UNILEÃO
CENTRO UNIVERSITÁRIO
CURSO DE GRADUAÇÃO EM ODONTOLOGIA

ANNE THAYALLE PEDROSA DE OLIVEIRA

O USO DA SINVASTATINA COMO INDUTOR DA NEOFORMAÇÃO ÓSSEA

JUAZEIRO DO NORTE-CE
2019

ANNE THAYALLE PEDROSA DE OLIVEIRA

O USO DA SINVASTATINA COMO INDUTOR DA NEOFORMAÇÃO ÓSSEA

Trabalho de conclusão de curso apresentado à Coordenação do Curso de Graduação em Odontologia do Centro Universitário Doutor Leão Sampaio, como pré-requisito para obtenção do grau de Bacharel.

Orientador(a): Profa. Esp. Luciana Mara Peixôto Araujo.

JUAZEIRO DO NORTE-CE
2019

ANNE THAYALLE PEDROSA DE OLIVEIRA

O USO DA SINVASTATINA COMO INDUTOR DA NEOFORMAÇÃO ÓSSEA

Trabalho de conclusão de curso apresentado à Coordenação do Curso de Graduação em Odontologia do Centro Universitário Doutor Leão Sampaio, como pré-requisito para obtenção do grau de Bacharel.

Aprovado em 28/06/2019.

BANCA EXAMINADORA

PROFESSOR (A) ESPECIALISTA LUCIANA MARA PEIXÔTO ARAUJO

ORIENTADOR (A)

PROFESSOR (A) ESPECIALISTA FRANCISCO DE ASSIS ARRAIS DE LAVOR

MEMBRO EFETIVO

PROFESSOR (A) DOUTOR (A) IVO CAVALCANTE PITA NETO

MEMBRO EFETIVO

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho à Deus primeiramente que por seu intermédio me permitiu realizar esse primeiro grande feito na minha carreira profissional. Ao meu pai, meu irmão, meu sobrinho e meu namorado, que sempre estiveram ao meu lado em todos os momentos o que lhes tornam merecedores dessa singela dedicatória. E com muito amor àquela que luta todos os dias pela minha educação, chora as minhas lágrimas, sorri com as minhas alegrias. Minha mãe, essa vitória é nossa!

AGRADECIMENTOS

A minha família que acreditaram na concretização desse sonho e me ampararam com suas orações. Serei eternamente grata pelo amor de cada um, que me proporcionou conforto e apoio nos momentos mais difíceis e hoje vibram com a minha conquista.

Agradeço a Deus pela coragem e saúde que me fez levantar e lutar todos os dias para a alcançar essa vitória.

À Profa. Especialista Luciana Mara Peixôto Araujo que me orientou com toda dedicação e paciência nessa longa jornada que é a construção de um trabalho tão importante e agregador a minha profissão.

RESUMO

Diante da grande quantidade de casos de doença periodontal e insucesso na instalação de implantes, devido ao processo de reabsorção óssea, surgiu a necessidade do estudo da sinvastatina como alternativa a contribuir com a osseointegração e suporte ósseo periodontal. Este estudo tem como objetivo principal compilar os dados que permitam comprovar a relação eficaz da sinvastatina com a neoformação óssea. A revisão sistematizada foi realizada nas bases de dados Pubmed Central Journals, Biblioteca Virtual em Saúde (Bireme), Portal Capes, Lilacs, Scientific Electronic Library Online e Cochrane, envolvendo todos os estudos incluídos de 2015 até o ano de 2019. Foram incluídos nesta revisão: ensaio clínico randomizado controlado, estudo de coorte, caso-controle, estudo transversal, caso clínico, séries de casos. Foram excluídos artigos ecológicos, artigos de opinião, artigos que não apresentaram o tema aqui estudado. Foi realizado a leitura de títulos e resumos para verificar a relevância, os artigos que passaram por mais esta etapa compuseram este trabalho. Foi observado que as citocinas são os principais mediadores inflamatórios que geram o processo de reabsorção óssea e com os dados obtidos foi possível concluir que a sinvastatina diminui a produção desses mediadores e promove a redução do processo inflamatório no organismo, aumentando a diferenciação osteoblástica gerando osteogênese e angiogênese que desempenha um papel importante no remodelamento ósseo.

Palavras-chave: Osseointegração. Osteoporose. Sinvastatina.

ABSTRACT

In view of the large number of cases of periodontal disease and failure to implant implants, due to the process of bone resorption, the need for the study of simvastatin as an alternative to contribute to osseointegration and periodontal bone support arose. This study has as main objective to compile data that allow to prove the effective relation of simvastatin with the new bone formation. The systematized review was carried out in the Pubmed Central Journals, Virtual Health Library (Bireme), Capes Portal, Lilacs, Scientific Electronic Library Online and Cochrane databases, involving all included studies from 2015 until the year 2019. They were included in this review : randomized controlled clinical trial, cohort study, case-control, cross-sectional study, case report, case series. Ecological articles, articles of opinion, articles that did not present the theme studied here were excluded. It was carried out the reading of titles and abstracts to verify the relevance, the articles that went through this stage more composed this work. It was observed that the cytokines are the main inflammatory mediators that generate the process of bone resorption and with the data obtained it was possible to conclude that simvastatin decreases the production of these mediators and promotes the reduction of the inflammatory process in the organism, increasing the osteoblastic differentiation generating osteogenesis and angiogenesis that plays an important role in bone remodeling.

Keywords: Osseointegration. Osteoporosis. Simvastatin.

