

EFEITO TÓPICO DA SINVASTATINA NO METABOLISMO ÓSSEO: REVISÃO CRÍTICA DA LITERATURA

EFFECT OF TOPICAL SIMVASTATIN ON BONE METABOLISM: A CRITICAL REVIEW

Dirclei Nascimento de SOUSA¹; Vânia Moraes FERREIRA²; João Antônio Chaves de SOUZA³, Cristine Miron STEFANI⁴, Virgílio Moreira RORIZ³

1 - Doutoranda de Medicina da Faculdade de Ciências da Saúde - Universidade de Brasília, Brasília;

2 - Professora Associada do Departamento de Farmácia - Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade de Brasília, Brasília;

3 - Professor Adjunto da Faculdade de Odontologia - Universidade Federal de Goiás, Goiânia;

4 - Professora Adjunta do Departamento de Odontologia - Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade de Brasília, Brasília.

RESUMO

Esta revisão foi conduzida para avaliar os efeitos da ação local da sinvastatina no metabolismo ósseo, considerando dose e carreadores empregados. A pesquisa bibliográfica foi realizada na base de dados Pubmed, utilizando os seguintes termos de busca relacionados à "simvastatin" e "bone". Os artigos foram selecionados, e para as comparações, observaram-se os critérios: trabalhos publicados nos últimos 10 anos e em língua inglesa, estudos *in vivo* controlados com aplicação tópica de sinvastatina para neoformação óssea combinadas ou não com biomateriais. Foram excluídos os estudos de revisão de literatura e os que associaram o uso tópico com o uso sistêmico da sinvastatina. Um total de 32 artigos foram selecionados e organizados em um tabela. De acordo com os resultados, diversos carreadores para a sinvastatina foram utilizados como o hidrogel, gel de metilcelulose, esponja de colágeno, sulfato de cálcio e vários biomateriais

como o Tricálcio fosfato, (α -TCP e β -TCP), a hidroxiapatita, osso bovino inorgânico, implantes osseointegráveis. Dos 32 estudos selecionados, 29 (90,6%) mostraram resultados satisfatórios ao uso tópico da sinvastatina na formação óssea e apenas 3 (9,4%) insatisfatórios. Pôde-se concluir que o uso local da sinvastatina para a neoformação óssea foi benéfico na grande maioria dos estudos, e, sendo seu efeito carreador/dose dependente, as doses locais parecem poder ser ajustadas para concentrações mais elevadas conforme necessidade do carreador e modelo de estudo sem os efeitos adversos sistêmicos. Pôde-se ainda observar que não há um consenso do carreador ideal para a sinvastatina em relação à formação óssea.

PALAVRAS-CHAVE: Sinvastatina; Osso; Neoformação óssea; Biomateriais.

INTRODUÇÃO

As estatinas são medicamentos muito utilizados nas duas últimas décadas para a redução de níveis elevados de colesterol plasmático. São inibidores competitivos da 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima-A (HMG-CoA) redutase, enzima que catalisa a conversão do HMG-CoA a mevalonato, um intermediário importante no metabolismo do colesterol^{1,2}. O metabolismo do mevalonato dá origem a uma série de compostos isoprenóides (unidades estruturais repetidas de carbonos conhecidas como unidades de isoprenos), vitais para diversas funções celulares. Quando este componente é inibido, as estatinas podem levar a outros efeitos benéficos além da redução da hipercolesterolemia como: redução de processo inflamatório, inibição da proliferação celular com propriedades anticarcinogênicas, estabilização de placas ateroscleróticas, redução do stress oxidativo, melhora da função endotelial, modulação da resposta imune, auxílio na cicatrização de lesões traumáticas cerebrais, lesões da medula espinhal cervical e ação no tecido ósseo³⁻¹³.

O mecanismo pelo qual as estatinas podem afetar o metabolismo ósseo foi descoberto por Mundy *et al.*¹⁴ (1999) ao estudarem a estimulação da formação óssea pelas estatinas, *in vitro* e *in vivo*.

Cerca de 30.000 compostos naturais foram testados em cultura de células ósseas derivadas das calvárias de camundongos à procura daqueles que pudessem aumentar a produção da proteína morfogenética-2 (BMP-2). Esta proteína é um fator de crescimento que estimula a proliferação de osteoblastos, maturação e neoformação óssea. Os autores observaram que a lovastatina, fluvastatina, sinvastatina e mevastatina aumentaram a expressão de RNAm e proteica de BMP-2 *in vitro*.

Dentre as estatinas, a sinvastatina, uma estatina solúvel em lipídios, têm sido a mais estudada por estimular a formação óssea quando aplicada localmente e tem como vantagens o custo e a estabilidade química¹⁵. E diversos estudos têm investigado os efeitos da administração sistêmica e aplicação local da sinvastatina (svt) sobre a cicatrização óssea^{1,15-18}. Foi observado que alguns efeitos adversos da sinvastatina podem surgir quando altas doses desse medicamento são aplicadas sistemicamente, aumentando o risco de problemas no fígado, doenças renais e danos aos tecidos musculares, enquanto baixas doses podem ser ineficientes para a cicatrização óssea¹. Assim, a administração local das estatinas, com a finalidade de melhorar a neoformação óssea tem sido o foco das pesquisas mais recentes^{11,16,19,20}. Evidências

demonstram que as estatinas tem um efeito favorável à angiogênese quando utilizadas em baixas doses e um efeito contrário quando usadas em altas doses²¹. Além disso, as estatinas administradas por via oral são mal distribuídas no osso. Menos do que 5% de uma dose oral alcança a circulação sistêmica. As doses necessárias para ter um efeito sobre o osso são muito mais elevadas do que as necessárias para reduzir os níveis de colesterol, além de associadas à toxicidade inaceitáveis^{22,23}. A dose ideal da sinvastatina para estimular o máximo de neoformação óssea sem induzir inflamação em calvária de ratos é 0,1 mg, principalmente se associada com um biomaterial osteocondutor capaz de liberar a droga gradualmente, como o α -fosfato tricálcio (α -TCP)¹⁸.

