanisms. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 71(12), 1565–1575. <https://doi.org/10.4088/JCP.09r05786blu>

Bazli, L., Nargesi Khoramabadi, H., Chahardehi, A. M., Arsad, H., Malekpouri, B., Asgari Jazi, M., & Azizabadi, N. (2020). Factors influencing the failure of dental implants: A Systematic Review. *Journal of Composites and Compounds*, 2(1), 18–25. <https://doi.org/10.29252/jcc.2.1.3>

Beach, S. R., Celano, C. M., Noseworthy, P. A., Januzzi, J. L., & Huffman, J. C. (2013). QTc Prolongation, Torsades de Pointes, and Psychotropic Medications. *Psychosomatics*, 54(1), 1–13. <https://doi.org/10.1016/j.psych.2012.11.001>

Beach, S. R., Kostis, W. J., Celano, C. M., Januzzi, J. L., Ruskin, J. N., Noseworthy, P. A., & Huffman, J. C. (2014). Meta-analysis of selective serotonin reuptake inhibitor-

associated QTc prolongation. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 75(5), e441-449. <https://doi.org/10.4088/JCP.13r08672>

Bella, A. J., & Shamloul, R. (2013). Psychotropics and sexual dysfunction. *Central European Journal of Urology*, 66(4), 466. <https://doi.org/10.5173/cej.2013.04.art22>

Bezerra Ferreira, J. D., Rodrigues, J. A., Piattelli, A., Iezzi, G., Gehrke, S. A., & Shibli, J. A. (2016). The effect of cigarette smoking on early osseointegration of dental implants: A prospective controlled study. *Clinical Oral Implants Research*, 27(9), 1123–1128. <https://doi.org/10.1111/clr.12705>

Boyer, E. W., & Shannon, M. (2005). The serotonin syndrome. *The New England Journal of Medicine*, 352(11), 1112–1120. <https://doi.org/10.1056/NEJMra041867>

Bradaschia-Correa, V., Josephson, A. M., Mehta, D., Mizrahi, M., Neibart, S. S., Liu, C., Kennedy, O. D., Castillo, A. B., Egol, K. A., & Leucht, P. (2017). The Selective Serotonin Reuptake Inhibitor Fluoxetine Directly Inhibits Osteoblast Differentiation and Mineralization During Fracture Healing in Mice. *Journal of Bone and Mineral Research: The Official Journal of the American Society for Bone and Mineral Research*, 32(4), 821–833. <https://doi.org/10.1002/jbmr.3045>

Cademartori, M. G., Gastal, M. T., Nascimento, G. G., Demarco, F. F., & Corrêa, M. B. (2018). Is depression associated with oral health outcomes in adults and elders? A systematic review and meta-analysis. *Clinical Oral Investigations*, 22(8), 2685–2702. <https://doi.org/10.1007/s00784-018-2611-y>

Carr, A. B., Gonzalez, R. L. V., Jia, L., & Lohse, C. M. (2019). Relationship between Selective Serotonin Reuptake Inhibitors and Risk of Dental Implant Failure. *Journal of Prosthodontics: Official Journal of the American College of Prosthodontists*, 28(3), 252–257. <https://doi.org/10.1111/jopr.13015>

Carvalho, A. F., Sharma, M. S., Brunoni, A. R., Vieta, E., & Fava, G. A. (2016). The Safety, Tolerability and Risks Associated with the Use of Newer Generation Antidepressant Drugs: A Critical Review of the Literature. *Psychotherapy and Psychosomatics*, 85(5), 270–288. <https://doi.org/10.1159/000447034>

Chappuis, V., Avila-Ortiz, G., Araújo, M. G., & Monje, A. (2018). Medication-related

dental implant failure: Systematic review and meta-analysis. *Clinical Oral Implants Research*, 29, 55–68. <https://doi.org/10.1111/clr.13137>

Chouinard, G., & Chouinard, V.-A. (2015). New Classification of Selective Serotonin Reuptake Inhibitor Withdrawal. *Psychotherapy and Psychosomatics*, 84(2). <https://doi.org/10.1159/000371865>

