

DANIELE BOINA DE OLIVEIRA

**A ATUAÇÃO DA SINVASTATINA NA REGENERAÇÃO PERIODONTAL E
ÓSSEA. REVISÃO DE LITERATURA.**

ARAÇATUBA
2009

DANIELE BOINA DE OLIVEIRA

**A ATUAÇÃO DA SINVASTATINA NA REGENERAÇÃO PERIODONTAL E
ÓSSEA. REVISÃO DE LITERATURA.**

Trabalho de Conclusão de Curso como parte dos requisitos para a obtenção do título de Bacharel em Odontologia da Faculdade de Odontologia de Araçatuba, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”.

Orientador: Prof^a Dra. Maria José Hitomi Nagata

ARAÇATUBA
2009

DEDICATÓRIA

Aos meus pais, **Darlei e Suleide:**

A vocês, que me deram a vida e me ensinou a vivê-la com dignidade, não bastaria um obrigado. A vocês, que iluminaram os caminhos obscuros com afeto e dedicação para que eu trilhasse sem medo e cheios de esperanças, não bastaria um muito obrigado. A vocês, que se doaram inteiros e renunciaram aos seus sonhos, para que, muitas vezes, pudesse realizar os meus. Pela longa espera e compreensão durante nossas longas viagens, não bastaria um muitíssimo obrigado. A vocês, pais por natureza, por opção e amor, não bastaria dizer, que não tenho palavras para agradecer tudo isso. Mas é o que me acontece agora, quando procuro arduamente uma forma verbal de exprimir uma emoção ímpar. Uma emoção que jamais seria traduzida por palavras.

Amo vocês.

AGRADECIMENTOS

À Deus

Agradeço meu Pai pela Tua proteção no dia de ontem e no dia de hoje. Os trabalhos aos quais me dediquei foram profícuos, graças à Tua proteção e eu como uma criatura agradecida, venho aos Teus pés exultante, dar oferenda em sentimento das minhas vitórias, pois sei que tudo na vida está em Tuas Mãos, Santas Mãos.

À minha família ,

que me ajuda nas horas que mais preciso. A verdadeira felicidade está na própria casa, entre as alegrias da família.

À Profª Drª Maria José Hitomi Nagata,

que teve importância fundamental nos momentos mais decisivos do meu trabalho, cujas valiosas orientações permitiram a conclusão deste trabalho.

À Daiane

Eu dou graças a Deus, todos os dias, por ele ter me escolhido, dentre todas as pessoas do mundo, para dar a melhor irmã que existe.

Ao Edivaldo,

quero lhe agradecer pelo simples fato de você existir e por estar comigo em todos os momentos precisos, me apoiando e me ajudando. “
A verdade é que não te amo com meus olhos que descobrem em ti mil defeitos, mas com meu coração, que ama o que os olhos desprezam” (Shakespeare).

Aos pós-graduandos da periodontia,

Michyele, Luis Augusto, Natália Póla e Natália Campos,
pelos inúmeros ensinamentos, além do apoio permanente para realização deste trabalho.

Aos meus amigos,

agradeço por estarem sempre juntos, me dando força e incentivo.

ΕΠÍΓΡΑΦΕ

"Aceite com sabedoria o fato de que o caminho está cheio de contradições. Há momentos de alegria e desespero, confiança e falta de fé, mas vale a pena seguir adiante."

Paulo Coelho

RESUMO

OLIVEIRA, DB. **A atuação da sinvastatina na regeneração periodontal e óssea. Revisão de literatura. 2009.** Trabalho de Conclusão de Curso - Faculdade de Odontologia, Universidade Estadual Paulista, Araçatuba, 2009.