O osso alveolar sofre importantes mudanças estruturais após doenças periodontais e/ou extrações dentárias, como redução da altura e espessura óssea que, muitas vezes, comprometem a reabilitação oral dos pacientes, especialmente na região anterior da maxila onde o volume ósseo é importante por razões estéticas^{24,25}. Diferentes modalidades de tratamento, incluindo enxertos ósseos, regeneração óssea guiada e fatores de crescimento, têm sido testadas há vários anos com o objetivo de se obter a regeneração do osso ou dos tecidos periodontais de suporte (osso, cimento e ligamento periodontal)²⁶.

Embora o osso autógeno apresente excelentes propriedades biológicas como osteocondução e osteoindução possuem algumas desvantagens como, dificuldade de adaptação na área receptora, requer uma área doadora (muitas vezes está disponível em quantidade limitada e insuficiente), oferece maior risco cirúrgico, exige maior tempo de trabalho, maior morbidade cirúrgica e algumas vezes necessita ser realizado em ambiente hospitalar, aumentando consideravelmente o custo. O desenvolvimento de biomateriais, substitutos ósseos, que apresentem propriedades semelhantes ao osso autógeno, com o objetivo de reduzir a morbidade dos procedimentos cirúrgicos permanece como desafio para comunidade científica^{26,27}. Jiang *et al.*²⁸ (2013) defendem que biomateriais associados com a sinvastatina podem favorecer a neoformação óssea pela combinação das propriedades osteocondutoras desses materiais com a indutora da sinvastatina.

Diversos estudos clínicos e experimentais têm investigado o efeito da sinvastatina para favorecer a neoformação óssea^{4,5,11,12,29}. Embora existam muitas informações sobre os efeitos benéficos da sinvastatina na regeneração óssea, há também resultados descritos na literatura que mostraram que este medicamento não tem efeito anabólico sobre o tecido ósseo^{13,30}. Isto se deve, provavelmente, ao fato de que o efeito da sinvastatina pode ser influenciado pela forma de administração, duração da exposição em modelo experimental em animais, dose e biodistribuição⁷.

Assim, o objetivo deste estudo é realizar uma revisão crítica da literatura disponível nos últimos dez anos sobre a ação local da sinvastatina no tecido ósseo, considerando doses e carreadores utilizados.

MATERIAL E MÉTODO

Realizou-se uma busca na literatura científica publicada em língua inglesa nos últimos 10 anos, utilizando a base de dados Pubmed. Na primeira procura, foram utilizados como termos de busca: "simvastatin AND bone", obteve-se 461 resultados, incluindo 23 revisões de literatura. Na segunda busca utilizou-se: "simvastatin AND bone regeneration", foram obtidos um

total de 112 artigos, incluindo 2 revisões de literatura. Na terceira investigação os seguintes termos foram considerados: "local simvastatin and bone formation", e 55 artigos foram encontrados. Na quarta e última busca foi restrita para: "local simvastatin AND bone regeneration", obteve-se apenas 33 artigos e um compreendia uma revisão de literatura.

Para obter uma amostra padronizada e controlar os vieses dos estudos somente foram incluídos nessa pesquisa (TABELA), artigos científicos publicados nos últimos 10 anos e em língua inglesa, estudos *in vivo* controlados realizados em humanos, ou em animais machos, ou em fêmeas ovariectomizadas (para evitar a possibilidade de influência hormonal nos resultados), estudos com aplicação tópica de sinvastatina para neoformação óssea combinadas ou não com biomateriais, e dando prioridade para defeitos ósseos considerados críticos (para ter certeza que os defeitos ósseos não teriam um potencial para neoformação óssea espontânea)³¹ e com no mínimo 4 semanas de avaliação (afim de obter resultados suficientes para avaliação do efeito deste fármaco) Foram excluídos todos os estudos de revisão de literatura e os que associaram o uso tópico com o uso sistêmico da sinvastatina.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Uma análise minuciosa de cada trabalho foi realizada e 32 artigos foram selecionados. Os estudos foram organizados em um TABELA para melhor avaliação e compreensão. Foram resumidos trabalhos em que se pode verificar o efeito da sinvastatina exclusivamente de ação local em relação às doses e aos carreadores empregados em vários tipos de defeitos ósseos, defeitos periodontais, ou associados aos mecanismos essenciais para que a neoformação óssea ocorresse. E inicialmente, seguem os resultados e discussão enfatizando estudos que usaram diferentes carreadores para a sinvastatina. Em seguida, o mesmo será realizado, dando ênfase às variadas concentrações da sinvastatina utilizadas nas pesquisas.

A esponja de colágeno mostrou-se um carreador efetivo para a liberação da sinvastatina com resultados favoráveis para a neoformação óssea^{11,32}. Chauhan *et al.*¹¹ (2015), utilizaram uma membrana de colágeno em seu estudo para evitar que o pó da sinvastatina fosse inserido diretamente nos alvéolos dos pacientes, pós-exodontias dos terceiros molares inferiores, e causasse severa inflamação ao redor dos tecidos moles. Além dessa função protetora, os autores relataram que a membrana também poderia liberar lentamente a sinvastatina à medida que fosse reabsorvida.

Outros carreadores como o alfa-TCP, beta-TCP, hidroxiapatita e osso bovino inorgânico (BOS) apresentam a vantagem de serem também osteocondutores. Estes, associados à sinvastatina, poderiam contribuir de forma substancial para a neoformação óssea. Ao comparar estes três carreadores citados acima, pode-se perceber que o primeiro (alfa-TCP) foi o que proporcionou maior formação óssea e maior reabsorção do biomaterial no estudo de Rojbani *et al.*³³ (2011). E segundo Nyan *et al.*¹⁸ (2009), o carreador alfa-TCP preenche todos os requisitos necessários que um carreador deve possuir.

Alguns pesquisadores relataram sobre a importância da associação de um substituto ósseo sintético com a sinvastatina, pois esses biomateriais, quando utilizados de forma isolada, apresentam como desvantagem reabsorção e substituição por novo osso de forma incompleta, podendo permanecer no local por muitos

anos, como resíduos. O biomaterial sulfato de cálcio associado à sinvastatina proporcionou uma neoformação óssea satisfatória quantitativa e qualitativamente superior, quando comparado ao seu uso isolado³⁴.

As vantagens da associação da sinvastatina com o sulfato de cálcio são: produção dos efeitos desejáveis da rh-BMP2 no reparo ósseo, a aplicação local é barata quando comparada a rh-BMP2, também testada com efeitos benéficos e então pode ser uma combinação promissora em termos de regeneração óssea²⁹.

