



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE ODONTOLOGIA
CURSO DE GRADUAÇÃO EM ODONTOLOGIA

AMABILLI CRISTINA MARCHIORI

**O USO DE SINVASTATINA ASSOCIADO A ARCABOUÇOS DE PLGA:
UMA REVISÃO DE LITERATURA**

Florianópolis

2023

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
GRADUAÇÃO EM ODONTOLOGIA
TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO**

Amabilli Cristina Marchiori

**O uso de sinvastatina associado a
arcabouços de PLGA: Uma revisão de
literatura**

Trabalho apresentado à Universidade Federal de Santa Catarina, como requisito para a conclusão do Curso de Graduação em Odontologia.
Orientador: Prof. Dr. Gabriel Leonardo Magrin.

Florianópolis
2023

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor,
através do Programa de Geração Automática da Biblioteca Universitária da UFSC.

Marchiori, Amabilli Cristina

O uso de sinvastatina associado a arcabouços de PLGA:
Uma revisão de literatura / Amabilli Cristina Marchiori ;
orientador, Gabriel Leonardo Magrin, 2023.
38 p.

Trabalho de Conclusão de Curso (graduação) -
Universidade Federal de Santa Catarina, Centro de Ciências
da Saúde, Graduação em Odontologia, Florianópolis, 2023.

Inclui referências.

1. Odontologia. 2. Regeneração óssea. 3. PLGA. 4.
Sinvastatina. I. Magrin, Gabriel Leonardo. II.
Universidade Federal de Santa Catarina. Graduação em
Odontologia. III. Título.

O uso de sinvastatina associado a arcabouços de PLGA: Uma revisão de literatura

Este Trabalho de Conclusão de Curso foi julgado, adequado para obtenção do título de cirurgião-dentista e aprovado em sua forma final pelo Departamento de Odontologia da Universidade Federal de Santa Catarina.

Florianópolis, 06 de novembro de 2023.

Banca Examinadora:

Profa. Dra. Glaucia Santos Zimmermann
Coordenadora
Universidade Federal de Santa Catarina

Prof. Dr. Gabriel Leonardo Magrin
Orientador
Universidade Federal de Santa Catarina

Profa. Dra. Ariadne Cristiane Cabral Da Cruz
Universidade Federal de Santa Catarina

Dra. Ana Clara Kuerten Gil
Universidade Federal de Santa Catarina

AGRADECIMENTOS

Querida família,

Hoje, enquanto olho para trás e reflito sobre minha jornada na graduação em odontologia na Universidade Federal de Santa Catarina, não posso deixar de expressar minha profunda gratidão a cada um de vocês. Meu marido, meu filho, meus pais, meus irmãos e ao meu orientador. Vocês foram essenciais nessa caminhada

Ao meu marido, agradeço por percorrer comigo tudo isto, por estar ao meu lado, pelo apoio, pela cumplicidade, pelo incentivo e pelo amor que compartilhamos.

A meu filho, você foi a minha maior motivação. Sua presença na minha vida é o que me impulsiona a perseguir meu sonho, ser persistente e não desistir das escolhas que fiz para meu futuro.

Pai e mãe, vocês foram meus modelos de perseverança e dedicação. Seu amor incondicional e confiança em mim me deram a força necessária para superar os desafios.

Meu irmão e irmã, sua amizade e apoio moral foram inestimáveis. Vocês estiverem ao meu lado, compartilhando meu entusiasmo, aliviando meu estresse, me apoiando e dispostos a me ajudarem em qualquer situação.

Sou eternamente grata por cada um de vocês ter estado ao meu lado, tornando meu sonho uma realidade.

Por fim, gostaria de agradecer ao orientador desse trabalho, que como um exemplar educador, acreditou que seria possível e me ajudou a construir essa revisão de literatura.

Obrigada por tudo que fizeram por mim.

E conhecerão a verdade, e a verdade os libertará.

João 8:32

RESUMO

Nos últimos anos, a reabilitação dentária parcial ou total por meio de implantes osseointegrados tem adquirido considerável importância na prática odontológica. No entanto, um dos principais desafios enfrentados nesse contexto é a insuficiência de volume ósseo no rebordo alveolar. Este Trabalho de Conclusão de Curso teve como objetivo realizar uma revisão de literatura para avaliar o impacto da combinação da sinvastatina com arcabouços de PLGA na promoção da regeneração óssea. Foram incluídos na análise seis estudos pré-clínicos realizados em animais, bem como dois estudos laboratoriais *in vitro* que examinaram a sinvastatina como agente osseoindutor em diversas concentrações e o PLGA como osseocondutor, em diferentes configurações de arcabouços, com o intuito de estimular a regeneração óssea. Os achados dessa revisão de literatura mostraram que a sinvastatina combinada com arcabouços de PLGA pode ser uma alternativa aos métodos tradicionais de regeneração óssea, sendo uma solução eficaz e segura nos estudos incluídos no presente trabalho.

Palavras-chave: Ácido polilático-co-glicólico; Sinvastatina; Osteocondução.