Chrcanovic, B. R., Kisch, J., Albrektsson, T., & Wennerberg, A. (2017). Is the intake of selective serotonin reuptake inhibitors associated with an increased risk of dental implant failure? *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 46(6), 782–788. <https://doi.org/10.1016/j.ijom.2017.01.016>

Consumo de antidepressivos em Portugal continua a aumentar – Ordem dos Médicos. (2022). <https://ordemdosmedicos.pt/consumo-de-antidepressivos-em-portugal-continua-a-aumentar/>

Coşgunarslan, A., Aşantoğrol, F., Soydan Çabuk, D., & Canger, E. M. (2021). The effect of selective serotonin reuptake inhibitors on the human mandible. *Oral Radiology*, 37(1), 20–28. <https://doi.org/10.1007/s11282-019-00419-9>

Coupland, C., Dhiman, P., Morriss, R., Arthur, A., Barton, G., & Hippisley-Cox, J. (2011). Antidepressant use and risk of adverse outcomes in older people: Population based cohort study. *BMJ*, 343(aug02 1), d4551–d4551. <https://doi.org/10.1136/bmj.d4551>

Darowski, A., Chambers, S.-A. C. F., & Chambers, D. J. (2009). Antidepressants and falls in the elderly. *Drugs & Aging*, 26(5), 381–394. <https://doi.org/10.2165/00002512-200926050-00002>

de Abajo, F. J. (2011). Effects of selective serotonin reuptake inhibitors on platelet function: Mechanisms, clinical outcomes and implications for use in elderly patients. *Drugs & Aging*, 28(5), 345–367. <https://doi.org/10.2165/11589340-000000000-00000>

De Picker, L., Van Den Eede, F., Dumont, G., Moorkens, G., & Sabbe, B. G. C. (2014). Antidepressants and the risk of hyponatremia: A class-by-class review of literature. *Psychosomatics*, 55(6), 536–547. <https://doi.org/10.1016/j.psych.2014.01.010>

Deepa, V., Mujawar, K., Dhillon, K., Jadhav, P., Das, I., & Singla, Y. K. (2018). Prognostic Implication of Selective Serotonin Reuptake Inhibitors in Osseointegration of Dental Implants: A 5-year Retrospective Study. *The Journal of Contemporary Dental Practice*, 19(7), 842–846.

Díaz-Camal, N., Cardoso-Vera, J. D., Islas-Flores, H., Gómez-Oliván, L. M., & Mejía-García, A. (2022). Consumption and occurrence of antidepressants (SSRIs) in pre- and post-COVID-19 pandemic, their environmental impact and innovative removal methods: A review. *Science of The Total Environment*, 829, 154656. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2022.154656>

Dionisie, V., Filip, G. A., Manea, M. C., Manea, M., & Riga, S. (2021). The anti-inflammatory role of SSRI and SNRI in the treatment of depression: A review of human and rodent research studies. *Inflammopharmacology*, 29(1), 75–90. <https://doi.org/10.1007/s10787-020-00777-5>

Fava, G. A., Gatti, A., Belaise, C., Guidi, J., & Offidani, E. (2015). Withdrawal Symptoms after Selective Serotonin Reuptake Inhibitor Discontinuation: A Systematic Review. *Psychotherapy and Psychosomatics*, 84(2), 72–81. <https://doi.org/10.1159/000370338>

Fukuhara, S., Asai, K., Kakeno, A., Umebachi, C., Yamanaka, S., Watanabe, T., Yamazaki, T., Nakao, K., Setoh, K., Kawaguchi, T., Morita, S., Nakayama, T., Matsuda, F., Bessho, K., Tabara, Y., Kawaguchi, T., Setoh, K., Takahashi, Y., Kosugi, S., ... Matsuda, F. (2021). Association of Education and Depressive Symptoms with Tooth Loss. *Journal of Dental Research*, 100(4), 361–368. <https://doi.org/10.1177/0022034520969129>

Funk, K. A., & Bostwick, J. R. (2013). A comparison of the risk of QT prolongation among SSRIs. *The Annals of Pharmacotherapy*, 47(10), 1330–1341. <https://doi.org/10.1177/1060028013501994>