Outro carreador que apresenta resultados favoráveis em alguns estudos é o hidrogel^{5,32,35,36}. Este carreador apresenta como vantagem liberação da sinvastatina de forma sincronizada com a sua biodegradação. Portanto, o problema de remanescentes de carreadores presentes no local da regeneração por períodos prolongados poderia ser resolvido com a sua utilização. Outra vantagem é que os carreadores à base de água ou hidrofílicos produzem menor extensão da inflamação, comparados aos com pouca quantidade de água ou hidrofóbicos³⁵.

O gel de metilcelulose é um carreador muito utilizado nos estudos para liberação local da sinvastatina^{3,4,37-40}. Este gel mostrou ser eficiente para a liberação da sinvastatina em regiões de furca de mini porcos, nos quais, estimulou a neoformação óssea alveolar³⁷. No entanto, Morris *et al.*³⁸ (2008) não encontraram resultados favoráveis com este carreador. Estes autores relataram em seu estudo sobre a viscosidade do gel de metilcelulose e a dificuldade de retenção dos medicamentos nos defeitos periodontais com consequente ausência de neoformação óssea. Já no estudo realizado por Lee *et al.*³ (2008), um maior percentual para formação de novo osso (45%) e mínimo edema dos tecidos foi observado com gel de metilcelulose associado à sinvastatina. E resultados favoráveis à regeneração periodontal foram observados nos estudos realizados por Pradeep *et al.*⁴⁰ (2012), em 60 pacientes com lesões de furca classe II. Os defeitos foram tratados com raspagem e aplainamento radicular, seguidos de aplicação local de sinvastatina carregada por gel de metilcelulose. Pradeep e Thorat⁴ (2010) definiram o gel de metilcelulose como material não tóxico, não alergênico, não irritante.

Excelentes resultados foram observados quando a sinvastatina foi incorporada à superfície de implantes de titânio. O tratamento de superfície dos implantes de titânio com a sinvastatina proporcionou aumento da expressão dos fatores de crescimento, proliferação, migração, recrutamento e diferenciação das células osteogênicas e subsequente formação de novo osso diretamente na superfície dos implantes¹⁵.

Pode-se perceber que uma das maiores limitações à aplicação clínica da sinvastatina para a regeneração óssea é o meio adequado de liberação dessa droga. Além disso, Fang *et al.*⁴¹ (2015) relataram que ao utilizar doses baixas desse fármaco não se tem estímulo, não tem impacto na neoformação óssea enquanto doses elevadas podem provocar uma toxicidade elevada e estímulo de processo inflamatório atrasando o processo de reparo. Estes autores defendem ainda que a alta difusão inicial da sinvastatina aos tecidos é desfavorável ao processo de reparo por exacerbar o processo inflamatório. Isso pode ocorrer devido à concentração desse medicamento ou devido à sua incorporação.

E a seguir têm-se resultados/discussão enfatizando as diversas concentrações de sinvastatina de vários estudos (TABELA) na promoção da neoformação óssea.

Segundo Nyan *et al.*¹⁸ (2009), a dose ideal para estimular o máximo de regeneração nos defeitos obtidos nas calvárias dos ratos sem induzir inflamação é a combinação de 0,1mg de sinvastatina com Alfa-TCP. Outros pesquisadores constataram que a concentração ideal da sinvastatina, quando associada ao gel de metilcelulose, para obter o máximo de regeneração sem induzir inflamação é de 0,5 mg, com base em estudos realizados em ratos e coelhos^{3,37,39,42}. Pradeep e Thorat⁴ (2010) verificaram que a dose de 1,2mg associada ao gel de metilcelulose, após raspagem e aplainamento radicular em pessoas com periodontite crônica, foi efetiva para favorecer a cicatrização do periodonto, conforme exames clínicos e radiográficos. A sinvastatina é dose/carreador dependente e para cada carreador parece existir uma concentração adequada deste medicamento para estimular a osteogênese. Para a esponja de colágeno (Teruplug, Terumo, Japão) e hidrogel, a concentração de 2,5mg/ml de sinvastatina dissolvida em 0,2 ml de água foi satisfatória para promover a expressão de BMP-2 e neoformação óssea, em defeitos criados no osso nasal de 20 coelhos³².

De acordo com Pradeep e Thorat⁴ (2010), a aplicação local deve ser simples e em algumas situações a forma ideal de administração deve ser através de um gel o qual permita uma aplicação mais rápida e generalizada das áreas afetadas. Em alguns estudos com aplicação local da sinvastatina em animais, foi verificado que este medicamento pode atuar no metabolismo ósseo favorecendo uma neoformação do tecido mineralizado^{35,43}. O estudo de Papadimitriou *et al.*¹⁹ (2015), sugeriu que a aplicação local da sinvastatina combinada com um carreador apropriado também favoreceu a neoformação óssea. Rosseli *et al.*⁴² (2014) também concordam que a proposta de aplicação tópica da sinvastatina é bastante efetiva, e ainda complementaram que a aplicação dessa droga esteve estável e persistente nos defeitos ósseos.

A sinvastatina mostrou manter alta a atividade da fosfatase alcalina e aumentou a formação de nódulos ósseos em células de calvária de ratos de forma dose-dependente, mostrando que esta droga aumenta e mantém níveis altos da função osteoblástica. Os achados histológicos mostraram que não somente osso alveolar, mas também ligamento periodontal e tecido conjuntivo foram restabelecidos no grupo tratado com sinvastatina⁴⁴. Fukui *et al.*⁵ (2012) observaram ainda que a sinvastatina na concentração de 250mg favoreceu o aumento da angiogênese e osteogênese com recrutamento de células progenitoras endoteliais. A neovascularização e aumento da expressão do VEGF promovida pela sinvastatina também foram observados por Oka *et al.*³⁶ (2013) através de análises histológicas e imunohistoquímicas em coelhos, com a mesma concentração de 250mg, em hidrogel.

Apesar das inúmeras pesquisas citadas mostrarem efeito positivo para a neoformação óssea, alguns trabalhos^{13,30,38} não mostraram resultados favoráveis ao uso tópico da sinvastatina para indução na formação óssea. Com base nos resultados apresentados na Tabela, pôde-se observar que os carreadores e as doses propostas por estes últimos estudos não foram apropriados com o intuito de a sinvastatina promover um efeito indutor de neoformação óssea. Esses resultados desfavoráveis podem ter sido encontrados devido as diferentes metodologias empregadas na realização desses trabalhos e/ou métodos de avaliação.