LISTA DE QUADROS

Tabela 1 – Fluxograma.....19

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Mostra da análise.....19
Tabela 2 – Qualidade metodológica..... 23

LISTA DE SIGLAS

ALT = Atividade da Fosfatase Alcalina

AFM = Microscopia de Força Atômica

AVE = Acidente Vascular Encefálico

BMP-2 = Proteína Morfogenética-2

BMU = Unidades Multicelulares Básicas

CI = Ciprofloxacina

DO = Doxiciclina

DSPP = Sialofosfoproteína Dentinária

DP = Doença Periodontal

FO = Fosfomicina

HA = Nanoidroxiapatita

HMG-CoA = 3-hidroxi-3metilglutaril coenzima A

ME = Metronidazol

MI = Minociclina

MMP = Metaloproteinase de Matriz

OHO = Orientação de Higiene Oral

OVX = Ovariectomizados

PTH = Hormônios da Paratireóide Humana

SEM = Microscopia de Elétron de Varredura por Emissão de Campo

SIM = Sinvastatina

SF = Soro Fisiólogico

SV = Sinvastatina

TiO2 = Titânio

TNT = Nanotubos de Titâneo

VEGF = Fator de Crescimento Endotelial Vascular

XPS = Espectroscopia de Fotoelétrons de Raios-X

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO..... 11

2 METODOLOGIA..... 12

3 REVISÃO DE LITERATURA..... 14

3.1 RESULTADOS..... 19

3.2 DISCUSSÃO..... 25

4 CONSIDERAÇÕES FINAIS..... 27

REFERÊNCIAS..... 28

1 INTRODUÇÃO

As estatinas foram utilizadas inicialmente com finalidade de reduzir os altos níveis de colesterol, devido ao seu baixo custo e efeito significativo, obtido por meio de uma competição, que resulta na inibição da enzima HMG-CoA redutase. Existem dois grupos ao qual divide-se as estatinas, são elas naturais e sintéticas. A sinvastatina pertence ao grupo das sintéticas, pois é obtida através do remodelamento da rota sintética da lovastatina, que logo é uma estatina do tipo natural. A sinvastatina promove a diferenciação osteoblástica gerando osteogênese e angiogênese que desempenha um papel importante no remodelamento ósseo (TAVARES et al., 2016; TAN et al., 2015).

Segundo Amadei et al. (2006) todo osso é submetido ao remodelamento, processo de aposição, onde o osso antigo é reabsorvido e outro depositado. Este processo é regulado por fatores hormonais, mecanismos intracelulares, locais e externos. Os osteoclastos e osteoblastos são responsáveis pela remodelação, encontrando-se acoplados nas células de unidades multicelulares básicas de remodelação óssea (BMU). Após todo processo de reabsorção ser realizado pelos osteoclastos, este libera uma proteína que servirá para fixação dos osteoblastos, os quais estão intimamente ligados a matriz óssea, ocorrendo assim neoformação óssea.

Conforme Sousa et al. (2017), doenças periodontais e/ou exodontias geram mudanças estruturais no osso, como redução de espessura e altura, prejudicando por vezes a estética e levando ao comprometimento da reabilitação. Estando a neoformação óssea comprometida após processos invasivos como estes, surge a necessidade de buscar meios que contribuam para que a regeneração ocorra novamente. A efetividade da sinvastatina está diretamente ligada a dose, a forma de administração, a biodistribuição e o tempo de exposição, sendo expressivo para resultados esperados quanto a utilização da sinvastatina na neoformação óssea.

O presente estudo tem como objetivo, compilar dados que comprovem a eficácia do medicamento sinvastatina como indutor para neoformação óssea, bem como fazer uso dessas informações para contribuir com a produção científica aplicando-se especificamente aos pacientes que sofreram algum processo de reabsorção óssea.

2 METODOLOGIA

A revisão foi realizada de forma sistematizada como método de identificar, analisar e interpretar pesquisas disponíveis e complacentes ao tema, no período de setembro de 2018 a março de 2019, com objetivo de identificar estudos sobre a utilização da sinvastatina como indutor da formação óssea.

Coleta de dados

A busca bibliográfica foi realizada nas bases de dados Pubmed Central Journals, Biblioteca Virtual em Saúde (Bireme), Portal Capes, Lilacs, Scientific Electronic Library Online e Cochrane, envolvendo todos os estudos incluídos de 2015 até o ano de 2019. Foram utilizadas as palavras-chaves: “osseointegração” AND “osteoporose” AND “sinvastatina”, usando os idiomas em inglês e português.

Critérios de inclusão/exclusão

Os artigos foram selecionados pelo título, resumos e sendo considerados critérios de inclusão, os estudos do tipo ensaio clínico randomizado controlado, estudo de coorte, caso-controle, estudo transversal, caso clínico, séries de casos. Artigo ecológico e artigo de opinião não serão incluídos no estudo. Os critérios de exclusão foram o título, resumo e temas diferentes do exposto.

Critérios de extração de dados

Duas pesquisadoras realizaram a busca de forma livre e independente, e em seguida compararam os resultados. Primeiramente, sendo eliminadas as publicações irrelevantes pelo título. Em seguida, analisaram os resumos das publicações selecionadas e aqueles que se tratavam de ensaio clínico randomizado controlado, estudo de coorte, caso-controle, estudo transversal, caso clínico, séries de casos, foram incluídos. Por fim, acessaram na íntegra e sua inclusão sendo determinada pela associação entre sinvastatina e a neoformação óssea.

