

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
Faculdade De Odontologia
Colegiado de Pós-Graduação em Odontologia

Lucas Gonçalves Santos

**QUAL O IMPACTO DOS ANTIDEPRESSIVOS NA MOVIMENTAÇÃO
DENTÁRIA ORTODÔNTICA? *UMA REVISÃO SISTEMÁTICA E META-
ANÁLISE EM MODELOS EXPERIMENTAIS***

Belo Horizonte
2025

Lucas Gonçalves Santos

**QUAL O IMPACTO DOS ANTIDEPRESSIVOS NA MOVIMENTAÇÃO
DENTÁRIA ORTODÔNTICA? *UMA REVISÃO SISTEMÁTICA E META-
ANÁLISE EM MODELOS EXPERIMENTAIS***

Monografia apresentada ao Curso de Especialização em Ortodontia da Faculdade De Odontologia da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial à obtenção do título de Especialista em Ortodontia.

Orientador (a): Prof. (a) Leniana Santos Neves

Coorientador (a): Prof. Lucas Guimarães Abreu

**Belo Horizonte
2025**

Ficha Catalográfica

S237q
2025
MP

Santos, Lucas Gonçalves.

Qual o impacto dos antidepressivos na movimentação dentária ortodôntica? Uma revisão sistemática e meta-análise em modelos experimentais / Lucas Gonçalves Santos. -- 2025.

48 f. : il.

Orientadora: Leniana Santos Neves.

Coorientador: Lucas Guimarães Abreu.

Monografia (Especialização) -- Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Odontologia.

1. Antidepressivos. 2. Técnicas de movimentação dentária. 3. Revisão sistemática. I. Neves, Leniana Santos. II. Abreu, Lucas Guimarães. III. Universidade Federal de Minas Gerais. Faculdade de Odontologia. IV. Título.

BLACK - D4

Elaborada por: Miriam Cândida de Jesus - CRB 6/2727.

ATA

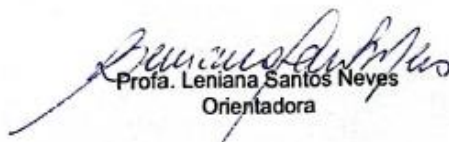


UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
Faculdade de Odontologia
Colegiado do Programa de Pós-Graduação em Odontologia
Av. Pres. Antônio Carlos, 6627 – Pampulha
Belo Horizonte – MG – 31.270-901 – Brasil
Tel. (31) 3409-2470 Fax: (31) 3409-2472
e-mail: odonto-posgrad@ufmg.br

Ata da Comissão Examinadora para julgamento de Monografia do aluno **LUCAS GONÇALVES SANTOS**, do Curso de Especialização em ORTODONTIA, realizado no período de 28/03/2022 a 01/02/2025.

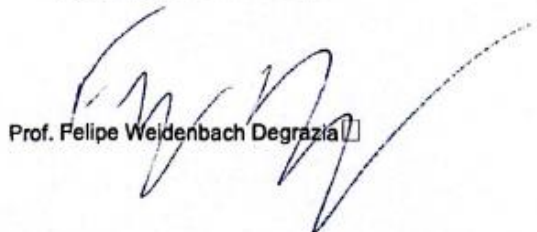
No 1º dia do mês de fevereiro de 2025, às 10:30 horas, na sala de Pós-Graduação (no auditório da Ortodonte - Avenida do Contorno, 7197 - Lourdes - Belo Horizonte - MG.) da Faculdade de Odontologia, reuniu-se a Comissão Examinadora, composta pelos professores Profa. Leniana Santos Neves (orientadora), Prof. Lucas Guimarães Abreu (coorientador), Prof. Bruno da Silva Vieira e Prof. Felipe Weidenbach Degrazia. Em sessão pública foram iniciados os trabalhos relativos à Apresentação da Monografia intitulada **“Qual o impacto dos antidepressivos na movimentação dentária ortodôntica? Uma revisão sistemática e meta-análise em modelos experimentais”**.

Terminadas as arguições, passou-se à apuração final. A nota obtida pelo aluno foi 100 (cem) pontos, e a Comissão Examinadora decidiu pela sua APROVAÇÃO. Para constar, eu, Profa. Leniana Santos Neves, Presidente da Comissão, lavrei a presente ata que assino, juntamente com os outros membros da Comissão Examinadora. Belo Horizonte, 1º de fevereiro de 2024.


Profa. Leniana Santos Neves
Orientadora


Prof. Lucas Guimarães Abreu
Coorientador


Prof. Bruno da Silva Vieira


Prof. Felipe Weidenbach Degrazia

Este trabalho dedico a todos que estiveram ao meu lado nos últimos três anos, em que, mesmo nos momentos mais difíceis, estiveram me impulsionando a ser minha melhor versão como profissional e pesquisador. Deus, pai, mãe, irmã, professores da UFMG e amigos mineiros, essa vitória é graças a vocês.

AGRADECIMENTOS

Para toda caminha árdua e difícil, existem agradecimentos, uma vez que nada é possível sozinho frente a aprendizados que mudam nossa vida.

Agradeço, primeiramente a Deus. O senhor foi capaz de me colocar em meio a família, professores e amigos que me impulsionaram, me deram forças e me fizeram crer no senhor com muita fé. O fato de estar aqui encerrando este ciclo único e muito importante na minha vida, é graças a Deus.

Família - Mauro Sergio Soares, Lucinete Gonçalves Santos e Ravenna Gonçalves Santos. Esta luta com um final feliz é toda por vocês e para vocês. Minha maior felicidade é dar orgulho a todos e este fim de ciclo representa mais essa conquista importante em nossas vidas. Obrigado por sempre me impulsionarem e me deixarem correr atrás dos meus sonhos, por mais loucos e insanos que pareçam. No início o que gerava medo, inseguranças e incertezas por sair de casa e buscar novos desafios em outros estados, hoje torna-se motivo de alegria e comemoração. (-Vai dar tudo certo.) Frase esta que usei muito nos últimos anos frente as dificuldades quando tudo que estava construindo, parecia desmoronar ladeira abaixo. Hoje, graças ao bom Deus, posso afirmar...Deu tudo certo. O que tenho mais medo em minha vida é no momento em que envelhecer, olhar para o meu passado e pensar nas inúmeras oportunidades que a vida tinha me dado e eu desperdicei. Por isso que por vezes eu faço tanto e me cobro tanto. A vida é única. Nunca saberemos o dia de amanhã, por essa razão, sou guerreiro e forte quando o assunto é enfrentar desafios. Quanto maior o desafio, maior a chama pela busca daquilo que até então, parece inalcançável. Novos desafios, ainda maiores virão, e essas novas oportunidades só me foram concedidas graças ao alicerce que vocês me julgaram merecer e o qual me foi confiado. Obrigado família.

Um agradecimento imenso a todos os professores da UFMG, com uma especial atenção a três professores: Leniana Neves, Rodrigo Cançado e Bruno Vieira.

Primeiramente a minha orientadora, Leniana. Palavras não poderão expressar toda a minha gratidão por tudo que você fez e tem feito por mim. Se estou aqui, finalizando este curso de especialização, é graças a você, que me ajudou no momento mais delicado da minha vida por questões pessoais, pensando em por vezes desistir por questões de saúde física e mental. No entanto, Deus me deu força e você estendeu a mão para que eu pudesse me levantar e seguir em frente. Tivemos uma

conexão muito boa e fluida, em que aos poucos fui mostrando o meu conhecimento de pesquisador adquirido ao longo dos anos e você foi capaz de enxergar me dando oportunidades extramuros para além da Ortodontia. Graças a você pude me aperfeiçoar em revisões sistemáticas, adquirindo conhecimento sobre meta-análises pelas mãos de um grande professor e pesquisador da UFMG, Lucas Guimarães Abreu. Não bastante, no decorrer desses três anos, pude apresentar trabalhos na Sociedade Brasileira de Pesquisa Odontológica, na Associação Brasileira de Ortodontia e Ortopedia Facial, no Congresso Odontológico de Bauru, no Encontro Mineiro de Ortodontia, no Congresso SPO, dentre outras oportunidades, como assistir palestras, dar aulas, participar simpósios e tantos outros. Sua ajuda me fez criar forças para que eu pudesse dar o melhor de mim. E não à toa, surgiu este trabalho multipremiado em congressos os quais foram passados. Que você nunca perca essa essência como professora e que você continue dando oportunidade a tantos outros alunos que passarão por você e que queiram crescer profissionalmente. Obrigado por tudo isso professora.

Quero agradecer também ao professor Rodrigo Cançado, por todos os ensinamentos dados ao longo desses três anos. A cada ano que passava sentia cada vez mais admiração por você professor, por suas aulas, por sua coerência e sistematização frente aos casos clínicos sob sua supervisão, e também pelo grande coração que você possui. Sempre disposto a ajudar e ensinar aqueles que querem ser ajudados e ensinados. O senhor, durante meu período de especialização, me falou duas frases em momentos distintos que levarei para o resto da minha vida. A primeira: “Não desista da docência, você é bom nisso. ”; A segunda: “ Deus está vendo todo o esforço que você está fazendo e está preparando coisas muito boas em sua vida. ”. Pode ter certeza que eu estarei com essas frases comigo ao longo da minha vida daqui para frente. Obrigado por ter me proporcionando tudo isso professor.

Ao professor Bruno Vieira, um homem forte e destemido, que também trabalhou muito duro para conquistar o que hoje é merecidamente seu, o título de professor em Ortodontia pela UFMG. Sua garra, determinação, bem como seu jeito leve e descontraído, são grandes inspirações que levarei em minha vida. Estaremos sempre juntos.

E se tem uma coisa que ambos os três professores me estimularam, foi a de ser um grande professor e pesquisador. Na minha opinião, para que possamos crescer, são necessários termos ídolos, que segundo o dicionário da língua

portuguesa, é uma pessoa intensamente admirada, que é objeto de veneração. Ambos os três me fizeram ser ídolos das suas didáticas, facilidade de comunicação e ensino durante as aulas, bem como o rico conhecimento que me fazia venerar e admirar ainda mais cada um de vocês. E toda essa admiração me fez crescer a ponto de durante o meu período de especialização com vocês, também ter o título de Mestre em Ortodontia pela Faculdade de Odontologia de Bauru, Universidade de São Paulo, onde ambos foram alunos também. Sinto que estou no caminho certo, pois estou seguindo os mesmos passos que um dia vocês também passaram. Obrigado, aos três, por além de me ensinarem e darem o título de especialista em Ortodontia, mudarem a minha vida para melhor.

Por fim, e não menos importante, agradecer a todos os meus amigos mineiros que estiveram comigo. A Isabelle, a Raquel e a Glenda, por todos os momentos de descontração, apoio e união para que juntos, conseguíssemos finalizar este desafiador curso. Sem todos os amigos que foram minha rede de apoio, nada disso seria possível da mesma forma.

Deus você foi maravilhoso, obrigado por tudo isso!

“O valor das coisas não está no quanto duram, mas sim na intensidade em que acontecem.”

Fernando Pessoa

“Se você acredita de verdade no seu propósito, tenta. Por mais que pareça o sonho mais maluco do mundo, pelo menos tenta...não deixe a vida passar com isso apenas na imaginação. Só realiza sonhos, aquele que não desiste antes mesmo de tentar. Nós podemos bem mais do que achamos que é o nosso limite.”

Geraldo Rufino.

