

UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO

ULLY DIAS NASCIMENTO TÁVORA CAVALCANTI

ASPECTOS MORFOLÓGICOS DO DESENVOLVIMENTO
EMBRIOLÓGICO DA ARTICULAÇÃO
TEMPOROMANDIBULAR DE RATOS (*Rattus norvegicus albinus*)
TRATADOS COM FLUOXETINA

RECIFE
2008

ULLY DIAS NASCIMENTO TÁVORA CAVALCANTI

ASPECTOS MORFOLÓGICOS DO DESENVOLVIMENTO
EMBRIOLÓGICO DA ARTICULAÇÃO
TEMPOROMANDIBULAR DE RATOS (*Rattus norvegicus*
albinus) TRATADOS COM FLUOXETINA

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Patologia do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco na área de concentração de Morfologia Aplicada como requisito para obtenção do título de Mestre em Patologia.

Orientador: Prof. Dra. Liriane Baratella Evêncio
Co-orientadores: Prof. Dr. Raul Manhães de Castro
Prof. Dr. Joaquim Evêncio Neto

RECIFE
2008

Cavalcanti, Uly Dias Nascimento Távora

Aspectos morfológicos do desenvolvimento embriológico da articulação temporomandibular de ratos (*Rattus norvegicus albinus*) tratados com fluoxetina / Uly Dias Nascimento Távora Cavalcanti. – Recife: O Autor, 2008.

50 folhas. il: fig., tab.

Dissertação (mestrado) – Universidade Federal de Pernambuco. CCS. Patologia, 2008.

Inclui bibliografia e anexos.

**1. Articulação temporomandibular -
Desenvolvimento. 2. Antidepressivos. I.Título.**

615.214.23
615.98

CDU (2.ed.)
CDD (22.ed.)

UFPE
CCS2008-118



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
CURSO DE MESTRADO EM PATOLOGIA

AUTOR: ULLY DIAS NASCIMENTO TÁVORA CAVALCANTI
ÁREA DE CONCENTRAÇÃO: MORFOLOGIA APLICADA

NOME DA TESE: “ASPECTOS MORFOLÓGICOS DO DESENVOLVIMENTO
EMBRIOLÓGICO DA ATM (ARTICULAÇÃO TEMPOROMANDIBULAR) DE RATOS
(*Rattus Norvegicus Albinus*) TRATADOS COM FLUOXETINA”.

ORIENTADOR: PROFESSORA DOUTORA LIRIANE BARATELLA EVÊNCIO
CO-ORIENTADORES: PROFESSOR DOUTOR RAUL MANHÃES DE CASTRO
PROFESSOR DOUTOR JOAQUIM EVÊNCIO NETO

TESE DEFENDIDA PARA OBTENÇÃO DO TÍTULO DE MESTRE EM PATOLOGIA

DATA: 11 DE AGOSTO DE 2008.

BANCA EXAMINADORA:

Profa. Dra. Paloma Lys de Medeiros

Profa. Dra. Silvia Regina Arruda de Moraes

Prof. Dr. Joaquim Evêncio Neto

Ao meu Paulinho, marido, cúmplice, suporte, força nos momentos de fraqueza, estímulo para realizar meus sonhos, riso na alegria. Na saúde e na doença... Até que a morte nos separe!

Aos meus filhos, Manuela e Gabriel, extensão de mim mesma, motivo de tudo que faço, amor pra toda vida.

Aos meus pais Ildibas e Risalva pela vida, amor, dedicação, modelo, apoio sempre.

AGRADECIMENTOS

A Deus, razão de tudo, Jesus, único caminho, ao Espírito Santo, consolo e força.

A minha irmã-escritora-poeta Anna, pelo apoio e colaboração mesmo à distância.

A Profa. Dra. Liriane Evêncio, maiores ensinamentos: Paciência e Perseverança!

Ao Prof. Dr. Raul Manhães de Castro: Sábios conselhos: Respirar.... Terminar!

Ao Prof. Dr. Joaquim Evêncio Neto e equipe da UFRPE pela disponibilidade.

A Profa. Dra. Sílvia Regina Arruda de Moraes, pela amizade, pelos momentos de desabafo, pelos conselhos e incentivo.

Ao Departamento de Nutrição da UFPE, Prof. Wylla Tathiana, Matilde Cesiana (colega nas manhãs dos fins de semana!), funcionários do biotério, pelo suporte e condições dadas para pesquisa.

Aos histotécnicos Sidclay Araújo e Silvânia Paz: Indispensáveis.

Aos meus amigos do mestrado (TODOS) em especial Joanna Barbosa, Juliana Guendler, Ana Karênina Amaral, Iracema Melo, Tâmara Araújo, Daniele Maux, Fábio Torres, George Araújo, Wagner Pessoa, Igor Moraes, amizades verdadeiras.

Ao meu “chefe” Prof.Dr. Jair Carneiro Leão, PhD; inspiração profissional.

Aos meus amigos: Dra. Alessandra Carvalho, Dr. Sérgio Carvalho, Dr. Saulo Salviano, Dra Catarina Brasil, pelo apoio, suporte e incentivo.

À Ritinha pelo carinho e cuidado.

Aos meus alunos- monitores - amigos André Olsen, Edna Telma, Enio Cordeiro, Ricardo Moura e Rodolfo Gouveia: Viva o Lanterna Verde!

Aos meus alunos do curso de odontologia: “ O poder de ensinar e o prazer de aprender são os grandes benefícios de ensinar aprendendo” (Içami Tiba).

AGRADECIMENTOS ESPECIAIS

Dr. Edeones Tenório de França: Amor indescritível aos animais. Mestre cujo maior ensinamento foi lavar gaiolas... Humildade sempre!

Meus amigos-alunos-parceiros e acima de tudo co-autores deste trabalho: Aryana Cardona, Marina Maymone e Rafael Lins pelo apoio, braços para me ajudar a terminar, ombros para me consolar e abraços e beijos para me fortalecer e incentivar.

**Cada um que passa em nossa vida,
passa sozinho, pois cada pessoa é única
e nenhuma substitui outra.
Cada um que passa em nossa vida,
passa sozinho, mas não vai só
nem nos deixa sós.
Leva um pouco de nós mesmos,
deixa um pouco de si mesmo.
Há os que levam muito,
mas há os que não levam nada.
Essa é a maior responsabilidade de nossa vida,
e a prova de que duas almas
não se encontram ao acaso. "**

(Antoine de Saint Exupéry)

RESUMO

A Articulação Temporomandibular (ATM) tem sido para a classe odontológica um ponto chave na busca do conhecimento, visto ser ela parte do complexo articular temporomandibular e do sistema estomatognático, os quais se encarregam da mastigação, fonação, deglutição, bem como, da participação na respiração e percepção gustativa. Para a maioria das mulheres com quadros graves de depressão, que não respondem ao tratamento psicoterápico, os antidepressivos do grupo dos Inibidores Seletivos de Recaptação de Serotonina (ISRSs) são os mais comumente prescritos, embora seu efeito teratogênico ainda seja considerado controverso. No presente estudo, nosso objetivo foi avaliar se a administração de Fluoxetina durante a gestação alterava a embriologia e a morfologia da ATM de ratos, para isso, 16 ratas da linhagem Wistar do biotério de nutrição da UFPE foram selecionadas; 8 para o grupo controle as quais receberam diariamente cloreto de sódio a 0,9% em solução aquosa em aplicações subcutâneas na dose de 10µl/g, com horários previamente estabelecidos (12-13 hs) após pesagem diária e 8 para o experimental que foi tratado com cloridrato de fluoxetina na dose de 10mg/kg em um volume de 10µl/g, de peso, injetados por via subcutânea nos mesmos padrões estabelecidos para o grupo controle. Quanto ao desenvolvimento embriológico da articulação temporomandibular, principalmente do côndilo mandibular, observamos que, com esta dosagem da droga, não existe diferença entre o grau de maturação dos tecidos que formam a ATM, principalmente do côndilo entre os grupos tratado e controle.

Palavras Chaves: Articulação Temporomandibular; Antidepressivos; Serotonina, Fluoxetina; Desenvolvimento

ABSTRACT

The Temporomandibular Joint (TMJ) has been to the Dental community a key point in the search of knowledge, being it part of the temporomandibular joint complex and of the estomatognathic system which are in charge of the mastication, speech, swallowing, as well as participation in breathing and taste perception. For the majority of the women in serious state of depression, which do not respond psychotherapeutic treatment, the antidepressants serotonin selective reuptake inhibitors (SSRIs) are the most recommended although the teratogenic effect of the SSRIs is considered controversial. In the present study, our goal was to assess whether the administration of Fluoxetine during the pregnancy modified the embryology and morphology of the TMJ of rats. For that, 16 Wistar female rats from the Nutrition Department of the UFPE vivarium were selected; 8 for the control group, which received daily of physiological saline in subcutaneous dose of 10 μ l/g, with schedules previously established after daily weighing and 8 for the experimental one that were treated with fluoxetine hydrochloride with the dose of 10mg/Kg in a volume 10 μ l/g of weight, were injected subcutaneously with the same standards established for the control group. It was observed, with this dose that the embryological development of the TMJ, especially of the mandibular condyle, does not present any difference between the degree of maturation of the tissue that forms the TMJ, especially of the condyle between the treated and control groups

Key words: Temporomandubular Joint; Serotonin; Fluoxetine; Development; Antidepressants.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ATM: Articulação temporomandibular.

C: Côndilo

Cc: Cartilagem central

CATM: Complexo articular temporomandibular

DVIU: Dias de vida intrauterina

EA: Espaço articular

FOP: Faculdade de Odontologia de Pernambuco

GC: Grupo controle

GT: Grupo tratado

ISRSs : Inibidores seletivos de recaptação da serotonina

H.E.: Hematoxilina Eosina

O: Ossificação

SE: Sistema estomatognático.

SSRIs: Serotonin Selective Reuptake Inhibitors

TMJ: Temporomandibular joint

UFPE: Universidade Federal de Pernambuco.

UFRPE: Universidade Federal Rural de Pernambuco

UPE: Universidade de Pernambuco

VIU: Vida intra-uterina

4X : Objetiva com aumento de quatro vezes

10X: Objetiva com aumento de dez vezes

20X : Objetiva com aumento de vinte vezes

5-HT: Serotonina ou 5-hidroxitriptamina

18 DVIU: Animal com 18 dias de vida intra-uterina

19 DVIU: Animal com 19 dias de vida intra-uterina

20 DVIU: Animal com 20 dias de vida intra-uterina

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

REVISÃO DA LITERATURA		PÁG
FIGURA 1	Imagem ilustrativa da cabeça óssea em vista lateral com ênfase nas estruturas ósseas da ATM. (a) Ramo da mandíbula; (b) Porção escamosa do temporal; (c) Côndilo da mandíbula; (d) Fossa mandibular do temporal; (e) Tubérculo articular do temporal (SOBOTTA, 2006).	18
FIGURA 2	Imagens da ATM em vista lateral, evidenciando vários componentes da articulação através de secção sagital. (a) Côndilo da mandíbula; (b) Fossa mandibular do temporal; (c) Tubérculo articular do temporal; (d) Disco articular; (e) Cápsula articular; (f) Músculo pterigóideo lateral (SOBOTTA, 2006).	19
 ARTIGO CIENTÍFICO		 PÁG
FIGURA 1	Fotomicrografias de secções laterais da região de côndilo mandibular ATM de ratos com 18 D.V.I.U. do Grupo Controle. Em A observamos o Côndilo (C) Cartilagem central (Cc), e uma faixa de Ossificação (O) na periferia do côndilo. Em B observamos o Côndilo (C) Cartilagem central (Cc), e uma faixa de Ossificação (O) na periferia do côndilo em ampliação.	33
FIGURA 2	Fotomicrografias de secções laterais da região de colo do côndilo mandibular de ratos com 20 D.V.I.U. do Grupo Controle. Em A observamos Ossificação da cabeça do côndilo (O), Côndilo (C) completamente formado, Cartilagem central (Cc) madura, Zona de proliferação Celular (ZP) e Espaço Articular (EA). Em B destaque para maior aumento na Zona de Proliferação celular (ZP) e no Espaço Articular (EA).	34