RESUMO

Embora a regeneração periodontal (formação de novo cimento, ligamento periodontal e osso alveolar) seja um objetivo possível de várias modalidades periodontais terapêuticas, suas conseqüências não são sempre previsíveis devido em parte à complexidade de eventos, fatores e células envolvidos na regeneração periodontal (AAP, 2005; FOSTER & SOMERMAN, 2005). Para que a regeneração periodontal ocorra, devem estar presentes células, moléculas sinalizadoras, suprimento sanguíneo e arcabouços apropriados (TABA *et al.*, 2005; FOSTER & SOMERMAM, 2005). Existem evidências “*in vivo*” de que um tipo específico de BMP (rhBMP-2) atua na proliferação e diferenciação de células do ligamento periodontal em defeitos de fenestração periodontal em ratos, com neoformação óssea e de cimento, sugerindo que este agente osteoindutor pode ser utilizado na regeneração periodontal (KING *et al.*, 1997; KING & HUGHES, 2001). Assim, a busca por materiais ou compostos farmacológicos que possam aumentar a expressão dos fatores de crescimento autógenos para estimular a regeneração tecidual, com menor custo, são desejáveis (STEIN *et al.*, 2005). A sinvastatina (inibidor da 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A, HMG-CoA redutase, enzima que cataliza a conversão de HMG-CoA em mevalonato) é uma droga utilizada na redução do colesterol, inibindo sua biossíntese. Mundy *et al.* (1999) demonstraram que a sinvastatina, usada em ratos, aumentou a expressão do RNA-m da BMP-2 em osteoblastos, sem a utilização de enxerto ósseo, atuando presumivelmente no aumento da expressão de BMP-2 e levando à diferenciação osteoblástica. Este estudo tem por finalidade abordar a literatura relacionada à atuação da sinvastatina na regeneração periodontal, bem como sua participação na regeneração óssea.

Palavras-chave: sinvastatina, regeneração óssea, regeneração periodontal, fatores de crescimento, BMP-2;

ABSTRACT

OLIVEIRA, DB. The effect of simvastatin on periodontal and bone regeneration. A literature review. Dental School of Araçatuba, São Paulo State University - UNESP, Araçatuba, 2009.

ABSTRACT

Even though periodontal regeneration (formation of new cementum, periodontal ligament and alveolar bone) is a possible goal of many periodontal treatment modalities, their consequences are not always predictable due to the complexity of the events, factors and cells involved in periodontal regeneration (AAP 2005; FOSTER & SOMERMAN, 2005). The appropriate signals, cells, blood supply and scaffold must be present in order to obtain periodontal regeneration (TABA et al., 2005; FOSTER & SOMERMAN, 2005). There is “in vivo” evidence that a specific type of BMP (rhBMP-2) acts on the proliferation and differentiation of periodontal ligament cells in periodontal fenestration defects in rats, with bone and cementum formation, suggesting that this osteoinductive agent may be used for periodontal regeneration (KING et al., 1992; KING & HUGHES, 2001). Therefore, the search for materials or pharmacological compounds that can up regulate the expression of autogenous growth factors to stimulate tissue regeneration at low cost is desirable (STEIN et al., 2005). Simvastatin (inhibitors of 3- hydroxyl-3- methyl- glutaryl coenzyme A HMG-CoA reductase, which converts HMG-CoA to mevalonate) is a drug used to decrease cholesterol, inhibiting its biosynthesis. Mundy et al. (1999) have demonstrated that simvastatin, used in rats, upregulated the expression of RNA-m da BMP-2 in osteoblasts, without the use a bone graft. It is likely that this drug upregulated the expression of BMP-2, leading to the differentiation of osteoblasts. The purpose of this study is to discuss the literature related to the effect of simvastatin in periodontal regeneration as well as in bone regeneration.

Key Words: simvastatin, periodontal regeneration, bone regeneration, growth factors, BMP-2.

SUMÁRIO

SUMÁRIO

1. Introdução	16
2. Proposição	19
3. Revisão de literatura	
3a. A sinvastatina na regeneração periodontal	21
3b. A sinvastatina na regeneração óssea	23
4. Conclusão	27
Referências	29

INTRODUÇÃO

1. INTRODUÇÃO

Embora a regeneração periodontal (formação de novo cimento, ligamento periodontal e osso alveolar) seja um objetivo possível de várias modalidades periodontais terapêuticas, suas conseqüências não são sempre previsíveis devido em parte à complexidade de eventos, fatores e células envolvidos na regeneração periodontal (AAP, 2005; FOSTER & SOMERMAN, 2005). Para que a regeneração ocorra, devem estar presentes células, moléculas sinalizadoras, suprimento sanguíneo e arcabouços apropriados (TABA *et al.*, 2005; FOSTER & SOMERMAN, 2005).