RESUMO

Os antidepressivos (AD) são uma classe de medicamentos usados para tratar a depressão, assim como transtornos de ansiedade, dor neuropática e até distúrbios do sono. Os ortodontistas devem verificar se os AD podem interagir ou até interferir na progressão do tratamento ortodôntico. O uso de AD tem aumentado mundialmente nos últimos anos e a especulação sobre uma possível interação desses medicamentos com o movimento dentário ortodôntico (MDO) tem crescido na literatura científica. Integrar dados clínicos e histológicos da literatura sobre o impacto dos AD durante o MDO em uma revisão sistemática e meta-análise (CRD42023477371). As buscas foram conduzidas por dois revisores independentes, sem restrição de data ou idioma, nas seguintes bases de dados: Embase, Scopus, Web of Science, PubMed e LILACS. Google Scholar, LIVIVO e Proquest também foram verificados. Os critérios de inclusão requeriam estudos controlados de animais expostos a AD, detalhando dose, frequência, administração, e avaliando os mesmos dentes, dispositivos e forças ortodônticas. Análises qualitativas e quantitativas foram coletadas. O risco de viés foi realizado usando a Ferramenta SYRCLE's RoB Tool e a qualidade das evidências disponíveis com o GRADE. A meta-análise foi conduzida usando a ferramenta RevMan. Os resultados são apresentados na forma de média e desvio padrão. Entre 287 registros identificados, 11 estudos (669 ratos e 15 cães) publicados entre 2014 e 2023 foram incluídos. Dados de quatro estudos foram agrupados em oito meta-análises. Seis AD foram identificados. Uma mola fechada de Ni-Ti fixada com um fio de ligadura de aço variando de 0,010" a 0,015" foi utilizada em todos os estudos incluídos. Nos ratos foi utilizado o primeiro molar superior conectando o dispositivo ortodôntico aos incisivos centrais superiores (25 a 60gF). Nos cães, os segundos pré-molares e caninos foram selecionados (200gF). Não foram encontradas diferenças significativas entre os grupos de AD e controle em diversos períodos de tempo e com diferentes antidepressivos ($p > 0,05$). Meta-análises mostraram ausência de diferenças no MDO entre grupo fluoxetina e controle em 3 dias ($k = 2$) (MD= -1,33mm; IC 95% [-4,18, 1,53]), em 7 dias (MD= -1,41mm; IC 95% [-5,03, 2,22]), em 14 dias (MD=1,44mm; IC 95% [-1,54, 4,43]), e amitriptilina com o grupo controle em 60 dias ($k=2$) (MD= -0,54mm; IC 95% [-1,72, 0,65]). Quanto ao número de osteoclastos não foram encontradas diferenças estatísticas nos grupos fluoxetina e controle em 3 dias ($k = 2$) (MD= 0.11; 95% CI [-0.22, 0.43]), em 7 dias (MD= 0.07; 95% CI [-0.25, 0.40]), em 14 dias (MD= 0.91; 95% CI [0.56, 1.25]), assim como amitriptilina e grupo controle em 60 dias ($k=2$) (MD= 0.11; 95% CI [-1.04, 1.26]). A certeza da evidência foi muito baixa. O impacto dos AD em modelos experimentais no MDO não é significativamente diferente ao daqueles sem AD.

Palavras-Chave: antidepressivos; movimento ortodôntico; revisão sistemática.

ABSTRACT

What is the impact of antidepressants on orthodontic tooth movement? A systematic review and meta-analysis of experimental models

Antidepressants (AD) are a class of medications used to treat depression, as well as anxiety disorders, neuropathic pain, and even sleep disorders. Orthodontists should assess whether ADs can interact with or interfere with the progress of orthodontic treatment. The use of ADs has increased globally in recent years, and speculation about a possible interaction of these medications with orthodontic tooth movement (OTM) has been growing in the scientific literature. To integrate clinical and histological data from the literature on the impact of ADs during OTM into a systematic review and meta-analysis (CRD42023477371). Searches were conducted by two independent reviewers, with no date or language restrictions, in the following databases: Embase, Scopus, Web of Science, PubMed, and LILACS. Google Scholar, LIVIVO, and Proquest were also checked. Inclusion criteria required controlled animal studies exposed to ADs, detailing dose, frequency, administration, and evaluating the same teeth, devices, and orthodontic forces. Qualitative and quantitative analyses were collected. Risk of bias was assessed using the SYRCLE's RoB Tool, and the quality of available evidence was evaluated with GRADE. The meta-analysis was performed using the RevMan tool. Results are presented as mean and standard deviation. Among 287 records identified, 11 studies (669 rats and 15 dogs) published between 2014 and 2023 were included. Data from four studies were pooled into eight meta-analyses. Six ADs were identified. A closed Ni-Ti spring fixed with a steel ligature wire ranging from 0.010" to 0.015" was used in all included studies. In rats, the first upper molar was used, connecting the orthodontic device to the upper central incisors (25 to 60gF). In dogs, the second premolars and canines were selected (200gF). No significant differences were found between the AD and control groups at various time points and with different antidepressants ($p>0.05$). Meta-analyses showed no differences in OTM between the fluoxetine group and control at 3 days ($k=2$) (MD= -1.33mm; 95% CI [-4.18, 1.53]), at 7 days (MD= -1.41mm; 95% CI [-5.03, 2.22]), at 14 days (MD=1.44mm; 95% CI [-1.54, 4.43]), and amitriptyline with the control group at 60 days ($k=2$) (MD= -0.54mm; 95% CI [-1.72, 0.65]). Regarding the number of osteoclasts, no statistical differences were found between the fluoxetine and control groups at 3 days ($k=2$) (MD=0.11; 95% CI [-0.22, 0.43]), at 7 days (MD=0.07; 95% CI [-0.25, 0.40]), at 14 days (MD=0.91; 95% CI [0.56, 1.25]), as well as amitriptyline and the control group at 60 days ($k=2$) (MD=0.11; 95% CI [-1.04, 1.26]). The certainty of the evidence was very low. The impact of ADs on experimental models of OTM is not significantly different from that of models without ADs.

Keywords: antidepressive agents; tooth movement; systematic review.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Desenho esquemático do efeito do ISRS na sinalização da serotonina 5-HT através da inibição do 5-HTT.....	17
Figura 2 - Representação esquemática da movimentação dentária.....	18
Figura 3 - Fluxograma da Revisão Sistemática.....	29
Figura 4 - Fluoxetina x solução salina após 14 dias de movimentação dentária ortodôntica.....	41
Figura 5 - Fluoxetina x solução salina após 03 dias de movimentação dentária ortodôntica.....	41
Figura 6 - Fluoxetina x solução salina após 07 dias de movimentação dentária ortodôntica.....	41
Figura 7 - Amitriptilina x solução salina após 60 de movimentação dentária ortodôntica.....	41
Figura 8 – Número de osteoclastos entre fluoxetina x solução salina após 03 dias de movimentação dentária ortodôntica.....	42
Figura 9 - Número de osteoclastos entre fluoxetina x solução salina após 07 dias de movimentação dentária ortodôntica.....	42
Figura 10 - Número de osteoclastos entre fluoxetina x solução salina após 14 dias de movimentação dentária ortodôntica.....	42
Figura 11 - Número de osteoclastos entre amtriptilina x solução salina após 60 dias de movimentação dentária ortodôntica.....	42

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Estratégia de busca para cada base de dados eletrônica.....	23
Tabela 2 - Artigos excluídos na fase dois e suas razões para exclusão.....	28
Tabela 3 - Risco de viés dos estudos incluídos pela ferramenta <i>SYRCLE'S Risk of Bias Tool</i>	32
Tabela 4 - Resultados clínicos quantitativos dos estudos incluídos.....	36

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AD	Antidepressivos
ATC	Antidepressivos tricíclicos
ISRS	Inibidores seletivos da recaptação de serotonina
ISRN	Inibidores seletivos da recaptação de noradrenalina
ISRSN	Inibidores seletivos da recaptação de serotonina e noradrenalina
IMOA	Inibidores da monoamina oxidase
5-HT	5-hidroxitriptamina
5-HTT	Transportador 5-HT
RANK	Ativador do receptor nuclear kappa-B
RANKL	Ativador do receptor nuclear kappa-B e seu ligante
OPG	Osteoprotegerina
PGE2	Prostaglandina E2
IL	Interleucina
TNF- α	Fator de necrose tumoral
Tph1	Triptofano hidroxilase-1
MO	Movimento ortodôntico
GRADE	<i>Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation</i>
MD	Mean difference
P	Valor estatístico
CI	Intervalo de confiança
k	Quantidade de amostras em <i>forest plot</i>
I ²	Inconsistência entre as amostras
T ²	Variância entre as amostras
chi ²	Heterogeneidade entre as amostras
df	<i>Difference</i>

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	14
2 REVISÃO DE LITERATURA	16
3 OBJETIVO	21
4 MATERIAIS E MÉTODOS	22
4.1 Protocolo e Registro.....	22
4.2 Critérios de Elegibilidade.....	22
4.2.1 Critérios de Inclusão.....	22
4.2.2 Critérios de Exclusão.....	22
4.3 Fontes de Informação e Estratégia de Busca.....	23
4.4 Seleção dos estudos.....	25
4.5 Extração dos dados.....	25
4.6 Avaliação do Risco de Viés.....	26
4.7 Medidas de efeito e métodos de síntese quantitativa.....	26
4.8 Avaliação da certeza das evidências.....	27
5 RESULTADOS	28
5.1 Seleção dos estudos.....	28
5.2 Características dos estudos incluídos.....	30
5.3 Risco de viés nos estudos.....	31
5.4 Resultados individuais dos estudos incluídos.....	34
5.5 Resultados das meta-análises.....	39
5.6 Risco de viés e análise da força da evidência.....	42
6 DISCUSSÃO	43
7 CONCLUSÃO	46
REFERÊNCIAS	47

1 INTRODUÇÃO

Os antidepressivos (AD) são uma classe de medicamentos utilizados principalmente para tratar a depressão, embora também possam ser prescritos para outras condições, como transtornos de ansiedade, dores neuropáticas e até distúrbios do sono (Noordam *et al.*, 2015). Eles funcionam alterando os níveis de neurotransmissores no cérebro, como serotonina, noradrenalina e dopamina, que desempenham um papel importante na regulação do humor (Berton & Nestler, 2006). A maioria dos antidepressivos atuais se enquadram em sete categorias: antidepressivos tricíclicos (TCA), que atuam inibindo os transportadores de membrana plasmática para serotonina e/ou noradrenalina; inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRS); inibidores da recaptação de noradrenalina (IRN); inibidores da recaptação de serotonina e noradrenalina (ISRN); inibidores da monoamina oxidase (IMAO), com a inibição da monoamina oxidase A; lítio e antidepressivos atípicos, que possuem um modo de ação desconhecido (Berton & Nestler, 2006; Frazer, 1994; Olfson & Marcus, 2009).

De maneira geral, o mecanismo de ação dos antidepressivos envolve diversas vias de sinalização e cascatas bioquímicas que visam controlar os desequilíbrios dos níveis de serotonina e dopamina no organismo (Berton & Nestler, 2006). Como descrito por Yildirim e Eralp (2021), foi observada uma associação entre a 5-hidroxitriptamina, conhecida como 5-HT, um composto de monoamina que atua como receptor para o neurotransmissor serotonina (uma das vias dos ISRS), e a secreção de osteoclastos e osteoblastos, células precursoras que promovem a formação óssea no lado de tensão e a reabsorção óssea no lado de compressão durante o movimento ortodôntico (MO) (Yildirim & Eralp, 2021). Com base nesses estudos, há um potencial para a 5-HT interferir na diferenciação dos osteoclastos, podendo, assim, afetar a MDO (Chabbi-Achengli *et al.*, 2012; Yildirim & Eralp, 2021). Isso ocorre porque o remodelamento ósseo e a resposta inflamatória durante o MO estimulam a liberação de citocinas, quimiocinas e prostaglandinas (Arnez *et al.*, 2017; Branco-De-Almeida *et al.*, 2012; Khosla, 2001). Alguns mediadores inflamatórios nesse processo, como o ativador do receptor nuclear kappa-B e seu ligante (RANKL), aumentam a expressão da triptofano hidroxilase-1 (Tph1), resultando em secreção elevada de 5-HT pelos osteoclastos. Se o RANKL for gerado pelos osteoblastos, a 5-HT produzida pelos precursores dos osteoclastos podem potencializar sinergicamente

a sinalização do RANKL, impulsionando ainda mais a diferenciação dos osteoclastos (Chabbi-Achengli *et al.*, 2012; Arnez *et al.*, 2017; Yamaguchi *et al.*, 2006; Yamashiro *et al.*, 2000).

Igualmente importante, o uso de AD tem crescido de forma exponencial em todo o mundo (Zito & Pennap & Safer, 2020). Portanto, o número de estudos *in vivo* avaliando os efeitos dos antidepressivos e sua possível associação com o movimento ortodôntico (MO) também tem aumentado (Disha-Ibrahimi *et al.*, 2023 Frigotto *et al.*, 2015; Kagy *et al.*, 2016; Marin *et al.*, 2023). Devido à escassez de pesquisas sobre esse tema, associado ao aumento significativo no uso de AD na população global nos últimos anos e ao crescente número de artigos que relatam potenciais associações e influências dos medicamentos AD durante o movimento dentário induzido ortodonticamente, é necessário que os ortodontistas questionem sobre o uso desses medicamentos em seus pacientes. Os ortodontistas devem estar cientes da interação ou até mesmo da interferência dos antidepressivos na progressão do tratamento ortodôntico.

