

## As estatinas e o tecido ósseo: revisão da literatura

Ana Lia ANBINDER<sup>a</sup>, Maria Rozeli de Souza QUIRINO<sup>a</sup>,

Rosilene Fernandes da ROCHA<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Departamento de Odontologia, UNITAU, 12020-270 Taubaté - SP, Brasil

<sup>b</sup>Departamento de Biociências e Diagnóstico Bucal, Faculdade de Odontologia, UNESP, 12245-000 São José dos Campos - SP, Brasil

Anbinder AL, Quirino MRS, Rocha RF. Statins and bone tissue: a literature review. Rev Odontol UNESP. 2006; 35(4): 239-246.

**Resumo:** As estatinas são medicamentos muito utilizados nas duas últimas décadas para a redução de níveis elevados de colesterol plasmático. São inibidores competitivos da 3-hidróxi-3-metilglutaril coenzima A (HMG-CoA) redutase, enzima que catalisa a conversão do HMG-CoA a mevalonato, um intermediário importante no metabolismo do colesterol. Como o metabolismo do mevalonato dá origem a uma série de compostos isoprenóides vitais para diversas funções celulares, a ação das estatinas pode levar a outros efeitos benéficos, além da redução da hipercolesterolemia, como redução da inflamação, inibição da proliferação celular com propriedades anticarcinogênicas, estabilização de placas ateroscleróticas e ação no tecido ósseo. Desde 1999, vários estudos foram realizados relatando a ação das estatinas na formação óssea pela estimulação da expressão da proteína morfogenética óssea-2. Visto isso, passou-se a acreditar que as estatinas, se seletivamente direcionadas ao osso, poderiam apresentar efeitos benéficos no tratamento da osteoporose e de fraturas. O objetivo deste trabalho foi revisar a literatura pertinente à ação das estatinas no osso, uma vez que a estimulação da formação óssea é um evento bastante desejado em várias especialidades odontológicas. Não existe ainda um consenso na literatura, tendo numerosos trabalhos demonstrado a ação desses medicamentos na melhoria da qualidade óssea e na redução do risco de fraturas, enquanto outros negaram sua ação no esqueleto. Somente novas pesquisas prospectivas poderão esclarecer a polêmica atual sobre a ação dos inibidores da HMG-CoA redutase no tecido ósseo.

**Palavras-chave:** *Estatinas; osso; regeneração óssea; osteoporose.*

**Abstract:** Statins are drugs which have been widely used for the treatment of hypercholesterolemia for the last two decades. They inhibit 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A (HMG-CoA) reductase, an enzyme that catalyzes the conversion of HMG-CoA to mevalonate, an early step in cholesterol biosynthesis. Because mevalonate pathway yields a series of isoprenoids that are vital for diverse cellular functions, statins can lead to some great events other than cholesterol reduction, such as reduction of inflammation, inhibition of cell proliferation with anticarcinogenic action, stabilization of atherosclerotic plaques and action on bone metabolism. Since 1999, many studies have been conducted suggesting that statins can stimulate bone formation by increasing the expression of bone morphogenetic protein-2. Thus, some researchers began to believe that if statins are selectively targeted to bone, they could have great potential for the treatment of osteoporosis and fractures. The aim of this study was to review the literature that associates statins and bone, since bone stimulation is an event desired in many dental specialties. There is no consensus until now, many studies concluded that statins do improve bone quality and reduce fracture risk, while others refute statins skeletal benefits. Just new prospective studies can clarify the current controversy over the bone action of HMG-CoA reductase inhibitors.

**Keywords:** *Statins; bone; bone regeneration; osteoporosis.*

## Introdução

A descoberta dos inibidores da 3-hidróxi-3-metilglutaril coenzima A (HMG-CoA) redutase, ou simplesmente estatinas, revolucionou o tratamento da hipercolesterolemia, o principal fator de risco de doença coronariana. As estatinas são os agentes hipolipidêmicos mais usados na atualidade devido à sua eficácia na redução do nível de colesterol sanguíneo e às suas excelentes tolerabilidade e segurança<sup>24</sup>.

Alguns estudos recentes relataram a ação dessas substâncias na formação óssea, pela estimulação da expressão da proteína morfogenética óssea (BMP)-2<sup>13,29,43</sup>. Visto isso, passou-se a acreditar que as estatinas, se seletivamente direcionadas ao osso, poderiam apresentar efeitos benéficos no tratamento da osteoporose e de fraturas<sup>29,43</sup>. Tais observações suscitaram grande interesse na comunidade científica e vários estudos foram realizados, demonstrando a ação das estatinas na melhoria da densidade óssea e na redução do número de fraturas<sup>7,8,10,26,48</sup> ou negando a ação das estatinas no tecido ósseo<sup>17,19,33,37,44,47</sup>.

Defeitos ósseos são um desafio para o cirurgião-dentista, principalmente nas áreas de periodontia, cirurgia bucomaxilofacial, prótese, ortodontia e implantodontia, por afetarem os tratamentos nos diversos campos da Odontologia.

O objetivo deste trabalho foi revisar e discutir a literatura que relaciona as estatinas e o tecido ósseo, uma vez que o efeito anabólico que se tem associado às estatinas é um evento almejado na rotina de tratamentos odontológicos, o que pode ser campo promissor de pesquisas.

## Revisão da literatura

Em 1976, Endo et al.<sup>11</sup> demonstraram que a mevastatina, primeira estatina descrita, isolada de culturas de *Penicillium citrinum*, inibia especificamente, de modo competitivo com relação ao substrato HMG-CoA, a HMG-CoA redutase, que é a enzima limitante no metabolismo do colesterol, não afetando o restante das enzimas envolvidas. Mais tarde, a lovastatina, análogo estruturalmente correlato à mevastatina, foi isolada de culturas de *Aspergillus terreus* por Alberts et al.<sup>1</sup>. A sinvastatina<sup>16</sup> e a pravastatina são modificações químicas da lovastatina, sendo consideradas formas semi-sintéticas. Fluvastatina, atorvastatina e cerivastatina são totalmente sintéticas<sup>24</sup>.