Gałecki, P., Mossakowska-Wójcik, J., & Talarowska, M. (2018). The anti-inflammatory mechanism of antidepressants – SSRIs, SNRIs. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 80, 291–294. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2017.03.016>

Germán Maldonado, J. C., & Galán Ramos, E. (2015). *Evolución de los antidepresivos*

utilizados en la historia reciente. <https://hdl.handle.net/20.500.14352/66253>

Gołyszny, M., & Obuchowicz, E. (2019). Are neuropeptides relevant for the mechanism of action of SSRIs? *Neuropeptides*, 75, 1–17. <https://doi.org/10.1016/j.npep.2019.02.002>

Grigoriadis, S., VonderPorten, E. H., Mamisashvili, L., Roerecke, M., Rehm, J., Dennis, C.-L., Koren, G., Steiner, M., Mousmanis, P., Cheung, A., & Ross, L. E. (2013). Antidepressant exposure during pregnancy and congenital malformations: Is there an association? A systematic review and meta-analysis of the best evidence. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 74(4), e293-308. <https://doi.org/10.4088/JCP.12r07966>

Grigoriadis, S., VonderPorten, E. H., Mamisashvili, L., Tomlinson, G., Dennis, C.-L., Koren, G., Steiner, M., Mousmanis, P., Cheung, A., & Ross, L. E. (2014). Prenatal exposure to antidepressants and persistent pulmonary hypertension of the newborn: Systematic review and meta-analysis. *BMJ*, 348, f6932. <https://doi.org/10.1136/bmj.f6932>

Haddad, P. M., & Dursun, S. M. (2008). Neurological complications of psychiatric drugs: Clinical features and management. *Human Psychopharmacology*, 23 Suppl 1, 15–26. <https://doi.org/10.1002/hup.918>

Hakam, A. E., Vila, G., Duarte, P. M., Mbadu, M. P., Al Angary, D. S., Shuwaikan, H., Aukhil, I., Neiva, R., da Silva, H. D. P., & Chang, J. (2021). Effects of different antidepressant classes on dental implant failure: A retrospective clinical study. *Journal of Periodontology*, 92(2), 196–204. <https://doi.org/10.1002/JPER.19-0714>

Halimi, S., & Brun, J. P. (2018). Peut-on poser des implants dentaires chez les patients diabétiques ? *Médecine des Maladies Métaboliques*, 12, 333–339. [https://doi.org/10.1016/S1957-2557\(18\)30094-4](https://doi.org/10.1016/S1957-2557(18)30094-4)

Halperin, D., & Reber, G. (2007). Influence of antidepressants on hemostasis. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, 9(1), 47–59. <https://doi.org/10.31887/DCNS.2007.9.1/dhalperin>

Hanif, A., Qureshi, S., Sheikh, Z., & Rashid, H. (2017). Complications in implant dentistry. *European Journal of Dentistry*, 11(1), 135–140. https://doi.org/10.4103/ejd.ejd_340_16

Hawthorne, J. M., & Caley, C. F. (2015). Extrapyrarnidal Reactions Associated with Serotonergic Antidepressants. *The Annals of Pharmacotherapy*, 49(10), 1136–1152. <https://doi.org/10.1177/1060028015594812>

Hawton, K., Bergen, H., Simkin, S., Cooper, J., Waters, K., Gunnell, D., & Kapur, N. (2010). Toxicity of antidepressants: Rates of suicide relative to prescribing and non-fatal overdose. *The British Journal of Psychiatry: The Journal of Mental Science*, 196(5), 354–358. <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.109.070219>

Hedenmalm, K., Sundström, A., & Spigset, O. (2006). Alopecia associated with treatment with selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs). *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*, 15(10), 719–725. <https://doi.org/10.1002/pds.1270>

Heitz-Mayfield, L. J. A. (2008). Peri-implant diseases: Diagnosis and risk indicators. *Journal of Clinical Periodontology*, 35(8 Suppl), 292–304. <https://doi.org/10.1111/j.1600-051X.2008.01275.x>

Hofmann, S. G., Curtiss, J., Carpenter, J. K., & Kind, S. (2017). Effect of treatments for depression on quality of life: A meta-analysis. *Cognitive Behaviour Therapy*, 46(4), 265–286. <https://doi.org/10.1080/16506073.2017.1304445>