ABSTRACT

The recent years, partial or total dental rehabilitation through osseointegrated implants has gained considerable importance in dental practice. However, one of the main challenges faced in this context is the insufficient bone volume in the alveolar ridge. This Thesis aimed to conduct a literature review to assess the impact of combining simvastatin with PLGA scaffolds on promoting bone regeneration. Six pre-clinical studies conducted in animals and two in vitro laboratory studies were included in the analysis. These studies examined simvastatin as an osteoinductive agent in various concentrations and PLGA as an osteoconductive agent in different scaffold configurations to stimulate bone regeneration. The findings of this literature review showed that the combination of simvastatin with PLGA scaffolds could be an alternative to traditional methods of bone regeneration, proving to be an effective and safe solution in the studies included in this work.

Keywords: Poly (lactic-co-glycolic acid); Simvastatin; Osteoconduction.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1- Descrição dos trabalhos selecionados para a revisão de literatura	22
---	----

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

- BMPs – Proteínas morfogenéticas do osso.
BSP – Sialoproteína óssea.
Col-1 – Colágeno-1.
DNA – Ácido desoxirribonucleico.
EMA – Agência Européia de Medicamentos.
FDA – Food and Drug Administration.
MG-63 – Tipo de linha celular de osteoblastos.
MSCs – Células-tronco mesenquimais.
OC – Osteocalcina.
OP – Osteonectina.
PCL – Policaprolactona.
PCR – Reação em Cadeia da Polimerase.
PDLA – Poli (D-ácido láctico).
PDLLA – Poli (DL-ácido láctico).
PGA – Poli (ácido glicólico).
PLGA – Ácido polilático-co-glicólico.
PLLA – Poli (L-ácido láctico).
PRP – Plasma rico em plaquetas.
RhBMP-2 – Proteína Morfogenética Óssea Humana Recombinante-2.
RNA – Ácido ribonucleico.
SDF-1^a – Fator 1 derivado de células estromais.
SIN ou SIM – Sinvastatina (*Simvastatin*).
UFSC – Universidade Federal de Santa Catarina.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	13
2. OBJETIVOS	18
3. MATERIAIS E MÉTODOS	19
• Estratégia de busca;	
• Critérios de inclusão/exclusão;	
• Desfechos primários e/ou secundários;	
4. RESULTADOS	21
• Características dos estudos incluídos:	
• Laboratorial;	
• Pré-clínico em animais;	
5. DISCUSSÃO	29
6. CONCLUSÃO	33
BIBLIOGRAFIA	34
ANEXO A	39
• Ata de apresentação do trabalho de conclusão de curso	

1. INTRODUÇÃO

O campo da reabilitação dentária parcial ou total utilizando implantes osseointegrados ganhou uma importância grande nas últimas décadas. No entanto, apesar dos avanços nesta modalidade de tratamento, um dos principais desafios para a instalação de implantes é a insuficiência de volume ósseo no rebordo alveolar. Essa insuficiência pode ser causada por diversos fatores, como traumas, doenças periodontais avançadas, lesões periapicais ou mesmo pela reabsorção fisiológica do osso após a exodontia (Buser et al., 1996; Araújo & Lindhe et al.; 2005). A perda de um dente e, conseqüentemente, a diminuição do processo alveolar após a extração (crista óssea pós-extração), resultam na formação de um defeito ósseo, o qual pode impedir a instalação bem-sucedida de um implante dentário (Araujo e Lindhe et al., 2005; Oliveira et al., 2016).

Para de alguma forma compensar essas perdas, têm sido investigadas técnicas com o objetivo de regenerar os tecidos ósseos, seja antes ou durante a colocação dos implantes dentários. As técnicas envolvem o uso de enxertos ósseos para ganho de altura e espessura do rebordo alveolar, sendo que estes podem ser autoenxertos, obtidos do próprio paciente, homoenxertos, que provém de um doador humano, ou xenoenxertos, obtidos de espécies diferentes da humana, como por exemplo a bovina. Existem os materiais sintéticos ou aloplásticos, criados em laboratório para replicar as propriedades do osso humano (Adell et al., 1990).

O osso autógeno, obtido do próprio paciente, é considerado o material de enxerto de referência devido às suas propriedades biológicas e à ausência de risco de reação imunológica. Contudo, existem algumas complicações, como dor proveniente dos procedimentos cirúrgicos, morbidade do local doador, disponibilidade limitada, maior tempo de hospitalização e risco de infecção. Devido aos desafios associados à obtenção

de osso autógeno, surgem continuamente alternativas em forma de biomateriais para enxerto ósseo em diversas apresentações (Hammerle e Karring et al., 1998; Cordeiro et al., 2008; Sumar et al., 2018).

Foram propostos diversos materiais alternativos, tais como enxertos homólogos, xenógenos, membranas biológicas, vidros bioativos e produtos derivados da hidroxiapatita para o aumento do tecido ósseo no rebordo alveolar (Broggini et al., 2015; Oliveira et al., 2016). A escolha apropriada do biomaterial para enxerto desempenha um papel essencial na determinação do sucesso do tratamento com implantes. Embora a formação óssea envolva diversos mecanismos, tais como osteogênese, osteoindução e osteocondução, nem todos os materiais apresentam simultaneamente todas essas propriedades, sendo mais comum que se encontre apenas uma delas, a osteocondução.