Foi desenvolvida uma tabela com todos os estudos incluídos, contendo os seguintes dados: autor e ano de publicação, tempo de estudo, amostra, métodos/medições e avaliação dos resultados. Nesta etapa, foi verificada a concordância entre os pesquisadores.

Avaliação de qualidade metodológica

De acordo dos critérios estabelecidos pela declaração MOOSE e PRISMA, foi avaliado a qualidade metodológica dos estudos.

Sendo observado os seguintes critérios, para cada estudo incluído:

1. Seleção aleatória da amostra;
2. Definição dos critérios de inclusão e exclusão da amostra;
3. Declaração de perdas no acompanhamento;
4. Utilização de medidas validadas;
5. Análise estatística adequada.

Quando todos os critérios anteriores foram relatados, o risco de viés foi considerado baixo. Quando um dos cinco critérios esteve ausente, o risco de viés foi considerado moderado. Quando dois ou mais de dois dos critérios estiveram ausentes, o estudo foi considerado alto risco de viés.

3 REVISÃO DE LITERATURA

A sinvastatina atualmente é indicada para tratamento de doença arterial coronariana, diabetes, AVE, doença de Parkinson, Alzheimer, e principalmente a hiperlipidemia, que são as altas taxas de colesterol, prolongando assim a vida do paciente. As estatinas, grupo em que a sinvastatina é inclusa, são inibidores da enzima 3-hidroxi-3metil-glutaril coenzima-A(HMG-CoA) redutase, que catalisa a HMG-CoA em mevalonato, importante na formação do colesterol. Como consequência da inibição desta enzima, há redução de produção do colesterol no fígado. Alguns efeitos secundários além da redução do colesterol, como modulação da resposta imune gerando redução do processo inflamatório, indução de formação óssea, antioxidante, angiogênese (SOUSA et al., 2017; SOUZA et al., 2016; CRUZ et al., 2017).

Apesar de várias vantagens ele não pode ser ingerido sem prescrição médica, é vendido somente com receita, pois apresenta muitas contraindicações como gravidez, amamentação, doenças no fígado, alguns antifúngicos como itraconazol, antibióticos como eritromicina, ou se for alérgico a algum dos componentes deste medicamento. Além das contraindicações pode apresentar alguns efeitos colaterais do tipo urina escura, cansaço, hematoma, febre, mal estar, inchaço da face, língua e garganta, dor muscular grave geralmente nos ombros e quadris, erupção cutânea com fraqueza muscular nos membros e pescoço, dor ou inflamação das articulações, inflamação dos vasos sanguíneos incomuns, erupções cutâneas e inchaço, urticária, sensibilidade cutânea ao sol, rubor, falta de ar, quadro de doença semelhante a lúpus e inflamação do fígado e pâncreas (PEREIRA et al., 2016).

É importante citar também as interações medicamentosas que podem interferir no seu mecanismo de ação, a exemplo dessas temos suco de toranja e os medicamentos citados nas contraindicações. A interação com outras medicações gera maiores resultados em relação a potencialização do medicamento em uso, já outra possibilidade é o risco de rabdomiólise, que é uma degradação de qualquer tecido muscular devido a liberação de uma proteína especifica no sangue, considerada rara e ocorre principalmente relacionado a processos invasivos em exemplo a cirurgia odontológica (SOUSA et al., 2017).

A apresentação a sinvastatina é de 10, 20, 40 ou 80mg em 10, 30 ou 60 comprimidos revestidos. Para o tratamento de colesterol, as estatinas são utilizadas de forma sistêmica. Porém em pesquisas odontológicas, o foco é o uso tópico, pois ela chega a ser de 50 a 80 vezes mais eficaz que o uso oral. Tem sido priorizada a aplicação da sinvastatina sobre o local que se pretende obter uma regeneração óssea também devido a complicações renais, hepáticas e em

tecidos musculares quando usadas oralmente em altas doses, e sendo ineficiente o resultado esperado quando em doses baixas também (FANG et al., 2015; SOUSA et al., 2017).

Diferentes formas de ganhos ósseos vêm sendo estudadas há anos para facilitar o tratamento do paciente que sofreu um processo de reabsorção óssea. O osso autógeno ainda continua o de escolha, porem às vezes o paciente não tem quantidade óssea suficiente para a área receptora. Há também os riscos cirúrgicos e o alto custo como desvantagem usando este tipo de tratamento. Observou-se que um fator de crescimento ao qual induz a formação de osteoblastos, maturação e neoformação óssea é a proteína morfogenética-2 (BMP-2), portanto, pesquisadores concentraram as buscas por fármacos que elevassem a quantidade dessa proteína. Por ter vantagens como baixo custo e estabilidade química, a sinvastatina tem sido mais empregada nessas pesquisas, apresentando resultados satisfatórios (SOUSA et al., 2017; SOUZA et al., 2016).

O osteoclasto é induzido por células inflamatórias a realizar reabsorção óssea, tendo como principal atividade a osteolítica “quebra do osso”, porém, sendo de suma importância para o início do processo de reposição óssea, pois é através dessa que se obtém a liberação de fatores da matriz extracelular mineralizada, ao qual contribuirão para a ação osteoblastica, principalmente sobre proteínas da matriz que servem para fixar os osteoblastos ao local ósseo que sofreu ação dos osteoclastos (AMADEI et al., 2006).