FIGURA 3 Fotomicrografias de secções laterais da região de côndilo mandibular de ratos com 18 D.V.I.U. comparativas entre o grupo controle (A e C) e grupo tratado (B e D) . Em A observamos o Côndilo (C) Cartilagem central (Cc), e uma faixa de Ossificação (O) na periferia do côndilo. Em B observamos o Côndilo (C) Cartilagem central (Cc), e uma faixa de Ossificação (O) na periferia do côndilo. Em C pode-se observar em ampliação a zona de Ossificação (O) parte da Cartilagem Central (Cc) com condroplastos circundados por matriz cartilaginosa e o Espaço Articular (EA) em formação. Em D Observamos Parte da Cartilagem Central (Cc) com vários condroplastos e pouca matriz cartilaginosa, Espaço Articular(EA) em formação

35

FIGURA 4 Fotomicrografia de secções laterais de cabeça na região de côndilo mandibular de ratos comparativo entre o grupo controle (A e B) e grupo tratado (C e D) animais com 20 D.V.I.U. Em A observamos parte da Cartilagem Central (Cc) circundado por Espaço Articular (EA) estreito rodeado por Ossificação da cavidade glenóide dos ossos temporais (O) Observar Ossificação (O), Côndilo (C), Cartilagem central (Cc), e Espaço Articular (EA). Em B região central da Cartilagem (Cc) do côndilo evidenciando Condroplastos, restos de Condrócitos (Cdr) e Matriz Cartilaginosa (Mc). Em D Observamos a ossificação da cavidade glenóide do osso temporal (O), o Espaço Articular bem definido (EA), parte da cartilagem do côndilo. Em D Parte da cartilagem Central (Cc) evidenciando Condroplastos, restos de Condrócitos (Cdr) e Matriz Cartilaginosa.

36

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	13
2	REVISÃO DA LITERATURA	
	2.1.... Desenvolvimento Embrionário da ATM.....	15
	2.2.... Aspectos Anatômicos da ATM.....	18
	2.3.... Função da Serotonina no Desenvolvimento.....	21
	2.4.... Fármacos antidepressivos e ISRSs.....	22
	2.5.... Fluoxetina e Gravidez.....	23
3	ARTIGO CIENTÍFICO	25
4	REFERÊNCIAS	37
5	ANEXOS.....	42

1. INTRODUÇÃO

A articulação temporomandibular (ATM) é um conjunto de estruturas anatômicas que, com a participação de grupos musculares especiais, possibilita que a mandíbula execute diversos movimentos durante a mastigação. É uma articulação do tipo sinovial biaxial complexa, formada pelas superfícies articulares dos ossos temporais e cabeça da mandíbula, discos articulares, ligamentos e membranas sinoviais. Como parte do complexo articular temporomandibular (CATM) e do sistema estomatognático (S.E), os quais se encarregam da mastigação, fonação, deglutição, bem como, da participação na respiração e percepção gustativa, a ATM tem sido para a classe odontológica um ponto chave na busca do conhecimento (FIGÚN; GARINO, 1994; GOMES DE FERRARIS; CAMPOS MUNOZ, 2006).

De acordo com Mérida-Velasco et al (1999), existem três fases no desenvolvimento da ATM ; a blastêmica, que corresponde a organização do côndilo, do disco articular e da cápsula, um segundo estágio chamado de cavitação que representa o início da condrogênese condilar e o último estágio denominado de maturação.

O desenvolvimento embriológico da ATM origina vários estudos os quais tentam esclarecer o fenômeno da histogênese, indução e histodiferenciação antes mesmo de sua atividade funcional na vida pós-natal. Entretanto, estes fenômenos não estão suficientemente esclarecidos e muitas particularidades precisam ainda ser elucidadas (BAUME; HOLZ, 1970; KEITH, 1982; KARUP,2005).

Durante a embriogênese diversos neurotransmissores estão envolvidos no processo de histodiferenciação. A serotonina ou 5-hidroxitriptamina (5-HT) é um neurotransmissor cuja ação resulta de sua interação com estruturas moleculares específicas denominadas de

receptores serotoninérgicos que estão envolvidos na modulação do desenvolvimento e crescimento, promovendo a regulação das interações epitélio-mesenquimais, estimulando a migração e diferenciação celular durante a formação do tubo neural e arcos branquiais, promovendo assim, o surgimento de diferentes tecidos (MOISEIWITSCH; LAUDER, 1997; MAGALHÃES et al,2006).

A Serotonina não atua apenas embriologicamente, ela tem sido associada popularmente ao prazer, conforto emocional, saciedade, ao sono e por conseqüência é utilizada em larga escala para tratamento de distúrbios do humor, alimentares, do sono, por pacientes de diversas faixas etárias e sexo especialmente por mulheres, consideradas grupo de risco para depressão, seja no período pós-parto ou gestacional (BALLONE, 2005; BALLONE; ORTOLANI, 2005).

O avanço da farmacologia promoveu o surgimento de substâncias altamente seletivas que atuam especificamente em determinados sistemas neurotransmissores, as drogas Inibidoras Seletivas de Recaptação da Serotonina (ISRSs), dentre elas a fluoxetina. Muitas vezes lança-se mão de ISRSs como terapêutica de escolha visto que, comparativamente com outras drogas antidepressivas apresentam poucos efeitos colaterais e com isto, tem sido freqüentemente prescritos mesmo durante a gravidez (BALLONE , 2005 ; BALLONE; ORTOLANI,2005; DE FÁTIMA et al,2005; MORRISON , 2005).

Alguns autores como Magalhães et al (2006), Nomura; Pinto e Silva (2007), referem habilidade dos ISRSs em causar malformações e alterações no desenvolvimento de embriões por isso, no presente estudo, nos propomos a analisar a ocorrência de possíveis alterações histológicas e embriológicas nas ATMs de embriões de ratos, cujas mães foram submetidas ao tratamento com fluoxetina durante todo período gestacional .

2- REVISÃO DA LITERATURA

2.1 DESENVOLVIMENTO EMBRIOLÓGICO DA ATM

Ao término da primeira semana da fecundação ocorre a implantação do embrião, durante a segunda semana do desenvolvimento, os folhetos embrionários se diferenciam em ectoderma e endoderma. Na terceira semana ocorre a diferenciação do mesoderma e os dobramentos transversal e longitudinal do embrião. Por consequência deste encurvamento, na região cefálica, sob a eminência cerebral anterior observa-se uma depressão, a boca primitiva ou estomódeo, que está separada da faringe pela membrana bucofaríngea. A partir das paredes da faringe ocorrerá a diferenciação dos arcos faríngeos ou branquiais (GOMES DE FERRARIS; CAMPOS MUÑOZ, 2006).

O primeiro arco branquial inclui os primórdios dos maxilares, é subdividido em uma porção maxilar responsável por formar os ossos maxilares, o arco zigomático e a porção escamosa do osso temporal e a porção mandibular, responsável pela formação da mandíbula (KATCHBURIAN; ARANA-CHAVES, 2004).

A cartilagem de Meckel é um elemento esquelético do primeiro arco branquial que serve de molde para o desenvolvimento da mandíbula. Ela está presente durante todo o desenvolvimento mandibular até o ponto em que a porção dorsal terminal se incorpora dentro do maléolo (KEITH, 1982).

Três fases no desenvolvimento da ATM foram identificadas: O estágio blastêmico, entre a 7^o e 8^o semanas, corresponde ao início da organização do côndilo, disco articular e cápsula e início da ossificação intramembranosa do osso temporal. O estágio de cavitação, 9^o-

11° semanas, é responsável pela formação da cavidade articular inferior e início da condrogênese condilar; os mecanismos que acontecem durante os processos de cavitação ainda são desconhecidos, entretanto, acredita-se que processos de apoptose, sejam promovidos pelos movimentos do côndilo e dos tecidos conjuntivos adjacentes. A ossificação inicia-se primeiramente no blastema temporal, enquanto o blastema condilar ainda é mesênquima condensado. Neste momento, uma fenda aparece imediatamente acima do blastema condilar e transforma-se na cavidade articular inferior. O blastema condilar diferencia-se em cartilagem condilar e uma segunda fenda aparece em relação à ossificação temporal formando a cavidade articular superior durante a 11ª semana. Somente com o aparecimento desta fenda fica definido o disco articular primitivo. O terceiro estágio é a maturação que ocorre depois da 12ª semana. (MÉRIDA-VELASCO, 1999; FERRARIS et al, 2002).

O desenvolvimento da cartilagem condilar da mandíbula é marcado por processos muito peculiares visto que esta articulação possui, mesmo na fase adulta, a capacidade de adaptação e remodelamento sob estímulos externos. Estes processos contínuos de condrogênese e osteogênese iniciam, na vida intra-uterina, com uma proliferação ectomesenquimal a partir da qual aparecerá uma cartilagem hialina de formato esférico que dará origem ao côndilo. Durante o desenvolvimento observamos na superfície do côndilo zonas com graus distintos de organização e maturação dos componentes tissulares:

Zona Superficial ou Articular: Formada por uma fibrocartilagem com tecido conjuntivo fibroso e fibroblastos que se continua com o perióstio do pescoço do côndilo.

Zona de Proliferação: Maior que a anterior, se caracteriza pela presença de células imaturas imersas em abundante matriz extracelular de fibras argirófilas e fibrilas colágenas.

Zona de condroblastos e condrócitos: Formada por condroblastos distribuídos ao acaso imersos em matriz glicoprotéica.

Zona de erosão: condrócitos hipertróficos, matriz extra-celular calcificada, células necróticas e condroclastos, podendo também ser observada a presença de espículas ósseas delgadas em formação(FERRARIS et al ,2002; KATCHBURIAN ; ARANA-CHAVES,2004; SHEN ;DARENDELIER,2005; GOMES DE FERRARIS; CAMPOS MUÑOZ, 2006) .

Os processos de desenvolvimento do côndilo e do restante da mandíbula se iniciam separadamente: Inicialmente observam-se os blastemas condilar e glenóide no interior de uma banda de ectomesênquima condensado que se desenvolve adjacente à cartilagem de Meckel e à mandíbula em formação. Estes blastemas crescem em ritmos diferentes e se deslocam um em direção ao outro. Os sinais do início da condensação mesenquimal e formação do côndilo mandibular ocorrem ao mesmo tempo em que a cavidade articular, ou seja, entre a nona e décima semana, durante esta última, as ossificações do côndilo e da cavidade articular ocorrem de forma simultânea (VAN DER LINDEN, 1987; TEM CATE, 2001; TAPADIA et al,2005; GOMES DE FERRARIS; CAMPOS MUÑOZ, 2006).

A ossificação intramembranosa da porção escamosa do osso temporal inicia-se por volta da 8ª semana e por volta da 9ª semana ,antes do côndilo, se diferenciam os elementos da cavidade glenóide incluindo a porção inferior, na décima semana os elementos superiores da porção articular do temporal encontram os elementos inferiores. O disco articular é derivado dos blastemas condilar e glenóide e elementos tendinosos são observados a partir da10ª semana (BAUME ; HOLZ,1970, SABÚ et al,2005).

Os primeiros sinais de desenvolvimento do músculo pterigoideo lateral aparecem entre 32-34 dias de vida intra-uterina como uma discreta condensação mesenquimal, após a 18ª-19ª semanas as fibras musculares aparecem em seu estágio final de morfogênese (VAN DER LINDEN, 1987; OGÜTCHEN-TOLLER; JUNIPER, 1993; OGÜTCHEN-TOLLER; KERSKIN, 2000).

Em fetos humanos a articulação temporomandibular inicia sua formação por volta da 8ª semana de vida intra-uterina e se torna funcional a partir da 20ª semana de VIU, em ratos, os movimentos intra-uterinos são observados a partir do 16 dia de vida (AVERY, 2001; HABIB et al, 2005; SABÚ et al, 2005).