2 REVISÃO DE LITERATURA

Segundo dados da Organização Mundial da Saúde, o uso de drogas antidepressivas aumentou em mais de 25% na população mundial (Who, 2022). Esse aumento, nos últimos anos, deve-se dentre outros fatores, aos impactos da pandemia de COVID-19 que afetaram diretamente a saúde mental da população. Enquanto alguns se adaptavam àquela realidade, outros desenvolviam distúrbios como ansiedade, depressão e até comportamentos suicidas (Gunnel *et al.*, 2020). A depressão emergiu como um importante problema de saúde pública global e particularmente difundido entre indivíduos mais jovens (Who, 2022; Yildirim & Eralp, 2021). De acordo com uma análise global conduzida pela Organização Mundial da Saúde, prevê-se que a prevalência dos transtornos de humor aumente nas gerações futuras (Who, 2000). Concomitantemente, de acordo com dados da Organização da Cooperação e Desenvolvimento Econômico (OCDE, 2023), o mundo está enfrentando uma crise de saúde mental. Na Europa, o consumo de AD mais que duplicou nos últimos 20 anos, aumentando quase duas vezes e meia entre 2000 e 2020 em 18 países europeus (OCDE, 2023).

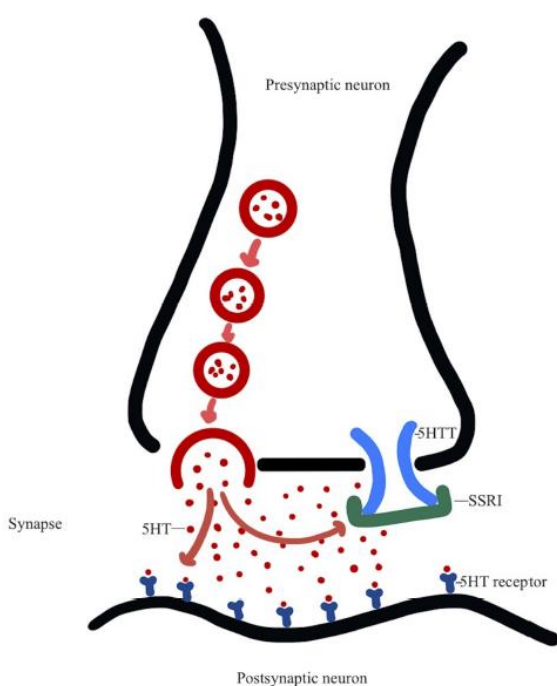
As principais desordens mentais, como depressão e ansiedade, decorrem principalmente de desequilíbrios nos níveis de serotonina por meio da 5-hidroxitriptamina, conhecida como 5-HT. A 5-HT é um composto de monoamina que atua como receptor para o neurotransmissor da serotonina, sintetizado a partir do aminoácido essencial triptofano (Meltzer, 1989; Young, 2007), os quais possui um mecanismo biológico intrincado e multifacetado que regula o humor, a cognição, o aprendizado, a memória e vários processos fisiológicos. Para controlar os níveis de 5-HT, a escolha inicial da medicação consiste em AD, principalmente inibidores seletivos da recaptção de 5-HT, que estavam entre os 200 principais medicamentos mais prescritos nos EUA em 2018 (Fuentes & Pineda & Venkata, 2018). O uso crescente de antidepressivos aumentou as preocupações sobre seus potenciais efeitos adversos no metabolismo humano, particularmente no trato gastrointestinal, no sistema cardiovascular e no sistema esquelético (Yildirim & Eralp, 2021).

Embora o impacto da 5-HT no sistema esquelético não tenha sido definitivamente estabelecido na literatura existente, um estudo genético conduzido por Yadav *et al.* (2008) elucidou a extensa influência do 5-HT na fisiologia óssea. Conseqüentemente, pesquisas em odontologia, particularmente em cirurgia

bucomaxilofacial e periodontia, têm sido conduzidas. No entanto, o efeito do sistema serotoninérgico produzido pelas drogas antidepressivas na movimentação dentária permanece um tema de debate (Lino *et al.*, 2018).

Um agente ISRS atua bloqueando o transportador 5-HT (5-HTT), conforme ilustrado na figura 1. A inativação do 5-HTT impede a recaptação de 5-HT, o que leva à ativação prolongada do receptor 5-HT e ao acúmulo de 5-HT na fenda sináptica. A atuação dos ISRS na via de sinalização da serotonina é similar nas células ósseas (osteoblastos e osteoclastos) (Warden *et al.*, 2010). Além disso, os ISRS permanecem por mais tempo na medula óssea do que no cérebro ou no plasma (Bolo & Hodé & Macher, 2004). Em virtude de suas altas concentrações na medula óssea, as pesquisas têm se concentrado principalmente nos efeitos colaterais dos ISRS sobre o metabolismo ósseo (Zhou *et al.*, 2018). No organismo humano, existem 14 receptores que reconhecem a serotonina, mas apenas 3 são expressos nos osteoblastos (Htr1b, Htr2b e Htr2a). Assim, as pesquisas *in vitro* sugerem que a 5-HT iniba a formação óssea sem interferir na reabsorção óssea, enquanto a 5-HT proveniente do cérebro aumenta a formação óssea, estimulando a proliferação de osteoblastos e reduzindo a reabsorção óssea (Yadav *et al.*, 2008; Yildirim & Eralp, 2021).

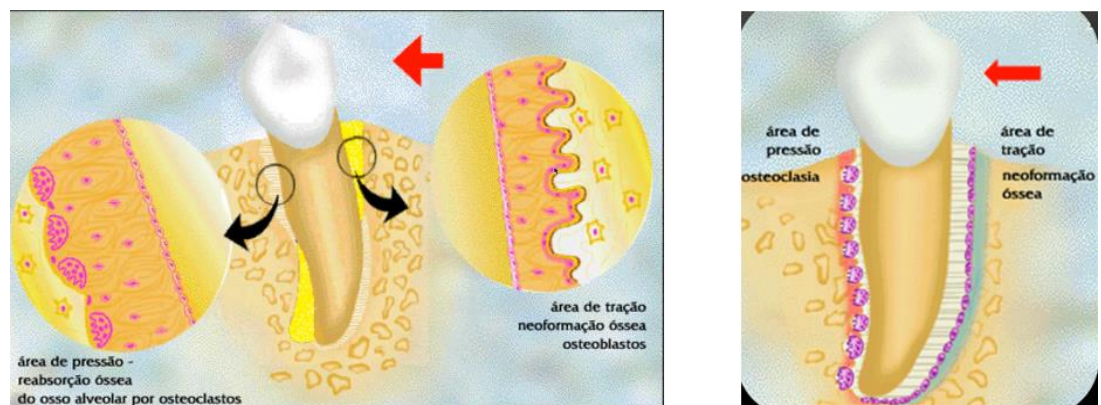
Figura 1 – Desenho esquemático do efeito do ISRS na sinalização da serotonina 5-HT através da inibição do 5-HTT.



Fonte: YILDIRIM & ERALP, 2021.

A movimentação dentária ortodôntica envolve uma interação complexa entre a remodelação óssea e a resposta inflamatória do corpo. Quando um dente se move, a formação óssea ocorre no lado onde a tensão é aplicada, enquanto a reabsorção óssea ocorre no lado sob compressão, como exemplificado na figura 2. Este processo é desencadeado pela resposta inflamatória do organismo por meio de várias moléculas sinalizadoras, como citocinas, quimiocinas e prostaglandinas (Silva Filho & Capelozza Filho & Ferrari Junior, 1998).

Figura 2 – Representação esquemática movimentação dentária



Fonte: VELLINI-FERREIRA. (Ortodontia: Diagnóstico e planejamento clínico. 6ª Edição. 2004).

Nos estágios iniciais da movimentação dentária, o ligamento periodontal próximo à camada óssea (lâmina dura) sofre deformação e compressão devido à pressão dentária. Sob pressão substancial, o fluxo sanguíneo é restrito, as células sofrem hipóxia e ocorre a hialinização. Durante esta fase de hialinização, os osteoclastos, responsáveis pela reabsorção óssea, não conseguem acessar a área comprimida, impedindo a remoção óssea imediata na direção do movimento. Posteriormente, os macrófagos removem o tecido hialinizado, permitindo que os osteoclastos reabsorvam diretamente o osso alveolar adjacente. Do lado da tensão, a formação óssea é iniciada pelos osteoblastos. Em essência, o movimento dentário continua através de uma combinação de reabsorção e formação de tecido, à medida que o corpo orchestra o intrincado equilíbrio entre a remoção do osso antigo e a criação de novo osso para acomodar o dente em movimento (Consolaro, 2005; Janson *et al.*, 2013).

Dois processos fisiológicos podem acelerar o movimento dentário ao causar diminuição da densidade óssea e aumento das taxas de neoformação óssea.

O mecanismo de neoformação óssea é regulado pelo equilíbrio entre o ativador do receptor nuclear kappa-B (RANK) e seu ligante (RANKL). Tanto o RANKL quanto a osteoprotegerina (OPG) são produzidos pelos osteoblastos e têm papéis cruciais na regulação dos osteoclastos (Khosla, 2001; Arnez *et al.*, 2017). Vários fatores podem afetar a relação RANKL/OPG, modulando assim a osteoclastogênese. Enquanto o RANKL estimula a reabsorção óssea, a OPG atua para inibir esse processo. A força de compressão provoca inflamação e aumenta a proporção RANKL/OPG, resultando na reabsorção óssea no lado comprimido. Em contraste, no lado de tensão, a relação RANKL/OPG diminui, favorecendo a formação óssea (Chabbi-Achengli *et al.*, 2012; Yamaguchi *et al.*, 2006).

Além da remodelação óssea natural, o movimento dentário ortodôntico induzido pela inflamação envolve mediadores como a prostaglandina E2 (PGE2), interleucina-1 (IL-1), IL-6 e fator de necrose tumoral-alfa (TNF- α), liberado pelas células do ligamento periodontal. Esses mediadores ativam os osteoclastos estimulando o RANKL ou inibindo a OPG. Em resumo, o RANKL e a OPG produzidos pelos osteoblastos são fundamentais na regulação dos osteoclastos. Um estudo de Chabbi-Achengli *et al.* (2012) explica o efeito da serotonina (5-HT) nesses agentes. Segundo o estudo, o RANKL aumenta a expressão de triptofano hidroxilase-1 (Tph1), que é uma sintetizadora da serotonina, levando a um aumento na secreção de 5-HT pelos osteoclastos. Quando o RANKL é produzido pelos osteoblastos, a 5-HT sintetizada pelos precursores de osteoclastos age em sinergia com o sinal RANKL, intensificando a diferenciação dos osteoclastos. Consequentemente, os níveis elevados de 5-HT no ambiente extracelular devido aos antidepressivos podem aumentar a diferenciação dos osteoclastos mediada pelo RANKL, reduzindo a densidade óssea e facilitando o movimento dentário ortodôntico (Arnez *et al.*, 2017; Chabbi-Achengli *et al.*, 2012; Khosla, 2001; Yamaguchi *et al.*, 2006). No entanto, os efeitos anti-inflamatórios dos antidepressivos podem suprimir mediadores inflamatórios, alterando o MO. Essas contradições teóricas destacam a necessidade de estudos *in vivo* para compreender de forma abrangente o impacto dos antidepressivos no MO (Yildirim & Elvin, 2021).

Na literatura científica, alguns estudos em modelos animais analisaram os efeitos de drogas antidepressivas mostrando possíveis associações medicamentosas com a movimentação dentária diminuindo o depósito de formação óssea, redução da resposta inflamatória e alteração dos movimentos dentários ortodônticos (Frigotto, *et*

al., 2015; Kagy *et al.*, 2016; Marin *et al.*, 2023), sendo em alguns casos, relatos de reabsorções ósseas (Rafiei *et al.*, 2015). Neste Contexto, devido ao grande aumento do uso de antidepressivos pela população mundial nos últimos anos, bem como uma crescente de estudos relatando possíveis associações e influências de drogas antidepressivas durante a movimentação dentária induzida por meio de força ortodôntica, é necessário que o profissional especialista em ortodontia possua uma capacidade de conhecimento, caso possíveis pacientes façam uso de medicamentos antidepressivos dentro de sua clínica odontológica, e saibam se esses medicamentos possam ter alguma interação, podendo, por vezes, interferir na duração do tratamento ortodôntico.