O colesterol, sintetizado ou derivado da dieta, tem vários papéis importantes, pois é o principal esteróide humano e é componente de, praticamente, todas as membranas plasmáticas e intracelulares<sup>14</sup>. O colesterol da dieta é transportado do intestino pelos quilomícrons. O fígado e os tecidos periféricos podem sintetizar esse esteróide ou obtê-lo a partir das lipoproteínas circulantes. O colesterol circula continuamente entre o fígado e os tecidos periféricos; enquanto lipoproteínas de baixa densidade (LDL) e de muito baixa densidade (VLDL) o transportam a partir do fígado,

lipoproteínas de alta densidade (HDL) transportam-no de volta aos tecidos periféricos<sup>45</sup>. O colesterol é sintetizado em uma variedade de tecidos a partir da acetil-coenzima A (acetil-CoA) e, embora a biossíntese ocorra na maioria das células, essa capacidade é maior no fígado, no intestino, no córtex adrenal e nos tecidos reprodutores<sup>14</sup>.

A concentração de qualquer substância no sangue é resultado de um equilíbrio entre sua taxa de produção e de remoção. A limitação da biossíntese de colesterol e de triacilglicerol e a manutenção de dieta pobre em gorduras e colesterol diminuem as taxas de produção de VLDL e LDL. A remoção de LDL da circulação é mediada por receptores de LDL, possuindo uma função importante na manutenção dos níveis de colesterol<sup>45</sup>. A enzima HMG-CoA redutase, que libera o precursor do colesterol, o mevalonato, a partir da acetil-CoA, constitui a etapa limitante da via metabólica. A inibição competitiva dessa enzima pelas estatinas produz respostas celulares compensatórias como o aumento da expressão de receptores de LDL e de HMG-CoA redutase. Em razão do aumento compensatório de HMG-CoA redutase, a síntese do colesterol celular é apenas ligeiramente reduzida, mas a eliminação deste pelo mecanismo de receptor LDL é marcadamente potencializada, levando a reduções mantidas do colesterol sérico<sup>20</sup>.

Em 1996, Massy et al.<sup>25</sup> levantaram a hipótese de que os efeitos benéficos das estatinas poderiam não estar centrados apenas na redução do colesterol plasmático, mas também na inibição do metabolismo do mevalonato, já que produtos desta via metabólica parecem ser críticos para a proliferação de várias células. Como o metabolismo do mevalonato dá origem a uma série de isoprenóides que são vitais para diversas funções celulares, a inibição da HMG-CoA redutase pode levar a vários efeitos pleiotrópicos, como melhoria da disfunção endotelial mediada por óxido nítrico; efeitos antioxidantes; propriedades antiinflamatórias; inibição da proliferação celular com ações anticarcinogênicas em animais; estabilização de placas ateroscleróticas; efeitos anticoagulantes; inibição da rejeição de enxertos após transplante de coração e rim e ação no tecido ósseo<sup>6,9</sup>.

## Estatinas e tecido ósseo

Em 1999, Mundy et al.<sup>29</sup> estudaram a estimulação da formação óssea pelas estatinas, in vitro e in vivo, em roedores. Cerca de 30.000 compostos naturais foram testados em cultura de células ósseas murinas à procura daqueles que pudessem aumentar a produção de BMP-2, e somente a lovastatina alcançou o efeito desejado. Para investigar os efeitos biológicos das estatinas no osso, lovastatina, sinvastatina, fluvastatina ou mevastatina foram adicionadas à cultura de calvária murina neonatal. As estatinas aumentaram a formação óssea em duas a três vezes. Os autores injetaram também lovastatina ou sinvastatina, via subcutânea,

sobre a calvária de camundongos jovens e após tratamento, três vezes ao dia durante cinco dias, utilizando dose de 5 ou 10 mg.kg<sup>-1</sup> por dia, encontraram que o osso tratado era 50% mais espesso que o encontrado no grupo controle. Os autores testaram ainda os efeitos da sinvastatina em ratas ovariectomizadas ou não, para que os efeitos da menopausa fossem simulados. Nos animais que receberam doses orais de 5 a 50 mg.kg<sup>-1</sup> por dia por 35 dias, as tíbias, os fêmures e as vértebras apresentaram-se com aumento entre 39 e 94% no volume de osso trabecular. Esse trabalho foi bastante discutido na literatura e estimulou várias pesquisas sobre as ações das estatinas no tecido ósseo, embora alguns poucos estudos anteriores já lidassem com o assunto.

#### *Estudos in vitro*

Para investigar a possibilidade do envolvimento do colesterol nos eventos de fusão celular, como o que ocorre para a formação dos osteoclastos, Sato et al.<sup>39</sup> examinaram os efeitos da diminuição de LDL e dos inibidores da HMG-CoA redutase na formação, em cultura, de células semelhantes a osteoclasto (células multinucleadas fosfatase ácida tartarato resistente (TRAP)-positivas). A formação de células multinucleadas foi suprimida pela diminuição do LDL e também pela adição de sinvastatina nos estágios tardios da cultura. Na ausência de sinvastatina, a formação de células semelhantes a osteoclastos foi restabelecida. Os autores sugeriram que o colesterol nas membranas dos monócitos está envolvido na formação de células multinucleadas TRAP-positivas pelos eventos de fusão de membranas. Ainda relacionando as estatinas a uma diminuição da atividade osteoclástica, em 1998, Luckman et al.<sup>21</sup> avaliaram a reabsorção óssea e a apoptose em osteoclastos, causadas pela mevastatina e por alendronato em calvária murina neonatal cultivada com paratormônio (PTH), tendo ambos causado inibição da reabsorção óssea estimulada por PTH e do número de osteoclastos. O alendronato é um bisfosfonato, medicamento inibidor da reabsorção óssea, que também age na via metabólica do mevalonato. Fisher et al.<sup>12</sup> examinaram o efeito de intermediários da síntese do colesterol na formação de osteoclastos e na reabsorção óssea em vários estudos in vitro, utilizando alendronato e lovastatina, que inibiram a formação de células osteoclásticas em cultura de medula óssea de ratos.