2.2 -ASPECTOS ANATÔMICOS DA ATM

A ATM é uma articulação sinovial, bilateral do tipo diartrose, entre mandíbula e crânio, mais especificamente entre o côndilo mandibular e a fossa glenóide do osso temporal. Ao contrário da maioria das articulações sinoviais, o espaço da articulação temporomandibular está dividido em duas cavidades articulares; superior ou supradiscal e inferior ou infradiscal e por um disco intra-articular (MOFETT; 1963; BERKOVITZ; HOLLAND; MOXHAN, 2004; MATAMALA et al, 2006).

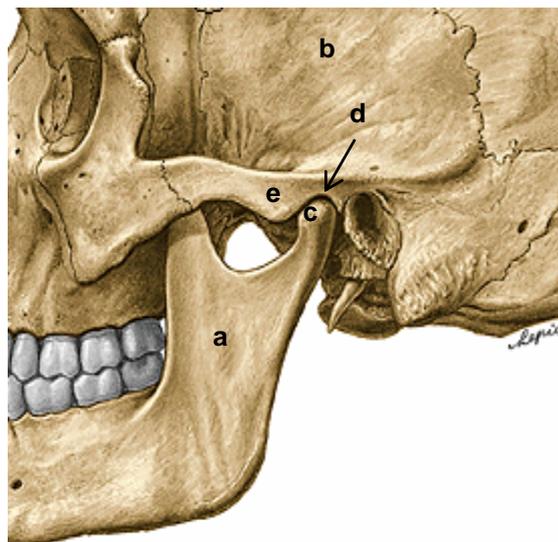


Figura 1- Imagem ilustrativa da cabeça óssea em vista lateral com ênfase nas estruturas ósseas da ATM. (a) Ramo da mandíbula; (b) Porção escamosa do temporal; (c) Côndilo da mandíbula; (d) Fossa mandibular do temporal; (e) Tubérculo articular do temporal (SOBOTTA, 2006).

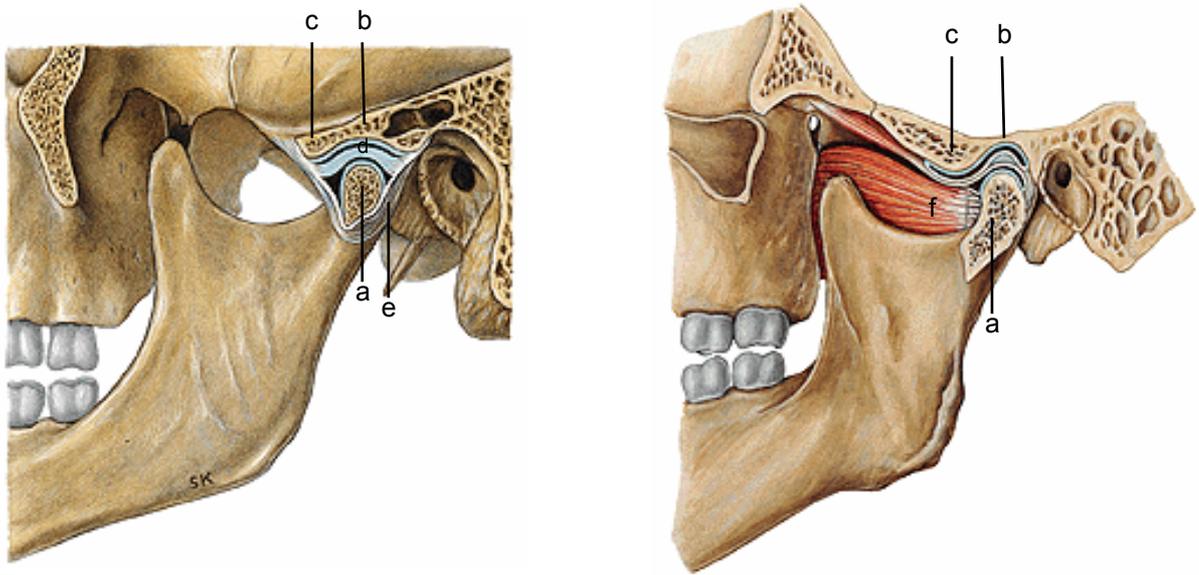


Figura 2- Imagens da ATM em vista lateral, evidenciando vários componentes da articulação através de secção sagital. (a) Cômulo da mandíbula; (b) Fossa mandibular do temporal; (c) Tubérculo articular do temporal; (d) Disco articular; (e) Cápsula articular; (f) Músculo pterigóideo lateral (SOBOTTA, 2006).

A mandíbula não apenas abre e fecha a cavidade oral, mas também desliza lateral e ântero-posteriormente, sendo que estes complexos movimentos dependem não apenas da articulação, mas também das relações oclusais entre os dentes superiores e inferiores (KATCHBURIAN, ARANA-CHAVES; 2004).

A ATM de uma pessoa jovem apresenta a superfície articular do cômulo com quatro camadas distinguíveis: A mais externa de tecido conjuntivo denso, a seguir uma camada proliferativa, a camada de ossificação endocondral e por último o osso do cômulo. A camada fibrosa que recobre o cômulo consiste em escassos fibroblastos dispersos em uma camada densa e avascular de colágeno Tipo I, orientados paralelamente a superfície articular. O aspecto arredondado e escasso dos fibroblastos confere a região uma semelhança com fibrocondrócitos, e por tal razão, alguns autores a denominam de camada de fibrocartilagem. A camada proliferativa contém numerosas células indiferenciadas que fornece novas células

tanto para a camada superficial como para a camada de cartilagem hialina para ossificação endocondral (KATCHBURIAN; ARANA, 1999).

O disco articular é composto de tecido fibroso denso. Na região central, mais delgada do disco as fibras colágenas correm no sentido ântero-posterior. Nas porções anteriores e posteriores mais espessas, feixes de fibras proeminentes também correm transversalmente. No terço médio não são observados vasos sanguíneos e nervos. Na região posterior o disco torna-se bilaminar e é composto por dois fascículos. O fascículo pósterosuperior é mais desenvolvido, e contém fibras colágenas, elásticas e algumas fibras reticulares, o pósteroinferior, se une ao côndilo, é inelástico e avascular. Entre ambos os fascículos existe uma zona de tecido conjuntivo frouxo, com abundantes vasos sanguíneos e nervos (GOMES DE FERRARIS; CAMPOS MUÑOZ, 2006).

A cápsula articular possui duas camadas, uma externa fibrosa e uma interna muito delgada ou membrana sinovial. Esta membrana reveste a superfície interna da cápsula fibrosa da articulação temporomandibular e as margens do disco articular e é responsável pela síntese do fluido sinovial. É formada por duas camadas: A íntima, que se limita com os espaços da articulação e a subsinovial unida ao tecido conjuntivo fibroso da cápsula. A membrana sinovial íntima possui uma população heterogênea de células, entre elas se destacam células com capacidade fagocítica e células com capacidade de secretar ácido hialurônico e que se assemelham muito a fibroblastos. Entre ambos os tipos celulares existe matriz extracelular pouco fibrosa e rica em substância fundamental amorfa. As células de ambas as camadas não se limitam por uma membrana basal, a matriz da camada íntima se continua com a matriz da subíntima, onde existem numerosos vasos sanguíneos e linfáticos (KATCHBURIAN; ARANA-CHAVES, 2004; GOMES DE FERRARIS; CAMPOS MUÑOZ, 2006).

2.3 – FUNÇÃO DA SEROTONINA NO DESENVOLVIMENTO

O desenvolvimento de um organismo compreende a progressiva diferenciação de tecidos e órgãos, acompanhada da aquisição de funções específicas. A hipótese de que os neurotransmissores apresentam funções de não-transmissão durante o desenvolvimento é decorrente da precoce presença dessas substâncias durante as fases da embriogênese. Em cérebros humanos, os primeiros neurônios e receptores, situados sobre as células, estão presentes a partir da 5ª semana e aumentam rapidamente até a 10ª semana de gestação (GRAEFF et al.,1998 ; LAUDER et al ,1988).

A Serotonina ou 5-hidroxitriptamina (5-HT), um neurotransmissor, é uma indolamina produto da hidroxilação e carboxilação do aminoácido L-Triptofano, que tem demonstrado múltiplas funções durante todo desenvolvimento morfológico crânio-facial. Na formação do tubo neural e dos arcos branquiais, a 5-HT demonstrou facilitar a migração e estimulou a diferenciação e proliferação celular, influenciando as diversas etapas do desenvolvimento orgânico (BUZNIKOV, 1984; MOISEIWITSCH; LAUDER, 1996; LAUDER, 1988; MOISEIWITSCH, 2000; WESTBROEK et al, 2001).

Durante o desenvolvimento do sistema nervoso a serotonina age possivelmente como um fator neurotrófico atuando em seus múltiplos receptores promovendo a auto-regulação do desenvolvimento dos neurônios serotoninérgicos e participando do desenvolvimento dos seus tecidos-alvo (WHITAKER- AZMITIA, 1986; LAUDER, 1990; MOISEIWITSCH; LAUDER,1995;).

Sítios de captura de serotonina foram observados no epitélio craniofacial de ratos no 10º dia de vida intra-uterina e se tornaram mais evidente no 11º dia, momento em que este epitélio adquire habilidade de induzir a diferenciação de condrócitos no mesenquima participante da palatogênese (SHUEY,1992).

2.4- FÁRMACOS ANTIDEPRESSIVOS E INIBIDORES SELETIVOS DE RECAPTAÇÃO DE SEROTONINA

Os antidepressivos são drogas que aumentam o tônus psíquico melhorando o humor e a psicomotricidade de maneira global. O efeito antidepressivo se dá através do bloqueio da recaptção da serotonina e da noradrenalina ou ainda pela inibição da monoaminoxidase que é uma enzima responsável pela inativação destes neurotransmissores. Correspondendo desta forma à classificação dos antidepressivos: Antidepressivos tricíclicos, inibidores de recaptção de serotonina, da aminoxidase ou atípicos (BALLONE, 2005).

Diversos efeitos colaterais provocados pela utilização dos antidepressivos tricíclicos culminaram com o surgimento de novos fármacos que aumentam, predominantemente, os níveis de serotonina não interferindo ou pelo menos interferindo pouco nos demais neurotransmissores. Uma vez liberada, o mecanismo de recaptção da serotonina da fenda sináptica é ativado sob ação de proteínas da membrana do neurônio pré-sináptico (SLOTKIN et al, 1978; HOYER et al, 1994; BALLONE; ORTOLANI, 2005).

Uma atividade serotoninérgica diminuída parece participar da fisiopatologia da depressão em humanos e em modelos experimentais. As drogas inibidoras seletivas de recaptção da serotonina (ISRSs) são utilizadas como antidepressivos que apresentam mecanismos comuns de ação, porém diferem em sua estrutura química, metabolismo e farmacocinética. Sua ação permite o aumento da disponibilidade da 5-HT na fenda sináptica (SLOTKIN et al., 1978; HYTTEL, 1994; LAUDER et al., 1988; WHITAKER-AZMITIA, 2001).

A fluoxetina é um fármaco antidepressivo, foi o primeiro representante do grupo dos ISRSs, sua introdução como droga antidepressiva foi em 1988. É bem absorvida após

administração oral com pico plasmático máximo em 8 horas e seus metabólitos (norfluoxetina) possuem meia-vida de até 10 dias possui excreção renal e biliar. Sua ação decorre do aumento da concentração de serotonina pelo sistema nervoso central devido ao bloqueio dos receptores pré-sinápticos, indicado no tratamento contra depressão, distúrbios compulsivos, automutilação, ansiedade e agressividade (ROSSI et al., 2004; BALLONE, 2005).

2.5- FLUOXETINA E GRAVIDEZ

A depressão é um dos problemas clínicos mais importantes durante a gestação, para a maioria das mulheres com quadros graves, que não respondem ao tratamento psicoterápico, a terapia farmacológica é aplicada. Os antidepressivos do grupo dos ISRSs são os mais prescritos para mulheres nesta condição (BAIRY, 2007; NOMURA; PINTO E SILVA, 2007).