3 OBJETIVO

O objetivo do presente estudo foi integrar todos os aspectos clínicos e histológicos presentes na literatura sobre o efeito dos antidepressivos na movimentação dentária ortodôntica por meio de uma revisão sistemática e meta-análise, seguindo os protocolos do guia PRISMA e pelo manual da *Cochrane*, abordando a seguinte pergunta de pesquisa clínica: "Os antidepressivos interferem no movimento dentário ortodôntico em modelos experimentais?".

4 MATERIAIS E MÉTODOS

4.1 Protocolo e Registro

Um protocolo para esta revisão sistemática e meta-análise foi registrado no *Prospective Register of Systematic Reviews* (PROSPERO; *Center for Reviews and Disseminations, University of York*, número de registro [CRD42023477371](#)). A elaboração do presente estudo foi realizada de acordo com as diretrizes do *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA) (PAGE *et al.*, 2021).

4.2 Critérios de Elegibilidade

4.2.1 Critérios de Inclusão

O acrônimo PECOS (População [P], Exposição [E], Comparação [C], Desfechos [O] e Desenho do Estudo [S]) orientou o desenvolvimento da pergunta clínica de pesquisa, conforme descrito a seguir:

P: modelos animais, independentemente do sexo;

E: medicamentos antidepressivos;

C: ausência de exposição a medicamentos antidepressivos;

O: qualquer desfecho que avalie o movimento ortodôntico de dentes;

S: estudos *in vivo*.

Os estudos incluídos devem envolver obrigatoriamente a exposição a qualquer tipo de antidepressivo, com informações detalhadas sobre dose, frequência e via de administração.

4.2.2 Critérios de Exclusão

Foram excluídos modelos animais com comorbidades, estudos com medicamentos antidepressivos não aprovados pela *Food and Drug Administration*, avaliações com limitações nas informações sobre duração do uso, via de administração ou dose, e estudos sem comparações com grupos controle ou grupos

placebo (SHAM). Revisões narrativas, artigos de opinião de especialistas, resumos de reuniões e estudos piloto também foram excluídos.

4.3 Fontes de Informação e Estratégia de Busca

Buscas eletrônicas sistemáticas foram realizadas em outubro de 2023 (e atualizadas em outubro de 2024) em oito bases de dados eletrônicas, incluindo fontes da literatura cinzenta: *PubMed*, *Scopus*, *Web of Science*, *Embase*, *LILACS*, *LIVIVO*, Google Acadêmico (primeiros 100 artigos) e *ProQuest Dissertations & Thesis Global* (PDQT Global). A estratégia de busca incluiu termos predefinidos do *Medical Subject Heading* (MeSH) e termos livres, utilizando operadores booleanos (por exemplo, OR, AND), adaptados às regras de sintaxe de cada base de dados para identificar estudos relevantes. As estratégias de busca detalhadas utilizadas nas bases de dados estão fornecidas na tabela 1. Busca manual também foi realizada, cruzando as listas de referências dos artigos incluídos para identificar publicações adicionais. O EndNote X9™ (Clarivate™, Filadélfia, PA, EUA) foi utilizado para gerenciar todas as referências durante o processo de seleção dos estudos.

Tabela 1 - Estratégia de busca para cada base de dados eletrônica.

<p>PubMed</p>	<p>#1 = <i>Antidepressants OR Antidepressants drugs OR Antidepressive Agents OR Selective Serotonin Reuptake Inhibitors OR Serotonin OR Noradrenaline Reuptake Inhibitors OR Venlafaxina OR Desvenlafaxina OR Duloxetine OR Antidepressant Second-Generation Mirtazapine OR Maprotilina OR Nefazodona OR Milnacipran OR Trazodone OR Antidepressant Tricyclic OR Fluoxetine OR Lithium Carbonate OR Amitriptylina OR Sertraline OR Imipramine OR Desipramina OR Nortriptylina OR Clomipramine OR Citalopram OR Escitalopram OR Fluvoxamine OR Paroxetine OR Vilazodona</i></p> <p>#2 = <i>Tooth movement OR Induced tooth movement OR orthodontic treatment OR Orthodontics OR Root Resorption OR Alveolar bone remodeling</i></p> <p>#1 AND #2</p>
----------------------	---

Scopus	<p>#1 = Antidepressants OR "Antidepressants drugs" OR "Antidepressive Agents" OR "Selective Serotonin Reuptake Inhibitors" OR Serotonin OR "Noradrenaline Reuptake Inhibitors" OR Venlafaxina OR Desvenlafaxina OR Duloxetine OR "Antidepressant Second-Generation" Mirtazapine OR Maprotilina OR Nefazodona OR Milnacipran OR Trazodone OR "Antidepressant Tricyclic" OR Fluoxetine OR "Lithium Carbonate" OR Amitriptylina OR Sertraline OR Imipramine OR Desipramina OR Nortriptylina OR Clomipramine OR Citalopram OR Escitalopram OR Fluvoxamine OR Paroxetine OR Vilazodona</p> <p>#2 = "Tooth movement" OR "Induced tooth movement" OR "orthodontic treatment" OR Orthodontics OR "Root Resorption" OR "Alveolar bone remodeling"</p> <p>#1 AND #2</p>
Embase	<p>#1 = Antidepressants OR "Antidepressants drugs" OR "Antidepressive Agents" OR "Selective Serotonin Reuptake Inhibitors" OR Serotonin OR "Noradrenaline Reuptake Inhibitors" OR Venlafaxina OR Desvenlafaxina OR Duloxetine OR "Antidepressant Second-Generation" Mirtazapine OR Maprotilina OR Nefazodona OR Milnacipran OR Trazodone OR "Antidepressant Tricyclic" OR Fluoxetine OR "Lithium Carbonate" OR Amitriptylina OR Sertraline OR Imipramine OR Desipramina OR Nortriptylina OR Clomipramine OR Citalopram OR Escitalopram OR Fluvoxamine OR Paroxetine OR Vilazodona</p> <p>#2 = "Tooth movement" OR "Induced tooth movement" OR "orthodontic treatment" OR Orthodontics OR "Root Resorption" OR "Alveolar bone remodeling"</p> <p>#1 AND #2</p>
	<p>#1 = (Antidepressants OR Antidepressants drugs OR Antidepressive Agents OR Selective Serotonin Reuptake Inhibitors OR Serotonin OR Noradrenaline Reuptake Inhibitors OR Venlafaxina OR Desvenlafaxina OR Duloxetine OR Antidepressant Second-Generation Mirtazapine OR Maprotilina OR Nefazodona OR Milnacipran OR Trazodone OR Antidepressant Tricyclic OR Fluoxetine OR Lithium Carbonate OR Amitriptylina OR</p>

<p>Web of Science</p>	<p><i>Sertraline OR Imipramine OR Desipramina OR Nortriptilina OR Clomipramine OR Citalopram OR Escitalopram OR Fluvoxamine OR Paroxetine OR Vilazodona)</i></p> <p><i>#2 = (Tooth movement OR Induced tooth movement OR orthodontic treatment OR Orthodontics OR Root Resorption OR Alveolar bone remodeling)</i></p> <p><i>#1 AND #2</i></p>
<p>LILACS</p>	<p><i>#1 = Antidepressants OR Antidepressive OR Selective Serotonin Reuptake Inhibitors OR Serotonin OR Noradrenaline Reuptake Inhibitors OR Venlafaxina OR Desvenlafaxina OR Duloxetine OR Mirtazapine OR Maprotilina OR Nefazodona OR Milnacipran OR Trazodone OR Tricyclic OR Fluoxetine OR Lithium Carbonate OR Amitriptilina OR Sertraline OR Imipramine OR Desipramina OR Nortriptilina OR Clomipramine OR Citalopram OR Escitalopram OR Fluvoxamine OR Paroxetine OR Vilazodona</i></p> <p><i>#2 = Tooth movement OR Induced tooth movement OR orthodontic treatment OR Orthodontics OR Root Resorption OR Alveolar bone remodeling</i></p> <p><i>#1 AND #2</i></p>

Fonte: Elaborado pelos autores.

4.4 Seleção dos estudos

Foi aplicado um processo de seleção dos estudos em duas fases. Inicialmente, dois revisores independentes (L.G.S. e H.N.C.) realizaram a triagem dos títulos e resumos dos artigos utilizando o software de gerenciamento de referências (EndNote X9). Os artigos que não atendiam aos critérios de inclusão foram automaticamente excluídos. Na segunda fase, ambos os revisores examinaram os textos completos dos artigos selecionados na primeira fase. Os estudos que atendiam a todos os critérios de inclusão foram incluídos na revisão sistemática e analisados quantitativamente para a meta-análise. Qualquer discrepância entre os revisores foi resolvida por meio de discussão e, se necessário, um terceiro (L.G.A.) ou quarto (L.S.) revisor foi consultado.

4.5 Extração dos dados

Dois revisores (L.G.S. e H.N.C.) extrairam os seguintes dados (quando disponíveis) de cada estudo incluído utilizando uma forma padronizada de extração pelo Microsoft Excel: 1 - autor(es) e detalhes da publicação (ano e país), 2 - duração do experimento, 3 - número de modelos animais, 4 - amostras/grupos, 5 - antidepressivos avaliados, 6 - dose ou frequência da administração do antidepressivo, 7 - via de administração, 8 - dentes avaliados, 9 - força ortodôntica aplicada (valor e duração), 10 - métodos de avaliação, 11 - resultados clínicos, 12 - resultados histológicos e 13 - conclusões.

4.6 Avaliação do Risco de Viés

O risco de viés foi avaliado por dois revisores (L.G.S. e L.C.J.) utilizando a ferramenta *SYRCLE's risk of bias Tool* para estudos *in vivo* (HOOIJMANS *et al.*, 2014). Os artigos incluídos foram avaliados de acordo com os seguintes parâmetros: sequência de alocação adequada e se a alocação foi encoberta, semelhança entre os grupos no *baseline* ou informações sobre ajuste para fatores de confusão na análise; se o avaliador do desfecho estava cegado e se os animais foram alojados aleatoriamente durante o experimento; se os investigadores estavam cegos quanto ao conhecimento da intervenção entre os grupos; se os relatos eram livres de viés seletivo nos desfechos e se os estudos estavam livres de outros problemas que pudessem resultar em alto risco de viés. Para cada parâmetro, o estudo poderia ser classificado como de baixo, moderado ou alto risco de viés.

4.7 Medidas de efeito e métodos de síntese quantitativa

Esta revisão sistemática e meta-análise forneceu uma síntese qualitativa e quantitativa abrangente dos resultados dos estudos incluídos. Os dados dos estudos com animais foram agrupados em meta-análises com base na consistência metodológica, sendo o número de estudos agregados (k) indicado para cada meta-análise. As meta-análises foram realizadas utilizando a versão 5.4 do software *RevMan (Review Manager)*. As meta-análises de dados contínuos consideraram a média e o desvio padrão dos grupos, com os resultados da meta-análise reportados na forma de médias (MD) e intervalos de confiança de 95% (IC).

Foi empregado um modelo de efeitos aleatórios para todas as meta-análises, assumindo que os efeitos verdadeiros variam entre os estudos devido às diferenças nas amostras e nos métodos dos estudos (Viechtbauer, 2005). O estimador de máxima verossimilhança restrita foi utilizado para todos os modelos meta-analíticos (Hardy & Thompson, 1998; Viechtbauer, 2005). A heterogeneidade foi avaliada utilizando o I^2 para estimar a inconsistência entre os estudos e τ^2 (tau-quadrado) para avaliar a variância entre os estudos (Higgins & Thompson, 2002; Higgins *et al.*, 2003; Knapp & Biggerstaff & Hartung, 2006).

4.8 Avaliação da certeza das evidências

A certeza das evidências foi avaliada utilizando o sistema *Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation* (GRADE). O GRADE considera fatores como o desenho do estudo, número de estudos incluídos na meta-análise, estimativas da meta-análise, risco de viés, inconsistência, indireção, imprecisão e viés de publicação. A força das evidências pode ser classificada como muito baixa, baixa, moderada ou alta (Guyatt *et al.*, 2011).