A patogênese da doença periodontal tem sido bastante investigada. Entretanto, pouco se conhece a respeito dos processos biológicos e o papel potencial dos fatores de crescimento em promover a regeneração. Os fatores de crescimento que afetam as células osteogênicas e podem exercer potencial efeito terapêutico na promoção da regeneração periodontal são: Fator de Crescimento Derivado de Plaquetas (PDGF), Fator de Crescimento Semelhante à Insulina (IGF), Fator de Crescimento Fibroblástico (FGF) e o Fator de Crescimento Transformador β (TGF- β) (KING & COCHRAN, 2002).

Um grande número de proteínas pertencentes à superfamília dos fatores de crescimento TGF- β é representado pelas Proteínas Morfogenéticas Ósseas (BMPs). As BMPs são caracterizadas por sua capacidade de induzir a formação de cartilagem e óssea (KING & COCHRAN, 2002). Os cementoblastos são conhecidos por expressar um fenótipo similar ao dos osteoblastos, (KING *et al.*, 1997) e a BMP-2 é expressa por pré-cementoblastos durante a formação de raiz (KING *et al.*, 1997), sugerindo que esta BMP pode induzir novo cimento além da formação óssea. Portanto, as BMPs tem se mostrado agentes terapêuticos promissores para aumentar a regeneração periodontal, por sua capacidade de induzir a formação de novo osso e cimento (RIPAMONTI *et al.*, 1994; SIGURDSSON *et al.*, 1995; GIANNOBILE *et al.*, 1998; TALWAR *et al.*, 2001).

Atualmente, as técnicas para tratar defeitos ósseos associados com a periodontite ou implantes dentais consistem da colocação cirúrgica de enxertos ou substitutos ósseos dentro dos defeitos para estimular a formação óssea do hospedeiro (MORRIS *et al.*, 2008). Esses procedimentos, com freqüência, requerem tecidos doadores e/ou fatores de crescimento biológicos, incluindo a BMP-2. Além disso, os fatores de crescimento dissipam-se rapidamente dos materiais de enxerto (MORRIS *et al.*, 2008), causando limitada estimulação do osso hospedeiro (MORRIS *et al.*, 2008).

A aplicação tópica de fatores de crescimento biológicos como a BMP-2 pode aumentar o crescimento ósseo (COCHRAN *et al.*, 1999). Entretanto, esses fatores de

crescimento protéicos são de alto custo, podem se degradar rapidamente no local do tratamento, além de poder potencialmente provocar respostas imunes (GARRETT *et al.*, 2001).

Se componentes farmacológicos podem aumentar os fatores de crescimento autógenos necessários para estimular o crescimento ósseo, esses componentes podem ser vantajosos em termos de custo e eficiência para corrigir defeitos ósseos (STEIN *et al.*, 2005).

A sinvastatina é uma droga redutora de colesterol, usada para prevenção e tratamento de doenças cardiovasculares (WU *et al.*, 2008). Recentes estudos têm demonstrado que a sinvastatina é capaz de promover formação óssea *in vivo* e *in vitro* (WU *et al.*, 2008), sendo uma das estatinas mais potentes na estimulação do crescimento ósseo (GARRET *et al.*, 2001). Esta droga aumenta a expressão gênica de BMP-2 e do Fator de Crescimento Endotelial Vascular (VEGF) em osteoblastos (MUNDY *et al.*, 1999; SUGIYAMA *et al.*, 2000; GARRETT *et al.*, 2001; OHNAKA *et al.*, 2001; MAEDA *et al.*, 2001; 2003; GOSH-CHOUDHURY *et al.*, 2007). A administração da sinvastatina, sistemicamente ou localmente, tem promovido crescimento ósseo e/ou regeneração. (NYAN *et al.*, 2008). Alguns estudos também relatam o uso da sinvastatina na regeneração periodontal (YAZAWA *et al.*, 2005; SETO *et al.*, 2007).

PROPOSIÇÃO

2. PROPOSIÇÃO

Este estudo tem por finalidade abordar a literatura relacionada à atuação da sinvastatina na regeneração periodontal, bem como sua participação na regeneração óssea.