O osso bovino desmineralizado (DBB) utilizado como carreador para svt no estudo de Lima *et al.*³⁰ (2011), não foi eficiente

para promover a ação anabólica da sinvastatina no tecido ósseo, no entanto, em um estudo mais recente realizado por Papadimitriou *et al.*¹⁹ (2015), após analisarem os resultados da sinvastatina combinada com osso bovino inorgânico, HA combinada com sulfato de cálcio e esponja de colágeno, concluíram que o osso bovino inorgânico associado a svt apresentou maior neoformação óssea em relação aos outros biomateriais combinados ou não com essa droga. Deve-se levar em consideração que a concentração da svt utilizada nos dois estudos era diferente. O primeiro estudo utilizou uma concentração de 56 microlitros de svt e o segundo utilizou 2mg de svt, em que se pôde perceber uma concentração bem superior do que a proposta por Lima *et al.*³⁰ (2011).

Encarnação *et al.*¹³ (2016) combinaram 4mg/ml de sinvastatina com PLGA associada à HA mais β -TCP, e não verificaram um efeito satisfatório dessa droga com esses carreadores sobre o reparo ósseo. E nos estudos de Nyan *et al.*¹⁸ (2009), Robjani *et al.*³³ (2011), também realizados em animais, pode-se notar resultados favoráveis à neoformação óssea associando a svt com HA e β -TCP. A diferença entre esses estudos e o proposto por Encarnação *et al.*¹³ (2016) é que nesses estudos a svt era combinada a apenas um tipo de biomaterial por vez, como a HA ou β -TCP em baixas concentrações (de 0,01 a 0,5 mg), já nesse estudo mais recente, essa droga esteve associada simultaneamente com HA, β -TCP em alta concentração (4mg/ml) e PLGA. E a svt (a 2,5%) associada às microesferas de PLGA produziu um rápido reparo dos defeitos ósseos no osso parietal de ratos⁹ e resultados semelhantes também foram encontrados quando a svt foi combinada com sulfato de cálcio e PLGA, no entanto, com uma concentração de 3mg⁴⁵.

Pôde-se observar que ainda há poucos estudos sobre o efeito tópico da sinvastatina na regeneração óssea em humanos. No artigo publicado por Chauchan *et al.*¹¹ (2015), foi encontrada uma cicatrização mais acelerada e favorável à neoformação óssea no grupo teste (tratado com 10mg de pó de sinvastatina diluído em soro fisiológico e carregada por uma esponja de colágeno). Na presente revisão foram incluídos mais 2 artigos com pesquisa em humanos, Pradeep e Thorat⁴ (2010) e Pradeep *et al.*⁴⁰ (2012)

com concentração de 1,2mg, e apesar de terem sido realizados em defeitos periodontais, pôde-se observar também um favorecimento na neoformação de tecidos duros.

De acordo com os resultados (TABELA), pode-se perceber que diversos carreadores para a sinvastatina foram utilizados como o hidrogel, gel de metilcelulose, esponja de colágeno, sulfato de cálcio, e vários biomateriais como o tricálcio fosfato, (α -TCP e β -TCP), a hidroxiapatita, osso bovino inorgânico, implantes osseointegráveis, também. Analisando o TABELA, dos 32 estudos, em apenas 3 artigos não se verificou resultados satisfatórios ao uso tópico da svt. Dessa forma, mesmo com todas as diferenças entre os estudos como modelo experimental, localização e tipo dos defeitos, período de avaliação, dose, carreador e formas de aplicação, pôde-se verificar um percentual de 90,6% (29 trabalhos) de resultados favoráveis ao uso da svt, e apenas 9,4% com resultados não favoráveis ao uso desse medicamento como auxiliar na neoformação óssea, em especial. Notou-se ainda que a maioria das investigações que descritas na Tabela foi realizada em defeitos extraorais e em modelo animal.

A forma de administração local da sinvastatina, seja através de cirurgias ósseas^{5,10,15,18,32-34,36,47} ou injeções^{3,6,37,46}, conduziu a resultados relativamente semelhantes e consistentes em relação a neoformação de tecidos duros. A forma injetável de ação local foi defendida por diversos dos autores como uma forma de utilização simples, conservadora e bastante promissora para alcançar a neoformação óssea com um mínimo de edema ou inflamação.

CONCLUSÕES

Pelos estudos analisados no presente trabalho, pode-se concluir que o uso local da sinvastatina para a neoformação óssea mostrou uma resposta satisfatória na grande maioria dos estudos e, sendo seu efeito carreador/dose dependente, as doses locais podem ser ajustadas para concentrações mais elevadas conforme necessidade do carreador e modelo de estudo, sem os efeitos adversos sistêmicos. Pôde-se ainda notar que não houve um consenso do carreador e dose ideais para a sinvastatina nos tipos de defeitos testados e mais estudos longitudinais são necessários.

Tabela 1 - Trabalhos sumarizados sobre o efeito da sinvastatina exclusivamente de ação local em relação às doses e aos carreadores empregados em vários tipos de defeitos ósseos, defeitos periodontais, ou associados aos mecanismos essenciais para ocorra neoformação óssea.

Autores	Ano	Tipo de estudo	Tempo de avaliação do estudo	Concentração da sinvastatina	Carreadores utilizados	Resultados
Bradley et al. ³⁹	2007	Experimental <i>in vivo</i> - Animal – 20 ratas ovariectomizadas – ramo da mandíbula	4 semanas	0,5mg	Membrana de ácido polilático (PLA) + gel de metilcelulose	Este carreador foi eficiente para sinvastatina por promover aumento da atividade BMP-2, NO, com aumento de formação óssea. A aplicação local da sinvastatina é limitada devido a sua baixa solubilidade em água
Nyan et al. ³⁴	2007	Experimental <i>in vivo</i> - Animal – calvária de 45 ratos	4 semanas	1mg	Sulfato de cálcio	O sulfato de cálcio, associado à sinvastatina proporcionou neoformação óssea satisfatória e superior, em relação à quantidade e qualidade óssea, quando comparado com a utilização do sulfato de cálcio sozinho.
Lee et al. ³	2008	Experimental <i>in vivo</i> - Animal 90 ratas. Mandíbula	4 semanas	0,5mg	Gel de metilcelulose (injeção) x membrana de ácido polilático	Com o carreador de gel metilcelulose obteve-se maior percentual de formação de novo osso (60%) e mínimo inchaço de tecidos moles, comparado com a membrana de ácido polilático (43%) de aumento ósseo.