Garret et al.<sup>13</sup> verificaram que lovastatina, mevastatina, fluvastatina e sinvastatina estimularam o acúmulo e a diferenciação de osteoblastos, além da formação óssea em cultura de calvária murina neonatal. Pravastatina, que difere das demais estatinas por ser a mais hidrofílica, não influenciou o tecido ósseo. O efeito de todas as estatinas na formação óssea relacionou-se com a transcrição de BMP-2, com exceção da pravastatina. Da mesma maneira, a pravastatina não induziu a atividade do promotor BMP-2, ao contrário da mevastatina e sinvastatina, de acordo com o estudo de Sugiyama et al.<sup>43</sup>,

que analisaram o efeito de vários compostos em células de osteossarcoma contendo gene BMP-2 humano em busca de moléculas que induzissem BMP-2. A ativação do promotor foi completamente inibida pela adição de mevalonato.

Os efeitos da sinvastatina na diferenciação osteoblástica foram também verificados por Maeda et al.<sup>22</sup> utilizando cultura de células semelhantes a osteoblastos e células da medula óssea de ratos. A sinvastatina aumentou a atividade da fosfatase alcalina e a mineralização, a expressão de BMP-2, além de aumentar mRNA para colágeno tipo-I. De maneira semelhante, no estudo de Song et al.<sup>42</sup>, o tratamento com sinvastatina em cultura de células da medula óssea de ratos aumentou o nível de expressão de mRNA para osteocalcina e das proteínas osteocalcina e osteopontina, além de aumentar a atividade de fosfatase alcalina e a expressão de BMP-2. A sinvastatina, além de estimular a diferenciação osteoblástica, inibiu a diferenciação das células da cultura em adipócitos, efeito que pode ter sido parcialmente mediado pela indução da expressão de BMP-2.

Em mais um estudo in vitro, Phillips et al.<sup>34</sup> avaliaram os efeitos da mevastatina em cultura de células-tronco embrionárias murinas. A adição do inibidor da HMG-CoA redutase resultou em aumento da mineralização, sem, no entanto, modificar a expressão de marcadores de osteogênese, como osteocalcina, osteopontina e fosfatase alcalina. No 15º dia de cultura, nas amostras tratadas com mevastatina, verificaram maior expressão de BMP-2. Tal regulação nos estágios finais da diferenciação pode contribuir para os efeitos do medicamento testado na osteogênese.

Sob a hipótese de que as estatinas poderiam influenciar a doença periodontal, Yazawa et al.<sup>52</sup> avaliaram os efeitos da sinvastatina na proliferação e na diferenciação osteoblástica de células do ligamento periodontal humano em cultura. Os autores encontraram que pequenas concentrações do medicamento podem estimular a atividade de fosfatase alcalina e osteopontina, sem, no entanto, causar alterações nos níveis de BMP-2 e osteocalcina.

Se o efeito anabólico das estatinas for considerado real, uma possível explicação para tanto é que pequenas GTPases, preniladas por produtos da via metabólica do mevalonato, regulem a expressão de BMP-2 negativamente. Pela inibição dessa via e prevenindo-se a prenilação e a função das GTPases, a expressão de BMP-2 pode ser estimulada, causando proliferação e diferenciação osteoblástica e, consequentemente, formação de osso<sup>38</sup>.

#### *Estudos em animais*

Os estudos in vitro que relacionam as estatinas ao tecido ósseo são concordantes na questão de estímulo da formação e da diminuição da reabsorção óssea. No entanto, tais efeitos não são refletidos de maneira uniforme nos estudos em animais e em humanos, e uma razão para tal pode ser a alta hepatosseletividade do medicamento.

Depois do estudo de Mundy et al.<sup>29</sup>, os primeiros estudos em animais publicados relacionaram-se à ação das estatinas na osteopenia/osteoporose induzida. Maritz et al.<sup>23</sup> verificaram os efeitos de várias doses de sinvastatina, atorvastatina e pravastatina administradas oralmente durante 12 semanas a ratas sem ovariectomia (OVX) e os efeitos de 20 mg.kg<sup>-1</sup> por dia de sinvastatina a ratas ovariectomizadas ou não. Com doses de 2,5 mg.kg<sup>-1</sup> por dia de atorvastatina, 10 mg.kg<sup>-1</sup> por dia de pravastatina e 1 mg.kg<sup>-1</sup> por dia de sinvastatina, obtiveram significativa redução da densidade mineral óssea (DMO) dos fêmures dos animais. Quanto menor a dose de sinvastatina, maior foi a redução de DMO, redução dos parâmetros de formação óssea e aumento dos parâmetros de reabsorção na análise histológica das tíbias. Na dose de 20 mg.kg<sup>-1</sup> por dia, a administração de sinvastatina aumentou tanto a formação como a reabsorção óssea em ratas não ovariectomizadas e não alterou a DMO. Já em ratas ovariectomizadas, a mesma dose de sinvastatina não alterou significativamente a DMO, nem os parâmetros de remodelação. Os autores levantaram a hipótese de que as estatinas podem atuar de maneira diferente em osteoblastos e osteoclastos e que os estrógenos possuem um efeito permissivo à ação desses medicamentos. As diferenças entre seus resultados e os de Mundy et al.<sup>29</sup> foram creditadas a diferenças na metodologia. Concordando com o fato de que as estatinas podem levar à perda óssea, estão os resultados de Banu, Kalu<sup>4</sup>, que avaliaram os efeitos da cerivastatina e do PTH na coluna vertebral de ratos idosos não castrados. Animais machos de nove meses foram tratados durante 23 semanas com PTH via subcutânea ou com 0,2, 0,4 ou 0,8 µg.kg<sup>-1</sup> por dia de cerivastatina misturada à ração. A cerivastatina causou discreto aumento dose-dependente no perímetro periosteal da quarta vértebra lombar, o que mostrou que a formação óssea foi induzida pelo medicamento. Foi verificado também aumento dose-dependente no perímetro endocortical, levando a crer que a cerivastatina aumentou também a reabsorção óssea. No entanto, houve na cortical interna diminuição do conteúdo e densidade mineral, além da espessura, sugerindo que a reabsorção endocortical foi maior que a formação óssea periosteal, resultando em perda óssea. O PTH foi eficaz em prevenir a perda óssea causada pela idade.