5 RESULTADOS

5.1 Seleção dos estudos

Um total de 287 artigos foram identificados por meio da busca inicial nas bases de dados, e 243 artigos foram mantidos no processo de seleção após a remoção de 44 duplicatas. Na fase um, os títulos e resumos de todos os 243 artigos foram avaliados. Após a avaliação, 18 estudos foram elegíveis para a próxima fase, quando os textos completos foram avaliados. Na fase dois, oito estudos recuperados das bases de dados oficiais atenderam aos critérios de elegibilidade e foram incluídos. Quatro estudos recuperados da literatura cinzenta e da busca manual também foram avaliados, e três atenderam aos critérios de elegibilidade. No total, 11 estudos foram incluídos na revisão sistemática e 4 estudos foram meta-analisados. O fluxograma do estudo está apresentado na Figura 3. A tabela 2 resume os motivos pelos quais os estudos foram excluídos na segunda fase do processo de seleção.

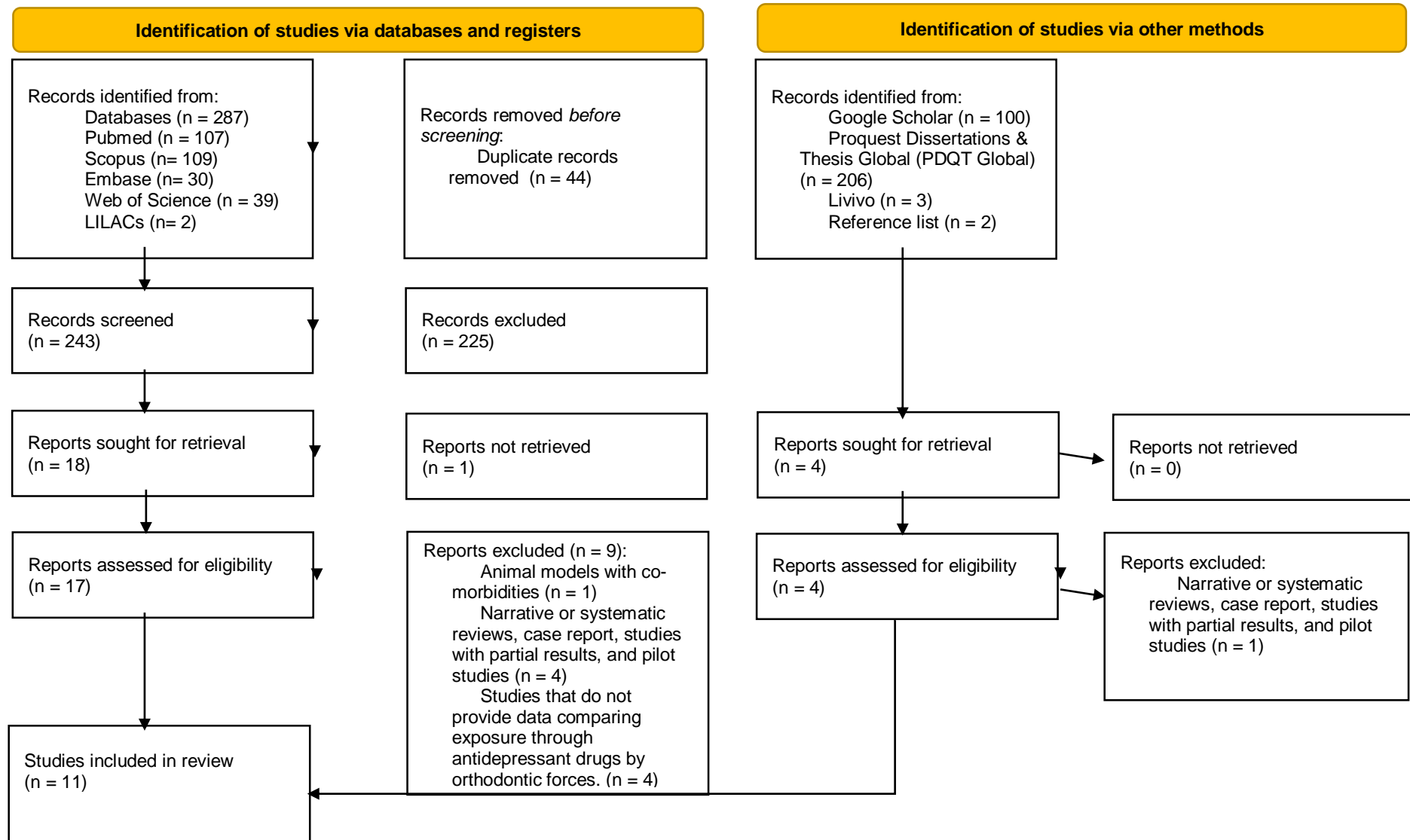
Tabela 2 - Artigos excluídos na fase dois e suas razões para exclusão

Author, Year	Reason for exclusion*
Branco-de-Almeida L. S., et al., 2020	1
Dhenain, T., & Côté F., & Coman T., 2019	2
Hassan R., & Ahmed N. F., & Hussein I., 2022	3
Li H., et al., 2014	3
Makrygiannakis M. A., & Kaklamanos E. G., & Athanasiou A. E., 2018	2
Makrygiannakis M. A., & Kaklamanos E. G., & Athanasiou A. E., 2019	2
Nicolaev N., et al., 2021	2
Talebian R., et al., 2021	3
Yamashiro T., et al., 2000	3
Yamashiro T., et al., 2001	3

* 1 = Animal models with co-morbidities; 2 = Narrative or systematic reviews, case report, studies with partial results, and pilot studies; 3 = Studies that do not provide data comparing exposure through antipressant drugs by orthodontic forces.

Fonte: Elaborado pelos autores.

Figura 3. Fluxograma da Revisão Sistemática



Fonte: Elaborado pelos autores.

5.2 Características dos estudos incluídos

Todos os estudos incluídos nesta revisão sistemática e meta-análise foram estudos com animais e contavam com um grupo controle ou placebo. As datas de publicação dos estudos incluídos variaram de 2014 a 2023, e foram originalmente publicados em inglês, exceto um que foi publicado exclusivamente em persa (Rafiei & Sadeghian, 2021). Três estudos foram realizados no Brasil (Frigotto *et al.*, 2015; Kagy *et al.*, 2016; Marin *et al.*, 2023), seis estudos foram realizados no Irã (Aghili *et al.*, 2017; Akhoundi *et al.*, 2020; Mirhashemi *et al.*, 2015; Rafiei *et al.*, 2015; Rafiei & Sadeghian, 2021; Siadat *et al.*, 2017), um foi realizado na China (Wang *et al.*, 2014) e outro na Eslovênia (Disha-Ibrahimi *et al.*, 2023).

Um total de 669 ratos (659 ratos machos da linhagem Wistar, 10 ratos da linhagem Sprague Dawley) e 15 cães (raça desconhecida) foram avaliados. Nos estudos incluídos nesta revisão sistemática e meta-análise, os efeitos de seis antidepressivos foram avaliados: fluoxetina, amitriptilina, lítio, olanzapina, sertralina e metilfenidato. As doses de fluoxetina utilizadas nos estudos variaram de 10 a 20 miligramas por quilograma (mg/kg) de peso corporal, enquanto amitriptilina e olanzapina foram administrados a 2 mg/kg de peso corporal. O estudo que avaliou o efeito da sertralina em ratos utilizou uma dosagem de 50 mg/kg. O único estudo que avaliou o efeito do metilfenidato iniciou com uma dosagem de 3 mg/kg nos primeiros quatro dias, seguida de 6 mg/kg nos dias cinco a oito, 9 mg/kg nos dias nove a 12, e 12 mg/kg nos dias 13 e 14. Todas as doses dos estudos incluídos foram administradas diariamente, exceto uma que foi administrada a cada 48 horas. Diferenças foram encontradas entre dois estudos que avaliaram o efeito do lítio, onde um avaliou o efeito com 60 mg/kg administrado diariamente em ratos Wistar, e o segundo estudo utilizou uma dosagem de 200 mg/kg a cada 48 horas em ratos Sprague Dawley. Quanto à via de administração, a maioria dos estudos administrou a medicação por via intramuscular diariamente. Dois estudos foram realizados em modelos animais de médio porte (cães) e a medicação foi administrada via oral. Quatro estudos não relataram o local de administração do medicamento.

A força ortodôntica para promover o movimento dentário induzido foi aplicada por meio de um aparelho ortodôntico, consistindo de uma mola de níquel-titânio fechada, conectada a um fio de ligadura de aço inoxidável, variando de 0,010" a 0,015". Este aparelho foi utilizado em todos os estudos *in vivo* incluídos nesta revisão

sistemática e meta-análise. Nos ratos, os primeiros e segundos molares superiores foram utilizados, e o aparelho ortodôntico foi conectado aos incisivos centrais superiores. Nos cães, os segundos pré-molares foram selecionados como a unidade de movimento, e os caninos foram selecionados como a unidade de ancoragem. A quantidade de força aplicada variou de 25 g a 60 g de força em ratos e 200 g de força em cães.

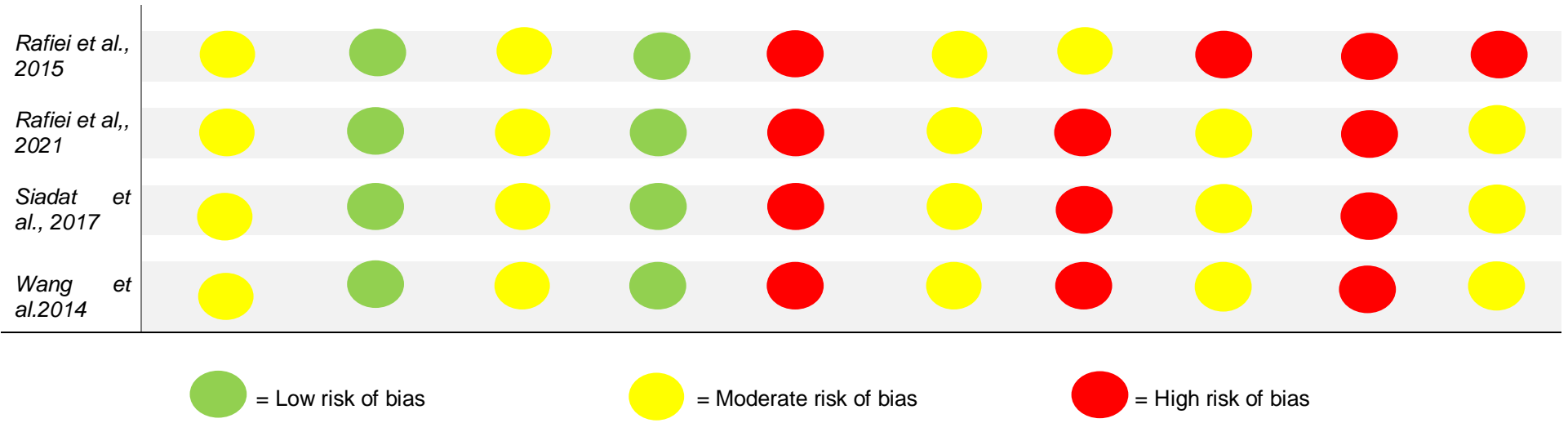
Dos 11 estudos incluídos nesta revisão sistemática e meta-análise, 10 avaliaram clinicamente o movimento dentário utilizando um paquímetro digital ou calibradores de espessura, medindo antes da colocação do aparelho ortodôntico (medição inicial) e após a eutanásia dos ratos (medição final). Um único estudo avaliou o movimento dentário por meio de microtomografia computadorizada, onde os ratos foram escaneados na mesma distância e orientação para obter cefalogramas laterais dos molares superiores com o osso alveolar circundante e, em seguida, medição das dimensões para comparação.

5.3 Risco de viés nos estudos

Os resultados completos do risco de viés estão resumidos na **tabela 3**. Todos os estudos incluídos eram semelhantes no *baseline* ou foram ajustados para fatores de confusão na análise, exibindo baixo risco de viés. A maioria dos estudos apresentou risco moderado de viés em relação a sequência de alocação adequada, e apenas dois estudos apresentaram alto risco de viés na randomização dos animais durante o experimento. Riscos moderados a altos de viés foram detectados na maioria dos estudos nos parâmetros de avaliação cega dos desfechos, dados incompletos dos desfechos e relatos seletivos dos desfechos.