Após maturação dos osteoblastos, a matriz é formada e sofre mineralização, devido a sua capacidade de concentrar fosfato de cálcio. A multiplicação de osteoblastos é estimulada por indutores ósseos obtidos durante a reabsorção. A formação de um coágulo após uma lesão óssea, leva ao local a presença de fatores de crescimento e citocinas, induzindo o processo de reparação que estimulam a atividade dos osteoblastos, até que entre em colápso e ocorra substituição pelo trabeculamento ósseo, orientado de acordo com esforços funcionais (AMADEI et al., 2006).

A osseointegração é uma ligação direta, estrutural e funcional entre a superfície do implante e o osso vital. Os estudos iniciais buscavam analisar a reparação dos tecidos e as reações de injuria, visando principalmente o comportamento das estruturas microvasculares do osso sobre o implante. Assim, sabe-se que na instalação de um implante, o que primariamente entra em contato com a superfície de titânio é o coágulo e as células sanguíneas. Agregando plaquetas, fibrionogênio e outras proteínas sanguíneas, formando assim uma rede de fibrina entre o osso e a superfície do TiO2 que é liberado pelo implante de titânio para fazer ligação

com as células sanguíneas, o que revela uma ligação indireta com os osteoblastos, já que a superfície do TiO2 sofreu modificação pelas células sanguíneas (CARVALHO, 2016; SENDYK, et al., 2016).

As propriedades químicas e topográficas da superfície do implante irão regular a camada de TiO2 modificada, desta forma levando a formação do filme de proteínas que quando absorvidos na superfície do implante direcionam para o processo de osteogênese. A aposição de células sanguíneas conduz para a formação de uma matriz óssea mineralizada, ocorrendo subsequentemente a formação óssea, passando posteriormente por uma remodelação, criando sítios específicos entre a matriz mineralizada e o osso mais velho (CARVALHO, 2016).

Um estudo foi feito no fêmur de ratos osteoporóticos, onde estes foram divididos em 3 grupos, mas todos receberam mini-implantes. Um dos grupos recebeu 5mg de sinvastatina, outro 10mg, e o último grupo não recebeu a medicação. Após 4 semanas foi analisado os resultados. O grupo que recebeu sinvastatina 5 ou 10mg aumentou a formação óssea em 18,2% e 22,4% respectivamente. O estudo provou que uma única aplicação de sinvastatina aumentou significativamente a angiogênese, osteogênese e fixação óssea do implante. Essa constatação foi possível a partir dos dados encontrados, pois a quantidade de osso trabecular peri-implantar observada aumentou consideravelmente (TAN et al., 2015).

A doença periodontal (DP) na sua forma mais grave leva a perda dos tecidos de suporte do elemento dental causada por bactérias, pelo próprio sistema imunológico do indivíduo, pelas más condições de higienização do paciente, tendo também influências genéticas e ambientais. As bactérias ativam o sistema imune causando a maior parte da destruição dos tecidos periodontais. Sabendo que o sistema imunológico desenvolve papel determinante na DP, os pesquisadores têm-se empenhado para produzir um medicamento que module a resposta do hospedeiro, diminuindo assim as consequências da doença. Um medicamento que está sendo muito pesquisado é a sinvastatina, ela está inclusa no grupo das estatinas, e é considerada a mais promissora de seu grupo. A sinvastatina reduz a formação da enzima MMP-1, MMP-2, MMP-3 e MMP-9 o que causa a redução da resposta inflamatória do organismo (SOUZA et al., 2016; WANG et al., 2018).

Tida como segundo maior problema de saúde bucal, a doença periodontal possui associação com osteoporose, diabetes, doenças cardiovasculares e condições sistêmicas. Bactérias do tipo gram negativas, como as *Aggregatibacter actinomyetemcomitans* e as *Porphyromonas gingivalis* que são as principais causadoras da periodontite. No entanto as

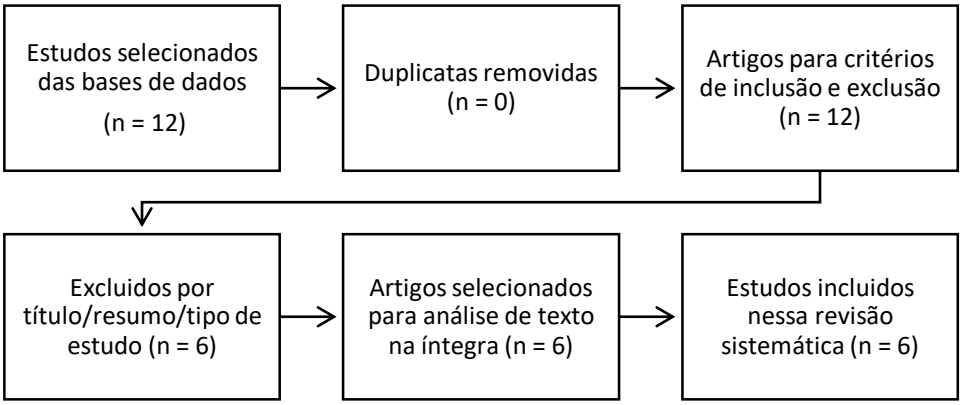
consequências a este estimulo depende da resposta imune do hospedeiro, influenciada por diferentes tipos de citocinas. A infecção bacteriana leva a inflamação do local, gerando ativação do sistema imune inato, e quando ampliada a resposta se obtém destruição do osso alveolar e dos tecidos periodontais moles (SANTANA, 2016; CARVALHO, 2016).