Ainda avaliando pesquisas relacionadas a animais ovariectomizados, Von Stechow et al.<sup>46</sup> estudaram os efeitos da sinvastatina no tecido ósseo de camundongos. Cinco semanas após a OVX, os animais foram tratados com PTH via subcutânea ou 10 mg.kg<sup>-1</sup> por dia de sinvastatina via oral. Após oito semanas de tratamento, enquanto o PTH apresentou os efeitos anabólicos desejados, a sinvastatina não estimulou a formação de tecido ósseo no fêmur, apesar da presença de seu metabólito ativo no sangue dos animais.

Já Pytlik et al.<sup>36</sup> avaliaram os efeitos de 3 e 6 mg.kg<sup>-1</sup> por dia de sinvastatina, durante 28 dias, administrada por

sonda gástrica, no desenvolvimento de osteopenia induzida por OVX em ratas e verificaram que a sinvastatina intensificou o processo de formação óssea e diminuiu a reabsorção induzida, diferentemente do encontrado por Maritz et al.<sup>23</sup> e concordando com Mundy et al.<sup>29</sup>. No trabalho de Oxlund, Andreassen<sup>31</sup>, que avaliaram os efeitos de 20 mg.kg<sup>-1</sup> de sinvastatina administrada duas vezes ao dia por sonda gástrica a ratos, durante três meses, a estatina também reduziu a perda óssea em osso trabecular causada pela OVX em tíbia e vértebra, além de reduzir a taxa de fosfatase ácida tartarato resistente, indicando redução da atividade osteoclástica. Melhoria da qualidade óssea após tratamento com estatina, mas em animais machos sem osteopenia, também foi observada por Anbinder et al.<sup>2</sup>, que avaliaram os efeitos da administração oral de 20 mg.kg<sup>-1</sup> por dia de sinvastatina, por 15 ou 30 dias, na densidade óptica em tíbias de ratos machos, observando maiores valores de densidade nos animais tratados comparado com os controles.

Alguns autores avaliaram os efeitos das estatinas sobre o reparo ósseo. Anbinder et al.<sup>3</sup> avaliaram a influência da sinvastatina, administrada por via oral ou subcutânea, na reparação de defeitos ósseos em tíbia de ratos. Os animais receberam injeção subcutânea de sinvastatina sobre a região do defeito (7 mg.kg<sup>-1</sup>) durante cinco dias ou 20 mg.kg<sup>-1</sup> por dia via oral durante todo o período de observação de 15 ou 30 dias, quando ocorreu o sacrifício, e não foi verificado efeito estimulador do medicamento sobre o reparo ósseo. Junqueira et al.<sup>18</sup> avaliaram os efeitos da sinvastatina na regeneração óssea guiada de defeitos mandibulares em ratas. Em todos os animais, ovariectomizados ou não, confeccionaram defeito ósseo e iniciaram o tratamento com 20 mg.kg<sup>-1</sup> por dia de sinvastatina, via oral, por 15 ou 30 dias. Os animais foram sacrificados após 15, 30 ou 60 dias. Verificaram que a sinvastatina proporcionou melhor reparo ósseo aos animais com ausência de hormônios ovarianos, sem, no entanto, apresentar o mesmo efeito nos animais não ovariectomizados. Diferentemente de Maritz et al.<sup>23</sup>, no trabalho de Junqueira et al.<sup>18</sup>, a ausência de hormônios ovarianos foi importante fator para a ação das estatinas, especialmente no reparo ósseo. Melhoria na regeneração de fraturas foi encontrada no trabalho de Skoglund et al.<sup>41</sup>, que induziram fraturas nos fêmures de camundongos, tendo a metade dos animais recebido 120 mg.kg<sup>-1</sup> de sinvastatina por dia misturados à ração. Após 14 dias, o grupo tratado com sinvastatina apresentou calo ósseo com área 53% maior que a do controle, e a força necessária para rompê-lo foi 63% maior. Nesse mesmo período, nos fêmures contralaterais não fraturados do grupo tratado, houve aumento significativo na área óssea transversa.

A cerivastatina foi utilizada na dose de 1 mg.kg<sup>-1</sup> por dia, via oral, após transplante ósseo alógeno tíbio-fibular em ratos, por Ohno et al.<sup>30</sup> com sucesso. Após o transplante, os animais foram tratados por 8 ou 12 semanas, sendo ve-

rificado que, apesar do osso transplantado não apresentar vitalidade, existia neoformação óssea ao redor do córtex não vital. Isso levou os autores a sugerir que as estatinas podem ser úteis ao reparo de fraturas.