A engenharia de tecidos tem se empenhado no desenvolvimento de alternativas para a regeneração óssea, incluindo abordagens baseadas em osteoindução, como o uso de fatores de crescimento (por exemplo, proteínas morfogenéticas do osso, BMPs) e células-tronco, bem como estratégias de osteocondução, como estruturas tridimensionais para enxerto ósseo (Asahara et al., 2000; Chappard et al.; 2013). As proteínas morfogenéticas ósseas, ou BMPs, que naturalmente estão presentes na matriz extracelular do osso, têm sido empregadas como fatores de crescimento na regeneração óssea. Durante o processo de remodelação óssea, as BMPs desempenham um papel crucial na indução, diferenciação e proliferação das células-tronco mesenquimais em células ósseas (Chappard et al., 2013).

Vale ressaltar que, em estudos *in vitro*, observou-se que as BMPs são eficazes em concentrações muito baixas, variando de 5 a 20 ng/mL. No entanto, na prática clínica, é comum utilizar doses significativamente maiores dessas proteínas, de até 40 mg/mL pois acontece a rápida degradação proteolítica das BMPs nas fases iniciais do processo de reparação pós-

cirúrgica. A produção dessas proteínas envolve a purificação a partir de extratos de ossos desmineralizados, o que requer grandes quantidades de material, resultando em custos elevados (Carreira et al., 2014). Também é importante mencionar que muitos fatores de crescimento têm uma meia-vida curta no ambiente in vivo e seus potentes efeitos colaterais limitam sua aplicação sistêmica (Ciapetti et al., 2012).

Portanto, a busca por alternativas osteoindutoras mais acessíveis em termos de custo, eficazes na promoção da regeneração óssea e seguras para aplicação é valorizada. Uma das alternativas promissoras em estudo são as estatinas, substâncias conhecidas principalmente pelo seu uso no tratamento da hipercolesterolemia (Whang et al., 2005). As estatinas, aprovadas pela *Food and Drug Administration* (FDA), têm um custo significativamente mais baixo, cerca de 16.000 vezes menor em comparação com as proteínas recombinantes, como a Proteína Morfogenética Óssea Humana Recombinante-2 (rhBMP-2), devido à sua produção relativamente simples. (Mundy et al.; 1999)

A sinvastatina, um tipo de estatina, tem sido objeto de extensas investigações no campo da Odontologia devido aos seus efeitos observados in vitro, que incluem propriedades osteogênicas e antirreabsortivas. Essas características estão associadas a mudanças na dinâmica celular resultantes da ação da sinvastatina no tecido ósseo. Especificamente, a sinvastatina demonstrou aumentar a expressão da BMP-2, estimulando a proliferação de osteoblastos e inibindo a atividade osteoclástica (Mundy et al., 1999). No entanto, é importante observar que estudos indicaram que baixas doses de sinvastatina não afetam significativamente o processo de regeneração óssea, enquanto doses elevadas podem levar à citotoxicidade excessiva, desencadeando um processo inflamatório que pode retardar o reparo ósseo (Thylin et al., 2002).

A administração local da sinvastatina apresenta a vantagem de evitar o metabolismo de primeira passagem no fígado, o que pode potencializar sua atividade osteoblástica e promover um melhor contato entre osso e implante (Moriyama et al.; 2008). No entanto, quando aplicada diretamente em defeitos ósseos ou na proximidade da superfície de implantes, ocorre uma rápida liberação da substância. Para otimizar a formação óssea sem provocar uma resposta imunológica indesejada e minimizando danos aos tecidos, é necessário combinar a sinvastatina com um agente carreador apropriado (Fang et al., 2005).

Uma ampla variedade de materiais bioabsorvíveis tem sido aplicada em sistemas biológicos, sendo largamente utilizados os biomateriais baseados em poliésteres derivados de ácidos alfa-hidroxi, como o poli (L-ácido láctico) (PLLA), o poli (D-ácido láctico) (PDLA), o poli (DL-ácido láctico) (PDLLA), o poli (ácido glicólico) (PGA) e a policaprolactona (PCL) (Törmälä et al., 1998). Eles apresentam boa biocompatibilidade e seus produtos de degradação são eliminados do corpo por meio de vias metabólicas (Andrews et al., 2008). O poli (ácido láctico-co-ácido glicólico), ou PLGA, após a degradação, tem como resultado os monômeros ácido láctico e ácido glicólico, estes endógenos, ou seja, facilmente degradados pelo ciclo do ácido cítrico. Por apresentar essas propriedades, o PLGA é considerado o biopolímero que apresenta melhor sucesso em termos de biodegradação. O uso do PLGA foi aprovado pela FAD e Agência Européia de Medicamentos (EMA) em vários sistemas de distribuição (Buser et al., 2010; Danhier et al., 2012).