Continua

Continuação

Autores	Ano	Tipo de estudo	Tempo de avaliação do estudo	Concentração da sinvastatina	Carreadores utilizados	Resultados
Morris et al. ³⁸	2008	Experimental <i>in vivo</i> - Animal – 7 cães beagles, lesão de furca classe II	4 semanas	0,5mg; 2,0mg	Gel de metilcelulose (injeção)	Este carreador não foi adequado, segundo os autores, devido à viscosidade do gel que dificultou a retenção do medicamento nos defeitos periodontais e, consequentemente, ausência de neoformação óssea nesses sítios.
Seto et al. ⁴⁴	2008	Experimental <i>in vivo</i> Animal – 15 ratos com periodontite induzida	10 semanas	1µg; 3µg e 5µg	50 microlitros de solução salina de fosfato de cálcio (injeção)	A associação desse carreador com a sinvastatina reverteu o processo de reabsorção óssea alveolar. Os achados histológicos mostraram que, além do osso alveolar, o ligamento periodontal e o tecido conjuntivo foram restabelecidos. A maior neoformação óssea ocorreu com 5µg.
Wu et al. ²²	2008	Experimental <i>in vivo</i> - Animal – alvéolo, pós-exodontias de 60 ratos	12 semanas	1mg	ácido polilático (PLA) – ácido poliglicólico (PLGA) com e sem SVT	O carreador mostrou-se efetivo quanto à liberação da sinvastatina e rápida degradação, favorecendo a promoção da formação óssea e prevenindo a reabsorção do rebordo residual.
Nyan et al. ¹⁸	2009	Experimental <i>in vivo</i> - Animal – calvária de 45 ratos	8 semanas	0,01; 0,1; 0,25 e 0,5mg	Alpha tricalcio fosfato (α – TCP)	Biomaterial osseocondutor capaz de liberar sinvastatina de forma gradual. A dose ideal para estimular o máximo de neoformação óssea nos defeitos obtidos nas calvárias e com menor inflamação foi de 0,1mg.
Piskin et al. ⁴³	2009	Experimental <i>in vivo</i> - Animal – calvária de 90 ratos	24 semanas	20µg	Membrana acelular de Poli E-caprolactona (PEC)	Formação de osso mineralizado no leito dos canais macro da membrana, biodegradação controlada e excelentes características elásticas.
Pradeep e Thorat. ⁴	2010	Experimental <i>in vivo</i> - Humanos. 72 pacientes com periodontite	24 semanas	1,2mg	Gel de metilcelulose	Não tóxico, não irritante, não alérgico, fácil manuseio. Associado com a sinvastatina favoreceu a regeneração do periodonto em pacientes com periodontite crônica e lesões de furca classe II.
Tanigo et al. ³⁵	2010	Experimental <i>In vivo</i> – Animal – 18 defeitos alveolares inferiores de coelhos	5 semanas	1µg, 10µg, 67µg	Hidrogel	Este carreador promoveu a liberação da sinvastatina sincronizada com a biodegradação do hidrogel. Observaram uma significativa regeneração óssea com as concentrações 1 e 10µg e menor formação óssea com 67µg.
Zhou et al. ⁴⁶	2010	Experimental <i>in vivo</i> - Animal – calvária de 32 ratos	4 semanas	0,01µM; 0,1µM; 1µM	Estroma de células adiposas humanas e plasma rico em plaquetas (PRP).	Associado com a sinvastatina observou-se nova formação óssea nas regiões dos defeitos, aumento significativo da espessura do osso; pode induzir o estroma de células derivadas do tecido adiposo humano para diversas diferenciações osteoblásticas. A concentração de 1µM apresentou o melhor resultado quanto a neoformação óssea.
Chen et al. ³⁷	2011	Experimental <i>In vivo</i> - Animal – 32 defeitos alveolares de mini porcos	8 semanas	0,5mg/50mµl; 1,5mg/50mµl	Gel de metilcelulose (injeção)	A associação da sinvastatina com este carreador estimulou a regeneração do osso alveolar em regiões de furca.
Lima et al. ³⁰	2011	Experimental <i>In vivo</i> - Animal – calvária de 64 ratos	8 semanas	56µl	Osso bovino desmineralizado (DBB)	A associação da sinvastatina com DBB teve impacto negativo na neoformação óssea.
Mucozawa et al. ³²	2011	Experimental <i>in vivo</i> - Animal – osso nasal de 20 coelhos	12 semanas	2,5mg/ml dissolvida em 0,2ml de água	Esponja de colágeno x hidrogel	Os dois carreadores associados à sinvastatina mostraram similar expressão de BMP-2 e nova formação óssea.
Rojbani et al. ³³	2011	Experimental <i>in vivo</i> - Animal – 72 ratos calvária.	8 semanas	0,1mg	α-TCP X Beta TCP X Hidroxiapatita	O carreador alpha TCP proporcionou maior formação óssea e maior reabsorção do biomaterial, comparado com o betaTCP e hidroxiapatita.
Fukui et al. ⁵	2012	Experimental <i>in vivo</i> - Animal – fêmur de 60 ratos fêmeas	8 semanas	250µg	Gelatina de hidrogel	Foi eficiente para obter resultados terapêuticos satisfatórios através da liberação local com baixa dose de sinvastatina e aplicação única.
Pradeep et al. ⁴⁰	2012	Experimental <i>in vivo</i> - Humanos. 60 pacientes com defeitos de furca classe II	24 semanas	1,2mg	Gel de metilcelulose	A aplicação local da sinvastatina melhorou não somente os parâmetros clínicos mais também promoveu maior ganho ósseo.
Oka et al. ³⁶	2013	Experimental <i>in vivo</i> - Animal – 42 coelhos tibia e fêmur	4 semanas	250µg	Gelatina de hidrogel	Aumento da neovascularização e VEGF.
Chang et al. ⁴⁷	2014	Estudo experimental <i>in vivo</i> - 72 ratos osso alveolar	4 semanas	1,0mg	1mg de sinvastatina + PDGF	A combinação do PDGF e sinvastatina aceleraram o processo de regeneração e aumentaram a osteoblastogênese e promoção da maturação óssea.
Huang et al. ²⁹	2014	Experimental <i>in vivo</i> - 36 defeitos randomizados na ulna de 18 coelhos	4 a 8 semanas	0,5mg	Sulfato de cálcio	A sinvastatina associada com o sulfato de cálcio estimulou mais neoformação óssea do que rh-BMP2.
Koçer et al. ⁶	2014	Estudo experimental <i>in vivo</i> . Defeitos ósseos no fêmur de 32 ratos.	8 semanas	10mg durante 7 dias.	Injeções locais	Aplicações locais de sinvastatina produziram efeitos benéficos na reparação óssea.