REVISÃO DE LITERATURA

3a. A SINVASTATINA NA REGENERAÇÃO PERIODONTAL

Para regenerar o complexo tecido periodontal, várias células são necessárias tais como cementoblastos, osteoblastos, fibroblastos, células epiteliais e também as células do ligamento periodontal. Acredita-se que as células do ligamento periodontal representam um papel importante na manutenção, reparo e regeneração dos tecidos que constituem o aparato de inserção dentária *in vivo*. Portanto, acredita-se que as células do ligamento periodontal não se diferenciam apenas em fibroblastos, mas também em células formadoras de tecido duro como cementoblastos e osteoblastos na região periodontal, de acordo com as necessidades (YAZAWA *et al.*, 2005).

Um estudo *in vitro* relatou que a sinvastatina atua na proliferação e diferenciação osteoblástica de células do ligamento periodontal de humanos quando em baixas concentrações. Os autores concluíram que a sinvastatina possui efeitos benéficos nas células do ligamento periodontal, sugerindo que a droga possui potencial para ser utilizada na terapia periodontal regenerativa (YAZAWA *et al.*, 2005).

Seto *et al.* (2007) avaliaram os efeitos *in vitro* da sinvastatina na diferenciação osteoblástica em cultura de células da calvária de rato e, também, a aplicação tópica *in vivo* da droga, em ratos com periodontite induzida. A sinvastatina aumentou, de forma dose-dependente, a atividade da fosfatase alcalina e a formação de nódulos ósseos nas células da calvária. Portanto, a sinvastatina aumentou e manteve alta função osteoblástica. Os achados histológicos demonstraram que a administração tópica da sinvastatina foi efetiva na formação óssea. Tecido conjuntivo e ligamento periodontal também estavam presentes no grupo tratado com sinvastatina. Entretanto, a formação de cimento não foi clara neste estudo. Os autores consideraram que, como foi incerto se a sinvastatina afetou ou não os tecidos conjuntivos *in vivo*, estudos posteriores são necessários para tal avaliação.

Ao avaliar os efeitos da sinvastatina em modelo de periodontite induzida em ratas ovariectomizadas, Vaziri *et al.* (2007) observaram que a administração local de sinvastatina reduziu o grau de reabsorção óssea e perda de inserção clínica no modelo investigado. Os autores sugeriram que, com liberação local apropriada de estatinas, pode ser possível proteger a degradação tecidual nas condições clínicas inflamatórias.

Um recente estudo realizado por Morris *et al.* (2008) avaliou os efeitos de aplicações tópicas da sinvastatina em gel metilcelulose (em campo fechado) em defeitos

periodontais e de rebordo alveolar crônicos, cirurgicamente criados em cães. O rebordo edêntulo apresentou uma espessura 29% maior com aplicação de 0,5 mg de sinvastatina, comparado ao tratado com gel somente. Os autores relataram que a viscosidade do gel de metilcelulose dificultou a aplicação e retenção do material nos defeitos periodontais. A dose da sinvastatina utilizada (0,5 mg ou 2,0 mg) pode ter sido inadequada neste modelo e isto poderia explicar a falta de resultados no aumento ósseo em defeitos infra-ósseos e de furca. Esta dose inadequada pode ter sido em consequência da extrusão do gel dos defeitos e rebordos (falta de retenção do gel contendo a sinvastatina), que pode ter sido um problema maior com a suspensão de dose mais viscosa e mais alta (2,0 mg). Contudo, a dose de 0,5 mg de sinvastatina pode ser considerada a dose ótima a ser utilizada nos modelos de cães, assim como foi em ratos. A ausência de regeneração periodontal nesse estudo pode ser explicada pela falta de estabilização da ferida para impedir a migração apical do epitélio. A administração repetida de sinvastatina através do sulco gengival pode ter perturbado o coágulo de fibrina e prejudicado a estabilização da ferida e, portanto, a regeneração periodontal. Neste estudo, múltiplas injeções de sinvastatina não foram apropriadas para o tratamento de defeitos infra-ósseos ou de furca. Entretanto, esse procedimento demonstrou potencial para aumentar a espessura óssea em defeitos alveolares, através de procedimentos não-cirúrgicos.

3b. A SINVASTATINA NA REGENERAÇÃO ÓSSEA

O osso autógeno, com suas propriedades osteocondutivas, osteoindutivas e osteogênicas, tem sido considerado como o material ideal na cirurgia óssea reconstrutiva (HALLMAN & THOR, 2008). Entretanto, há desvantagens na utilização do enxerto de osso autógeno, tais como a morbidade do local doador, disponibilidade limitada da colheita de osso (NYAN *et al.*, 2009), reabsorção imprevisível do enxerto (HALLMAN & THOR, 2008) e a dor crônica quando estes enxertos são removidos da crista ilíaca (SZPALSKI & GUNZBURG, 2005).