Tabela 3. Risco de viés dos estudos incluídos pela ferramenta SYRCLE'S Risk of Bias Tool.

Author/ Year	Was the allocation sequence adequately generated and applied?	Were the groups similar at baseline or were they adjusted for confounders in the analysis?	Was the allocation adequately concealed?	Were the animals randomly housed during the experiment?	Were the caregivers and/or investigators blinded from knowledge which intervention each animal received during the experiment?	Were animals selected at random for outcome assessment?	Was the outcome assessor blinded?	Were incomplete data adequately addressed?	Are reports of the study free of selective outcome reporting?	Was the study apparently free of other problems that could result in high risk of bias?
Aghili et al., 2017										
Akhoudi et al., 2020										
Disha-Ibrahimi et al., 2023										
Frigotto et al., 2015										
Kagy et al., 2016										
Marin et al., 2023										
Mirhashemi et al., 2015										



Fonte: Elaborado pelos autores.

5.4 Resultados individuais dos estudos incluídos

Os resultados quantitativos e qualitativos dos estudos incluídos estão apresentados na tabela 4, respectivamente.

Aghili *et al.* (2017) avaliaram os efeitos do metilfenidato no MO. Todos os grupos de teste que utilizaram molas fechadas mostraram sinais de movimento dentário. O grupo controle exibiu o movimento mais pronunciado (MD=0,20 mm \pm 0,11 mm), enquanto o grupo submetido a doses escalonadas de metilfenidato mostrou o menor movimento (MD=0,10 mm \pm 0,04 mm). Nenhuma variação significativa no MO entre os grupos experimentais foi observada (p=0,072).

Frigotto *et al.* (2015) e Marin *et al.* (2023) avaliaram 72 e 192 ratos Wistar, respectivamente, para verificar a possível influência da fluoxetina no MO. Nenhuma diferença estatisticamente significativa (p>0,05) foi encontrada ao avaliar a interação entre grupo e tempo para MO entre os grupos de solução salina e fluoxetina. Notavelmente, o poder de teste para os dois estudos foi de 45,31% e 99,45%, respectivamente. Mirhashemi *et al.* (2015) realizaram um experimento similar, com um grupo recebendo fluoxetina, mostrando um aumento significativo (MD=0,57 mm) no MO em comparação aos outros dois grupos (MD=0,34 mm no grupo A e MD=0,32 mm no grupo B) (p=0,005). No entanto, não foram observadas diferenças significativas entre os dois grupos que não receberam drogas e o grupo com solução salina (p=0,125). Além disso, Rafiei *et al.* (2015) demonstraram um movimento dentário médio para o grupo experimental com MD de 1,50 mm \pm 0,76 mm, enquanto para o grupo controle foi de 2,07 \pm 0,49 mm. Isso sugeriu uma diminuição no movimento dentário após a injeção de fluoxetina, embora a significância estatística não tenha sido alcançada (p=0,14).

Akhoundi *et al.* (2020) verificaram os efeitos da amitriptilina e os resultados mostraram que todos os grupos apresentaram graus de MO após 21 dias. O grupo controle exibiu a maior média de OTM (MD=0,37 mm \pm 0,27 mm), seguido pelo grupo solução salina (MD=0,33 mm \pm 0,19 mm), com a menor média observada no grupo amitriptilina (MD=0,28 mm \pm 0,24 mm). No entanto, a análise de ANOVA de uma via indicou que não houve diferença significativa entre os grupos de estudo (p>0,05). Siadat *et al.* (2017) e Rafiei & Sadeghian (2021) avaliaram 12 cães para amitriptilina e 3 cães para sertralina. Com base na análise de medidas repetidas com nível de

significância de 0,05, a diferença entre os grupos não foi significativa ($p=0,483$ e $p=0,193$, respectivamente).

O impacto do lítio também foi avaliado. O grupo com o antidepressivo exibiu uma taxa de movimento mais lenta aos 44 dias ($MD=1,84 \text{ mm} \pm 1,49 \text{ mm}$) em comparação ao grupo solução salina ($MD=6,22 \text{ mm} \pm 3,90 \text{ mm}$) em Kagy *et al.* (2016), indicando uma diferença significativa. Em contraste, Wang *et al.* (2014) também notaram essa diferença ($MD=0,11 \text{ mm} \pm 0,06 \text{ mm}$ para o grupo experimental e $MD=0,17 \text{ mm} \pm 0,07 \text{ mm}$ para o grupo controle); no entanto, o resultado não foi estatisticamente significativo ($p=0,224$).

Disha-Ibrahimi *et al.* (2023) investigaram os efeitos da olanzapina em 48 ratos Wistar, nos quais o MO parecia mais pronunciado no grupo somente com olanzapina (OLZ/56 dias), embora a diferença não tenha sido estatisticamente significativa ($p=0,056$). Além disso, não houve diferença notável no MO entre o grupo com aparelho ortodôntico isolado (OF/56 dias) e o grupo com aparelho ortodôntico e olanzapina (OLZ+OF/56 dias). O valor de p para a medição do movimento dentário foi de 0,935.

Tabela 4. Resultados clínicos quantitativos dos estudos incluídos.

Reference, year of publication (Country)	Sample characteristics	Results of tooth movement (mm) of the included articles						
		Group/Time	(n)	Mean (mm) ± SD	Standard error	Minimum (mm)	Maximum (mm)	P - Value
Aghili et al., 2017 (Iran)	Group 1 (n = 12) Control group Group 2 (n = 12) Received constant doses of methylphenidate Group 3 (n = 11) Received increasing doses of methylphenidate.	Group 1/14 days	12	0.2042 ± 0.1117	0.3225	0.05	0.4	P = 0.072
		Group 2/14 days	12	0.1750 ± 0.1158	0.3343	0.05	0.35	
		Group 3/14 days	11	0.1091 ± 0.0436	0.0131	0.05	0.2	
Akhoundi et al., 2020 (Iran)	Saline (S) (n = 15): Saline No injection (n = 15): Control Amitriptyline (n = 15): Amitriptyline.	Saline/21 days	15	0.33 ± 0.19	0.15	0.80	P > 0.05	
		Amtriptylina/21 days	15	0.28 ± 0.24	0.03	0.75		
		Control/21 days	15	0.37 ± 0.27	0.10	1.00		
Disha-lbrahemi et al., 2023 (Slovenia)	C (n = 5-8) Control group; OF (n = 5-8) Appliance-only group; OLZ (n = 5-8) Olanzapine-only group; OLZ + OF (N = 5-8) Olanzapine-appliance group	Control/56 days	5-8	-1.10	P = 0.935	P = 0.056		
		OF/56 days	5-8	+2.27				
		OLZ/56 days	5-8	-2.12				
		OLZ + OF/56 days	5-8	+1.94				
Frigotto et al., 2015 (Brazil)	M (n = 24) saline solution and tooth movement, FM (n = 24) fluoxetine and tooth movement, F (n = 24) fluoxetine only.	3 days	NI*	-3.90 ± 3.25	-6.78 ± 1.58	0.1937	Power test 0.4531	
		7 days	NI*	-5.44 ± 3.58	-8.79 ± 2.02	0.1855		
		14 days	NI*	-9.05 ± 4.94	-5.88 ± 2.08	0.5240		
Kagy et al., 2016 (Brazil)	L Group (n = 64) Lithium without tooth movement LM group (n = 64) Lithium	Group/Time	(n)	(SM) Mean (mm) ± SD	(LM) Mean (mm) ± SD			
		33 days	16	4.05 ± 3.61 A	1.76 ± 1.29 A			

	and tooth movement SM group (n = 64) control group	37 days 44 days 51 days	16 16 16	5.23 ± 3.23 A 6.22 ± 3.90 A 6.13 ± 3.53 A	3.02 ± 2.00 A 1.84 ± 1.49 B 3.14 ± 2.10 A		
<i>A-B: Different letters in the same line indicate statistically significant differences.</i>							
Marin et al., 2023 (Brazil)	S (n = 48) saline solution without orthodontic movement; F (n = 48) fluoxetine without orthodontic movement; SM (n = 48) saline solution with orthodontic movement; FM (n = 48) fluoxetine with orthodontic movement.	Group/Time	(SM)(n)	(SM) Mean (mm) ± SD	(FM)(n)	(FM) Mean (mm) ± SD	P - value Power test
		2 days	12	0.36 ± 0.2	10	0.4 ± 0.2	0.9999 0.9945
		7 days	11	0.5 ± 0.29	7	0.85 ± 0.12	0.0526
		14 days	9	0.6 ± 0.28	7	0.7 ± 0.38	0.9986
		28 days	9	1.06 ± 0.54	9	0.95 ± 0.59	0.9999
Mirhashemi et al., 2015 (Iran)	A (n = 15) control group with no medication; B (n = 15) received 1 mL/day normal saline; C (n = 15) 10 mg/kg/day fluoxetine dissolved in normal saline.	Group/Time	(n)	Mean (mm) ± SD	Minimum (mm)	Maximum (mm)	P - value
		A/21 days	12	0.34 ± 0.21	0.20	0.80	P=0.125
		B/21 days	12	0.32 ± 0.079	0.23	0.45	
		C/21 days	12	0.57 ± 0.19	0.43	1.15	P=0.005
Rafiei et al., 2015 (Iran)	E (n = 15) experimental group with fluoxetine; C (n = 15) Control group	Group/Time	(n)	Mean (mm) ± SD	P - value		
		E/21 days	15	1.50 ± 0.76	P=0.14		
		C/21 days	15	2.07 ± 0.49			
Rafiei et al., 2021 (Iran)	A (n = 3) first group sertraline; B (n = 3) second group Amitriptyline; C (n = 3) control group (normal saline)	Group/Time	(n)	Mean (mm) ± SD	P - value		
		A/60 days	3	77.3 ± 7.1	P= 0.483		
		B/60 days	3	17.3 ± 56.0			
		C/60 days	3	68.3 ± 92.0			
Siadat et	E (n = 3) experimental	Group/Time	(n)	Mean (mm) ± SD	P - value		

<i>al., 2017 (Iran)</i>	<i>group with amitriptyline; C (n = 3) Control group</i>	<i>E/60 days</i>	<i>3</i>	<i>3.17±0.56</i>	<i>P=0.193</i>
		<i>C/60 days</i>	<i>3</i>	<i>3.68±0.92</i>	
<i>Wang et al., 2014 (China)</i>	<i>E (n = 5) experimental group with lithium carbonate; C (n = 5) Control group</i>	<i>Group/Time</i>	<i>(n)</i>	<i>Mean (mm) ± SD</i>	<i>P - value</i>
		<i>E/14 days</i>	<i>15</i>	<i>0.1120±0.061</i>	<i>P=0.224</i>
		<i>C/14 days</i>	<i>15</i>	<i>0.1755±0.072</i>	

Fonte: Elaborado pelos autores.

Em relação aos aspectos histológicos, foi possível observar que o número de osteoclastos aumentou nos dentes avaliados, induzidos por forças ortodônticas, nos grupos expostos aos antidepressivos. A presença de reabsorção radicular foi quantificada, e alguns estudos identificaram diferenças significativas, mostrando uma diminuição na profundidade das lacunas de reabsorção após 14 dias com doses aumentadas de metilfenidato, bem como várias lacunas após 21 dias de administração de amitriptilina e durante a separação trabecular na remodelação óssea alveolar após 14 dias de fluoxetina. Wang *et al.* (2014) verificaram crateras de reabsorção radicular com diferentes formas com o uso de microtomografia computadorizada (Micro CT) no grupo exposto ao lítio; os achados mostraram que a proporção da área de reabsorção radicular no grupo com lítio foi significativamente inferior ao grupo controle ($p < 0,05$). Áreas hialinizadas em um total de 28 dias foram avaliadas entre os grupos controle e fluoxetina e nenhuma diferença significativa foi encontrada. Alguns estudos também realizaram exames complementares, como análises bioquímicas através de amostras de sangue; no entanto, nenhuma diferença entre os grupos foi observada nesses estudos. Os resultados quantitativos histológicos completos dos estudos incluídos estão apresentados no Apêndice B.