O objetivo desta revisão de literatura foi avaliar o impacto da combinação de sinvastatina com arcabouços de PLGA na promoção de regeneração óssea, incluindo investigações laboratoriais, ensaios pré-clínicos e ensaios clínicos previamente publicados. Esta análise abrangente teve como propósito fornecer uma visão abalizada e atualizada sobre a eficácia desta

abordagem na formação de novo tecido ósseo, com base na evidência científica disponível. Foram consideradas as possíveis implicações clínicas e os desdobramentos da combinação terapêutica para a área da odontologia regenerativa e para pacientes que necessitam de tratamentos de reabilitação com implantes osseointegrados.

2. OBJETIVOS

Avaliar o impacto da combinação de sinvastatina com arcabouços de PLGA na promoção de regeneração óssea.

3. MATERIAIS E MÉTODOS

- **Estratégia de busca:**

Foram realizadas buscas nas plataformas de bases de dados eletrônicas PubMed, Scielo e Google Acadêmico no dia 24 de agosto de 2023 pela seguinte estratégia de busca: (((Simvastatin) OR (Zocor)) AND ((PLGA) OR (Copolymer, PL-PG) OR (Polylactic Acid Polyglycolic Acid Copolymer))) AND ((Osteoconduction) OR (Bone Regenerations) OR (Regeneration, Bone)).

- **CrITÉRIOS de inclusÃO/exclusÃO:**

Primeiramente, as referências foram selecionadas por meio da análise de resumos e abstracts. Foram aplicados como critérios de inclusão a seleção de apenas estudos clínicos, estudos pré-clínicos em animais e estudos laboratoriais. Já como critérios de exclusão, não foram selecionados artigos de revisões de literatura, revisão sistemática, editoriais, resumos de congresso, capítulos de livros, cartas ao editor, artigos onde os arcabouços não eram formados exclusivamente de PLGA e artigos em que a sinvastatina estava associada a alguma outra substância. Não foram aplicadas restrições de tempo e de língua para inclusão dos artigos. Após a seleção por títulos e abstracts, os textos completos foram examinados aplicando os critérios de elegibilidade. Os artigos que cumpriram com os critérios de inclusão e exclusão foram, então, selecionados para a etapa de extração e análise de dados.

- **Desfechos primários e/ou secundário:**

Nos artigos selecionados, como desfecho primário, foram extraídos os dados da formação de novo osso em defeitos ósseos por meio do uso da associação entre sinvastatina e arcabouços de PLGA. Como desfecho secundário foram observadas taxas de complicação, cicatrização total dos defeitos ou não, dados demográficos, tamanho dos arcabouços, tipos de defeitos.

3. RESULTADOS

- **Características dos estudos incluídos:**

Esta revisão de literatura realizou uma seleção de artigos que engloba pesquisas laboratoriais e estudos em animais. É importante destacar que não foram identificados estudos clínicos em seres humanos relacionados ao tema central da revisão. Utilizando a plataforma de pesquisa PubMed, inicialmente obtivemos um total de 29 artigos como resultado de nossas buscas, dos quais selecionamos 6 para inclusão em nossa revisão. No Google Acadêmico, a pesquisa gerou 57 resultados, porém, apenas 1 artigo atendeu aos critérios de seleção estabelecidos. Por fim, na plataforma SciELO, identificamos 2 artigos relevantes que foram incluídos na revisão. Os dados relativos aos artigos selecionados estão apresentados na Tabela 1.

Assim, foram incluídos 6 estudos pré-clínicos (realizados em animais) e 2 estudos in vitro laboratoriais. Investigaram a sinvastatina como agente osseoindutor em diferentes concentrações e o PLGA como osseocondutor, em diversas configurações de arcabouços, com objetivo de promover a regeneração óssea.

Tabela 1- Artigos incluídos para a revisão de literatura.