Com intuito de desenvolver um enxerto ósseo com aumento de propriedades osteogênicas, substitutos ósseos aloplásticos têm sido combinados com moléculas, que podem aumentar e/ou induzir formação de novo osso (NYAN *et al.*, 2009). Entre essas moléculas, a BMP-2 tem mostrado efeitos benéficos na regeneração óssea (NYAN *et al.*, 2009). Wang *et al.* (1993) demonstraram que BMP-2 levou à diferenciação de uma linhagem de células-tronco multipotentes em células semelhantes a osteoblastos. A sinvastatina é um composto farmacológico que tem sido associado à produção de BMP-2 e atuado na regeneração óssea (MUNDY *et al.*, 1999; GARRET *et al.*, 2001).

Mundy *et al.* (1999) foram os primeiros que relataram que as estatinas estimulam a formação óssea *in vivo* em roedores e sugeriram que esse efeito foi associado ao aumento da expressão de BMP-2 em células ósseas. A sinvastatina foi aplicada localmente, em calvárias de ratos, 3 vezes ao dia, durante 5 dias. Os animais foram eutanasiados após 21 dias do início da aplicação da droga e um aumento aproximado de 50% na formação óssea foi relatado em relação à aplicação de um veículo isoladamente (controle).

Ao avaliar o potencial da sinvastatina na regeneração óssea em defeitos criados em calvárias de coelhos, Wong *et al.* (2003) demonstraram, aos 14 dias pós-operatórios, formação óssea 308% maior nos defeitos tratados com sinvastatina associada ao carreador de matriz colágena em relação ao grupo tratado somente com o carreador. Posteriormente, os autores, ao avaliarem a expressão dos fatores de crescimento no mesmo modelo, relataram que o carreador colágeno foi um bom veículo para a administração da sinvastatina, permitindo os efeitos osteoindutivos das estatinas quando utilizados em defeitos ósseos. Com as estatinas liberadas do carreador colágeno, juntamente com os fatores de crescimento liberados do defeito ósseo, o Fator de Crescimento Endotelial Vascular (VEGF) foi expresso no terceiro dia após o enxerto do material na calvária de coelhos, causando angiogênese e

neovascularização no defeito ósseo. Os autores sugeriram que a expressão de VEGF em resposta aos enxertos impregnados com estatinas influencia diretamente o processo de indução óssea (WONG *et al.*, 2004).

As estatinas podem aumentar a expressão de RNAm de BMP-2 e VEGF atuando na função osteoblástica (MUNDY *et al.*, 1999; WU *et al.*, 2008) e também podem aumentar a expressão gênica de proteínas da matriz extracelular, como sialoproteína óssea, osteocalcina e colágeno Tipo I, para acelerar a formação de novo osso (WU *et al.*, 2008).

A sinvastatina, quando incorporada em gel de metilcelulose e inserida em uma cápsula de ácido polilático supra-periostealmente em mandíbulas de ratos, aumentou a expressão de genes de Pró-Colágeno Tipos I, III, V, VI, XI e XII, os quais estão envolvidos em eventos que conduzem à osteogênese. Fibroblastos e colágeno também foram predominantes próximos à superfície óssea e foram altamente correlacionados com a porcentagem de superfície osteoblástica. A matriz extracelular colágena tem um papel na via de sinalização celular e é fundamental para a expressão de desenvolvimento do fenótipo osteoblástico e formação da matriz mineralizada (STEIN *et al.*, 2005).

Os efeitos da sinvastatina na proliferação e diferenciação de células da medula óssea humana foram avaliados *in vitro* por Baek *et al.* (2005). Os resultados deste estudo sugeriram que a sinvastatina possui efeitos anabólicos no tecido ósseo por promover diferenciação osteoblástica. Entretanto, a função inibitória da sinvastatina na proliferação das células ósseas também demonstrou que ela poderia interferir na formação de novo osso. No processo da osteogênese *in vivo*, é difícil prever se a proliferação diminuída ou diferenciação aumentada contribuiriam mais na presença das estatinas, e futuros estudos serão necessários para avaliar essa questão.