5.5 Resultados das meta-análises

Quatro meta-análises foram realizadas para avaliar os efeitos da fluoxetina no MO em ratos ao longo de três, sete e 14 dias, e o impacto da amitriptilina em cães ao longo de 60 dias.

Nas meta-análises que examinaram a fluoxetina durante os três, sete e 14 dias, os dados de dois estudos (Frigotto *et al.*, 2015; Marin *et al.*, 2023) foram combinados ($k=2$) em cada gráfico de *forest plot*. A análise revelou uma diferença média maior no MO após 14 dias de administração de fluoxetina, embora essa diferença não tenha sido estatisticamente significativa (MD=1,44mm; 95% IC [-1,54, 4,43]). As métricas de heterogeneidade indicaram variabilidade substancial ($I^2=87\%$; $\tau^2=4,11$; $Chi^2=7,84$, $df=1$; $p=0,34$) (Figura 4).

Para os dias três e sete, a meta-análise não mostrou diferença significativa no impacto da fluoxetina no MO. Especificamente, para o dia três (MD= -1,33mm; 95% IC [-4,18, 1,53]) e para o dia sete (MD= -1,41mm; 95% IC [-5,03, 2,22]), altos níveis

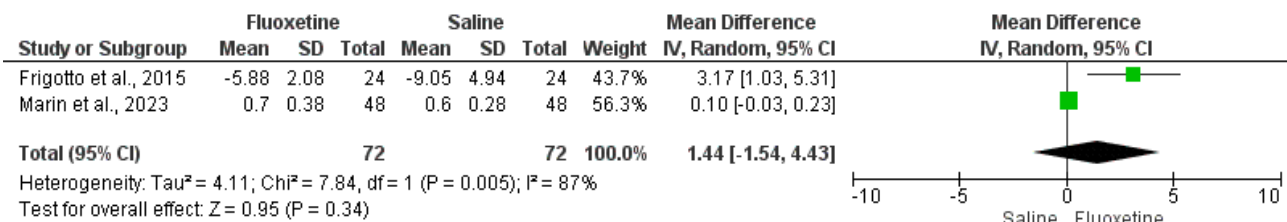
de heterogeneidade também foram observados (dia 3: $I^2=94\%$; $\tau^2=3,99$; $Chi^2=15,62$, $df=1$, $p=0,36$; dia 7: $I^2=95\%$; $\tau^2=6,49$; $chi^2=19,39$, $df=1$, $p=0,45$) (Figura 5 e Figura 6).

Quanto ao impacto da amitriptilina no MO ao longo de 60 dias (Rafiei & Sadeghian, 2021; Siadat *et al.*, 2017), nenhum efeito significativo foi detectado (MD= -0,54mm; 95% IC [-1,72, 0,65]), com mínima heterogeneidade observada ($I^2=0\%$; $\tau^2=0,00$; $Chi^2=0,00$, $df=1$, $p=0,38$) (Figura 7).

Três meta-análises foram realizadas para avaliar os efeitos da fluoxetina no número de osteoclastos em ratos ao longo de três, sete e 14 dias. Os dados de dois estudos (Frigotto *et al.*, 2015; Marin *et al.*, 2023) foram combinados ($k=2$) em cada gráfico de *forest plot*. Para os dias três e sete, a meta-análise não mostrou diferença significativa no impacto da fluoxetina no número de osteoclastos. Especificamente, para o dia três (MD= 0,11; 95% IC [-0,22, 0,43]) e para o dia sete (MD= 0,07; 95% IC [-0,25, 0,40]), baixos níveis de heterogeneidade foram observados (dia 3: $I^2=0\%$; $\tau^2=0,00$; $Chi^2=0,83$, $df=1$, $p=0,36$; dia 7: $I^2=0\%$; $\tau^2=0,00$; $Chi^2=0,39$, $df=1$, $p=0,53$) (Figura 8 e 9). Para o dia 14, o número médio de osteoclastos na fluoxetina foi maior do que no grupo solução salina (MD= 0,91; 95% IC [0,56, 1,25]). Um baixo nível de heterogeneidade foi observado (dia 14: $I^2=0\%$; $\tau^2=0,00$; $Chi^2=0,88$, $df=1$, $p<0.00001$) (Figura 10).

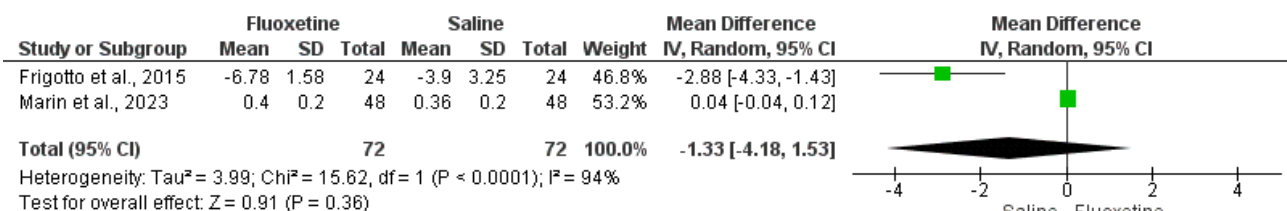
Uma meta-análise foi realizada para comparar a reabsorção radicular entre amitriptilina e controle (Rafiei & Sadeghian, 2021; Siadat *et al.*, 2017). Nenhuma diferença significativa foi observada (MD= 0,11; 95% IC [-1,04, 1,26]). Um baixo nível de heterogeneidade foi observado ($I^2=0\%$; $\tau^2=0,00$; $Chi^2=0,19$, $df=1$, $p=0,66$) (Figura 11).

Figure 4 - Fluoxetina x solução salina após 14 dias de movimentação dentária ortodôntica



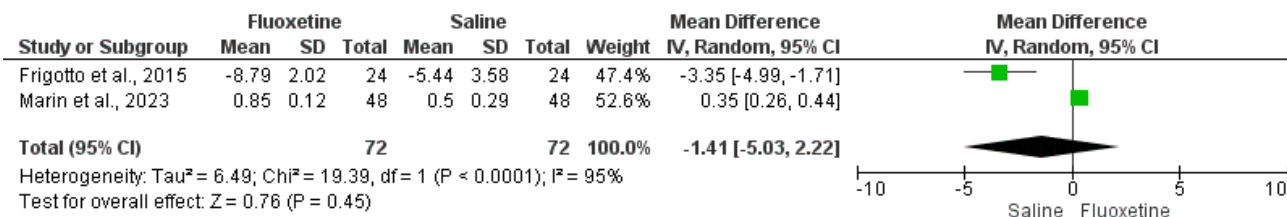
Fonte: Elaborado pelos autores.

Figure 5 - Fluoxetina x solução salina após 03 dias de movimentação dentária ortodôntica



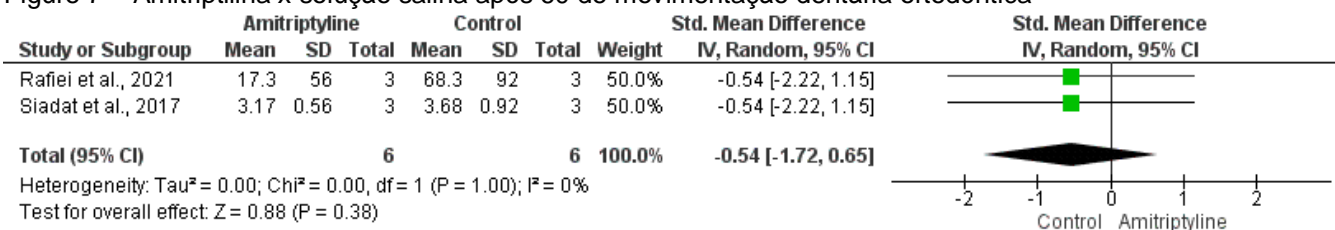
Fonte: Elaborado pelos autores.

Figure 6 - Fluoxetina x solução salina após 07 dias de movimentação dentária ortodôntica



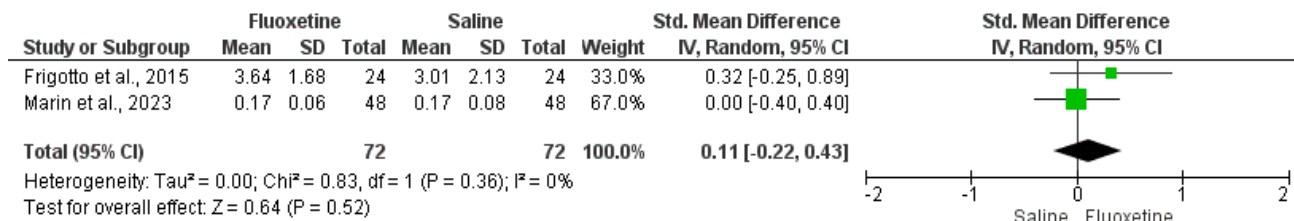
Fonte: Elaborado pelos autores.

Figure 7 - Amitriptilina x solução salina após 60 de movimentação dentária ortodôntica



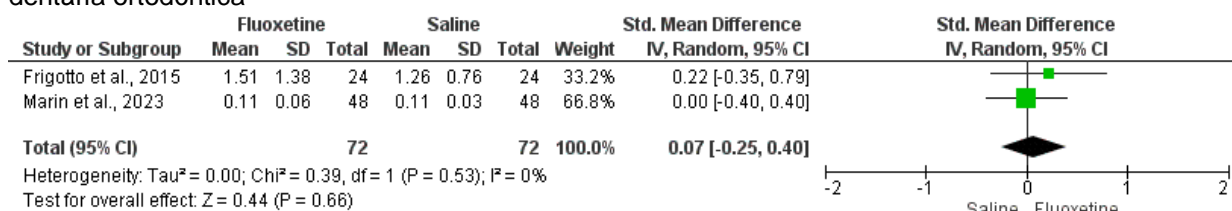
Fonte: Elaborado pelos autores.

Figure 8 - Número de osteoclastos entre fluoxetina x solução salina após 03 dias de movimentação dentária ortodôntica



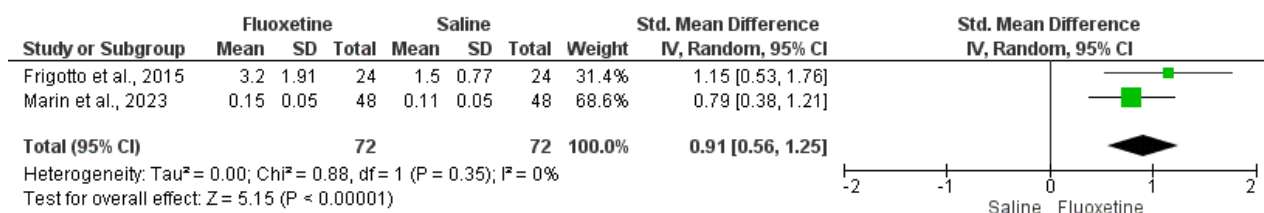
Fonte: Elaborado pelos autores.

Figure 9 - Número de osteoclastos entre fluoxetina x solução salina após 07 dias de movimentação dentária ortodôntica



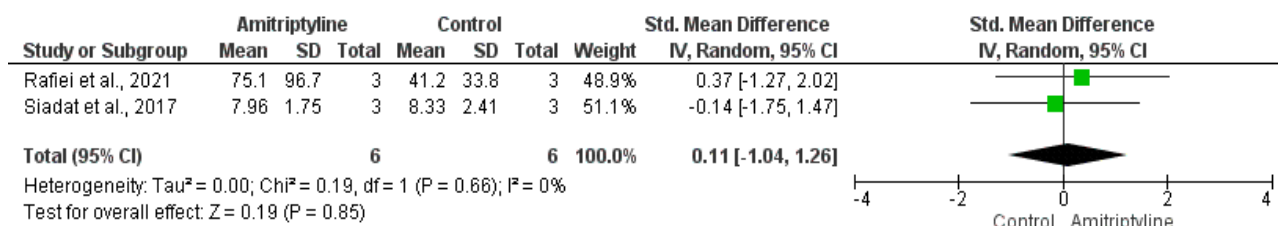
Fonte: Elaborado pelos autores.

Figure 10 - Número de osteoclastos entre fluoxetina x solução salina após 14 dias de movimentação dentária ortodôntica



Fonte: Elaborado pelos autores.