Jiang, H.-Y., Chen, H.-Z., Hu, X.-J., Yu, Z.-H., Yang, W., Deng, M., Zhang, Y.-H., & Ruan, B. (2015). Use of selective serotonin reuptake inhibitors and risk of upper gastrointestinal bleeding: A systematic review and meta-analysis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology: The Official Clinical Practice Journal of the American Gastroenterological Association*, 13(1), 42-50.e3. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2014.06.021>

Junior, L. C., Filho, H. N., Fares, N. H., Missaka, R., & Tebechrani, C. (2010). Passividade da prótese sobre implante. *São Paulo*, 5(3).

Kassebaum, N. J., Bernabé, E., Dahiya, M., Bhandari, B., Murray, C. J. L., & Marcenes, W. (2014). Global Burden of Severe Tooth Loss: A Systematic Review and Meta-analysis. *Journal of Dental Research*, 93(July), 20S-28S. <https://doi.org/10.1177/0022034514537828>

Konstantakopoulos, G., Kouzoupis, A. V., Papageorgiou, S. G., & Oulis, P. (2009).

- Putative neuroleptic malignant syndrome associated with sertraline withdrawal. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 29(3), 300–301. <https://doi.org/10.1097/JCP.0b013e3181a39101>
- Kotsailidi, E. A., Gagnon, C., Johnson, L., Basir, A. B., & Tsigarida, A. (2023). Association of selective serotonin reuptake inhibitor use with marginal bone level changes around osseointegrated dental implants: A retrospective study. *Journal of Periodontology*, 94(8), 1008–1017. <https://doi.org/10.1002/JPER.22-0690>
- Lee, S. H., Paz-Filho, G., Mastronardi, C., Licinio, J., & Wong, M.-L. (2016). Is increased antidepressant exposure a contributory factor to the obesity pandemic? *Translational Psychiatry*, 6(3), e759. <https://doi.org/10.1038/tp.2016.25>
- León, E. C., Uribe, M. P. O., & Gómez, C. S. (2008). *Los antidepresivos inhibidores selectivos de recaptura de serotonina (ISRS, ISR-5HT)*. 31(4).
- Letmaier, M., Painold, A., Holl, A. K., Vergin, H., Engel, R., Konstantinidis, A., Kasper, S., & Grohmann, R. (2012). Hyponatraemia during psychopharmacological treatment: Results of a drug surveillance programme. *The International Journal of Neuropsychopharmacology*, 15(6), 739–748. <https://doi.org/10.1017/S1461145711001192>
- Liaw, K., Delfini, R. H., & Abrahams, J. J. (2015). Dental Implant Complications. *Seminars in Ultrasound, CT and MRI*, 36(5), 427–433. <https://doi.org/10.1053/j.sult.2015.09.007>
- Lochmann, D., & Richardson, T. (2019). Selective Serotonin Reuptake Inhibitors. Em M. Macaluso & S. H. Preskorn (Eds.), *Antidepressants: From Biogenic Amines to New Mechanisms of Action* (pp. 135–144). Springer International Publishing. https://doi.org/10.1007/164_2018_172
- Lorman, W. J. (2018). Pharmacology Update: The Selective Serotonin Reuptake Inhibitors. *Journal of Addictions Nursing*, 29(4), 260. <https://doi.org/10.1097/JAN.0000000000000250>
- Lunghi, C., Dugas, M., Leclerc, J., Poluzzi, E., Martineau, C., Carnovale, V., Stéfan, T., Blouin, P., Lépine, J., Jalbert, L., Espinoza Suarez, N. R., Svyntozelska, O., Dery, M.-P.,

Ekanmian, G., Nogueira, D. M., Akinola, P. S., Turcotte, S., Skidmore, B., & LeBlanc, A. (2022). Global prevalence of antidepressant drug utilization in the community: Protocol for a systematic review. *BMJ Open*, 12(5), e062197. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2022-062197>

Madhusoodanan, S., Alexeenko, L., Sanders, R., & Brenner, R. (2010). Extrapyramidal symptoms associated with antidepressants—A review of the literature and an analysis of spontaneous reports. *Annals of Clinical Psychiatry: Official Journal of the American Academy of Clinical Psychiatrists*, 22(3), 148–156.