Um estudo foi realizado para avaliar o efeito da aplicação de sinvastatina na reabsorção do rebordo residual após extração dental em ratos. Os animais foram divididos em 2 grupos: experimental e controle. Carreadores de copolímero de ácido polilático/ácido poliglicólico, com ou sem sinvastatina, foram implantados em alvéolos de extração de incisivos mandibulares. A densidade mineral óssea no grupo experimental foi significativamente mais alta que aquela do controle em 4, 8 e 12 semanas após a implantação. Os autores concluíram que a aplicação local de sinvastatina em carreador de ácido polilático/ácido poliglicólico promoveu formação de novo osso nos alvéolos dentais e manteve a altura do rebordo alveolar residual em ratos. Esses achados podem ser relacionados à capacidade osteoindutiva da sinvastatina bem como a suas propriedades anti-reabsortivas (WU *et al.*, 2008).

Em estudos com aplicação local de sinvastatina no osso, Mundy *et al.* (1999) relataram aumento de 30% a 50% na espessura do osso, enquanto Thylin *et al.* (2002) observaram um aumento de 159% a 172% na espessura óssea. Já Özeç *et al.* (2007) relataram um aumento de 240% na neoformação óssea no grupo em que a sinvastatina foi associada à esponja de gelatina em relação ao grupo controle e um aumento de 190% em relação ao grupo que utilizou apenas a esponja.

Alguns estudos relataram que altas doses locais de sinvastatina induziram não apenas o crescimento ósseo, mas também inflamação (THYLIN *et al.*, 2002; STEIN *et al.*, 2005). Quando várias doses de sinvastatina foram comparadas em mandíbulas de ratos, a dosagem de 0,5 mg produziu aumento de 45% na área de osso e redução clínica no edema quando comparada à dose mais elevada (2,2 mg). Em um estudo que combinou 1 mg de sinvastatina ao sulfato de cálcio, em calvárias de ratos, a regeneração óssea foi substancial. Contudo, considerável inflamação do tecido mole também foi observada na área de aplicação da sinvastatina (NYAN *et al.*, 2007).

Nyan *et al.* (2008) avaliaram diferentes doses de sinvastatina combinadas com fosfato tricálcio- α (α -TCP) e confirmaram o efeito local da sinvastatina na formação óssea. Os autores observaram que 0,1 mg de sinvastatina é uma dose ótima para a regeneração óssea máxima de defeitos de 5 mm de diâmetro na calvária de ratos, quando aplicada em combinação com α -TCP. Os autores relataram que futuros estudos são necessários para validar os efeitos desta dose ótima de sinvastatina associada ao α -TCP em diferentes situações clínicas.

O impacto da sinvastatina no metabolismo ósseo, entretanto, pode envolver uma complexa interação com metabólitos do colesterol, fatores de crescimento, citocinas inflamatórias e hormônios (THILYN *et al.*, 2002). As estatinas e a BMP-2 podem atuar como fatores de diferenciação de precursores celulares e agirem sinergisticamente com FGF, Prostaglandina E, TGF- β e estrógeno (THYLIN *et al.*, 2002).

CONCLUSÃO

4. CONCLUSÃO

Atualmente, as estatinas são bastante usadas como drogas redutoras de colesterol. Há algumas evidências de que a sinvastatina tem efeitos na regeneração de tecidos duros no tratamento de periodontites. Contudo, mais estudos são necessários para confirmar esses efeitos (YAZAWA *et al.*, 2005; SATO *et al.*, 2007). O mecanismo preciso da sinvastatina no metabolismo ósseo e no aparelho de inserção dental necessita ser melhor investigado (VAZIRI *et al.*, 2007). Mais informações são necessárias sobre as características osteoindutivas das estatinas antes de se iniciar a utilização da droga como um material para regeneração óssea na prática clínica rotineira (ÖZEÇ *et al.*, 2007).

REFERÊNCIAS

5 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Amar, S. Implications of cellular and molecular biology advances in periodontal regeneration. **The anatomical record.**, p. 361-373, jun. 1996.

American Association of Periodontology. Periodontal Regeneration. **J Periodontol** (position paper), v. 76, p.1601-1622; 2005.