Figure 11 - Número de osteoclastos entre amitriptilina x solução salina após 60 dias de movimentação dentária ortodôntica



Fonte: Elaborado pelos autores.

5.6 Risco de viés e análise da força da evidência

Foi observada uma heterogeneidade metodológica substancial entre os estudos. A maioria dos estudos descreve que os animais foram alocados aleatoriamente nos grupos, mas não explicaram como a alocação foi gerada e aplicada. Alguns outros não descreveram se a randomização foi realizada, nenhum estudo explicou se um avaliador cego analisou os dados e resultados, e poucos mencionaram como isso foi feito. Muitos estudos não especificaram quem avaliou ou como o processo foi conduzido. Todos os estudos incluídos nas meta-análises apresentaram problemas relacionados ao risco de viés, como viés de confusão e imprecisão. A força da evidência foi classificada como muito baixa.

6 DISCUSSÃO

A administração de AD aumentou nos últimos anos e, de acordo com estudos recentes, a prescrição desses medicamentos aumentou ainda mais após o surto de COVID-19 (Chua *et al.*, 2024). Com o confinamento e o isolamento social, a distribuição desses medicamentos aumentou 63,5% mais rapidamente, e adolescentes e jovens adultos têm estado na linha de frente dessa maior demanda (Chua *et al.*, 2024; Nasir & Nasir, 2024). Além disso, os jovens são um dos grupos de pacientes que frequentemente buscam tratamento ortodôntico. Portanto, o possível impacto desses medicamentos no MO deve ser uma preocupação na prática clínica dos ortodontistas.

Historicamente, poucas revisões sistemáticas foram realizadas para examinar os efeitos das prescrições de medicamentos sistêmicos na taxa de MO em modelos experimentais e em humanos (Kaklamanos & Makrygiannakis & Athanasiou, 2020; Makrygiannakis & Kaklamanos & Athanasiou, 2019). Em modelos experimentais, medicamentos suplementares (como vitamina C, cálcio, ranelato de estrôncio), medicamentos anti-inflamatórios (como pantoprazol, famotidina, indometacina, cetorolaco, ibuprofeno, meloxicam), medicamentos endócrinos (como sinvastatina, atorvastatina), medicamentos cardiovasculares (como propranolol, losartana, metformina), analgésicos (como morfina), alendronato e hormônio de

crescimento parecem produzir efeitos variados, seja aumentando ou diminuindo a taxa de movimento dentário e reabsorção radicular em animais (Makrygiannakis & Kaklamanos & Athanasiou, 2019 A; Makrygiannakis & Kaklamanos & Athanasiou, 2019 B). Em humanos, o MO foi afetado por medicamentos como a administração local de prostaglandina E1, nabumetona e tenoxicam (Kaklamanos & Makrygiannakis & Athanasiou, 2020). Em resumo, muitos medicamentos foram estudados e sua possível relação com a taxa de movimento dentário e reabsorção radicular foi investigada; no entanto, a influência dos antidepressivos no MO ainda não foi especificamente resumida em uma revisão sistemática da literatura e meta-análise.

A maioria dos estudos incluídos mostrou diferenças no MO em modelos animais submetidos a AD, como metilfenidato, amitriptilina e fluoxetina. Esses medicamentos são classificados como ISRS (inibidores seletivos da recaptção de serotonina), que afetam o sistema serotoninérgico, incluindo vários componentes, como receptores 5-HT e transportadores 5-HTT expressos tanto em osteoclastos quanto em osteoblastos (Gustafsson *et al.*, 2006; Warden & Haney, 2008). Periféricamente, esses medicamentos apresentam, a nível celular, propriedades anti-resorptivas, prejudicando diretamente a diferenciação e a função dos osteoclastos, e, como consequência, interferindo na taxa de MO (Ortuño *et al.*, 2016). Além disso, como ilustrado pela meta-análise, os dados dos estudos que avaliaram fluoxetina e amitriptilina foram agrupados em gráficos para quantificar o efeito desses medicamentos no MO. O resultado mostrou que a fluoxetina aumentou a taxa de MO em 1,44 mm após 14 dias de administração do medicamento, embora essa diferença não tenha sido estatisticamente significativa (. Com base nos resultados dos estudos individuais e na análise quantitativa, os ortodontistas devem estar atentos às repercussões do uso de medicamentos que podem estar presentes durante o tratamento ortodôntico.

Outro aspecto importante a ser discutido são os achados dos estudos individuais e o resultado da meta-análise em relação ao número de osteoclastos após 14 dias de uso de fluoxetina ($p=0.34$). O número médio de osteoclastos na fluoxetina após 14 dias foi superior ao da solução salina ($p<0.00001$). Devido ao aumento do MO e na diferença estatística na taxa de osteoclastos, hipotetizamos que a fluoxetina aumente o MO por meio do aumento do metabolismo energético das células precursoras dos osteoclastos, acelerando sua diferenciação pela competição de receptores 5-HT e transportadores 5-HTT presentes no ambiente extracelular,

dificultando o equilíbrio correto entre reabsorção óssea e formação óssea, um aspecto biológico fundamental para o movimento dentário.

Buscas extensivas em múltiplas bases de dados eletrônicas, literatura cinzenta e listas de referências dos estudos incluídos, sem restrições quanto ao idioma ou data de publicação, juntamente com uma síntese quantitativa e avaliação GRADE, são os pontos fortes desta revisão sistemática e meta-análise. No entanto, este estudo também apresenta limitações. Primeiramente, todas as avaliações incluídas foram estudos com modelos animais, com limitações importantes em relação à avaliação do risco de viés. Em segundo lugar, todos os modelos animais incluídos não apresentaram nenhum tipo de transtorno mental, como altos níveis de estresse, ansiedade ou depressão, o que diminui ainda mais a certeza das evidências. Por fim, é questionável se os modelos animais foram submetidos a algum tipo de estresse durante o experimento, o que poderia ter interferido na quantidade de MO.

Apesar das limitações, esta revisão sistemática e meta-análise fornece informações cruciais que apoiam os impactos dos AD no MO, acrescentando informações valiosas à literatura científica e reconhecendo um possível efeito desses medicamentos no MO. Dado que o uso desses medicamentos está aumentando na população, estudos experimentais bem desenhados com modelos animais sobre esse tema e, quando viável, estudos clínicos sobre os efeitos dos AD no MO são fortemente incentivados.

7 CONCLUSÃO

Esta revisão sistemática e meta-análise em modelos experimentais sugere que os antidepressivos não têm um impacto clínico significativo no movimento ortodôntico dos dentes em comparação com modelos sem o uso de antidepressivos. No nível histológico, o uso de antidepressivos não interfere de forma significativa no número de osteoclastos, com exceção da fluoxetina. Embora a qualidade geral da evidência tenha sido muito baixa e mais estudos sejam incentivados para garantir maior consistência e resultados mais confiáveis, continua sendo fundamental na prática clínica observar os pacientes que fazem uso desse tipo de medicação, uma vez que essa possível interação pode influenciar no tempo de tratamento ortodôntico.

REFERÊNCIAS

- ARNEZ, M. F. M.; RIBEIRO, L. S. N.; BARRETTO, G. D.; MONTEIRO, P. M. et al. RANK/RANKL/OPG expression in rapid maxillary expansion. *Braz Dent J*, v. 28, n. 3, p. 296-300, maio/jun. 2017.
- BOLO, N. R.; HODÉ, Y.; MACHER, J. P. Long-term sequestration of fluorinated compounds in tissues after fluvoxamine or fluoxetine treatment: a fluorine magnetic resonance spectroscopy study in vivo. *Magma*, v. 16, n. 6, p. 268-276, maio 2004.
- CHABBI-ACHENGLI, Y. et al. Decreased osteoclastogenesis in serotonin-deficient mice. *Proc Natl Acad Sci U S A*, v. 109, n. 7, p. 2567-2572, 14 fev. 2012.
- CONSOLARO, A. *Reabsorções dentárias nas especialidades clínicas*. Maringá: Dental Press, 2005.
- CROSS-NATIONAL comparisons of the prevalences and correlates of mental disorders. WHO International Consortium in Psychiatric Epidemiology. *Bull World Health Organ*, v. 78, n. 4, p. 413-426, 2000.
- DA SILVA KAGY, V. et al. Effect of the chronic use of lithium carbonate on induced tooth movement in Wistar rats. *PLoS One*, v. 11, n. 8, p. e0160400, 2016.
- EUROPE'S mental health crisis: which country uses the most antidepressants? Organization for Economic Cooperation and Development. Euronews, 09 set. 2023. Disponível em: <https://www.euronews.com/next/2023/09/09/europes-mental-health-crisis-in-data-which-country-uses-the-most-antidepressants>. Acesso em: 10 jun. 2024.
- FRANZON FRIGOTTO, G. C. et al. Effect of fluoxetine on induced tooth movement in rats. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*, v. 148, n. 3, p. 450-456, set. 2015.
- FUENTES, A. V.; PINEDA, M. D.; VENKATA, K. C. N. Comprehension of top 200 prescribed drugs in the US as a resource for pharmacy teaching, training and practice. *Pharmacy (Basel)*, v. 6, n. 43, 2018.
- GUNNELL, D.; APPLEBY, L.; ARENSMAN, E.; HAWTON, K. et al. Suicide risk and prevention during the COVID-19 pandemic. *Lancet Psychiatry*, v. 7, n. 6, p. 468-471, jun. 2020.
- JANSON, G. et al. *Introdução à ortodontia*. Porto Alegre: Artes Médicas, 2013.
- KHOSLA, S. Minireview: the OPG/RANKL/RANK system. *Endocrinology*, v. 142, n. 12, p. 5050-5055, dez. 2001.
- LINO, P. A. et al. Use of antidepressants in dentistry: a systematic review. *Oral Dis*, v. 24, n. 7, p. 1168-1184, out. 2018.

MARIN, G. C. et al. The influence of fluoxetine on orthodontic tooth movement in rats. *Braz Oral Res*, v. 37, p. e007, 2023.

MELTZER, H. Serotonergic dysfunction in depression. *Br J Psychiatry Suppl*, v. 8, p. 25-31, 1989.

MENTAL health and COVID-19: early evidence of the pandemic's impact: scientific brief. Geneva: World Health Organization, 2 mar. 2022. Disponível em: https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-Sci_Brief-Mental_health-2022.1. Acesso em: 10 jun. 2024.

OLFSON, M.; MARCUS, S. C. National patterns in antidepressant medication treatment. *Arch Gen Psychiatry*, v. 66, n. 8, p. 848-856, ago. 2009.

RAFIEI, M. et al. Systemic effects of fluoxetine on the amount of tooth movement, root resorption, and alveolar bone remodeling during orthodontic force application in rat. *Dent Res J (Isfahan)*, v. 12, n. 5, p. 482-487, set./out. 2015.

SILVA FILHO, O. G.; CAPELOZZA FILHO, L.; FERRARI JUNIOR, F. M. *Movimentação ortodôntica*. Bauru: FUNCRAF, 1998. v. 1.

VELLINI-FERREIRA, F. *Ortodontia: diagnóstico e planejamento clínico*. 6. ed. Porto Alegre: Artes Médicas, 2004.

WARDEN, S. J. et al. The emerging role of serotonin (5-hydroxytryptamine) in the skeleton and its mediation of the skeletal effects of low-density lipoprotein receptor-related protein 5 (LRP5). *Bone*, v. 46, n. 1, p. 4-12, jan. 2010.

YADAV, V. K. et al. Lrp5 controls bone formation by inhibiting serotonin synthesis in the duodenum. *Cell*, v. 135, n. 1, p. 825-883, 2008.

YAMAGUCHI, M.; AIHARA, N.; KOJIMA, T.; KASAI, K. RANKL increase in compressed periodontal ligament cells from root resorption. *J Dent Res*, v. 85, n. 8, p. 751-756, ago. 2006.

YILDIRIM, G.; ELVIN, F. Effect of antidepressants and its orthodontic implications. *Essent Dent*, v. 1, n. 1, p. 12-16, 2021.

YOUNG, S. N. How to increase serotonin in the human brain without drugs? *J Psychiatr Neurosci*, v. 32, n. 1, p. 394-399, 2007.

ZHOU, C. et al. Effect of selective serotonin reuptake inhibitors on bone mineral density: a systematic review and meta-analysis. *Osteoporos Int*, v. 29, n. 6, p. 1243-1251, jun. 2018.