Um estudo realizado por Machado (2016), buscava avaliar a ação antimicrobiana/antibiofilme de alguns antibióticos quando em associação sobre os principais microrganismos que repercutem sobre os tratamentos endodônticos. Logo, o resultado dessa associação antibiótica que melhor repercutiu, foi somado a sinvastatina. O tratamento químico-mecânico realizado na endodontia não apresenta resultados positivos para canais laterais e acessórios. Podendo-se encontrar bactérias Gram-positivas, dentre as mais comuns Enterococcus spp, Actinomyces spp. e Streptococcus spp.

A combinação escolhida para associar com a sinvastatina em 0,1μM foi a ME + CI + FO, pois apresentou melhores resultados quando comparada as demais. A concentração da sinvastatina foi determinada pela avaliação de um estudo onde a sinvastatina foi adicionada à cultura de células estaminais da polpa humana que constatou nessa concentração suprir as células troncos em menor espaço de tempo quando comparada a 1 e 10 μM. A sinvastatina não reagiu com toxicidade para as células da polpa, mas demonstrou indução da atividade ALP, deposição de nódulo mineralizado e aumento da expressão do gene DSPP, o que comprova sua indução de dentina e aumenta o processo de diferenciação de células-tronco da polpa (MACHADO, 2016).

O estudo com a sinvastatina estendeu-se também a seu efeito sobre o câncer, mais especificamente sobre o melanoma. Neste estudo, utilizou-se de microcopias ópticas, como meios observacionais em células malignas de melanoma. Ao expresso resultado se obteve respostas positivas ao uso terápico com a sinvastatina, e com maior eficácia em decorrer do aumento da concentração desta. Pois, a probabilidade de desenvolver câncer aumenta a medida que a quantidade de radicais livres acresce, e a sinvastatina tem efeito redutor na quantidade de radicais livres nas células com potencial de malignidade (ZDYBEL et al., 2018).

3.1 RESULTADOS



Quadro 1: Fluxograma do processo de seleção de artigos.

Autor (ano)	Tempo de Avaliação	Amostra	Métodos/ Medições	Avaliação Dos Resultados
FANG et al. (2015)	12 semanas	Ratos	Este estudo aplicou um processo eletroquímico para depositar revestimentos de sinvastatina-nanoidroxiapatita (HA) em superfícies de implantes porosos e investigou os efeitos destes revestimentos de sinvastatina-HA sobre superfícies de implantes em um modelo animal de osteoporose. Neste estudo, implantes revestidos com sinvastatina-HA foram inseridos na tíbia de ratos osteoporóticos. Após 2, 4 e 12 semanas, o tecido foi recuperado para avaliação histomorfométrica.	Os resultados indicaram que os revestimentos com sinvastatina-HA aumentaram contato osso-implante e nova formação óssea ao redor das superfícies dos implantes. Em conclusão, os implantes carregados com sinvastatina e estimulados pelo processo eletroquímico melhorou a osseointegração do implante em ratos osteoporóticos. Além disso, o aumento da concentração de sinvastatina pode afetar a osseointegração, mas

				os efeitos dose-dose também necessitam de mais investigação.
FU et al. (2016)	21 meses	9 porcas pequenas	Após 2 semanas de aclimatação, os animais foram anestesiados e submetidos a ovariectomia bilateral. Dezoito meses após a ovariectomia, 27 vértebras lombares (L4-L6) foram aleatoriamente designadas para receber uma injeção intra-óssea de 0 mg (veículo), 0,5 mg ou 1,0 mg de sinvastatina. Calceína verde (Sigma; 20 mg/kg) e alizarina vermelha (Sigma; 30 mg/kg) foram administrados por via intravenosa 2 e 3 semanas após o tratamento. Os animais foram mortos 3 meses após a injeção, e as vértebras lombares foram ressecadas em bloco e armazenadas a 28°C para uso posterior. A espinha colhida foi avaliada usando radiografia portátil de animais para garantir colocação de parafusos intrapediculares. Todos os espécimes foram avaliados com uso de tomografia micro computadorizada e 6 amostras de cada foram selecionados aleatoriamente para o teste de retirada biomecânica e Análise de Western blot de BMP-2 e expressão do fator de crescimento endotelial vascular (VEGF). As 3 espécimes restantes de cada grupo foram	Uma única injeção intra-óssea de uma pequena dose de sinvastatina resultou em aumento ósseo significativo e melhorou a estabilidade dos parafusos pediculares nas vértebras de miniporcos ovariectomizados. É portanto, considerado um método eficaz para melhorar a fixação de implantes em pacientes com osteoporose.

			usadas para análise histológica.	
LAI et al. (2018)	21 dias	Discos de Ti	Os filmes de sinvastatina multicamadas foram fabricados com superfícies de titânio por técnica de camada por camada spin-assistida, que foi refletida pela topografia da superfície sendo observada por microscopia de elétron de varredura por emissão de campo (SEM), avaliando a rugosidade da superfície que foi quantificado por microscopia de força atômica (AFM), avaliando a composição química das superfícies das amostras que foram caracterizadas por espectroscopia de fotoelétrons de raios-X (XPS) e ângulo de contato, respectivamente.	Os resultados *in vitro* indicaram que filmes de sinvastatina de múltiplas camadas - superfícies de titânio modificadas tiveram grande potencial para promover a disseminação, proliferação e diferenciação osteoblástica de células-tronco mesenquimais. E a diferenciação dos osteoclastos foi suprimida por filmes de sinvastatina multicamada - superfícies de titânio modificadas.
LIU et al. (2016)	2 meses	Micelas e 78 ratas	Neste estudo, micelas poliméricas carregadas com SV enxertadas foram preparados e carregados em matrizes de TNT para desenvolver um sistema de entrega local com segmentação óssea, de duplo controle. Este sistema foi implantado in vivo para desenvolver uma segmentação óssea interface implante-osso de Ti.	As experiências in vivo demonstraram que o carregamento de micelas direcionadas por SV nas superfícies de TNT dos implantes de Ti aumentou a osteogênese e promoveu osseointegração em uma parede de implantação com defeito ósseo em ratos normais e ovariectomizados. Os estudos in vivo foi fortemente complementar aos resultados obtidos em experimentos in vitro