Baek, HK; Lee, YW; Oh, KW; Tae, JH; Lee, MJ; Lee, JE; Han, HJ; Kang, IIM; Cha, YB; Lee, WK; Son, YH; Kang, SK. The effect of simvastatin on the proliferation and differentiation of human bone marrow stromal cells. **J Korean Med Sci.**, p. 438-444, jun. 2005.

Cochran, D. Inflammation and bone loss in periodontal disease. **J Periodontol.**, p. 1569-1576, ago. 2008.

Edwards, CJ; Spector, TD. Statins as modulators of bone formation. **Arthritis Res.**, p. 151-153, jan. 2002.

Foster, BL; Somerman, MJ. Regenerating the periodontium: is there a magic formula? **Orthod Craniofac Res.**, p. 285-91, nov. 2005.

Garrett, IR; Gutierrez, G; Mundy, GR. Statins and bone formation. **Curr Pharm Des.**, p. 715-736, mai. 2001.

Giannobile, WV; Ryan, S; Shih, MS; Su, DL; Kaplan, PL; Chan, TC. Recombinant human osteogenic protein-1 (OP-1) stimulates periodontal wound healing in class III furcation defects. **J Periodontol.**, p. 129-137, fev. 1998.

Hallman, M; Thor, A. Bone substitutes and growth factors as an alternative/complement to autogenous bone for grafting in implant dentistry. **Periodontol 2000.**, p. 172-192, 2008.

King, GN; King, N; Cruchley, AT; Wozney, JM; Hughes, FJ; Recombinant human bone morphogenetic protein-2 promotes wound healing in rat periodontal fenestration defects. **J Dent Res.**, p. 1460-1470, ago.1997.

King, GN; Hughes, FJ. Bone morphogenetic protein-2 stimulates cell recruitment and cementogenesis during early wound healing. **J Periodontol.**, p. 465-475, mai. 2001.

King, GN; Cochran, DL. Factors that modulate the effects of bone morphogenetic protein-induced periodontal regeneration: a critical review. **J Periodontol.**, p. 925-936, ago. 2002.

Maeda, T; Matsunuma, A; Kawane, T; Horiuchi, N. Simvastatin promotes osteoblast differentiation and mineralization in MC3T3-E1 cells. **Biochem and Biophys Res Commun.**, p. 874-877, 2001.

Marui, T; Niyibizi, C; Georgescu, HI; Cao, M; Kavalkovich, KW; Levine, RE; Woo, SLY. Effect of growth factors on matrix synthesis by ligament fibroblasts. **J Orthop Res.**, p. 18-23, jan. 1997.

Morris, M; Lee, Y; Lavin, MT; Giannini, PJ; Schmid, MJ; Marx, DB; Reinhardt, RA. Injectable simvastatin in periodontal defects and alveolar ridges: pilot studies. **J Periodontol.**, p. 1465-1473, ago. 2008.

Mundy, G; Garrett, R; Harris, S; Chan, J; Chen, D; Rossini, G; Boyce, B; Zhao, M; Gutierrez, G. Stimulation of bone formation in vitro and in rodents by statins. **Science.**, p. 1946-1949, dez. 1999.

Nyan, M; Sato, D; Kihara, H; Machida, T; Ohya, K; Kasugai, S. Effects of the combination with α -tricalcium phosphate and simvastatin on bone regeneration. **Clin Oral Implants Res.**, p. 280-287, mar. 2009.

Ohnaka, K; Shimoda, S; Nawata, H; Shimokawa, H; Kaibuchi, K; Iwamoto, Y; Takayanagi, R. Pitavastatin enhanced BMP-2 and osteocalcin expression by inhibition of Rho-associated kinase in human osteoblasts. **Biochem Biophys Res Commun.**, p. 337-342, set. 2001.

Özeç, I; Kiliç, E; Gümüş, C; Göze, F. Effect of local simvastatin application on mandibular defects. **J Craniofac Surg.**, p. 546-550, mai. 2007.

Raja, S; Byakod, G; Pudakalkatti, P; Growth factors in periodontal regeneration. **Int J Dent Hygiene.**, p. 82-89, mai. 2009.

Ripamonti, U; Reddi, AH. Periodontal regeneration: potential role of bone morphogenetic proteins. **J Periodontal Res.**, p. 225-35, jul. 1994.

Ripamonti, U; Renton, L. Bone morphogenetic proteins and the induction of periodontal tissue regeneration. **Periodontol 2000.**, p. 73-87, 2006.