Continua

Continuação

Autores	Ano	Tipo de estudo	Tempo de avaliação do estudo	Concentração da simvastatina	Carreadores utilizados	Resultados
Nyan et al. ¹⁵	2014	Experimental <i>in vivo</i> - Animal- 36 ratos- Tibia	4 semanas	25µg e 50µg	Implantes de titânio	A simvastatina impregnada nos poros da superfície do óxido de titânio promoveu uma aceleração no processo da osseointegração e formação óssea peri-implantar.
Rosseli et al. ⁴²	2014	Experimental <i>in vivo</i> - fêmur de 18 coelhos	6 semanas	0,5 mg	Simvastatina gel (1%de hidroxipropil metilcelulose)	Estimulou a vascularização, proliferação de fibroblastos e marcadores de formação óssea (osteocalcina, VEGF)
Chauchan et al. ¹¹	2015	Experimental <i>in vivo</i> . 60 pacientes (30 grupo controle e 30 grupo teste) alvéolos bilaterais de terceiros molares inferiores.	12 e 8 semanas	10 mg	Membrana colágeno (Gelfoan)	A simvastatina promoveu rápida neoformação óssea, observado com radiografias periapicais no primeiro dia pós-cirurgia, com 30, 60 e 90 dias
Ferreira et al. ⁹	2015	Estudo <i>in vivo</i> . Defeitos ósseos no parietal de ratos.	8 semanas	2,5%	Simvastatina colocadas dentro de micro esferas de PLGA	O reparo dos defeitos críticos foram acelerados e aumentados pela implantação das micro esferas com simvastatina.
Fu et al. ⁴⁵	2015	Estudo experimental <i>in vivo</i> - 60 ratos- calvária randomizados em 4 grupos	8 a 12 semanas	3mg	Sulfato de cálcio associado com PLGA e simvastatina	Esta combinação promoveu neovascularização e uma precoce cicatrização dos defeitos ósseos
Miyazawa et al. ¹⁰	2015	Experimental <i>in vivo</i> . Região posterior de 20 ratos.	6 semanas	0,1µm	Gelatina de hidrogel.	A simvastatina liberada por hidrogel promoveu a calcificação e diferenciação osteoblástica a partir de células embrionárias da polpa dental. Esse efeito foi observado com baixa concentração de simvastatina.
Moshiri et al. ⁸	2015	Experimental <i>in vivo</i> . Defeitos ósseos em fêmur de coelhos.	8 semanas	5mg por defeito.	Implantação subcutânea de simvastatina em gel.	O gel de simvastatina favoreceu a cicatrização óssea com aumento de volume ósseo, mineralização da matriz com resultados superiores ao tratamento com osso autógeno e gel sem simvastatina.
Papadimitriou et al. ¹⁹	2015	Experimental <i>in vivo</i> - defeitos ósseos no fêmur de 14 coelhos	4 a 8 semanas	2mg	simvastatina + BOS, hidroxiapatita combinada com sulfato de cálcio (HACS) e esponja colágena	Em 4 semanas o BOS mais simvastatina apresentou maior neoformação óssea em relação aos outros biomateriais combinados ou não com a simvastatina e em 8 semanas houve maior neoformação óssea no grupo do HACS mais simvastatina.
Bradley et al. ¹²	2016	Experimental <i>in vivo</i> . 40 ratos. 1 e 2 molares superiores	4 semanas	0,5mg, 1,0mg e 1,5mg	Éter monometílico de polietilenoglicol(PEG)	Múltiplas aplicações locais de 1,5mg de simvastatina diminuiu a perda óssea e a inflamação em ratos com periodontite induzida por ligaduras.
Encarnação et al. ¹³	2016	Estudo experimental <i>in vivo</i> . Calvária de ratos.	8 semanas	4mg/ml	4mg/ml de simvastatina + PLGA + HA + TCP.	O uso da simvastatina, combinado ou não com o PLGA + HA + TCP não melhoraram o reparo ósseo.
Zhang et al. ²⁰	2016	Experimental <i>in vivo</i> – animal. 4 defeitos em calvárias. 16 coelhos machos.	12 semanas	0,5mg e 1,0mg	Sulfato de cálcio em gel	Não induziu qualquer citotoxicidade. Houve neoformação óssea e aumento de expressão de BMP-2, Osteocalcina e Colágeno do tipo I quando associada à Simvastatina.