A ação local da sinvastatina no reparo de defeitos ósseos foi avaliada por Wong, Rabie<sup>51</sup>, que estudaram os efeitos do enxerto de esponja de colágeno reabsorvível com 0,5 mg de sinvastatina no reparo de defeitos em calvária de coelhos, em período de observação de 14 dias. A análise histomorfométrica revelou 308% mais de osso neoformado nos animais que receberam o medicamento do que naqueles em que apenas esponja de colágeno foi implantada. Os mesmos autores<sup>50</sup>, em 2005, em estudo semelhante, examinaram a expressão de fator de crescimento endotelial vascular, BMP-2 e Cbfa1, no processo de reparo inicial de defeitos com e sem sinvastatina e encontraram que a estatina induziu e acelerou a formação óssea localmente, além de ativar a expressão inicial de fatores que regulam a angiogênese, a diferenciação de células ósseas e a osteogênese.

#### *Estudos em humanos*

Depois de 1999, numerosos estudos retrospectivos, inicialmente, e depois longitudinais, foram realizados com o objetivo de esclarecer a ação das estatinas no tecido ósseo em humanos. De uma maneira geral, as pesquisas têm objetivado relacionar o uso dessa classe de medicamentos à DMO, à incidência de fraturas e a marcadores de formação (osteocalcina, fosfatase alcalina óssea e total, propeptídeo carbóxi ou aminoterminal de procolágeno I) e de reabsorção óssea (TRAP, telopeptídeos aminoterminais e carboxiterminais de colágeno tipo I, piridinolina e deoxipiridinolina urinária). Tais estudos muitas vezes apresentaram resultados controversos, possivelmente devido à dificuldade de controle das variáveis.

A relação entre uso de estatinas e reduzido risco de fratura foi observada em três artigos publicados no ano 2000. Chan et al.<sup>7</sup> realizaram um estudo caso-controle com informações obtidas em serviços de saúde nos Estados Unidos. Verificaram os casos de mulheres idosas com diagnóstico de fratura não patológica (928 casos), que foram combinados com os de pacientes-controle sem fraturas no período de um ano (2.747). Mulheres com história de 13 meses ou mais de uso de estatinas mostraram 45 a 52% de redução no risco de fraturas. Meier et al.<sup>26</sup>, também em estudo do tipo caso-controle, chegaram a conclusões semelhantes avaliando uma população constituída de três grupos: 28.340 pacientes que receberam ao menos uma prescrição de agentes hipolipidêmicos; 13.271 pacientes com hiperlipidemia que não utilizavam nenhum medicamento; e 50.000 pacientes, aleatoriamente selecionados, sem diagnóstico de hiperlipidemia. O uso de agentes hipolipidêmicos diferentes de estatinas não foi associado à redução do risco de fratura. O mesmo foi observado por Wang et al.<sup>48</sup>, que compararam casos de

fraturas (1.222) com controles aleatoriamente selecionados (4.888), combinados por gênero e idade. O uso de estatinas ou outro agente hipolipidêmico e a extensão de uso foram determinados a partir do registro de prescrições durante três anos precedentes à fratura.

Já em 2002, Pasco et al.<sup>32</sup>, da mesma forma, em estudo retrospectivo de controle de casos, verificaram que o uso de estatinas estava associado a uma redução de 60% no risco de fraturas ao avaliarem 1.375 mulheres de idade entre 50 e 95 anos. Nesse estudo, no entanto, o aumento da DMO não foi significante nas usuárias de estatinas.

Por outro lado, alguns autores não encontraram associação entre uso de inibidores da HMG-CoA redutase e diminuição do risco de fraturas. Pedersen, Kjekshus<sup>33</sup> examinaram a frequência de fraturas em 4.444 pacientes com angina ou com história de infarto do miocárdio, divididos em grupo controle e tratado com sinvastatina, e não encontraram diferença significativa no número de fraturas entre grupos. Existem algumas limitações nessa análise, visto que fraturas resultantes de traumas severos não foram diferenciadas das fraturas decorrentes de osteoporose. Van Staa et al.<sup>44</sup> utilizaram os registros médicos de 683 clínicas do Reino Unido, englobando 81.880 pacientes que sofreram fratura no período entre sua entrada no sistema das clínicas até julho de 1999, e não encontraram associação entre uso de estatinas e redução no número de fraturas. Em 2003, La Croix et al.<sup>19</sup> publicaram um estudo coorte-prospectivo, no qual foram comparadas as taxas de fraturas entre 7.846 mulheres que faziam uso de estatinas e 85.870 que não faziam, durante uma média de 3,9 anos, e também concluíram que o uso do medicamento não diminuiu o risco de fraturas nem melhorou a DMO.

Relacionando o uso de estatinas e DMO, Chung et al.<sup>8</sup> estudaram os efeitos do medicamento em pacientes com diabetes mellitus do tipo II, pela análise de registros médicos de 69 pacientes com diabetes, 36 deles usuárias de estatinas. Os autores observaram aumento significativo na DMO do grupo tratado, mesmo após ajuste de idade e índice de massa corpórea. Concordando com as conclusões de Chung et al.<sup>8</sup>, no mesmo ano, Edwards et al.<sup>10</sup> realizaram um estudo transversal utilizando os dados de DMO de 41 mulheres usuárias de estatinas, cada uma delas combinada com dois ou três pacientes-controle. Em 2001, Watanabe et al.<sup>49</sup> verificaram os efeitos da fluvastatina e da pravastatina em 31 mulheres após a menopausa, com hipercolesterolemia, em um ensaio clínico. DMO da coluna vertebral, níveis de fosfatase alcalina óssea, osteocalcina e N-telopeptídeo de colágeno tipo-I urinário foram avaliados no início do estudo, 6 e 12 meses após. O aumento da DMO no grupo tratado com fluvastatina foi significativamente maior que no grupo tratado com pravastatina. Após um mês de tratamento com fluvastatina, maiores níveis de N-telopeptídeo de colágeno tipo-I urinário e osteocalcina que no grupo tratado com

pravastatina também foram encontrados. O fato de a fluvastatina ser lipofílica e a pravastatina, hidrofílica, pode ser a razão da diferença entre os resultados encontrados durante a utilização dessas duas estatinas.