O efeito teratogênico dos ISRSs é considerado controverso, estudos com mulheres que utilizaram estas drogas durante a gestação concluíram que os sistemas respiratório e nervoso central são os mais acometidos, além de déficit de crescimento corporais diminuição das medidas craniais e encefálicas. Porém estes dados podem estar mascarados por outros fatores inclusive pelo fato que as mães que utilizaram fluoxetina durante a gravidez e amamentação possam ter sofrido de depressões mais graves (MAGALHÃES,P.S.V. et al, 2006; NOMURA; PINTO E SILVA, 2007).

Não existem evidências que antidepressivos como a fluoxetina causem maiores defeitos congênitos em humanos ou animais, um estudo de revisão feito por Wisner et al (2008), sobre tratamentos farmacológicos durante a gestação concluiu que diversos fatores como obesidade, má nutrição, cigarro, álcool e consumo de outras drogas determinam um

conflito entre as causas de malformações congênitas, problemas de parto pré-maturo em pacientes que fazem uso de antidepressivos neste período.

Além de a depressão pós-parto ser atualmente bastante freqüente, é possível que um número substancial de lactentes seja exposto a antidepressivos, e com isso ganhem menos peso que os não expostos. Existem também relatos de irritabilidade, dificuldades com sono e alimentação em lactentes de mães que fazem uso da fluoxetina. Em ratos submetidos à fluoxetina na terceira semana de gestação observou-se a diminuição do tempo gestacional, porém não demonstrou diminuição significativa no peso dos neonatos. Estudos acerca de tal exposição, demonstraram ser de relevância no que diz respeito ao desenvolvimento fetal bem como na determinação de possíveis alterações nos mecanismos fisiológicos ou riscos ao nascimento após a exposição materna à Fluoxetina (DA SILVA, 1999; MORRISON , 2005; CIPRIANI et al, 2006; MAGALHÃES, C.P. et al, 2006)

3. ARTIGO CIENTÍFICO

ASPECTOS MORFOLÓGICOS DO DESENVOLVIMENTO EMBRIONÁRIO DA ARTICULAÇÃO TEMPOROMANDIBULAR EM RATOS (*Rattus norvegicus albinus*) TRATADOS COM FLUOXETINA

Ully Dias Nascimento Távora Cavalcanti (1)
Liriane Baratella Evêncio(2)
Joaquim Evêncio Neto (5)
Raul Manhães de Castro (4)
Aryana Soares Cardona (3)
Marina Lins Maymone de Melo (3)
Rafael Claudino Lins (3)

- (1) Mestranda em Patologia pela UFPE
- (2) Profª. Dra. Departamento de Histologia e Embriologia da UFPE
- (3) Acadêmicos do curso de Odontologia da UFPE
- (4) Prof. Dr. Departamento de Nutrição - UFPE
- (5) Prof. Dr. Departamento de Morfologia e Fisiologia Animal - UFRPE

Correspondência Para: Profª Liriane Baratella Evêncio
Departamento de Histologia e Embriologia
Universidade Federal de Pernambuco
Av. Prof. Moraes Rego, 1235 - Cidade Universitária, S/N Recife - PE - CEP: 50670-901
Fone PABX: (81) 2126.8515 / Fax: (81) 2126.8516

e-mail: liriane@uol.com.br

RESUMO

A Articulação Temporomandibular (ATM) tem sido para a classe odontológica um ponto chave na busca do conhecimento, visto ser ela parte do complexo articular temporomandibular e do sistema estomatognático, os quais se encarregam da mastigação, fonação, deglutição, bem como, da participação na respiração e percepção gustativa. Para a maioria das mulheres com quadros graves de depressão, que não respondem ao tratamento psicoterápico, os antidepressivos do grupo dos Inibidores Seletivos de Recaptação de Serotonina (ISRSs) são os mais comumente prescritos, embora seu efeito teratogênico ainda seja considerado controverso. No presente estudo, nosso objetivo foi avaliar se a administração de Fluoxetina durante a gestação alterava a embriologia e a morfologia da ATM de ratos, para isso, 16 ratas da linhagem Wistar do biotério de nutrição da UFPE foram selecionadas; 8 para o grupo controle as quais receberam diariamente cloreto de sódio a 0,9% em solução aquosa em aplicações subcutâneas na dose de 10µl/g, com horários previamente estabelecidos (12-13 hs) após pesagem diária e 8 para o experimental que foi tratado com cloridrato de fluoxetina na dose de 10mg/kg em um volume de 10µl/g, de peso, injetados por via subcutânea nos mesmos padrões estabelecidos para o grupo controle. Quanto ao desenvolvimento embriológico da articulação temporomandibular, principalmente do côndilo mandibular, observamos que, com esta dosagem da droga, não existe diferença entre o grau de maturação dos tecidos que formam a ATM, principalmente do côndilo entre os grupos tratado e controle.

Palavras Chaves: Articulação Temporomandibular; Antidepressivos; Serotonina, Fluoxetina; Desenvolvimento

ABSTRACT

The Temporomandibular Joint (TMJ) has been to the Dental community a key point in the search of knowledge, being it part of the temporomandibular joint complex and of the estomatognathic system which are in charge of the mastication, speech, swallowing, as well as participation in breathing and taste perception. For the majority of the women in serious state of depression, which do not respond psychotherapeutic treatment, the antidepressants serotonin selective reuptake inhibitors (SSRIs) are the most recommended although the teratogenic effect of the SSRIs is considered controversial. In the present study, our goal was to assess whether the administration of Fluoxetine during the pregnancy modified the embryology and morphology of the TMJ of rats. For that, 16 Wistar female rats from the Nutrition Department of the UFPE vivarium were selected; 8 for the control group, which received daily of physiological saline in subcutaneous dose of 10 μ l/g, with schedules previously established after daily weighing and 8 for the experimental one that were treated with fluoxetine hydrochloride with the dose of 10mg/Kg in a volume 10 μ l/g of weight, were injected subcutaneously with the same standards established for the control group. It was observed, with this dose that the embryological development of the TMJ, especially of the mandibular condyle, does not present any difference between the degree of maturation of the tissue that forms the TMJ, especially of the condyle between the treated and control groups

Key words: Temporomandubular Joint; Serotonin; Fluoxetine; Development; Antidepressants.

INTRODUÇÃO

A articulação temporomandibular (ATM) é um conjunto de estruturas anatômicas que, com a participação de grupos musculares especiais, possibilita que a mandíbula execute diversos movimentos durante a mastigação. É uma articulação do tipo sinovial biaxial complexa, formada pelas superfícies articulares dos ossos temporais e cabeça da mandíbula, discos articulares, ligamentos e membranas sinoviais (Figún; Garino,1994).

O desenvolvimento embriológico da ATM é marcado por processos muito peculiares visto que esta articulação possui, mesmo na fase adulta, a capacidade de adaptação e remodelamento sob estímulos externos, por conseqüência, vários estudos tentam esclarecer o fenômeno da histogênese, indução e histodiferenciação antes mesmo de sua atividade funcional na vida pós-natal. Entretanto, estes fenômenos não estão suficientemente esclarecidos e muitas particularidades precisam ainda ser elucidadas (Baume; Holz,1970 ; Keith, 1982; Fonzi,1999; Karup,2005 ; Shen; Darendeliev, 2005).

Em fetos humanos a articulação temporomandibular inicia sua formação por volta da oitava semana de vida intra-uterina (VIU) e se torna funcional a partir da 20ª semana de VIU (Avery,2002; Sabú et al, 2005.)

Durante a embriogênese, diversos neurotransmissores estão envolvidos no processo de histodiferenciação. A serotonina ou 5-hidroxitriptamina (5-HT) é uma indolamina produto da hidroxilação e carboxilação do aminoácido L-Triptofano, trata-se de um neurotransmissor cujas ações resultam de sua interação com estruturas moleculares específicas denominadas de receptores serotoninérgicos. O sistema serotoninérgico destaca-se entre os sistemas de neurotransmissores envolvidos na modulação do desenvolvimento e crescimento promovendo a regulação das interações epitélio-mesenquimais, estimulando a migração e diferenciação celular durante a formação do tubo neural e arcos branquiais,

induzindo o surgimento de diferentes tecidos (Moiseiwitsch; Lauder,1997; Magalhães et al, 2006).

O avanço da farmacologia promoveu o surgimento de substâncias altamente seletivas que atuam especificamente em determinados sistemas neurotransmissores, as drogas Inibidoras Seletivas de Recaptação da Serotonina (ISRSs), dentre elas a fluoxetina, constituem um grupo de drogas que, por apresentarem poucos efeitos colaterais, têm sido freqüentemente prescritas para os distúrbios alimentares, emocionais e do sono para pacientes de diversas faixas etárias inclusive durante a gravidez e lactação (Ballone, 2005 ; Morrison , 2005; De Fátima et al,2005).

Baseado na habilidade dos ISRSs em causar malformações e alterações em embriões relatados por Magalhães et al (2006), Nomura; Pinto e Silva (2007), nos propomos a analisar embriologicamente a ocorrência de possíveis alterações no desenvolvimento de ATMs , principalmente no côndilo, de fetos de ratos, cujas mães foram tratadas com Fluoxetina.

MATERIAL E MÉTODO

O estudo foi realizado no laboratório de Histologia do Departamento de Histologia e Embriologia, no Biotério do Departamento de Nutrição, no Laboratório de Histotécnica do Mestrado em Patologia da UFPE e no Laboratório de Patologia Oral da FOP/UPE. Foram utilizados ratos albinos da linhagem Wistar da colônia do Departamento de Nutrição da Universidade Federal de Pernambuco. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Animais da UFPE e aprovado em 12 de setembro de 2006 sob processo número 009330/2006-86. Os animais receberam a dieta padrão do biotério (LABINA - Purina

do Brasil S/A) e água *ad libitum*. Foram mantidos em sala com temperatura de 23 +/- 2° C e ciclo de claro e escuro de 12:12 (claro das 06 às 18 horas e escuro das 18 às 06 horas).

Para obtenção de neonatos, foram realizados acasalamentos entre animais adultos na proporção de um macho para duas fêmeas. A gravidez foi diagnosticada através da realização de esfregaço vaginal e para observação da presença de espermatozóides associada ao acompanhamento de ganho de peso corporal (pesagem diária).

Foram utilizadas 16 ratas Wistar, sendo 8 para o grupo controle (Grupo I) e 8 para o experimental (Grupo II) de acordo com o cálculo da amostra proposta por Yamaki et al. (2005). Como critério de inclusão determinou-se que as ratas deveriam pesar 250grs ou ter 150 dias de nascidas, sem acasalamento ou prenhez prévia. As fêmeas foram separadas em gaiolas com 1 macho para cada 2 fêmeas. Após o exame clínico para detecção do tampão mucoso, que indicaria o acasalamento, procedeu-se a realização de esfregaço vaginal e observação no microscópio óptico para verificação de espermatozóides, as ratas foram pesadas e separadas em gaiolas e este dia contado como o 1 D.V.I.U. Os animais foram divididos em 8 grupos (com 1 animal) de acordo com a idade do desenvolvimento da ATM a ser estudado (Yamaki et al., 2005), ou seja: grupo I, fetos com 13 dias de VIU; grupo II, 14 dias VIU; grupo III, 15 dias VIU; grupo IV, 16 dias VIU; grupo V, 17 dias VIU; grupo VI, 18 dias VIU; grupo VII, 19 dias VIU e grupo VIII; com 20 dias VIU.

TRATAMENTO DOS ANIMAIS

Uma vez diagnosticada a prenhez as ratas foram submetidas ao tratamento estabelecido de acordo com o grupo de estudo a que pertenciam no primeiro dia de gestação. No grupo controle as mães receberam diariamente, durante o tempo desejado para a gestação de acordo com o grupo que o animal pertencia até o dia da eutanásia, cloreto de sódio a 0,9%

em solução aquosa em aplicações subcutâneas na dose de 10µl/g, em horários previamente estabelecidos (entre 12h e 13h). No grupo experimental as mães foram tratadas com cloridrato de fluoxetina na dose de 10mg/kg em um volume de 10µl/g de peso, injetados por via subcutânea nos mesmos horários e padrões estabelecidos para o grupo controle.