Autor Ano	Estrutura e dose SIN	Desenho e objetivo do estudo	Metodologia	Resultados
Ferreira 2014	Membranas e Microesferas de PLGA proporção de 50/50. Foi adicionando nas microesferas sinvastatina (Merck) com solução de acetona a 5% ao PLGA para atingir uma concentração final de 2,5%.	Pré-clínico. Avaliar a reparação óssea em defeitos de tamanho crítico na calvária de ratos, utilizando microesferas feitas de ácido poli(lático-co-glicólico) (PLGA) carregadas com sinvastatina.	Defeitos críticos criados nos ossos parietais de ratos Wistar foram divididos em 4 grupos: 1) coágulo sanguíneo, 2) membrana de PLGA, 3) microesferas de PLGA carregadas com sinvastatina e membrana de PLGA, e 4) microesferas de PLGA sem sinvastatina e membrana. Após 30 e 60 dias, os defeitos foram avaliados por microscopia óptica e eletrônica, imunohistoquímica para OPN, BMP e osteoaderina, e imunocitoquímica para OPN.	O uso de microesferas de PLGA carregadas com sinvastatina acelerou e melhorou a cicatrização de defeitos ósseos críticos na calvária de ratos. Após 60 dias, os defeitos tratados com as microesferas de sinvastatina quase cicatrizaram completamente, apresentando uma matriz óssea mais organizada e madura em comparação com outros grupos.
K Assaf 2013	Discos de PLGA 50/50, dissolvido em cloreto de metileno (Merck) (10%, m/v). Após a completa dissolução do polímero, sinvastatina (Merck) foi adicionada para uma concentração final de 1%.	Pré-clínico. Analisar a combinação de PLGA e sinvastatina na regeneração óssea de defeitos em crânios de ratos, comparando com o uso isolado de PLGA.	Os animais foram divididos em dois grupos, o defeito no lado direito sempre foi o experimental, e o do lado esquerdo sempre foi o controle. No primeiro grupo, o defeito do lado direito foi preenchido apenas com PLGA. No segundo grupo, a sinvastatina foi adicionada à estrutura de PLGA.	Nenhum dos defeitos demonstrou regeneração completa, observou-se um aumento na formação óssea nos defeitos tratados com PLGA combinado com sinvastatina. A estrutura de PLGA contendo sinvastatina foi útil como um agente osteocondutivo e osteoindutivo.
Liu 2014	Arcabouço cilíndrico PLGA (lactídeo/glicolídeo: 75/25; SIM 0.2 Mm.	Pré-clínico. Avaliar os efeitos da sinvastatina (SIM) junto ao fator-1 α nas capacidades osteogênicas e de migração de células-tronco mesenquimais (MSCs) e construir um sistema de engenharia de tecido ósseo livre de	Trinta e dois camundongos com defeitos em calota craniana foram divididos em quatro grupos: 1- apenas o arcabouço de PLGA, 2- discos de PLGA carregados com SIM, 3- discos de PLGA carregados com SDF-1 α , e 4- discos de PLGA	Após avaliações feitas com microtomografia computadorizada, histologia com coloração de HE e imuno-histoquímica, observou-se regeneração óssea em amostras de PLGA carregadas com SIM e SDF-1 α .

		células, composto por SIM, SDF-1 α e arcabouço de PLGA.	carregados tanto com SIM quanto com SDF-1 α . Aos 3, 5 e 7 dias pós cirúrgicos, os animais receberam três injeções ao redor da área do disco, com 30 mL da solução a qual foi inicialmente carregada no arcabouço.	
Mendes Junior 2017	A proporção de lactídeo para glicolídeo utilizada para produzir o PLGA não foi relatada.	Pré-clínico. Avaliar substitutos ósseos utilizando 3 elementos: células tronco, arcabouço e fatores que induzam a regeneração tecidual.	Foi utilizado o PLGA como arcabouço e a sinvastatina como fator osteoindutivo. Os arcabouços foram implantados na calvária de ratos e divididos em grupos: controle (defeito vazio), PLGA puro, PLGA/SIM, PLGA/MS e PLGA/SIM/MS.	O estudo indicou que, uma vez implantados, tanto o PLGA/SIM quanto o PLGA/MS contribuíram para a formação óssea. No entanto, o crescimento ósseo se mostrou maior no grupo PLGA/SIM.
Nandakumar Venkatesan 2019	Ácido polilático-co-glicólico (PLGA; 75:25, Mw 56,2 kDa) e PLGA carregado com sinvastatina (5% em peso de sinvastatina e 10% em peso de PLGA em diclorometano).	Pré-clínico. Avaliar in vivo a degradação e o potencial de formação óssea de poliprodutos contendo sinvastatina comparado com o uso de sinvastatina em arcabouços de PLGA.	Foram comparados poli(etileno glicol)-bloco-poli(sinvastatina) e o poli(etileno glicol)-bloco-poli(sinvastatina)-ran-poli(23licólica) com grupos de sinvastatina encapsulada em ácido polilático-co-glicólico (PLGA) e PLGA puro.	A sinvastatina encapsulada com PLGA mostrou severa perda óssea, enquanto ocorreu crescimento significativo de osso ao redor da circunferência dos discos de poli(etileno glicol)-bloco-poli(sinvastatina).
Nath 2013	SIM ($\geq 97\%$, grau de cromatografia líquida de alta performance [HPLC], sólido, Mw = 418,57). PLGA (85:15, Mw = 50.000–75.000). SIM:PLGA (wt. ratio): 2:98, 5:95, 8:92.	Laboratorial. Avaliar microesferas de PLGA como sistema de entrega de drogas. Utilizou-se diferentes concentrações de sinvastatina.	Neste estudo, microesferas sólidas de PLGA foram fabricadas usando o método de eletrofiação. Vários experimentos foram realizados utilizando a solução de PLGA-DCM com diferentes quantidades de sinvastatina.	Os experimentos in vitro sobre a carga de sinvastatina e o comportamento de liberação da substância das microesferas sugeriram uma eficácia de encapsulação de droga de $>90\%$, além disso, a sinvastatina foi liberada constantemente por mais de 3 semanas sugerindo potencial na engenharia de tecido ósseo.
Santos 2019	PLGA, na proporção de 3:1, base poli(L-ácido láctico-co-trimetileno carbonato). Sinvastatina (SIM $\geq 97\%$, grau cromatográfico de	Laboratorial. Investigar os efeitos biológicos in vitro de membranas de PLGA, com ou sem sinvastatina, sobre o crescimento e a	Duas membranas feitas de polímeros sintéticos, PLGA com sinvastatina e PLGA sem sinvastatina, foram encaixadas em placas de 24 poços. Fibroblastos foram cultivados nas	A inclusão de sinvastatina nas membranas de PLGA demonstrou ter um impacto inibitório na proliferação de fibroblastos e causou uma diminuição na