Em ensaio clínico conduzido por Montagnani et al.<sup>27</sup>, 30 mulheres pós-menopáusicas com hipercolesterolemia foram tratadas com 40 mg por dia de sinvastatina durante um ano, enquanto outras 30, com níveis normais de colesterol, permaneceram como controle. A partir dos seis meses, elevaram-se significativamente os níveis de fosfatase alcalina no grupo tratado, e, depois de um ano, o grupo que recebeu sinvastatina apresentava maior DMO na coluna vertebral e no colo do fêmur que o controle. No mesmo ano, Prasad et al.<sup>35</sup> realizaram um estudo transversal avaliando a DMO de 142 pacientes transplantados renais que faziam ou não uso de estatinas. No grupo tratado, a DMO do trocânter do fêmur foi estatisticamente maior que no grupo controle, enquanto as DMO vertebrais (L2-L4), do osso do quadril e do colo do fêmur não apresentaram diferença significativa.

Da mesma maneira que foi observado com a relação entre uso de estatinas e risco de fraturas, vários autores não encontraram associação entre uso dos inibidores da HMG-CoA redutase e aumento da DMO. Wada et al.<sup>47</sup> observaram, em estudo transversal com 440 pacientes com diabetes do tipo II, DMO significativamente menor no grupo que recebia estatina que no controle. Foi encontrada ainda, uma correlação negativa entre nível de colesterol sanguíneo e DMO. Levantaram a hipótese de que, como a via metabólica do mevalonato é essencial para a função do osteoclasto, níveis elevados de colesterol poderiam ativar a função dessa célula. Os autores concluíram que os resultados não esperados podem ser devidos às diferenças entre as estatinas. O medicamento mais utilizado nesse estudo foi a pravastatina, a única estatina que se relata não aumentar a formação óssea. Rejnmark et al.<sup>37</sup>, também em estudo transversal, compararam os níveis de PTH, marcadores bioquímicos de remodelação óssea, composição corporal e DMO de 140 mulheres pós-menopáusicas tratadas com estatinas aos de pacientes controle pareadas por idade. No grupo tratado, observaram menores níveis de osteocalcina, fosfatase alcalina óssea e telopeptídeo C-terminal de colágeno tipo I e maiores valores de PTH. No entanto, não houve diferença entre os grupos com relação à composição corporal e à DMO. De acordo com os dados, as estatinas afetaram a função das células ósseas, mais especificamente a reabsorção óssea. No entanto, segundo os autores, os indivíduos tratados não devem ser considerados protegidos contra a osteoporose. Ainda em 2002, Sirota et al.<sup>40</sup> avaliaram a DMO de 620 mulheres, entre 53-64 anos, em um estudo coorte prospectivo e observaram ausência de efeito protetor das estatinas contra a perda óssea pós-menopáusicas.

Utilizando marcadores de remodelação óssea, Mostaza et al.<sup>28</sup> avaliaram os efeitos de 20 mg por dia de pravasta-

tina, administrada durante 16 semanas a mulheres após a menopausa e com hipercolesterolemia. Verificaram elevação significativa apenas nos níveis de peptídeo aminoterminal de procolágeno tipo I. Os resultados sugerem que a pravastatina poderia aumentar a formação óssea, sem influenciar a reabsorção. No entanto, em outro ensaio clínico, Hsia et al.<sup>17</sup> avaliaram os efeitos de 20 e 40 mg por dia de sinvastatina em 24 mulheres com osteopenia sobre valores de fosfatase alcalina óssea, N-telopeptídeo e propeptídeo C-terminal de colágeno tipo I e não foram encontradas diferenças entre os valores dos marcadores de formação ou reabsorção óssea registrados no início do estudo e após 6 e 12 semanas. Os autores atribuíram tais resultados à curta meia-vida da sinvastatina, à dose utilizada e ao tamanho da amostra.

Na tentativa de elucidar a controvérsia existente na literatura, alguns autores realizaram revisões sistemáticas e meta-análise dos estudos em humanos. Bauer et al.<sup>5</sup> avaliaram oito estudos observacionais e dois ensaios clínicos e encontraram associação entre reduzido risco de fraturas e uso de estatinas apenas entre os primeiros. Hatzigeorgiou, Jackson<sup>15</sup> avaliaram os efeitos das estatinas na DMO, risco de fraturas e marcadores ósseos em 31 estudos já publicados, sendo 24 observacionais e 7 ensaios clínicos. Os autores encontraram que os inibidores da HMG-CoA redutase estão relacionados a menor número de fraturas e aumento da DMO de quadril, com redução não significativa de fraturas e DMO de vértebras.

Somente novas pesquisas prospectivas poderão esclarecer a polêmica atual sobre a ação dos inibidores da HMG-CoA redutase no tecido ósseo. São necessários ainda novos estudos para que sejam formuladas doses e modos de administração que otimizem o efeito das estatinas no osso, sem diminuir seus benefícios cardiovasculares. Pequenas alterações da estrutura molecular dessas substâncias podem ser tentadas para que se aumente a afinidade óssea. Novas pesquisas também são necessárias para comprovar a possível utilização desses medicamentos na Odontologia, principalmente de maneira tópica, que poderiam vir a atuar, por exemplo, no reparo de defeitos ósseos causados por lesões intra-ósseas, em fraturas ou como adjuntos na terapia periodontal e auxiliando nos processos de osseointegração.