As ratas grávidas foram anestesiadas com xilazina a 20mg/Kg de peso e quetamina, a 50mg/Kg de peso e seus fetos removidos via cavidade peritoneal. Após a coleta do material as ratas foram eutanasiadas por aprofundamento do campo anestésico. Os fetos obtidos foram imediatamente decapitados e as cabeças imersas em solução fixadora de Bouin (Morton, 1950) seguindo-se os procedimentos para Microscopia de Luz.

Cortes laterais foram obtidos com micrótomo LEICA RM 2125 RT, utilizando-se navalha LEICA 818, ajustados para 5µm cada. Os cortes foram estirados em banho – maria histológico ANCAP, dispostos em lâminas untadas com albumina de Mayer, colocados em estufa J PROLAB 102 por aproximadamente 30 minutos a 37°C para secagem do material. Os espécimens receberam o tratamento de coloração pela hematoxilina e eosina (HE), as lâminas foram montadas em Entellan e finalizadas só então observadas em um fotomicroscópio biológico trilocular NIKON ECLIPSE 50i e suas imagens capturadas com o programa VD 480 optimedical .

RESULTADOS E DISCUSSÃO

O desenvolvimento da ATM em fetos de ratos foi descrito através de estudos histológicos em cortes laterais onde se observou que a condensação mesenquimal ocorre a partir de 14,5 dias de vida intra-uterina e que o disco articular foi distinguido com 17,5 D.V.I.U. Aos 18.5 D.V.I.U. o espaço articular estava em formação e a ossificação endocondral do disco foi observada em volta de um aglomerado de condrócitos hipertróficos.

Com 19.5 houve uma progressão do processo de ossificação do côndilo, entretanto, aos 20.5 D.V.I.U. a ossificação do côndilo não havia se completado. (Yamaki et al., 2005, Suzuki et al., 2005). Kagawa(1990), também relata que a diferenciação e desenvolvimento de tecido cartilaginoso na porção póstero-superior da mandíbula foi observado a partir do 13 D.V.I.U.este tecido cresce superior, lateral e posteriormente continuamente e mantém uma constante articulação com a porção escamosa do osso temporal.

Em nosso estudo, dentro do grupo controle, foi possível confirmar os dados obtidos por Yamaki et al (2005) e Kagawa(1990) quando não conseguimos distinguir de forma nítida a ATM dos 13 D.V.I.U. aos 17 D.V.I.U., apenas uma condensação mesenquimal sem contornos definidos, porém podemos observar a partir do 18 D.V.I.U. a presença do côndilo de forma esférica, com uma cartilagem central contornada por uma faixa de ossificação (Figura 1). No 19 D.V.I.U. observamos os mesmos componentes em um estágio mais avançado.

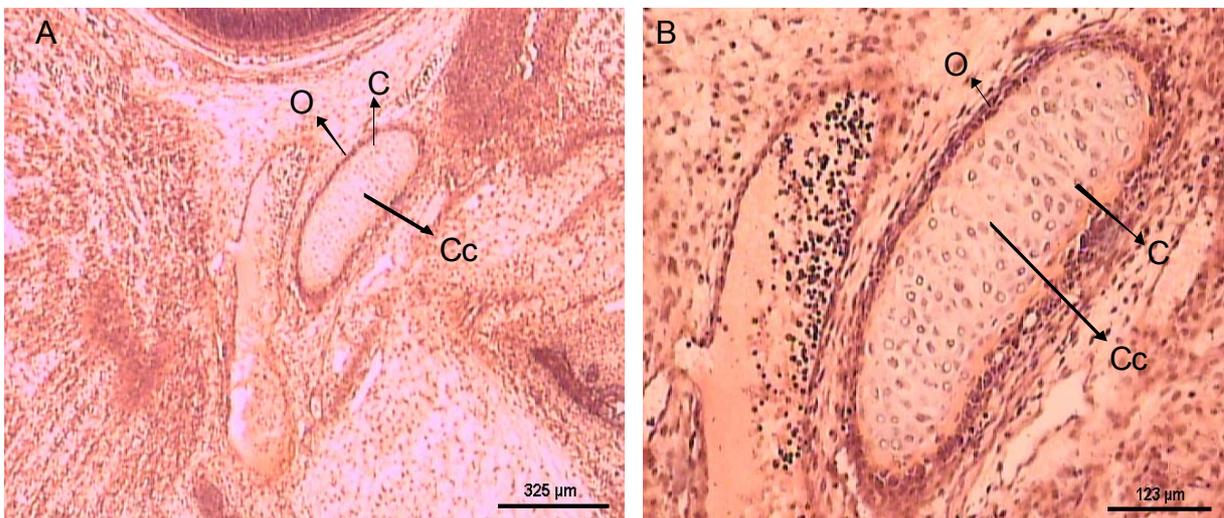


Figura 1: Fotomicrografias de secções laterais da região de côndilo mandibular ATM de ratos com 18 D.V.I.U. do Grupo Controle. Em A observamos o Côndilo (C) Cartilagem central (Cc), e uma faixa de Ossificação (O) na periferia do côndilo. Em B observamos o Côndilo (C) Cartilagem central (Cc), e uma faixa de Ossificação (O) na periferia do côndilo em ampliação.

No 20 .V.I.U. observamos o processo de ossificação mais avançado porém não concluído , aparecendo nesta fase a cavidade articular completamente formada, a matriz cartilaginosa com muita substância intercelular sugerindo maturidade tecidual, os

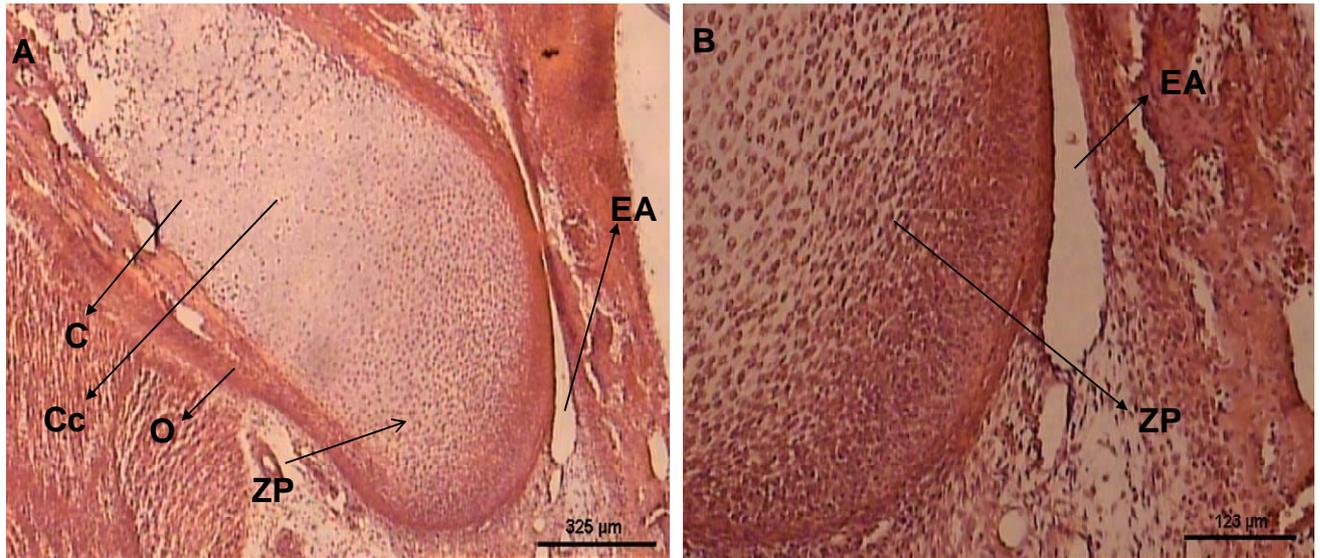


Figura 2 : Fotomicrografias de secções laterais da região de colo do côndilo mandibular de ratos com 20 D.V.I.U. do Grupo Controle. Em A observamos Ossificação da cabeça do côndilo (O), Côndilo (C) completamente formado, Cartilagem central (Cc) madura, Zona de proliferação Celular (ZP) e Espaço Articular (EA). Em B destaque para maior aumento na Zona de Proliferação celular (ZP) e no Espaço Articular (EA).

Quando comparamos o grupo tratado com o grupo controle em nosso estudo, constatamos que o desenvolvimento morfológico embriológico da ATM ocorre de forma semelhante nos dois grupos, no entanto um maior número de células na matriz cartilaginosa do grupo tratado nas diferentes idades gestacionais em relação ao grupo controle foi observado (Figuras 3 e 4).

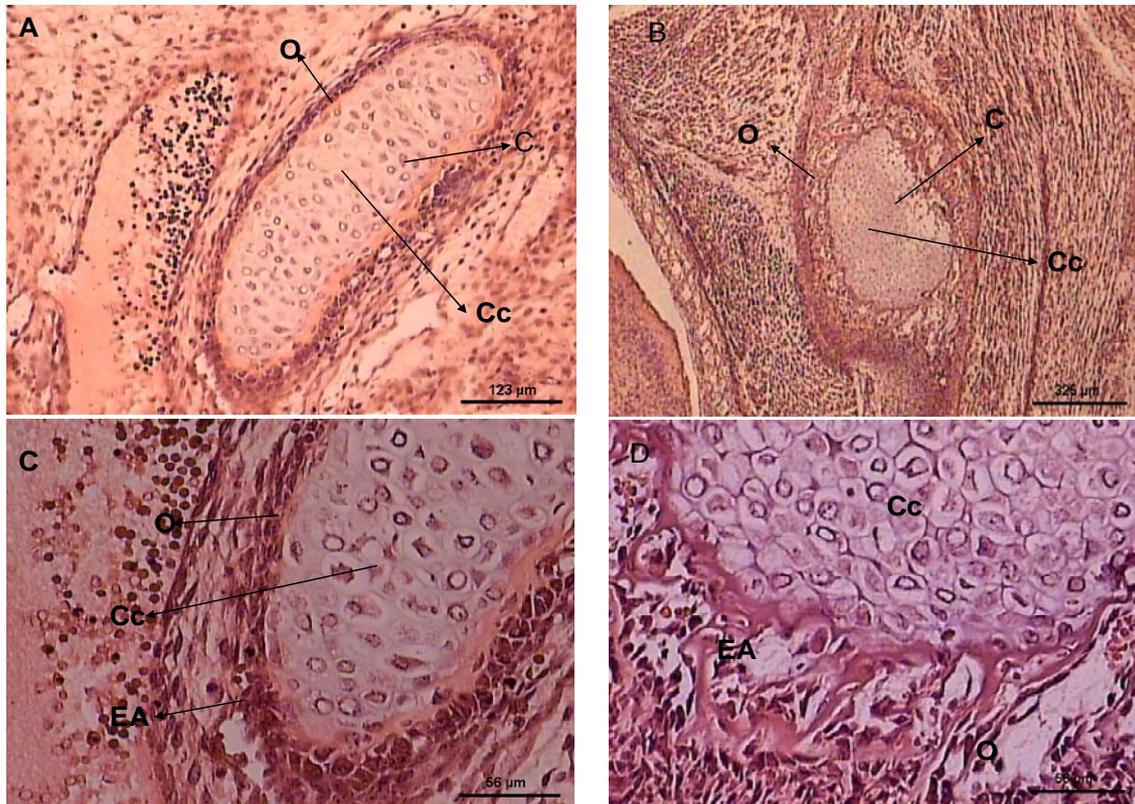


Figura 3 : Fotomicrografias de secções laterais da região de côndilo mandibular de ratos com 18 D.V.I.U. comparativas entre o grupo controle (A e C) e grupo tratado (B e D) . Em A observamos o Côndilo (C) Cartilagem central (Cc), e uma faixa de Ossificação (O) na periferia do côndilo. Em B observamos o Côndilo (C) Cartilagem central (Cc), e uma faixa de Ossificação (O) na periferia do côndilo. Em C pode-se observar em ampliação a zona de Ossificação (O) parte da Cartilagem Central (Cc) com condroplastos circundados por matriz cartilaginosa e o Espaço Articular (EA) em formação. Em D Observamos Parte da Cartilagem Central (Cc) com vários condroplastos e pouca matriz cartilaginosa, Espaço Articular (EA) em formação