Matsuyama, Y., Jürges, H., Dewey, M., & Listl, S. (2021). Causal effect of tooth loss on depression: Evidence from a population-wide natural experiment in the USA. *Epidemiology and Psychiatric Sciences*, 30, e38. <https://doi.org/10.1017/S2045796021000287>

Mavrogenis, A. F., Dimitriou, R., Parvizi, J., & Babis, G. C. (2009). Biology of implant osseointegration. *Journal of Musculoskeletal Neuronal Interactions*, 9(2), 61–71.

Misch, C. E. (2015). *Dental implant prosthetics* (2 edition). Elsevier Mosby.

Mitkov, M. V., Trowbridge, R. M., Lockshin, B. N., & Caplan, J. P. (2014). Dermatologic side effects of psychotropic medications. *Psychosomatics*, 55(1), 1–20. <https://doi.org/10.1016/j.psych.2013.07.003>

Moret, C., Isaac, M., & Briley, M. (2009). Review: Problems associated with long-term treatment with selective serotonin reuptake inhibitors. *Journal of Psychopharmacology*, 23(8), 967–974. <https://doi.org/10.1177/0269881108093582>

Morriss, R. (2016). Antidepressants are associated with hospital admitted intracranial bleeds in people taking other medication associated with bleeding. *Evidence-Based Mental Health*, 19(1). <https://doi.org/10.1136/eb-2015-102212>

Nam, S.-S., Lee, J. C., Kim, H. J., Park, J.-W., Lee, J.-M., Suh, J.-Y., Um, H.-S., Kim, J.-Y., Lee, Y., & Kim, Y.-G. (2016). Serotonin Inhibits Osteoblast Differentiation and Bone Regeneration in Rats. *Journal of Periodontology*, 87(4), 461–469. <https://doi.org/10.1902/jop.2015.150302>

- Narayan, V., & Haddad, P. M. (2011). Antidepressant discontinuation manic states: A critical review of the literature and suggested diagnostic criteria. *Journal of Psychopharmacology (Oxford, England)*, 25(3), 306–313. <https://doi.org/10.1177/0269881109359094>
- Nimbalkar, S., Dhatrak, P., Gherde, C., & Joshi, S. (2021). A review article on factors affecting bone loss in dental implants. *Materials Today: Proceedings*, 43, 970–976. <https://doi.org/10.1016/j.matpr.2020.07.428>
- OECD Statistics. (2022). <https://stats.oecd.org/>
- Okoro, C. A., Strine, T. W., Eke, P. I., Dhingra, S. S., & Balluz, L. S. (2012). The association between depression and anxiety and use of oral health services and tooth loss: Depression and anxiety and oral health. *Community Dentistry and Oral Epidemiology*, 40(2), 134–144. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0528.2011.00637.x>
- Palmsten, K., Hernández-Díaz, S., Huybrechts, K. F., Williams, P. L., Michels, K. B., Achtyes, E. D., Mogun, H., & Setoguchi, S. (2013). Use of antidepressants near delivery and risk of postpartum hemorrhage: Cohort study of low income women in the United States. *The BMJ*, 347, f4877. <https://doi.org/10.1136/bmj.f4877>
- Parithimarkalaignan, S., & Padmanabhan, T. V. (2013). Osseointegration: An Update. *The Journal of Indian Prosthodontic Society*, 13(1), 2–6. <https://doi.org/10.1007/s13191-013-0252-z>
- Price, J., Cole, V., & Goodwin, G. M. (2009). Emotional side-effects of selective serotonin reuptake inhibitors: Qualitative study. *The British Journal of Psychiatry: The Journal of Mental Science*, 195(3), 211–217. <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.108.051110>
- Reichenpfader, U., Gartlehner, G., Morgan, L. C., Greenblatt, A., Nussbaumer, B., Hansen, R. A., Van Noord, M., Lux, L., & Gaynes, B. N. (2014). Sexual dysfunction associated with second-generation antidepressants in patients with major depressive disorder: Results from a systematic review with network meta-analysis. *Drug Safety*, 37(1), 19–31. <https://doi.org/10.1007/s40264-013-0129-4>
- Richa, S., & Yazbek, J.-C. (2010). Ocular adverse effects of common psychotropic agents: A review. *CNS Drugs*, 24(6), 501–526. <https://doi.org/10.2165/11533180->