REFERÊNCIAS

- Sondergaard TE, Pedersen PT, Andersen TL, Søb K, Lund T, Østergaard B, *et al.* A phase II clinical trial does not show that high dose simvastatin has beneficial effect on markers of bone turnover in multiple myeloma. *Hematol Oncol.* 2009; 27(1): 17–22
- Garip S, Yapici E, Ozek NS, Severcan M, Severcan F. Evaluation and discrimination of simvastatin-induced structural alterations in proteins of different rat tissues by FTIR spectroscopy and neural network analysis. *Analyst.* 2010; 135(12): 3233–41.
- Lee Y, Schmid MJ, Marx DB, Beatty MW, Cullen DM, Collins ME, *et al.* The effect of local simvastatin delivery strategies on mandibular bone formation *in vivo*. *Biomaterials.* 2008; 29(12): 1940–49.
- Pradeep AR, Thorat MS. Clinical effect of subgingivally delivered simvastatin in the treatment of patients with chronic periodontitis: a randomized clinical trial. *J Periodontol.* 2010; 81(2): 214–22.
- Fukui T, Li M, Shoji T, Matsumoto T, Mifune Y, Kawakami Y, *et al.* Therapeutic effect of local administration of low-dose simvastatin-conjugated gelatin hydrogel for fracture healing. *J Bone Miner Res.* 2012; 27(5): 1118–31.
- Koçer A, Öner M, Karaman I, Koçer D, Kafadar IH, Güney A *et al.* The effects of locally applied simvastatin on an experimental mouse femur nonunion model. *Acta Orthop Traumatol Turc.* 2014; 48(6): 679–684.
- Oryan A, Kamali A, Moshiri A. Potential mechanisms and applications of statins on osteogenesis: Current modalities, conflicts and future directions. *J Control Release.* 2015; 215(10): 12–24.
- Moshiri A, Shahrezaee M, Shekarchi B, Oryan A, Azma K. Three-Dimensional Porous Gelatin-Simvastatin Scaffolds Promoted Bone Defect Healing in Rabbits. *Calcif Tissue Int.* 2015; 96(6): 552–64.
- Ferreira LB, Bradaschia-Correa V, Moreira MM, Marques ND, Arana-Chavez VE. Evaluation of bone repair of critical size defects treated with simvastatin-loaded poly(lactic-co-glycolic acid) microspheres in rat calvaria. *J Biomater Appl.* 2015; 29(7): 965–76.
- Miyazawa A, Matsuno T, Asano K, Tabata Y, Satoh T. Controlled release of simvastatin from biodegradable hydrogels promotes odontoblastic differentiation. *Dent Mater J.* 2015; 34(4): 466–74.
- Chauhan AS, Maria A, Managutti A. Efficacy of Simvastatin in Bone Regeneration After Surgical Removal of Mandibular Third Molars: A Clinical Pilot Study. *J Maxillofac Oral Surg.* 2015; 14(3): 578–85.

12. Bradley AD, Zhang Y, Jia Z, Zhao G, Wang X, Pranke L, *et al.* Effect of Simvastatin Prodrug on Experimental Periodontitis. *J Periodontol.* 2016; 87(5): 577-82.
13. Encarnação IC, Xavier CCF, Bobinski F, Santos AR, Corrêa M, Freitas SF, *et al.* Analysis of Bone Repair and Inflammatory Process Caused by Simvastatin Combined With PLGA+HA+ β TCP Scaffold. *Implant Dent.* 2016; 25(1):140-8.
14. Mundy G, Garrett R, Harris S, Chan J, Chen D, Rossini G, *et al.* Stimulation of bone formation in vitro and in rodents by statins. *Science.* 1999; 286(5446): 1946-49.
15. Nyan M, Hao J, Miyahara T, Noritake K, Rodriguez R, Kasugai S. Accelerated and enhanced bone formation on novel simvastatin-loaded porous titanium oxide surfaces. *Clin Implant Dent Relat Res.* 2014; 16(5): 675-83.
16. Zhang Y, Zhang R, Li Y, He G, Zhang D, Zhang F. Simvastatin augments the efficacy of therapeutic angiogenesis induced by bone marrow-derived mesenchymal stem cells in a murine model of hindlimb ischemia. *Mol Biol Rep.* 2012; 39(1): 285- 93.
17. Bostan B, Gunes T, Asci M, Sen C, Kelestemur MH, Erdem M, *et al.* Simvastatin improves spinal fusion in rats. *Acta Orthop Traumatol Turc.* 2011; 45(4): 270-5.
18. Nyan M, Sato D, Kihara H, Machida T, Ohya K, Kasugai S. Effects of the combination with alpha-tricalcium phosphate and simvastatin on bone regeneration. *Clin Oral Implants Res.* 2009; 20(3): 280-7.
19. Papadimitriou K, Karkavelas G, Vouros I, Kessopoulou E, Konstantinidis A. Effects of local application of simvastatin on bone regeneration in femoral bone defects in rabbit. *J Craniomaxillofac Surg.* 2015; 43(2): 232-7.
20. Zhang J, Wang H, Shi J, Wang Y, Lai K, Yang X, *et al.* Combination of simvastatin, calcium silicate/gypsum, and gelatin and bone regeneration in rabbit calvarial defects. *Sci Rep.* 2016; 6(21): 23422.
21. Tan J, Yang N, Fu X, Cui Y, Guo Q, Ma T, *et al.* Single-Dose Local Simvastatin Injection Improves Implant Fixation via Increased Angiogenesis and Bone Formation in an Ovariectomized Rat Model. *Med Sci Monit.* 2015; 21(5): 1428-1439.
22. Wu Z, Liu C, Zang G, Sun H. The effect of simvastatin on remodelling of the alveolar bone following tooth extraction. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2008; 37(2): 170-6.
23. Tai IC, Wang YH, Chen CH, Chuang SC, Chang JK, Ho ML. Simvastatin enhances rho/actin/cell rigidity pathway contributing to mesenchymal stem cells' osteogenic differentiation. *Int J Nanomedicine.* 2015; 21(10): 5881-94.
24. Pinho MN, Roriz VM, Novaes AB Jr, Taba M Jr, Grisi MF, Souza SL, *et al.* Titanium membranes in prevention of alveolar collapse after tooth extraction. *Implant Dent.* 2006; 15(1): 53-61.
25. Roriz VM, Rosa AL, Peitl O, Zanotto ED, Panzeri H, de Oliveira PT. Efficacy of a bioactive glass-ceramic (Biosilicate) in the maintenance of alveolar ridges and in osseointegration of titanium implants. *Clin Oral Implants Res.* 2010; 21(2): 148-55.
26. Horowitz R, Holtzclaw D, Rosen PS. A review on alveolar ridge preservation following tooth extraction. *J Evid Based Dent Pract.* 2012; 12(3 Suppl): 149-60.
27. Rogers GF, Greene AK. Autogenous bone graft: basic science and clinical implications. *J Craniofac Surg.* 2012; 23(1): 323-7.
28. Jiang L, Sun H, Yuan A, Zhang K, Li D, Li C, *et al.* Enhancement of Osteoinduction by Continual Simvastatin Release from Poly(lactico-glycolic acid)-Hydroxyapatite-Simvastatin Nano-Fibrous Scaffold. *J Biomed. Nanotechnol.* 2013; 9(11): 1921-28.
29. Huang X, Huang Z, Li W. Highly efficient release of simvastatin from simvastatin-loaded calcium sulphate scaffolds enhances segmental bone regeneration in rabbits. *Mol Med Rep.* 2014; 9(6): 2152-8.
30. Lima CE, Calixto JC, Anbinder AL. Influence of the association between simvastatin and demineralized bovine bone matrix on bone repair in rats. *Braz Oral Res.* 2011; 25 (1): 42-8.
31. Porto GG, Vasconcelos BC, Andrade ES, Carneiro SC, Frota MS. Is a 5 mm rat calvarium defect really critical. *Acta Cir Bras.* 2012; 27(11): 757-60.
32. Mukozawa A, Ueki K, Marukawa K, Okabe K, Moroi A, Nakagawa K. Bone healing of critical-sized nasal defects in rabbits by statins in two different carriers. *Clin Oral Implants Res.* 2011; 22(11): 1327-35.
33. Rojebani H, Nyan M, Ohya K, Kasugai S. Evaluation of the osteoconductivity of α -tricalcium phosphate, β -tricalcium phosphate, and hydroxyapatite combined with or without simvastatin in rat calvarial defect. *J Biomed Mater Res A.* 2011; 98(4): 488-98.
34. Nyan M, Sato D, Oda M, Machida T, Kobayashi H, Nakamura T, *et al.* Bone formation with the combination of simvastatin and calcium sulfate in critical-sized rat calvarial defect. *J Pharmacol Sci.* 2007; 104(4): 384-86.
35. Tanigo T, Takaoka R, Tabata Y. Sustained release of water-insoluble simvastatin from biodegradable hydrogel augments bone regeneration. *J Control Release.* 2010; 143(2): 201-6.
36. Oka S, Matsumoto T, Kubo S, Matsushita T, Sasaki H, Nishizawa Y, *et al.* Local administration of low-dose simvastatin-conjugated gelatin hydrogel for tendon-bone healing in anterior cruciate ligament reconstruction. *Tissue Eng Part A.* 2013; 19(9-10): 1233-43.
37. Chen S, Yang JY, Zhang SY, Feng L, Ren J. Effects of simvastatin gel on bone regeneration in alveolar defects in miniature pigs. *Chin Med J.* 2011; 124(23): 3953-8.
38. Morris MS, Lee Y, Lavin MT, Giannini PJ, Schmid MJ, Marx DB, *et al.* Injectable simvastatin in periodontal defects and alveolar ridges: pilot studies. *J Periodontol.* 2008; 79(8): 1465-73.
39. Bradley JD, Cleverly DG, Burns AM, Helm NB, Schmid MJ, Marx DB, *et al.* Cyclooxygenase-2 inhibitor reduces simvastatin-induced bone morphogenetic protein-2 and bone formation in vivo. *J Periodontol Res.* 2007; 42(3): 267-73.
40. Pradeep AR, Priyanka N, Kalra N, Naik SB, Singh SP, Martande S. Clinical efficacy of subgingivally delivered 1.2-mg simvastatin in the treatment of individuals with class II furcation defects: a randomized controlled clinical trial. *J Periodontol.* 2012; 83(12): 1472-9.
41. Fang W, Zhao S, He F, Liu L, Yang G. Influence of simvastatin-loaded implants on osseointegration in an ovariectomized animal model. *Biomed Res Int.* 2015; 2015: 831504.
42. Rosselli JE, Martins DM, Martins JL, Oliveira CR, Fagundes DJ, Taha MO. The effect of simvastatin on the regeneration of surgical cavities in the femurs of rabbits. *Acta Cir Bras.* 2014; 29(2): 87-92.
43. Pişkin E, Işoğlu IA, Bölgen N, Vargel I, Griffiths S, Cavuşoğlu T, *et al.* In vivo performance of simvastatin-loaded electrospun spiral-wound polycaprolactone scaffolds in reconstruction of cranial bone defects in the rat model. *J Biomed Mater Res A.* 2009; 15; 90(4): 1137-51.
44. Seto H, Ohba H, Tokunaga K, Hama H, Horibe M, Nagata T. Topical administration of simvastatin recovers alveolar bone loss in rats. *J Periodontol Res.* 2008; 43(3): 261-7.
45. Fu YC, Wang YH, Chen CH, Wang CK, Wang GJ, Ho ML. Combination of calcium sulfate and simvastatin- controlled release microspheres enhances bone repair in critical-sized rat calvarial bone defects. *Int J of Nanomedicine.* 2015; 1(10): 7231-40.