				e pode, de maneira semelhante, ser devido aos efeitos micelas que aumentam consideravelmente a biodisponibilidade de SV na interface implante-osso.
TAO et al. (2015)	12 semanas	50 ratas	Doze semanas depois da ovariectomia bilateral, todos os animais foram divididos aleatoriamente em quatro grupos: grupo controle; grupo SIM; grupo PTH e grupo PTH + SIM. Depois, todos os ratos OVX receberam hastes de titânio revestidas com hidroxiapatita (HA) (diâmetro externo e comprimento são 1,5 mm e 20 mm) no canal medular femoral. Posteriormente, os animais do grupo SIM, grupo PTH e grupo PTH + SIM receberam hormônio paratireoideo humano 1-34 (60μg/kg, três vezes por semana), SIM (5 mg/kg por dia) ou ambos por 12 semanas. Implantes foram inseridos bilateralmente em todos os animais até a morte em 12 semanas. Os fêmures bilaterais dos ratos foram colhidos para avaliação.	A terapia combinada com Hormônios da Paratireóide Humana (PTH) e Sinvastatina (SIM) sistemicamente administrados promoveu a cicatrização óssea ao redor do implante mais do que cada tratamento isolado em ratos que sofreram ovariectomia bilateral (OVX). A associação do PTH e SIM geraram aumento da osseointegração e força de ligação do implante, além de melhoria trabecular.
TAN et al. (2015)	16 semanas	16 ratas	Ratas foram induzidas ao processo de osteoporose, por meio da OVX bilateral. Doze semanas após OVX, os animais osteoporóticos foram divididos aleatoriamente em 3 grupos: 1) implante com 5 mg sinvastatina; 2) implante com 10 mg de sinvastatina; ou 3)	Uma única injeção local de sinvastatina aumentou significativamente a formação óssea, promoveu a osseointegração e estimulou a fixação do implante em ratos

			implante sem sinvastatina. Todos os procedimentos cirúrgicos foram realizados sob anestesia geral com injeção intraperitoneal de 10% de hidrato de cloral (3,3 ml/kg). Foi perfurado um orifício nos fêmures medindo 1mm em todos as ratas sob irrigação salina fria contínua. Um mini-titânio Ti-6Al-4V foi então inserido no orifício e a pele foi suturada. Uma solução de sinvastatina (100 µl contendo 5 ou 10 mg) foi injetada nos fêmures na incisura intercondilar com seringa de 1ml e agulha de calibre 20. Cera de osso foi usada para selar o buraco e evitar vazamentos. Sendo então colhido os fêmures para avaliação.	osteoporóticos induzidos por OVX. O subjacente mecanismo de ação parece envolver a regulamentação de BMP2 expressão e aumento da angiogênese no osso alvo.

A tabela 2 mostra a análise da qualidade metodológica dos artigos, resultando no risco de viés, onde dois tiveram risco de viés alto e um moderado. As falhas mais graves em relação aos critérios de qualidade dos estudos foram notadas nos itens “seleção aleatória da amostra”, significando que nenhum dos artigos selecionados ofereceu informações sobre o critério citado. Já o critério de “utilização de medidas validadas” todos os artigos apresentaram.

Critérios de Qualidade do Estudo	FANG et al, (2015)	FU et al, (2016)	LAI et al, (2018)	LIU et al, (2016)	TAO et al, (2015)	TAN et al, (2015)
Seleção aleatória da amostra	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM
Definição dos critérios de inclusão e exclusão da amostra	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM

Declaração de perdas no acompanhamento	SIM	NÃO	NÃO	NÃO	SIM	SIM
Utilização de medidas validadas	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM
Análise estatística adequada	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM
Potencial estimado de risco de viés	BAIXO	MODERADO	MODERADO	MODERADO	BAIXO	BAIXO

Tabela 3. Avaliação da qualidade metodológica dos estudos incluídos.

3.2 DISCUSSÃO

As análises com a sinvastatina tornam-se cada vez mais frequentes em virtude da sua capacidade de indução ao processo de formação óssea. Assim sendo, Fang et al. (2015), desenvolveram uma pesquisa com o objetivo de avaliar a integração óssea após uso da sinvastatina em ratos com osteoporose. Os implantes de titânio que foram instalados passaram por um processo eletroquímico previamente, para carregamento com sinvastatina em suas superfícies. Com o carregamento pôde-se observar que o aumento da concentração de sinvastatina sobre os implantes, tornava os cristais de HA menores e consequentemente em maior número. Os cristais são responsáveis pela formação óssea ao redor dos implantes e por promover estabilidade a estes.

No trabalho de Fang et al., (2015) ratos foram submetidos a um procedimento cirúrgico afim da instalação desses implantes já carregados. Após retirada a amostra os ratos foram sacrificados, mas em nenhum momento apresentaram o desenvolvimento de processo infeccioso, o que caracterizaria rejeição ao implante carregado por sinvastatina. Os resultados deste estudo apontaram para o ganho ósseo, maior contato osso-implante e redução do tempo para formação óssea. A sinvastatina induz a expressão de BMP-2, óxido nítrico e caliciclina, que corroboram com a proliferação de osteoblastos. Sendo ainda supressora da diferenciação osteoclástica, o que resulta na diminuição da reabsorção óssea.