000000000-00000

Rosas-Díaz, J. C., Córdova-Limaylla, N. E., Palomino-Zorrilla, J. J., Guerrero, M. E., Carreteros, R., Cervantes-Ganoza, L. A., & Cayo-Rojas, C. F. (2023). Repeatability and reproducibility of a modified Lekholm and Zarb bone quality classification based on cone beam computed tomography. *Journal of International Society of Preventive and Community Dentistry*. https://doi.org/10.4103/jispcd.JISPCD_291_21

Rosenblat, J. D., Gregory, J. M., Carvalho, A. F., & McIntyre, R. S. (2016). Depression and Disturbed Bone Metabolism: A Narrative Review of the Epidemiological Findings and Postulated Mechanisms. *Current Molecular Medicine*, 16(2), 165–178. <https://doi.org/10.2174/1566524016666160126144303>

Rottach, K. G., Schaner, B. M., Kirch, M. H., Zivotofsky, A. Z., Teufel, L. M., Gallwitz, T., & Messer, T. (2008). Restless legs syndrome as side effect of second generation antidepressants. *Journal of Psychiatric Research*, 43(1), 70–75. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2008.02.006>

Sadid-Zadeh, R., Kutkut, A., & Kim, H. (2015). Prosthetic failure in implant dentistry. *Dental Clinics of North America*, 59(1), 195–214. <https://doi.org/10.1016/j.cden.2014.08.008>

Sakka, S., Baroudi, K., & Nassani, M. Z. (2012). Factors associated with early and late failure of dental implants. *Journal of Investigative and Clinical Dentistry*, 3(4), 258–261. <https://doi.org/10.1111/j.2041-1626.2012.00162.x>

Serretti, A., & Mandelli, L. (2010). Antidepressants and Body Weight: A Comprehensive Review and Meta-Analysis. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 71(10), 979. <https://doi.org/10.4088/JCP.09r05346blu>

Shah, R. J., Diwan, F. J., Diwan, M. J., Chauhan, V. J., Agrawal, H. S., & Patel, G. C. (2015). A study of the emotional effects of tooth loss in an edentulous Gujarati population and its association with depression. *Journal of Indian Prosthodontist Society*, 15(3), 237–243. <https://doi.org/10.4103/0972-4052.161564>

Shin, D., Oh, Y. H., Eom, C.-S., & Park, S. M. (2014). Use of selective serotonin reuptake inhibitors and risk of stroke: A systematic review and meta-analysis. *Journal of*

Neurology, 261(4), 686–695. <https://doi.org/10.1007/s00415-014-7251-9>

Smeets, R., Stadlinger, B., Schwarz, F., Beck-Broichsitter, B., Jung, O., Precht, C., Kloss, F., Gröbe, A., Heiland, M., & Ebker, T. (2016). Impact of Dental Implant Surface Modifications on Osseointegration. *BioMed Research International*, 2016, 6285620. <https://doi.org/10.1155/2016/6285620>

Soleymani, F., Taheri, F., Roughead, E., Nikfar, S., & Abdollahi, M. (2018). Pattern of Antidepressant Utilization and Cost in Iran from 2006 to 2013 in Comparison with Other Countries. *Journal of Epidemiology and Global Health*, 8(3–4), 213. <https://doi.org/10.2991/j.jegh.2018.06.101>

Stone, M. (2010). Selective serotonin reuptake inhibitors. *Nurse Prescribing*, 8(4).