46. Zhou Y, Ni Y, Liu Y, Zeng B, Xu Y, Ge W. The role of simvastatin in the osteogenesis of injectable tissue-engineered bone based on human adipose-derived stromal cells and platelet-rich plasma. *Biomaterials*. 2010; 31(20): 5325-35.
47. Chang PC, Chong LY, Dovban AS, Lim LP, Lim JC, Kuo MY, *et al*. Sequential platelet-derived growth factor-simvastatin release promotes dento-alveolar regeneration. *Tissue Eng Part A*. 2014; 20(1-2): 356-64.

ABSTRACT

The aim of this study was to review the local effects of simvastatin on bone metabolism, considering dose and carriers. The research was carried out in the Pubmed database and the selection strategy consisted of the search for the keywords related to "simvastatin" and "bone". The studies were selected according with the following inclusion criteria: articles written in english and published in the last 10 years, *in vivo* studies with topical application of simvastatin for bone formation associated or not with biomaterials. Literature reviews and articles related to systemic effects of simvastatin were excluded. A total of 32 articles were selected and organized in a frame. The results showed that many carriers to simvastatin were used like Hydrogel, collagen sponge, calcium sulfate, and regarding biomaterials were found

tricalcium phosphate (α -TCP e β -TCP), Hydroxyapatite, demineralized bovine bone, and dental implants. In a total of 32 studies, only 3 showed unsatisfactory effects of topical application of simvastatin in bone formation. The majority of the studies concluded that local application of simvastatin is beneficial for bone formation. Despite the effects of simvastatin are dose/carrier dependent, local application can be adjusted according with study design, dose and carrier to avoid systemic side effects. There is a lack of consensus in the literature of the ideal dose and carrier for local application of simvastatin in bone defects.

KEYWORDS: Simvastatin; Bone; Bone remodeling; Biomaterials.

AUTOR PARA CORRESPONDÊNCIA

Virgílio Moreira Roriz
Rua T-38, n997, Apto 501, ed. Húngaro, Setor Bueno,
Goiânia-GO.
E-mail: vmroriz@hotmail.com