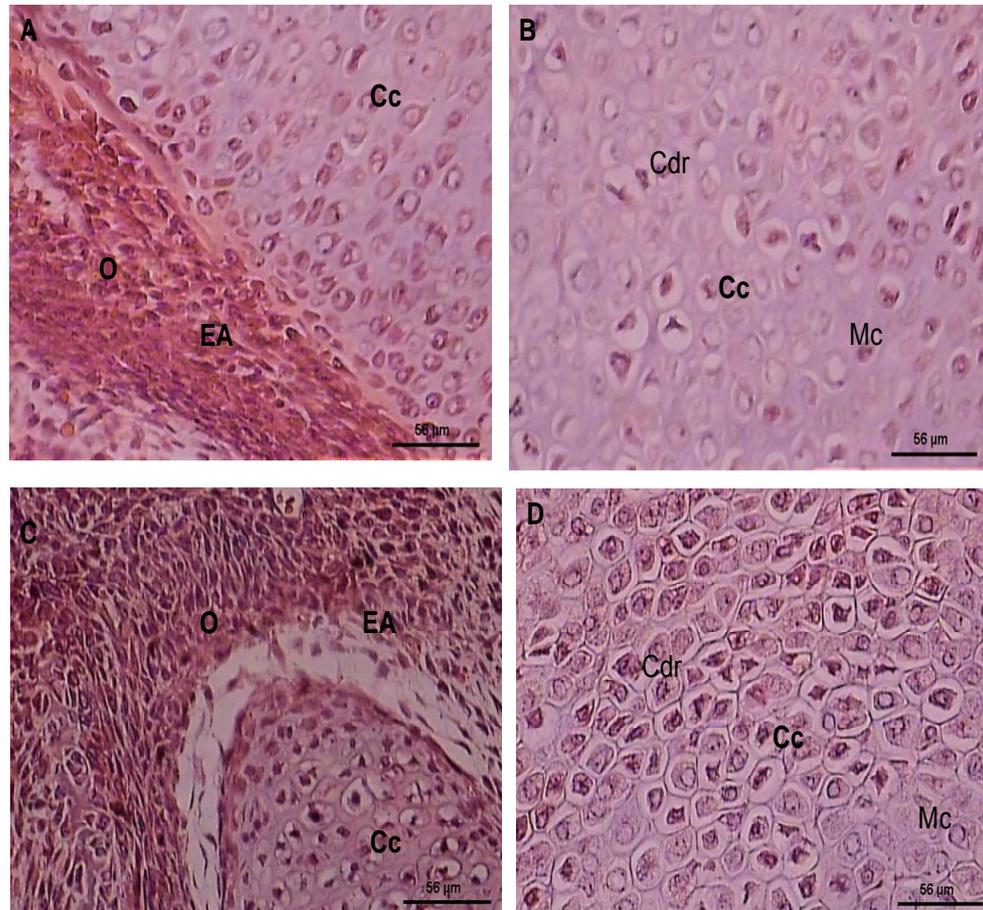


Figura 4: Fotomicrografia de seções laterais de cabeça na região de côndilo mandibular de ratos comparativo entre o grupo controle (A e B) e grupo tratado (C e D) animais com 20 D.V.I.U. Em A observamos parte da Cartilagem Central (Cc) circundado por Espaço Articular (EA) estreito rodeado por Ossificação da cavidade glenóide dos ossos temporais (O) Observar Ossificação (O), Côndilo (C), Cartilagem central (Cc), e Espaço Articular (EA). Em B região central da Cartilagem (Cc) do côndilo evidenciando Condroplastos, restos de Condrócitos (Cdr) e Matriz Cartilaginosa (Mc). Em D Observamos a ossificação da cavidade glenóide do osso temporal (O), o Espaço Articular bem definido (EA), parte da cartilagem do côndilo. Em D Parte da cartilagem Central (Cc) evidenciando Condroplastos, restos de Condrócitos (Cdr) e Matriz Cartilaginosa.

Diante dos dados obtidos, com utilização de fluoxetina na dose diária de 10mg/kg em um volume de 10 μ l/g de peso, não observamos diferenças estruturais no desenvolvimento da ATM de ratos.

4- REFERÊNCIAS¹

AVERY, J.K. **Fundamentos de Histologia e Embriologia Bucal: uma abordagem clínica**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2001.

BAIRY, K.L. et al Developmental and behavior consequences of prenatal fluoxetine. **Pharmacology**. v.1, n.79 ,p.1-11,2007.

BALLONE, G.J. Serotonina. In: Psiqweb . Disponível em < <http://www.psiqweb.med.br>. >revisto em 2005. Acesso em 07/02/2008.

BALLONE, G.J. Gravidez e Medicamentos - In. PsiqWeb. Disponível em < <http://www.psiqweb.med.br>. >revisto em 2005. Acesso em 07/02/2008.

BALLONE, G.J.; ORTOLANI, I.V. Psicofarmacologia para não psiquiatras, antidepressivos, In. PsiqWeb . Disponível em < <http://www.psiqweb.med.br>. >2005. Acesso em 07/02/2008.

BAUME, L.J.; HOLZ, J. Ontogenesis of the human temporomandibular joint: development of temporal components. **J.Den.Res.** v.49, n.4, p.864-875, 1970.

BERKOVITZ, B.K.B; HOLLAND, G.R.; MOXHAN, B.J. Anatomia, **Embriologia e Histologia Bucal**. Porto Alegre: Artmed, 2004.

BYRD, K.E., SHESKIN, T.A. Effects of post-natal serotonin levels on craniofacial complex. **J.Dent. Res.** v.8, n.80, p.1730-1735, 2001.

BUZINOV, G.A. The action of neurotransmitters and related substances on early embryogenesis. **Pharmacology and Therapeutics**. v.8, n.80, p.1730-1735, 2001.

DA-SILVA, V.A., et al. Postnatal development of rats exposed to fluoxetine or venlafaxine during the third week of pregnancy. **Braz. J. Med. Biol. Res.** v. 1, n 32, p 93-98, 1999.

¹ De acordo com as normas ABNT 6023. Abreviatura de periódicos segundo base de dados MEDLINE.

DE FÁTIMA, A. et al. Concise total synthesis of (R) - fluoxetine, a potent and selective serotonin reuptake inhibitor. **J.Bras.Chem.Soc.** ,v.16, n.3A, p. 495-499,2005.

FERRARIS, M.E. et al. Câmbios estruturales del complejo articular temporomandibular(CATM) em distintas edades gestacionales.**Rev. Chil .Anat.**,v.20, n.2, p.185-191,2002.

FIGÚN, M. E.; GARINO,R.R.,**Anatomia Odontológica Funcional e Aplicada.** 3 ed. São Paulo : Panamericana, 1994.

GOMES DE FERRARIS, M.A.E.; CAMPOS MUÑOZ, A. **Histologia e Embriologia Bucodental .** 2 ed Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006.

GRAEFF,F.G. et al .Neuroanatomy and neurotransmitter regulation of defensive behavior and related emotions in mammals. **Bras. J.Biol.Res.** v.27, p. 811-829, 1994.

HABIB,H.et al. Fetal jaw movement affects condylar cartilage development.**J.Dent.Res.** v.84, n.5, p.474-479,2005.

HOYER, D.C. et al. International Union Pharmacology classification of receptors for 5-hydroxytryptamine (Serotonin).**Review Pharmacol Rev.** v.46, n. 2 , p.157-2003, jun.1994.

HYTTEL, J. Pharmacological characterization of selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs). **Int. Clin. Psychopharmacol.** v.9,n.1,p.19-26,1994.

KAGAWA, M. A serial study on the development of the temporomandibular joint in fetal mouse –in particular on the fibrous component in condylar cartilage. **Nippon Kyosei Shika Gakkai Zasshi.** v. 3 , n. 49, , p. 187-198 ,1990.

KARUP,S. et al. Tree-dimensional analysis of mandibular growth and tooth eruption. **J.Anat.** v.207,p.669-682,2005.

KATCHBURIAN, E; ARANA, C.V.E.. **Histologia e Embriologia Oral.** 2 ed. São Paulo:Panamericana, 2004.

KEITH,D.A. Development of the human temporomandibular joint. **British Journal of Oral Surgery**,v.20, p. 217-224 , 1982.

LAUDER, J.M. et al. Serotonin and morphogenesis. **Development**. n.102, p.709-720, 1988.

LAUDER, J.M. Ontogeny of the serotonergic system in the rat: Serotonin as a developmental signal. **Ann NY Acad Sci New**. v. 600, p.297-313, 1990.

MAGALHÃES, C.P., et al. Efeitos do tratamento neonatal com inibidor seletivo de recaptura da 5-TH sobre o desenvolvimento anatômico crânio-encefálico. **Arq Neuropsiquiatr**. v. 4, n.64, p. 990-993, 2006.

MAGALHÃES, P.S.V., et al. Questões críticas para o tratamento farmacológico na depressão pós-parto. **Rev. Psiqu. Clin.** v. 5, n. 33, p 245-248, 2006.

MATAMALA, V.F. et al. Morfologia y morfometría del disco de la articulación temporomandibular em fetos y adultos humanos. **Int. J. Morphol.** v. 24, n.2, p.245-250, 2006.

MÉRIDA-VELASCO, J.R. et al. Development of human temporomandibular joint. **The Anatomical Record**. n.255, p.20-33, 1999.

MOFFETT, B. The morphogenesis of the temporomandibular joint. **Am. J. Orthodontics**. v.52, n.6, p.401-413, 1963.

MOISEWITSCH, J.R.D. The role of serotonin and neurotransmitters during craniofacial development. **Crit. Rev. Oral Biol. Med.** v.11, n.2, p.230-239, 2000.

MOISEWITSCH, J.R.D.; LAUDER, J.M. Regulation of gene expression in cultured embryonic mouse mandibular mesenchyme by serotonin antagonists. **Anat. Embryol.** n.195, p.71-78, 1997.

MOISEWITSCH, J.R.D.; LAUDER, J.M. Serotonin regulates mouse cranial neural crest migration. **Proc. Natl. Acad. Sci. USA**. v.92, p.7182-7186, 1995.

MOISEWITSCH, J.R.D.; LAUDER, J.M. Stimulation of murine tooth development in organotypic culture by the neurotransmitter serotonin. **Archs. Oral Biol.** v.41, n.2, p.161-165, 1996.

MORTON, J.E. Collecting and preserving zoological specimens. **Tuatara**, v.3, n. 3, p. 104-114, 1950.

MORRISON, J.L., et al. Fluoxetine during pregnancy : impact on fetal development. **Reprod. Fertil. Dev.** v. 6, n.17, p. 641-650, 2005.

NOMURA, M.; PINTO E SILVA, J.L., Riscos e benefícios do usos dos inibidores seletivos da recaptção de serotonina para depressão durante a gravidez e lactação. **Rev. Bras. Ginecol. Obstet.** , v.7, n.29, p.331-334,2007.

ÖGÜTCEN-TOLLER,M.; JUNIPER,R.P. The embryologic development of the human lateral pterygoid muscle and its relationships with the temporomandibular joint disc and Merckel's cartilage. **J. Oral Maxilofac. Surg.** v.51,p.772-778,1993.

ÖGÜTCEN-TOLLER,M.; KESKIN,M. Computerized 3-dimensional study of the embryologic development of the human masticatory muscles and temporomandibular joint. **J. Oral Maxilofac. Surg.**v. 58, p.1381-1386,2000.