Tribl, G. G., Wetter, T. C., & Schredl, M. (2013). Dreaming under antidepressants: A systematic review on evidence in depressive patients and healthy volunteers. *Sleep Medicine Reviews*, 17(2), 133–142. <https://doi.org/10.1016/j.smr.2012.05.001>

Tsakiris, P., Oelke, M., & Michel, M. C. (2008). Drug-Induced Urinary Incontinence. *Drugs & Aging*, 25(7), 541–549. <https://doi.org/10.2165/00002512-200825070-00001>

Tsapakis, E. M., Gamie, Z., Tran, G. T., Adshead, S., Lampard, A., Mantalaris, A., & Tsiridis, E. (2012). The adverse skeletal effects of selective serotonin reuptake inhibitors. *European Psychiatry: The Journal of the Association of European Psychiatrists*, 27(3), 156–169. <https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2010.10.006>

Uher, R., Perlis, R. H., Henigsberg, N., Zobel, A., Rietschel, M., Mors, O., Hauser, J., Dernovsek, M. Z., Souery, D., Bajs, M., Maier, W., Aitchison, K. J., Farmer, A., & McGuffin, P. (2012). Depression symptom dimensions as predictors of antidepressant treatment outcome: Replicable evidence for interest-activity symptoms. *Psychological medicine*, 42(5), 967–980. <https://doi.org/10.1017/S0033291711001905>

Vestergaard, P., Rejnmark, L., & Mosekilde, L. (2008). Selective Serotonin Reuptake Inhibitors and Other Antidepressants and Risk of Fracture. *Calcified Tissue International*, 82(2), 92–101. <https://doi.org/10.1007/s00223-007-9099-9>

Voican, C. S., Corruble, E., Naveau, S., & Perlemuter, G. (2014). Antidepressant-induced

liver injury: A review for clinicians. *The American Journal of Psychiatry*, 171(4), 404–415. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2013.13050709>

Wang, Y., Zhang, Y., & Miron, R. (2015). Health, Maintenance, and Recovery of Soft Tissues around Implants: Soft Tissues around Implants. *Clinical implant dentistry and related research*, 18. <https://doi.org/10.1111/cid.12343>

Wang, Y.-P., Chen, Y.-T., Tsai, C.-F., Li, S.-Y., Luo, J.-C., Wang, S.-J., Tang, C.-H., Liu, C.-J., Lin, H.-C., Lee, F.-Y., Chang, F.-Y., & Lu, C.-L. (2014). Short-term use of serotonin reuptake inhibitors and risk of upper gastrointestinal bleeding. *The American Journal of Psychiatry*, 171(1), 54–61. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2013.12111467>

Warden, S. J., Bliziotis, M. M., Wren, K. M., Eshleman, A. J., & Turner, C. H. (2005). Neural regulation of bone and the skeletal effects of serotonin (5-hydroxytryptamine). *Molecular and Cellular Endocrinology*, 242(1–2), 1–9. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2005.06.005>

Whiskey, E., & Taylor, D. (2013). A review of the adverse effects and safety of noradrenergic antidepressants. *Journal of Psychopharmacology (Oxford, England)*, 27(8), 732–739. <https://doi.org/10.1177/0269881113492027>

Wilson, S., & Argyropoulos, S. (2005). Antidepressants and sleep: A qualitative review of the literature. *Drugs*, 65(7), 927–947. <https://doi.org/10.2165/00003495-200565070-00003>

World Health Organization. (2017). *Depression and Other Common Mental Disorders Global Health Estimates*.

Wu, Q., Bencaz, A. F., Hentz, J. G., & Crowell, M. D. (2012). Selective serotonin reuptake inhibitor treatment and risk of fractures: A meta-analysis of cohort and case-control studies. *Osteoporosis International: A Journal Established as Result of Cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA*, 23(1), 365–375. <https://doi.org/10.1007/s00198-011-1778-8>

Wu, X., Al-Abedalla, K., Rastikerdar, E., Abi Nader, S., Daniel, N. G., Nicolau, B., & Tamimi, F. (2014). Selective serotonin reuptake inhibitors and the risk of osseointegrated

implant failure: A cohort study. *Journal of Dental Research*, 93(11), 1054–1061.
<https://doi.org/10.1177/0022034514549378>

Zohrabian, V. M., Sonick, M., Hwang, D., & Abrahams, J. J. (2015). Dental Implants. *Seminars in Ultrasound, CT and MRI*, 36(5), 415–426.
<https://doi.org/10.1053/j.sult.2015.09.002>