	alta performance, HPLC, sólido M = 418,57), o medicamento foi diluído em 5% em clorofórmio (10 ml), ao qual a sacarose (75%) foi adicionada ao polímero já diluído em clorofórmio.	sobrevivência de fibroblastos.	membranas e avaliados quanto à proliferação e viabilidade em 24, 48 e 72 horas após o início do cultivo. Para a análise do crescimento celular, utilizou-se o método de exclusão vital com azul de Tripán, e a viabilidade celular foi avaliada pelo teste MTT.	viabilidade dessas células
Swafi 2021	Membranas de PLGA 50:50 /100 mg, Sinvastatina, com concentração de 1 mg/cm ² .	Pré-clínico. Fabricar e testar a biocompatibilidade de membranas a base de PLGA impregnadas com sinvastatina e avaliar seu potencial regenerativo nos defeitos ósseos em calotas cranianas de ratos Wistar adultos.	Membrana de PLGA fabricada internamente e incorporada com sinvastatina (1 mg/cm ²). Vinte e quatro ratos foram divididos aleatoriamente em quatro grupos com base nos períodos de cicatrização de dez dias, 1, 3 e 6 meses. Dentro desses grupos, a amostra foi dividida em três subgrupos: A – controle (cirurgia simulada), B – PLGA sem sinvastatina, C – PLGA com sinvastatina.	As membranas de PLGA com 100mg de sinvastatina demonstraram liberação uniforme do medicamento, boas propriedades mecânicas e de biocompatibilidade, além de gerar formação de tecido ósseo. Ratos no Subgrupo C apresentaram melhor formação de tecido ósseo radiograficamente e histologicamente.

PLGA – Ácido polilático-co-glicólico; SIN ou SIM – Sinvastatina; SDF-1^a – Fator 1 derivado de células estromais; DCM – Diclorometano ou cloreto de metileno; MSCs – Células-tronco mesenquimais; OPN – Osteopontina; MTT – Methylthiazol Tetrazolium.

• Estudos laboratoriais

Em um estudo Nath et al., 2013, utilizou o método de eletrofiação para preparar microesferas de PLGA contendo ou não sinvastatina, as microesferas de PLGA carregadas com 5% de SIM foram incubadas em um meio com osteoblastos humanos MG-63 em intervalos de tempo, 1, 3 e 7 dias. As microesferas de PLGA carregadas com SIM não mostraram efeitos inibitórios na proliferação celular, houve crescimento celular semelhante às microesferas de PLGA não carregadas com SIM e em 7 dias, a proliferação celular foi significativamente maior nas microesferas de PLGA carregadas com SIM.

Em outro estudo, Santos et al., 2019 utilizou dois grupos de membranas poliméricas sintéticas reabsorvíveis: um com PLGA contendo sinvastatina e outro com PLGA sem sinvastatina. As membranas foram produzidas por meio do método de evaporação do solvente. O objetivo foi avaliar a formação celular e, para isso, linhagens celulares de fibroblastos humanos foram previamente isoladas através do cultivo primário de células gengivais humanas obtidas de pacientes por meio da técnica do explante. Ao analisar a proliferação celular nos grupos ao longo de 24, 48 e 72 horas, observou-se que as membranas contendo sinvastatina apresentaram uma redução na proliferação celular em comparação com o grupo que continha apenas PLGA. Observou-se que o uso de membranas de PLGA foi capaz de reduzir a proliferação de fibroblastos ao longo de um período de 72 horas.

- **Estudos pré-clínicos:**

O estudo de Venkatesan et al. (2019) investigou o uso de discos não porosos de PLGA contendo ou não sinvastatina implantados diretamente sobre a calvária de ratos e os comparou com outros grupos. Um total de 144 ratos foi utilizado, 6 para cada formulação e período experimental. Os discos implantáveis e os tecidos adjacentes foram recuperados e analisados em 1, 2, 3, 4, 6 e 8 semanas. Visivelmente, os ratos usados no estudo toleraram todos os implantes sem efeitos adversos, exceto o PLGA carregado com sinvastatina. Uma inflamação severa (edema e uma cápsula fibrosa densa) foi observada nas semanas 4 e 8 pós-implantação em todos os ratos com PLGA carregado com sinvastatina. Ocorreu uma grave reabsorção óssea induzida por inflamação com o PLGA-sinvastatina convencional.