## Referências

1. Alberts AW, Chen J, Kuran G, Hunt V, Huff J, Hoffman C, et al. Mevinolin: a highly competitive inhibitor of hydroxymethylglutaryl-coenzyme A reductase and a cholesterol-lowering agent. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1980;77:3957-61.
2. Anbinder AL, Balducci I, Rocha RF, Carvalho YR. Influência da sinvastatina na densidade óssea em tíbias de ratos. *RPG: Rev Pós-Grad*. 2002;9:331-6.

3. Anbinder AL, Junqueira JC, Mancini MNG, Balducci I, Rocha RF, Carvalho YR. Influence of simvastatin on bone regeneration of tibial defects and blood cholesterol level in rats. *Braz Dent J*. 2006; 17: 267-73.
4. Banu J, Kalu DN. Effects of cerivastatin and parathyroid hormone on the lumbar vertebra of aging male Sprague-Dawley rats. *Bone*. 2002;31:173-9.
5. Bauer DC, Mundy GR, Jamal SA, Black DM, Cauley JA, Ensrud KE, et al. Use of statins and fracture: results of 4 prospective studies and cumulative meta-analysis of observational studies and controlled trials. *Arch Oral Med*. 2004;164:146-52.
6. Bellosta S, Ferri N, Bernini F, Paoletti R, Corsini A. Non-lipid-related effects of statins. *Ann Med*. 2000;32:164-76.
7. Chan KA, Andrade SE, Boles M, Buist DS, Chase GA, Donahue JG, et al. Inhibitors of hydroxymethylglutaryl-coenzyme A reductase and risk of fracture among older women. *Lancet*. 2000;355:2185-8.
8. Chung YS, Lee MD, Lee SK, Kim HM, Fitzpatrick LA. HMG-CoA reductase inhibitors increase BMD in type 2 diabetes mellitus patients. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85:1137-42.
9. Davignon J, Laaksonen R. Low-density lipoprotein-independent effects of statins. *Curr Opin Lipidol*. 1999;10:543-59.
10. Edwards CJ, Hart DJ, Spector TD. Oral statins and increased bone-mineral density in postmenopausal women. *Lancet*. 2000;355:2218-9 (Research letter).
11. Endo A, Kuroda M, Tanzawa K. Competitive inhibition of 3-hydroxy-3-methyl-glutaril coenzyme A reductase by ML-236A and ML-236B, fungal metabolites having hypocholesterolemic activity. *FEBS Lett*. 1976;72:323-6.
12. Fisher JE, Rogers MJ, Halasy JM, Luckman SP, Hughes DE, Masarachia PJ, et al. Alendronate mechanism of action: geranylgeraniol, an intermediate in the mevalonate pathway, prevents inhibition of osteoclast formation, bone resorption, and kinase activation in vitro. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1999;96:133-8.
13. Garrett IR, Escobedo A, Esparza J, Mundy GR. Cerivastatin increases BMP-2 expression in vivo and bone formation in concentrations of two orders of magnitude lower than other statins [abstract 1189]. *J Bone Miner Res*. 1999;14:S180.
14. Glew RH. Metabolismo de lipídeos II: vias do metabolismo de lipídeos especiais. In: Devlin TM, coordenador. *Manual de bioquímica com correlações clínicas*. 4ª ed. São Paulo: Edgard Blücher; 1998. p.328-67.
15. Hatzigeorgiou C, Jackson JL. Hydroxymethylglutaryl-coenzyme A reductase inhibitors and osteoporosis: a meta-analysis. *Osteoporos Int*. 2005;16:990-8.
16. Hoffman WF, Alberts AW, Anderson PS, Chen JS, Smith RL, Willard AK. 3-Hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase inhibitors. 4.<sup>1</sup> side chain ester derivatives of mevinolin. *J Med Chem*. 1986;29:849-52.
17. Hsia J, Morse M, Levin V. Effect of simvastatin on bone markers in osteopenic women: a placebo-controlled, dose-ranging trial [ISRCTN85429598]. *BMC Musculoskelet Disord*. 2002;3:1471-2474.
18. Junqueira JC, Mancini MN, Carvalho Y, Anbinder AL, Balducci I, Rocha RF. Effects of simvastatin on bone regeneration in the mandibles of ovariectomized rats and on blood cholesterol level. *J Oral Sci*. 2002;44:117-24.
19. Lacroix AZ, Cauley JA, Pettinger M, Bauer DC, McGowan J, Chen Z, et al. Statin use, clinical fracture, and bone density in postmenopausal women: results from the women's health initiative observational study. *Ann Intern Med*. 2003;139:97-104.
20. Lennernäs H, Fager G. Pharmacodynamics and pharmacokinetics of the HMG-CoA reductase inhibitors. *Clin Pharmacokinet*. 1997;32:403-25.
21. Luckman SP, Hughes DE, Coxon FP, Graham R, Russel G, Rogers MJ. Nitrogen-containing bisphosphonates inhibit the mevalonate pathway and prevent post-translational prenylation of GTP-binding proteins, including Ras. *J Bone Miner Res*. 1998;13:581-9.
22. Maeda T, Matsunuma A, Kawane T, Horiuchi N. Simvastatin promotes osteoblast differentiation and mineralization in MC3T3-E1 cells. *Biochem Biophys Res Commun*. 2001;280:874-7.
23. Maritz FJ, Conradie MM, Hulley PA, Gopal R, Hough S. Effects of statins on bone mineral density and bone histomorphometry in rodents. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2001;21:1636-41.
24. Maron DJ, Fazio S, Linton MF. Current perspectives on statins. *Circulation*. 2000;101:207-13.
25. Massy ZA, Keane WF, Kasiske BL. Inhibition of the mevalonate pathway: benefits beyond cholesterol reduction? *Lancet*. 1996;347:102-3 (Hypothesis).
26. Meier CR, Schlienger RG, Kraenzlin ME, Schlegel B, Jick H. HMG-CoA reductase inhibitors and the risk of fractures. *J Am Med Assoc*. 2000;283:3205-10.
27. Montagnani A, Gonnelli S, Cepollaro C, Pacini S, Campagna MS, Franci MB, et al. Effect of simvastatin treatment on bone mineral density and bone turnover in hypercholesterolemic postmenopausal women: a 1-year longitudinal study. *Bone*. 2003;32:427-33.
28. Mostaza JM, De la Piedra C, Curiel MD, Pena R, Lahoz C. Pravastatin therapy increases procollagen I N-terminal propeptide (PINP), a marker of bone formation in postmenopausal women. *Clin Chim Acta*. 2001;308:133-7.
29. Mundy G, Garret R, Harris S, Chan J, Chen D, Rossini G, et al. Stimulation of bone formation in vitro and in rodents by statins. *Science*. 1999;286:1946-9.
30. Ohno T, Shigetomi M, Ihara K, Matsunaga T, Hashimoto T, Kawano H, et al. Skeletal reconstruction by