Fu et al., (2016) encontrou resultados similares em seu estudo. Em suas amostras foi introduzido injeções de sinvastatina em poloxâmero hidrogel em 27 vertebras lombares de ratos, após ovariectomização, essas foram ressecadas e instalado parafusos de titânio intrapedicular. Realizou tomografia micro computadorizada para avaliação da amostra, e analisou quanto a expressão de BMP-2 e fator de crescimento endotelial vascular, além de análise histológica. As análises dos resultados mostraaram a eficiência acrescida da sinvastatina em poloxâmero hidrogel devido a melhor capacidade de fixação desta ao osso. Comprovando ganhos para a estrutura trabecular e a osseointegração, bem como a força de extração sendo amplamente acrescida.

No estudo de Lai et al., (2018), as superfícies de titânio foram modificadas através de uma técnica assistida, onde foram fabricados filmes de sinvastatina camada por camada sobre a superfície do titânio e submetidos a análise in vitro. Os resultados apontam para a disseminação, proliferação e diferenciação osteoblástica das células tronco mesenquimais. Ocorrendo o inverso para células osteoclásticas, condizendo com o estudo realizado por Fang et al., (2015), que já afirmava sobre esse processo de supressão sofrido pelos osteoclastos. Sendo assim, ao finalizar este estudo de Lai et al., (2018), se pôde observar que o seu conteúdo fornece uma nova versão para a fabricação dos implantes de titânio.

Na análise de Liu et al., (2016), dispuseram para estudo de micelas poliméricas, que são tidas como método para avaliações in vitro. Para avaliação in vivo foram utilizadas ratas, que passaram pelas etapas de anestesia, ovacteriomia, teste para confirmação da indução de osteoporose e instalação dos implantes ao centro das tíbias do lado direito de cada rato. Os resultados in vivo se tornaram complementares aos já observados in vitro, já que ambos guiaram

a respostas condizentes para o aumento da regeneração óssea local e osseointegração. Acreditando-se assim, que as micelas foram as principais intermediadoras para os resultados alcançados, já que o aumento da biodisponibilidade de sinvastatina na interface osso-implante foi bastante expressivo.

Tao et al., (2015), avaliaram a ação da SIM, o PTH e a associação de ambos. Os ratos foram induzidos a ovariectomia e após confirmar a osteoporose, realizaram a instalação dos implantes na tíbia distal de cada um destes e a aplicação medicamentosa de SIM e PTH isolados ou em associação. A associação do PTH com SIM revelou resultados com melhor qualidade quando comparados aos tratamentos isolados. Acredita-se assim, que este fato se deve ao paratormônio contribuir para o prolongamento da biodisponibilidade de sinvastatina. Os resultados deste estudo se complementam aos de Fu et al., (2016), direcionando para osseointegração, melhoria trabecular e aumento da força de ligação.

Tan et al., (2015), em sua pesquisa avaliou a administração de sinvastatina aplicada localmente e com diferentes doses, os ratos também estavam sob efeito de ovariectomia, e os resultados foram neoformação óssea, osseointegração e melhoria na fixação do implante, devendo-se considerar que avaliação ocorreu após um período de apenas 4 semanas. Assim como Fu et al. (2016), os resultados foram expressivos com a administração de uma única injeção de sinvastatina e não havendo aumento significativo de ganho ósseo quando aumentou a dose de administração, logo pode-se considerar ser efetivo uma mínima dose aplicada, contribuindo também para a diminuição de efeitos colaterais.

Os estudos realizados por Fu et al., (2016) e Tan et al., (2015), apontam para ganho ósseo quando ocorre administração local, entrando em conflito com o exposto por Tao et al., (2015), já que os resultados deste foram satisfatórios quando em administração medicamentosa sistêmica.

Há poucos estudos realizados com a sinvastatina em humanos, dificultando a análise no que se refere ao melhor método a ser utilizado, pois diferentes amostras, períodos de avaliação, dosagens, vias de administração e métodos para avaliação dos resultados foram abordados nas pesquisas aqui incluídas e em todas estas obteve-se ganhos efetivos com a utilização da sinvastatina quando utilizada isolada e principalmente quando em associação.

4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Diante dos vários estudos aqui analisados podemos concluir que a sinvastatina tem sido amplamente estudada devido a sua grande relevância nos tratamentos odontológicos. Esses trabalhos têm evidenciado a eficácia do seu uso nos pós-cirúrgico para o remodelamento ósseo, osseointegração em implantes pós extração e melhorando o reparo de fraturas. Na periodontia atua no decréscimo da perda óssea alveolar e da mobilidade quando o paciente possui periodontite crônica. Já na endodontia tem demonstrado efeito na regeneração óssea e dentinária. Considerando também potencial efeito na inibição de células cancerígenas, por meio da redução dos seus radicais livres. Contudo é importante salientar a necessidade de mais estudos de forma padronizada para facilitar a análise da eficácia e forma de utilização desse medicamento.

REFERÊNCIAS

AMADEI, Susana Ungaro et al. **A influência da deficiência estrogênica no processo de remodelação e reparação óssea.** J. Bras. Patol. Med. Lab. vol.42 no.1 Rio de Janeiro Feb 2006.

CARVALHO, Maria Fernanda Lima Villaça. **Efeito na osseointegração de um novo método de nanotexturização de superfície de implantes através de anodização.** Rev. São José dos Campos: ICT/UNESP 2016.