Liu et al., 2014, avaliou 32 camundongos com defeitos nas calotas cranianas, foram comparados 4 grupos: aqueles que receberam arcabouços de PLGA, arcabouços de PLGA carregados com sinvastatina (SIM), arcabouços de PLGA carregados com SDF-1 α e arcabouços de PLGA carregados tanto com

SIM quanto com SDF-1 α . Na avaliação por tomografia das amostras, o grupo que recebeu SIM mostrou uma pequena quantidade de formação de pontos densos. No entanto, quando comparado aos grupos que receberam SDF-1 α ou SIM + SDF-1 α , a quantidade e formação de osso foram significativamente maiores. A análise quantitativa das imagens de micro-CT forneceu evidências adicionais de que mais osso foi formado no grupo que recebeu SIM + SDF-1 α em comparação com os outros 3 grupos.

No estudo de Ferreira et al. (2015), foi realizada uma análise comparativa entre o uso de microesferas e membranas para o tratamento de defeitos ósseos críticos. Foram constituídos quatro grupos experimentais, cada um submetido a diferentes procedimentos: preenchimento com coágulo sanguíneo, cobertura com membrana de PLGA, preenchimento com microesferas de PLGA carregadas com sinvastatina e cobertos com membrana de PLGA e, por fim, um grupo tratado com microesferas de PLGA sem sinvastatina e cobertos com membrana de PLGA. A avaliação dos resultados foi conduzida após os períodos de 30 e 60 dias. As micrografias obtidas por microscopia eletrônica de varredura revelaram uma notável formação óssea nos defeitos tratados com microesferas de PLGA com sinvastatina, em contraste com os defeitos preenchidos apenas com coágulo sanguíneo. O osso neoformado nos defeitos preenchidos apenas com coágulo não apresentava lacunas de osteócitos e a matriz mineralizada exibia uma superfície mais lisa com estrutura lamelar, diferenciando-se dos outros grupos. Na análise histológica realizada após 60 dias, observou-se que o grupo tratado com microesferas de sinvastatina praticamente preencheu por completo o defeito com novo osso. Em resumo, os resultados indicam que a reparação de defeitos ósseos críticos foi acelerada e aprimorada pela utilização de microesferas de PLGA carregadas com sinvastatina (Ferreira et al., 2015).

A fabricação de arcações em forma de discos utilizando PLGA dissolvido em cloreto de metileno, com a adição de sinvastatina ou não, foram avaliados no estudo de Assaf et al. (2013). Foram criados dois defeitos de

tamanho crítico, cada um com 5,25 mm de diâmetro, na parte dorsal do osso parietal de 32 ratos. Destes, 16 tiveram os defeitos preenchidos com PLGA e os outros 16 com PLGA e sinvastatina, enquanto os defeitos no lado esquerdo não receberam preenchimento e serviram como grupo controle. As amostras foram coletadas após 4 e 8 semanas, e analisadas histologicamente. Nenhum dos defeitos apresentou regeneração completa. No entanto, o estudo revelou que o uso de PLGA em combinação com sinvastatina resultou em maior formação óssea dentro dos defeitos, confirmada pela medição do tamanho do defeito.

Swati et al., 2021 avaliou a utilização de membranas de PLGA impregnadas com sinvastatina. Após a verificação de biocompatibilidade por ensaio de proliferação celular e de citotoxicidade, ocorreu a fase de estudo em animais. 24 ratos foram divididos em grupos experimentais com base no período de cicatrização pós-operatória, 10, 30, 60 e 90 dias. Em cada grupo de tempo, 6 ratos foram distribuídos em 3 subgrupos: subgrupo A, designado como cirurgia simulada ou controle; subgrupo B, designado como PLGA sem sinvastatina, e subgrupo C, designado como PLGA com sinvastatina. A análise da tomografia computadorizada dos grupos mostrou que após dez dias o subgrupo C já apresentava radiodensidade no centro do defeito, enquanto nos outros subgrupos não havia “cicatrização” inicial. Histologicamente, aos seis meses foram verificadas algumas diferenças. No subgrupo A, foi observada uma ampla área de osso trabecular, demonstrando remodelação óssea contínua. No subgrupo B, o osso mineralizado foi evidente. No Subgrupo C, foi observado osso bem mineralizado com coloração distinta, delimitado com formação de novo osso.

Mendes et al., 2017, com objetivo de avaliar o uso de células-tronco mesenquimais no processo de regeneração óssea, comparou 5 grupos: controle (sem tratamento), PLGA puro, PLGA/SIM, PLGA/CME (células-tronco mesenquimais) e PLGA/SIM/CME. A análise histológica foi realizada após 8 semanas de implantação. Observou-se que, em todos os tratamentos testados, o arcabouço ainda estava presente. Todos os materiais foram bem tolerados pelo organismo. Nos grupos controle, PLGA puro e PLGA/CME, o crescimento ósseo

foi sempre limitado às bordas da área implantada, sendo mais evidente no grupo PLGA/CME. Já nos grupos que utilizaram o arcabouço de PLGA/SIM, com ou sem a presença de células, houve crescimento de tecido ósseo a partir do interior do material, indicando um efeito de osteoindução. No entanto, o crescimento ósseo foi menos evidente no grupo PLGA/SIM/CME em comparação com o mesmo material sem células. Em resumo, este estudo revelou que a presença de sinvastatina em arcabouços de PLGA resultou na morte das células-tronco mesenquimais *in vitro* e afetou os resultados *in vivo* para o grupo PLGA/SIM/CME.