- vascularized allogenic bone transplantation: effects of statin in rats. *Transplantation*. 2003;76:869-71.
31. Oxlund H, Andreassen TT. Simvastatin treatment partially prevents ovariectomy-induced bone loss while increasing cortical bone formation. *Bone*. 2004;34:609-18.
  32. Pasco JA, Kotowicz MA, Henry MJ, Sanders KM, Nicholson GC. Statin use, bone mineral density, and fracture risk: geelong osteoporosis study. *Arch Intern Med*. 2002;162:537-40.
  33. Pedersen TR, Kjekshus J. Statin drugs and the risk of fracture. *J Am Med Assoc*. 2000;284:1921-2 (Letter).
  34. Phillips BW, Belmonte N, Vernochet C, Ailhaud G, Dani C. Compactin enhances osteogenesis in murine embryonic stem cells. *Biochem Biophys Res Commun*. 2001;284:478-84.
  35. Prasad GVR, Chiu R, Nasch MM, Zaltzman JS. Statin use and bone mineral density in renal transplant recipients. *Am J Transplant*. 2003;3:1320-1.
  36. Pytlík M, Janiec W, Misiarz-Myrta M, Gubala I. Effects of simvastatin on the development of osteopenia caused by ovariectomy in rats. *Pol J Pharmacol*. 2003;55:63-71.
  37. Rejnmark L, Buus NH, Vestegaard P, Andreasen F, Larsen ML, Mosekilde L. Statins decrease bone turnover in postmenopausal women: a cross-sectional study. *Eur J Clin Invest*. 2002;32:581-9.
  38. Rogers MJ. Statins: lower lipids and better bones? *Nat Med*. 2000;6:21-3.
  39. Sato T, Morita I, Murota S. Involvement of cholesterol in osteoclast-like cell formation via cellular fusion. *Bone*. 1998;23:135-40.
  40. Sirola J, Sirola J, Honkanen R, Kroger H, Jurvelin JS, Maenpaa P, et al. Relation of statin use and bone loss: a prospective population-based cohort study in early postmenopausal women. *Osteoporos Int*. 2002;13:537-41.
  41. Skoglund B, Forslund C, Aspenberg P. Simvastatin improves fracture healing in mice. *J Bone Miner Res*. 2002;17:2004-8.
  42. Song C, Guo Z, Ma Q, Chen Z, Liu Z, Jia H, et al. Simvastatin induces osteoblastic differentiation and inhibits adipocytic differentiation in mouse bone marrow stromal cells. *Biochem Biophys Res Commun*. 2003;308:458-62.
  43. 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*. 2000;271:688-92.
  44. Van Staa TP, Wegman S, de Vries F, Leufkens B, Cooper C. Use of statins and risk of fractures. *J Am Med Assoc*. 2001;285:1850-5.
  45. Voet D, Voet JG, Pratt CW. Metabolismo dos lipídeos. In: Voet D, Voet JG, Pratt CW. *Fundamentos de bioquímica*. Porto Alegre: Artmed; 2000. p.563-610.
  46. Von Stechow D, Fish S, Yahalom D, Bab I, Chorev M, Muller R, et al. Does simvastatin stimulate bone formation in vivo? *BMC Musculoskelet Disord*. 2003;4:1471-2474.
  47. Wada Y, Nakamura Y, Koshiyama H. Lack of positive correlation between statin use and bone mineral density in japanese subjects with type 2 diabetes. *Arch Int Med*. 2000;160:2865 (Editor's correspondence).
  48. Wang PS, Solomon DH, Mogun H, Avorn J. HMG-CoA reductase inhibitors and the risk of hip fractures in elderly patients. *J Am Med Assoc*. 2000;283:3211-6.
  49. Watanabe S, Fukumoto S, Takeuchi Y, Fujita H, Nakano T, Fujita T. Effects of 1-year treatment with fluvastatin or pravastatin on bone. *Am J Med*. 2001;110:584-7.
  50. Wong RWK, Rabie ABM. Early pattern of statin-induced osteogenesis. *Br J Oral Maxillofac Surg*. 2005;43:46-50.
  51. Wong RWK, Rabie ABM. Statin collagen grafts used to repair defects in the parietal bone of rabbits. *Br J Oral Maxillofac Surg*. 2003;41:244-8.
  52. Yazawa H, Zimmermann B, Asami Y, Bernimoulin JP. Simvastatin promotes cell metabolism, proliferation, and osteoblastic differentiation in human periodontal ligament cells. *J Periodontol*. 2005;76:295-302.