ROSSI, A. et al. Fluoxetine : a review on evidence based medicine.In BioMed Central Disponível em < <http://www.general-hospital-psychiatry.com> > revisto em 2004. Acesso em 07/02/2008.

SABÚ, C. et al. Morphology and ultrastructure of temporomandibular joint disc in human fetuses 21 to 28 weeks old. **Braz. J. Morphol.Sci.** v.4,n.22, ,p.233-238,2005.

SHEN, G.; DARENDELILER,A. The adative remodeling of condylar cartilage-A transition from chondrogenesis to osteogenesis. **J.Dent.Res.** v.84,n.8,p.691-699,2005.

SHUEY,D.L. et al. Serotonin as a regulator of craniofacial morphogenesis: site specific malformations following exposure to serotonin uptake inhibitors. **Teratology.** n.46,p.367-378,1992.

SLOTKIN, T.A. et al, Methadone inhibits serotonin and norephinephrine uptake into rat brain synaptosomes and synaptic vesicles in vitro but not in vivo. **Eur.J. Pharmacol.** v.15, n. 49 (4), p. 357-362,1978.

SOBOTTA, J. **Atlas de Anatomia Humana.** 22 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006. 398p. il. color.

SUZUKI,A.et al. Development of the articular cavity in the rat temporomandibular joint with special reference to the behavior of endothelial cells and macrophages. **The Anatomical Record**. n.286A ,p.908-916,2005.

TAPADIA, M.D. et al. It's all in your head: new insight into craniofacial development and deformation. **J. Anat.** v.207, p. 461-477, 2005.

TEMCATE, A.R. **Histologia Bucal;desenvolvimento, estrutura e função**. Rio de Janeiro:Guanabara Koogan, 2001.

VAN DER LINDEN, E.J., et al.Critical periods in the prenatal morphogenesis of the human lateral pterygoid muscle, the mandibular condyle , the articular disc , and medial articular capsule. **Am. J.Orthod.Dentofac.Orthop**.v.91,n.1,p.22-28,1987.

WESTBROEK,I. et al Expression of serotonin receptors in bone. **The Journal of Biological Chemistry**. v276, n.31, p.28961-28968,2001.

WISNER,K. Pharmacologic treatment of depression during pregnancy. **JAMA**.v282,n.13,1267-1269,2008.

WHITAKER-AZIMITIA, P.M. Serotonin and brain development: Role in human developmental disease. **Brain Res. Bulletin**. v.5,n.5,p.479-485, 2001.

YAMAKI,Y. et al. Embryological study of the development of the rat temporomandibular joint : highlighting the development of the glenoid fossa. **Odontology**. n.93,p. 30-34, 2005.

5. ANEXOS- Artigo Enviado Para International Journal of Morphology

MORPHOLOGICAL ASPECTS OF THE EMBRYONIC DEVELOPMENT OF THE TMJ IN RATS (*rattus norvegicus albinus*) TREATED WITH FLUOXETINE

Ully Dias Nascimento Távora Cavalcanti (1)

Liriane Baratella Evêncio(2)

Joaquim Evêncio Neto (5)

Raul Manhães de Castro (4)

Aryana Soares Cardona (3)

Marina Lins Maymone de Melo (3)

Rafael Claudino Lins (3)

(1) Department of Pathology - UFPE

(2) Department of Histology and Embriology - UFPE

(3) Pernambuco Federal University- UFPE

(4) Department of Nutrition – UFPE

(5) Department of Morphology and Animal Physioly - UFRPE

Correspondence to:

Disciplina de Histologia e Embriologia Oral

Universidade Federal de Pernambuco

Av. Prof. Moraes Rego, 1235 - Cidade Universitária, Recife - PE - CEP: 50670-901
Fone PABX: (81) 2126.8000 / Fax: (81) 2126.8029

e-mail: ullydias@yahoo.com.br

RESUMEN

La Articulación Temporomandibular(ATM) ha sido para la clase odontológica un punto clave en la búsqueda del conocimiento, dado que forma parte del complejo articular temporomandibular y del sistema estomatognático, los cuales se encargan de la masticación, fonación y deglución, tanto como de la participación en la respiración y de la percepción gustativa. Para la mayoría de las mujeres con cuadros graves de depresión, que no responden al tratamiento psicoterápico, los antidepresivos del grupo de los Inhibidores Selectivos de Recaptación de Serotonina (ISRSs) son los más comunmente prescritos. Pero el efecto teratogénico de los ISRSs hasta es considerado controvertido. En el presente estudio, nuestro objetivo fue evaluar si la administración de Fluoxetina durante la gestación alteraba la embriología y la morfología de la ATM de ratas de laboratorio. Para este fin, 16 ratas Wistar del bioterio de nutrición de la UFPE fueron seleccionadas: 8 para el grupo de control las cuales recibieron diariamente solución acuosa de cloreto de sodio a 0,9% en aplicaciones subcutáneas en la dosis de 10µl/g, en horarios previamente establecidos(12-13hs) después de pesaje diario, y 8 para el experimental ratas que fueron tratadas con clorhidrato de fluoxetina en la dosis de 10mg/kg, en un volumen de 10µl/g, inyectados por vía subcutánea en los mismos estándares establecidos para el grupo de control. En relación al desarrollo embriológico de la articulación temporomandibular, principalmente del cóndilo mandibular, observamos que no existe diferencia entre el grado de madurez de los tejidos que forman la ATM, principalmente del cóndilo, entre los grupos tratado y de control.

Palabras Clave: Articulación Tempomandibular; Serotonina; Fluoxetina; Desarrollo; Antidepresivos

ABSTRACT

The Temporomandibular Joint (TMJ) has been to the Dental community a key point in the search of knowledge, being it part of the temporomandibular joint complex and of the estomatognathic system which are in charge of the mastication, speech, swallowing, as well as participation in breathing and taste perception. For the majority of the women in serious state of depression, which do not respond psychotherapeutic treatment, the antidepressants serotonin selective reuptake inhibitors (SSRIs) are the most recommended although the teratogenic effect of the SSRIs is considered controversial. In the present study, our goal was to assess whether the administration of Fluoxetine during the pregnancy modified the embryology and morphology of the TMJ of rats. For that, 16 Wistar female rats from the Nutrition Department of the UFPE vivarium were selected; 8 for the control group, which received daily of physiological saline in subcutaneous dose of 10 μ l/g, with schedules previously established after daily weighing and 8 for the experimental one that were treated with fluoxetine hydrochloride with the dose of 10mg/Kg in a volume 10 μ l/g of weight, were injected subcutaneously with the same standards established for the control group. It was observed, with this dose that the embryological development of the TMJ, especially of the mandibular condyle, does not present any difference between the degree of maturation of the tissue that forms the TMJ, especially of the condyle between the treated and control groups

Key words: Temporomandubular Joint; Serotonin; Fluoxetine; Development; Antidepressants.

INTRODUCTION

The Temporomandibular joint (TMJ) is a collection of anatomical structures that, with the participation of special groups of muscles, allows the jaw to perform various movements during mastication. It is a complex type of biaxial synovial articulation, formed by the articular discs, ligaments, synovial membrane (Figún; Garino, 1994).

The embryologic development of the TMJ is marked by very peculiar process, because this articulation has, even in adulthood, the capability of adaptation and remodeling under external stimulation, therefore, several studies try to explain the histogenesis phenomenon, induction and histodifferentiation even before its functional activity in post-natal life. However, these phenomena are not sufficiently clarified and many details still need to be elucidated (Baume; Holz, 1970; Keith, 1982; Fonzi,1999; Karup,2005 ; Shen; Darendeliev, 2005).

During embryogenesis, several neurotransmitters are involved in the process of histodifferentiation. The serotonin or 5 hydroxytryptamine (5-HT) is an indolamina product of hydroxylation and carboxylation of the amino acid L-Tryptophan, it is a neurotransmitter whose actions result from its interaction with specific molecular structures called serotoninergics receptors. The serotonergic system stands out among the neurotransmitters systems involved in modulating the development and growth promoting regulation of epithelial-mesenchymal interactions, stimulating the migration and cell differentiation during the formation of the neural tube and brachial arches, inducing the sprouting of different tissues (Moiseiwitsch; Lauder, 1997; Magalhães et al, 2006).

The advancement of pharmacology promoted the emergence of highly selective substances that act specifically on certain neurotransmitters systems, serotonin selective reuptake inhibitors (SSRIs) drugs among them the fluoxetine are a group of drugs that presents few side effects, that are frequently prescribed for eating, emotional and sleeping disorders for patients of various ages, including during pregnancy and lactation (Ballone, 2005; Morrison, 2005; De Fátima et al, 2005).

Based on the ability of the SSRIs in causing malformations and changes in embryos reported by Magalhães et al (2006), Nomura; Pinto e Silva (2007), we propose to examine

embryological occurrence of possible changes in the development of TMJ, mainly in the condyle, of fetuses of rats, whose mothers were treated with fluoxetine.

MATERIALS AND METHODS

The study was conducted in the histology laboratory of the Department of Histology and Embryology in the Vivarium of the Department of Nutrition, the Laboratory of Histotecnology of the Pathology Department of the UFPE and in the Laboratory of Oral Pathology of the FOP/UPE. The experiment was approved by the animal experiment ethics committee of Pernambuco Federal University (protocol 009330/2006-86). Albino Wistar rats were used of the colony of the Department of Nutrition of the UFPE. The animals received the standard diet of the vivarium (LABINA – Purina do Brasil S/A) and water *ad libitum*. They were kept in rooms with temperatures of 23 +/- 2° C and clear and dark cycle of 12:12 (clear from 6:00 to 18:00 o'clock and dark from 18:00 to 6:00 o'clock).

To obtain newborns, were made adult animal mating in the proportion of one male to two females. As a criterion for inclusion was determined that the rats should weigh 250grs or have 150 days of birth, without prior mating or pregnancy. The pregnancy was diagnosed through the observation of mucous buffer and vaginal smear, observation of the presence of sperm through the optical microscope and monitoring gain of body weight (weighing daily). Since this day was considered the 1pc.

16 female Wistar rats were used, 8 for the control group (Group I) and 8 for the experimental (Group II) according to the calculation of the sample proposed by Yamaki et al. (2005). The animals were divided into 8 groups according to the age of the development of the TMJ to be studied (Yamaki et al., 2005): group I fetuses with 13pc; group II, 14pc; group III, 15pc; group IV, 16pc; group V, 17pc; group VI, 18pc; group VII, 19pc and group VIII, with 20pc.

TREATMENT OF THE ANIMALS

Once diagnosed the pregnancy the rats were subjected to treatment established according with the study group to which they belonged in the first day of pregnancy. In the

control group mothers received physiological saline in subcutaneous dose of 10 μ l/g, at previously established times (between 12:00 and 13:00 o'clock).

In the experimental group the mothers were treated with fluoxetine hydrochloride in a dose of 10mg/Kg in a volume of 10 μ l/g of weight, injected subcutaneously at the same periods and timetables established for the control group.

The pregnant rats were anesthetized with xylazine 20mg/Kg of the weight and ketamine, a 50mg/Kg of weight and their fetuses removed by the peritoneal cavity. After collecting the material the rats were subjected to euthanasia by deepening the anesthetic field. The fetuses were immediately decapitated and their heads immersed in fixative solution of Bouin (Morton, 1950) followed by Light Microscopy procedures.

Histologic cuts were obtained with LEICA RT RM 2125, adjusted to 5 μ m-thick each and after all the histotechnical procedure stained with hematoxylin and eosin (HE), only then observed in biological trilocular photomicroscopy NIKON ECLIPSE 50i and their images captured with the program RV 480 optimedical.

RESULTS AND DISCUSSION

According to Yamaki et al. (2005) and Suzuki et al. (2005), in studies of rats with fetuses, the mesenchymal condensation occurs in the region of the TMJ from 14.5 days of intra-uterine life and the articular disc distinguished with 17.5pc For the 18.5pc the articular space was being formed and the endochondral ossification of the disc was observed around a cluster of hipertrophic chondrocytes. With 19.5pc there was a progression of the condyle, however, to 20.5pc the ossification of condyle had not been completed. Kawaga (1990), also reports that the differentiation and development of cartilaginous tissue in the posterior-upper portion of the jaw was observed from 13pc. This tissue grows upper, posterior and laterally continuously and maintain a constant articulation with the squamous portion of the temporal bone.