CRUZ, Júlia Niehues da; Magro**,** Débora Delwing Dal; Lima, Daniela Delwing de; Cruz, José Geraldo Pereira da. **Simvastatin treatment reduces the cholesterol content of membrane/lipid rafts, implicating the N-methyl-D-aspartate receptor in anxiety: a literature review**. Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, São Paulo, SP, Brasil, Universidade Regional de Blumenau, Blumenau, SC, Brasil, Universidade da Região de Joinville, Joinville, SC, Brasil 2017.

FANG, Wen; Zhao, Shifang; He, Fuming; Liu, Li; Yang, Guoli. **Influence of Simvastatin-Loaded Implants on Osseointegration in an Ovariectomized Animal Model**. Hindawi Publishing Corporation BioMed Research International Volume 2015.

FU, X; Tan, J; Sun, CG; Leng, HJ; Xu, YS; Song, CL. **Intraosseous Injection of Simvastatin in Poloxamer 407 Hydrogel Improves Pedicle-Screw Fixation in Ovariectomized Minipigs**. J Bone Joint Surg Am. 2016;98:1924-32.

LAI, Min; Yan, Xufeng; Jin, Ziyang. **The response of bone cells to titanium surfaces modified by simvastatin-loaded multilayered films**. Journal of Biomaterials Science, Polymer Edition 2018.

LIU, Xiangning; Zhang, Ye; Li, Shaobing; Wang, Yayu; Sun, Ting; Li, Zejian; Cai, Lizhao; Wang, Xiaogang; Zhou, Lei; Lai, Renfa. **Study of a new bone-targeting titanium implant–bone interface**. International Journal of Nanomedicine 2016:11.

MACHADO, Juliana de Carvalho. **Efeito da combinação de antibióticos e sinvastatina sobre microrganismos de interesse endodôntico e na expressão de marcadores odontoblásticos**. Universidade Estadual Paulista, Faculdade de Odontologia de Araçatuba 2016.

PEREIRA, Jussara Machado; Semenoff-Segundo, Alex; Silva, Natalino Francisco da; Borges, Álvaro Henrique; Semenoff, Tereza Aparecida Delle Vedove. **Effect of Simvastatin on induced apical periodontitis in rats: a tomographic and biochemical analysis**. Rev Odontol UNESP. 2016 July-Aug; 45(4): 189-194.

SANTANA, Juliana Bueno. **Influência da neuromodulação parassimpática durante a indução da periodontite em camundongos**. Rev. São José dos Campos: ICT/UNESP 2016.

SENDYK, Daniel Isaac; Deboni, Maria Cristina Zindel; Micheli, Giorgio De; Pannuti, Claudio Mendes; Carvalho, Cassio Volponi; Ganhito, Juliana Assef; Rovai, Emanuel da

Silva; Conde, Marina Clemente. **O efeito da sinvastatina na osseointegração**. Rev INPerio 2016; 1(3):479-89.

SOUSA, Dircilei Nascimento de; Ferreira, Vânia Moraes; Souza, João Antônio Chaves de; Stefani; Cristine Miron; Roriz, Virgílio Moreira**. Efeito tópico da sinvastatina no metabolismo ósseo: revisão crítica da literatura**. Rev Odontol Bras Central Goiânia-GO 2017; 26(77): 1-8.

SOUZA, Eduardo Quintão Manhanini; Swerts, Andressa Araújo; Bruzadelli, Simone Ribeiro; Brigagão, Maísa Ribeiro Pereira Lima; Lima, Daniela Coelho de; Fernande, Leandro Araújo. **Efeitos da Sinvastatina como coadjuvante no tratamento da doença periodontal induzida em ratos**. Rev. bras. odontol., Rio de Janeiro, v. 73, n. 1, p. 20-3, jan./mar 2016.

TAO, Z-S; Zhou, W-S; Tu, K-k; Huang, Z-L; Zhou, Q; Sun, T; Lv, Y-X; Cui, W; Yang, L. **The Effects of Combined Human Parathyroid Hormone (1-34) and Simvastatin Treatment on Osseous Integration of Hydroxyapatitecoated Titanium Implants in the Femur of Ovariectomized Rats**. Injury (2015).

TAN, Jie; Yang, Ning; Fu, Xin; Cui, Yueyi; Guo, Qi; Ma, Teng; Yin, Xiaoxue; Leng, Huijie; Song, Chunli. **Single-Dose Local Simvastatin Injection Improves Implant Fixation via Increased Angiogenesis and Bone Formation in an Ovariectomized Rat Model**. Department of Orthopaedic, Peking University Third Hospital, Beijing, P.R. China 2015.

TAVARES, Maurício Temotheo; Primi, Marina Candido; Carvalho, Camila Felix de; Polli, Michelle Carneiro; Parise Filho, Roberto. **Understanding the chemical process related to the bioactivation of simvastatin through experimental and *in silico* methods: a practical class**. Quím. Nova vol.39 no.4 São Paulo May 2016.

WANG, Xiaobei; Jial, Zhenshan; Almoshari, Yosif; Lele, Subodh M.; Reinhardt, Richard A.; Wang, Dong. **Local Application of Pyrophosphorylated Simvastatin Prevents Experimental Periodontitis**. Pharm Res (2018) 35:164.

ZDYBEL, Magdalena; Chodurek, Ewa; Pilawa, Barbara. **Effect of simvastatin in different concentrations on free radicals in A-2058 human melanoma malignum cells—EPR studies**. Wiley Periodicals, Inc 2018.