Saito, E; Saito, A; Kawanami, M. Favorable healing following space creation in rhBMP-2-induced periodontal regeneration of horizontal circumferential defects in dogs with experimental periodontitis. **J Periodontol.**, p. 1808-1815, dez. 2003.

Seto, H; Ohba, H; Tokunaga, K; Hama, H; Horibe, M; Nagata, T. Topical administration of simvastatin recovers alveolar bone loss in rats. **J Periodontal Res.**, p. 1-7, jun. 2008.

Von Stechow, D; Fish, S; Yahalom, D; Bab, I; Chorev, M; Müller, R; Alexander, JM. Does simvastatin stimulate bone formation *in vivo*? **BMC Musculoskelet Disord.**, p. 1-10, abril 2003.

Sigurdsson, TJ; Tatakis, DN; Lee, MB; Wikesjö, UM. Periodontal regenerative potential of space-providing expanded polytetrafluoroethylene membranes and recombinant human bone morphogenetic proteins. **J Periodontol.**, p. 511-521, jun. 1995.

Stein, D; Lee, Y; Schmid, MJ; Killpack, B; Genrich, M; Narayana, N; Marx, DB; Cullen, DM; Reinhardt, RA. Local simvastatin effects on mandibular bone growth and inflammation. **J Periodontol.**, p. 1861-1870, nov. 2005.

Sugiyama, M; Kodama, T; Konishi, K; Abe, K; Asami, S; Oikawa, S. Compactin and simvastatin, but not pravastatin, induce bone morphogenetic protein-2 in human osteosarcoma cells. **Biochem Biophys Res Commun.**, p. 688-692, 2000.

Szpalski, M; Gunzburg, R. Recombinant human bone morphogenetic protein-2: a novel osteoinductive alternative to autogenous bone graft? **Acta Orthop Belg.**, p. 133-148, abril 2005.

Taba, M; Jin, Q; Sugai, JV; Giannobile, WV. Current concepts in periodontal bioengineering. **Orthod. Craniofacial Res.**, p. 292-302, nov. 2005.

Talwar, R; De Silvio, L; Hughes, FJ; King, GN. Effects of carrier release kinetics on bone morphogenetic protein-2-induced periodontal regeneration in vivo. **J Clin Periodontol.**, p. 340-347, abril 2001.

Thylin, MR; McConnel, JC; Schmid, MJ; Reckling, RR; Ojha, J; Bhattacharyya, I; Marx, DB; Reinhart, RA. Effects of simvastatin gels on murine calvarial bone. **J Periodontol.**, p. 1141-1148, out. 2002.

Vaziri, H; Roodsari, RN; Fahadan, NT; Khojasteh, A; Abbas, FM; Eslami, B; Dehpour, AR. Effect of simvastatin administration on periodontitis-associated bone loss in ovariectomized rats. **J Periodontol.**, p. 1561-1567, ago. 2007.

Wikesjö, UME; Selvig, KA. Periodontal wound healing and regeneration. **Periodontol 2000.**, p. 21-39, fev. 1999.

Wong, RWK; Rabie, ABM. Early healing pattern of statin-induced osteogenesis. **Br J Oral Maxillofac Surg.**, p. 46-50, fev. 2005.

Wu, Z; Liu, C; Zang, G. The effect of simvastatin on remodelling of the alveolar bone following tooth extraction. **Int J Oral Maxillofac Surg.**, p. 170-176, fev. 2008.

Yao, W; Farmer, R; Cooper, R; Chmielewski, PA; Tian, XY; Setterberg, RB; Jee, WSS; Lundy, MW. Simvastatin did not prevent nor restore ovariectomy-induced bone loss in adult rats. **J Musculoskelet Neuronal Interact.**, p. 277-283, jul. 2006.

Yazawa, H; Zimmermann, B; Asami, Y; Barnimoulin, JP. Simvastatin promotes cell metabolism, proliferation and osteoblastic differentiation in human periodontal ligament cells. **J Periodontol.**, p. 295-302, fev. 2005.

Zellin, G; Linde, A. Importance of delivery systems for growth-stimulatory factors in combination with osteopromotive membranes. An experimental study using rhBMP-2 in rat mandibular defects. **J Biomed Mater Res.**, p. 181-190, mai. 1997.