In our study, within the control group, we were able to confirm the data obtained by Yamaki et al (2005) and Kawaga (1990) when we could not distinguish clearly the TMJ of the 13pc to 17pc fetuses, only a condensation mesenchymal without defined contours. We could observe from 18pc the presence of a spherical condyle, with a central cartilage circumvented by a strip of ossification. In the 19pc we observed the same components in a more advanced stage. In the 20pc was observed the ossification process more advanced but not complete,

showing at this stage the articular cavity completely formed, the cartilaginous matrix with a lot of intercellular substance suggesting mature tissue, the chondroblasts of the periphery of the condyle was flattened shape and appearing in large quantity suggesting cellular proliferation and secretion also agreeing with the observations of Yamaki et al (2005).

In our study, when comparing the group treated with the control group we found that occurs similarity of the embryological morphological development of the TMJ in both groups (Fig. 1 and 2).

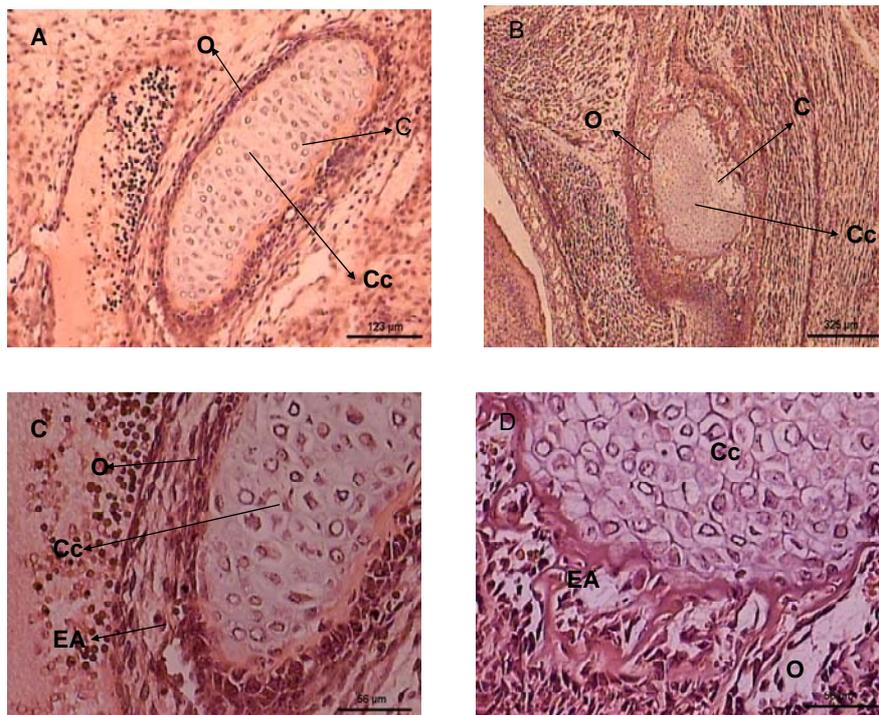


Fig. 1: Comparison of the sagittal cut between the control group (A and C) and treated group (B and D) with 18pc. Look ossification (O), condyle (C) central cartilage (Cc) and Articular area (EA). 10X (A and B) and 20X (C and D) lens.

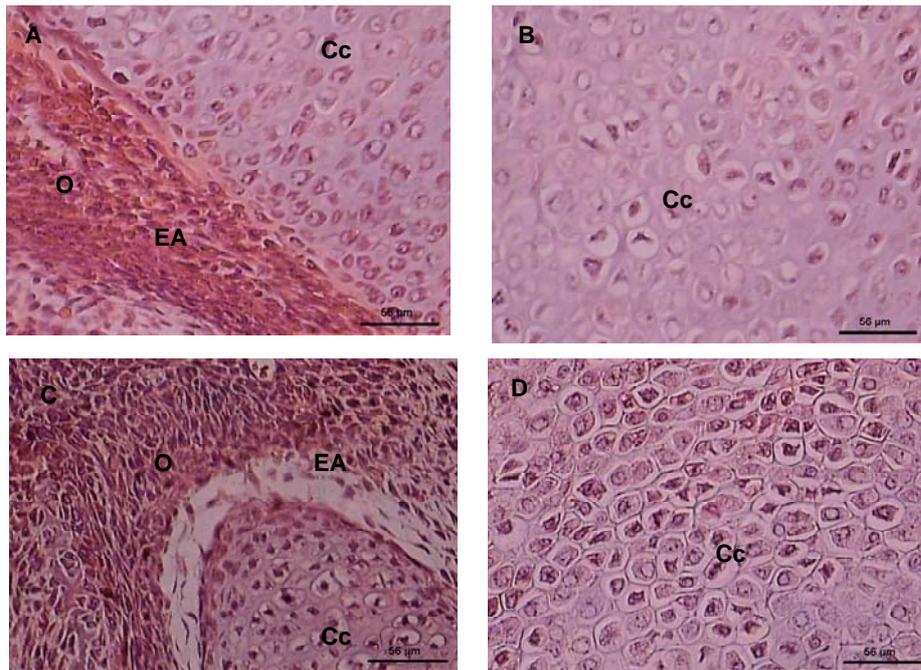


Fig. 2: Comparison of the sagittal cut between the control group (A and B) and treated group (C and D) with 20pc. Look Ossification (O), Condyle (C), Central cartilage (Cc) and Aticular area (EA). 20X lens.

Given the obtained results, with a dose of fluoxetine of 10mg/Kg in a volume weighting 10µ/g, was possible to conclude that there is no difference in the embryology and morphology of the TMJ in the studied groups.

REFERENCES

- BALLONE, G.J.Gravidez e Medicamentos - In. PsiqWeb. Disponível em <<http://www.psiqweb.med.br>>revisto em 2005. Acesso em 07/02/2008
- BAUME, L.J.; HOLZ,J. Ontogenesis of the human temporomandibular joint: development of temporal components. J.Den.Res.v.49,n.4,p.864-875,1970.
- DE FÁTIMA, A. et al. Concise total synthesis of (R) - fluoxetine, a potent and selective serotonin reuptake inhibitor. J.Bras.Chem.Soc., ,v.16, n.3A, p. 495-499,2005.
- FIGÚN, M.E.; GARINO, R.R.**Anatomia Odontológica Funcional e Aplicada**. 3 ed. São Paulo : Panamericana, 1994
- FONZI, L. Review of the morphogenesis of the mandibule and temporomandibular joint. Bulletin du Groupment International Pour La Recherche Scientifique en Stomatologie et Odontologie, v.41,n.1,p.48-52,1999

KAGAWA, M. A serial study on the development of the temporomandibular joint in fetal mouse –in particular on the fibrous component in condylar cartilage. *Nippon Kyosei Shika Gakkai Zasshi*, v. 3, n. 49, p. 187-198, 1990.

KARUP, S. et al. Tree-dimensional analysis of mandibular growth and tooth eruption. *J.Anat.* v.207,p.669-682,2005.

KEITH, D.A. Development of the human temporomandibular joint .*British Journal of Oral Surgery*,v.20, p. 217-224 , 1982.

MAGALHÃES, C.P., et al. Efeitos do tratamento neonatal com inibidor seletivo de recaptura da 5-TH sobre o desenvolvimento anatômico crânio-encefálico. *Arq Neuropsiquiatr.* ,v.4, n.64, p. 990-993,2006.

MOISEWITSCH, J.R.D,LAUDER,J.M. Regulation of gene expression in cultured embryonic mouse mandibular mesenchyme by serotonin antagonists. *Anat. Embryol.* n.195,p.71-78,1997.

MORTON, J.E. Collecting and preserving zoological specimens.*Tuatara*,v.3, n. 3,p. 104-114, 1950

MORRISON, J.L., et al. Fluoxetine during pregnancy : impact on fetal development. *Reprod. Fertl. Dev.* v. 6, n.17, p. 641-650, 2005.

NOMURA, M. PINTO E SILVA, J.L., Riscos e benefícios do usos dos inibidores seletivos da recaptção de serotonina para depressão durante a gravidez e lactação.*Rev. Brás. Ginecol. Obstet.*, v.7, n.29, p.331-334,2007.

SHEN, G.; DARENDELILER, A. The adaptative remodeling of condylar cartilage-A transition from chondrogenesis to osteogenesis. *J.Dent.Res.* v.84,n.8,p.691-699,2005.

SUZUKI, A.et al. Development of the articular cavity in the rat temporomandibular joint with special reference to the behavior of endothelial cells and macrophages. *The Anatomical Record* n.286A, p.908-916, 2005.

YAMAKI, Y. et al. Embryological study of the development of the rat temporomandibular joint : highlighting the development of the glenoid fossa. *Odontology.* n.93,p. 30-34, 2005.



Universidade Federal de Pernambuco
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
CURSO DE MESTRADO EM PATOLOGIA

ufpe
PROCOLO DO CCS/UFPE
Data Recem 03/07/08
Mat. SIAPE 1132956
Heleno Manoel da Silva

Recife, 02 de julho de 2008

Ofício n° PGP78/08

Da: Coordenadora do Curso de Pós-graduação em Patologia
Profa. Silvia Regina Arruda de Moraes

Ao: Diretor do Centro de Ciências da Saúde
Prof. José Thadeu Pinheiro

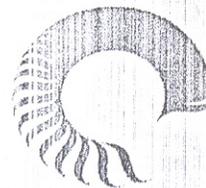
Solicitamos a V. S^a, permissão para usar o Auditório Murilo La Greca e o data -Show, no dia 11 de agosto de 2008 as 14.00 (2 horas), para apresentação da defesa de tese da mestranda ULLY DIAS NASCIMENTO TÁVORA CAVALCANTI, do Curso de Mestrado em Patologia.

Atenciosamente,


Sílvia Regina Arruda de Moraes Prof^{da}. Adj. Dra.
coord. do Mestrado em Patologia - CCS - UFPE

Universidade Federal de Pernambuco
Centro de Ciências Biológicas

Av. Prof. Nelson Chaves, s/n
50670-420 / Recife - PE - Brasil
Fones: (55 81) 2126 8840 / 2126 8351
Fax: (55 81) 2126 8350
www.ccb.ufpe.br



Ofício nº 54/06

Recife, 12 de setembro de 2006

Da Comissão de Ética em Experimentação Animal (CEEA) da UFPE
Para: **Profª Liriane Baratella Evêncio**
Departamento de Histologia e Embriologia - CCB/UFPE
Processo nº 009330/2006-86

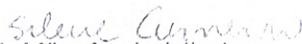
Os membros da Comissão de Ética em Experimentação Animal do Centro de Ciências Biológicas da Universidade Federal de Pernambuco (CEEA-UFPE) avaliaram a resposta de V. Sa. referente ao primeiro parecer da CEEA sobre o projeto de pesquisa intitulado "Aspectos morfológicos do desenvolvimento da articulação têmporo mandibular de ratos (*Rattus norvegicus albinus*) tratados com cloridrato de fluoxetina".

Concluimos que os procedimentos descritos para a utilização experimental dos animais encontram-se de acordo com as normas sugeridas pelo Colégio Brasileiro para Experimentação Animal e com as normas internacionais estabelecidas pelo National Institute of Health Guide for Care and Use of Laboratory Animals as quais são adotadas como critérios de avaliação e julgamento pela CEEA-UFPE.

De acordo com as normas vigentes no Brasil, especialmente a Lei 9.605 – art. 32 e Decreto 3.179-art 17, de 21/09/1999, que trata da questão do uso de animais para fins científicos.

Diante do exposto, emitimos parecer favorável aos protocolos experimentais realizados.

Atenciosamente,


Prof. Silene Carneiro do Nascimento



Presidente CEEA