4. DISCUSSÃO

Na análise dos estudos laboratoriais e pré-clínicos envolvendo o uso de microesferas, membranas e discos de PLGA contendo ou não sinvastatina em diversas concentrações para promover a regeneração óssea, pode-se observar que os estudos laboratoriais incluídos nesta revisão tiveram respostas satisfatórias quanto ao uso da sinvastatina associada ao PLGA. Dos seis estudos pré-clínicos incluídos, cinco estudos indicaram melhorias e sucesso na formação de novo osso. Em resumo, os achados desses estudos demonstram que a sinvastatina em arcabouços de PLGA pode ter um impacto significativo na regeneração óssea, estimulando a proliferação e diferenciação celular, bem como influenciando a formação de osso em modelos animais.

O uso de arcabouços de PLGA pode otimizar a eficácia em regeneração do tecido ósseo com menor custo e maior efetividade que outros tipos de enxerto. A utilização dos autoenxertos, por exemplo, envolve uma maior chance de infecções e limitações da área doadora (Scaglione et al., 2010). Outras formas de promover a formação de osso estão presentes no mercado, como por exemplo os enxertos ósseos com a aplicação de fatores de crescimento como as BMPs e o plasma rico em plaquetas (PRP), porém, seu uso apresenta algumas dificuldades, como a dificuldade técnica para obtenção e o alto custo do produto (Loureiro et al., 2010). Outra opção é o uso de enxertos aloplásticos. Vários materiais sintéticos foram desenvolvidos para a regeneração óssea, dentre eles estão as cerâmicas, como a hidroxiapatita, os vidros bioativos e o fosfato tricálcico, e os polímeros (Pires et al., 2015). No entanto, questões como reparação incompleta ainda persistem.

Assaf et al. (2013) utilizaram arcabouços em forma de discos de PLGA puros ou contendo sinvastatina para avaliar a formação óssea em defeitos críticos em calota craniana de ratos Wistar. De acordo com a análise histológica, o grupo PLGA/SIM apresentou redução dos defeitos, mostrando um maior potencial de formação óssea. Santos et al. (2019) avaliou membranas poliméricas

reabsorvíveis sintéticas produzidas com PLGA, com ou sem sinvastatina, para estimular a proliferação celular, porém, com o intuito de inibir o crescimento celular, uma vez que as membranas foram aplicadas em cultivos de linhagens celulares de fibroblastos humanos. Como resultado, nenhuma das duas membranas conseguiu promover crescimento celular, ou seja, essa membrana pode ser eficaz reduzindo a formação de tecido fibroso em defeitos ósseos.

Swati Gupta et al. (2021) utilizaram membranas para a promoção de regeneração óssea e demonstraram que, após seis meses, defeitos tratados com membranas de PLGA contendo sinvastatina apresentaram osso bem mineralizado rodeado por novo osso. As membranas formadas a partir de PLGA e sinvastatina podem agir como barreira para manutenção do espaço, reduzir a formação de tecido fibroso no defeito, excluindo as células epiteliais, e promover a formação de novo osso. O uso de microesferas de PLGA carregadas com sinvastatina foi avaliado por Naht et al. (2013), as quais foram incubadas em um meio com células osteoblásticas humanas MG-63. Os autores verificaram que houve um aumento considerável do crescimento das células e um aumento na expressão de genes característicos das células presentes no tecido ósseo. Um deles, o gene OC (osteocalcina), é exclusivamente expresso em osteoblastos e não em outros tipos de células que produzem matriz extracelular (Ducy & Zhang, 1997).

Na literatura, existem evidências robustas de que a sinvastatina aumenta a capacidade osteogênica das células-tronco mesenquimais (MSCs). Estudos apontam que a sinvastatina não apenas aumenta essa capacidade, mas também influencia a migração e o direcionamento das MSCs (Han et al., 2012). O efeito cooperativo da sinvastatina e do fator-1 α derivado das células estromais (SDF-1 α) no recrutamento das MSCs pode explicar a melhoria na regeneração óssea observada em defeitos críticos ao usar o sistema de engenharia de tecido ósseo livre de células. Contudo, no estudo de Mendes Junior et al. (2017) o resultado da sua proliferação celular nos arcações de PLGA que continham sinvastatina foi desanimador, uma vez que grande parte das células perdera a viabilidade após 14 dias. Neste estudo, os defeitos críticos criados em calotas cranianas de ratos

Wistar do grupo PLGA/SIM indicou um crescimento ósseo significativo nas bordas e a presença de células osteoprogenitoras. Porém, no grupo composto PLGA/SIM/MS, não houve crescimento ósseo significativo e a presença de células tronco mesenquimais não viáveis pode ter influenciado no resultado esperado. Sabe-se que a presença da sinvastatina pode acelerar a degradação do PLGA, pois pode afetar a cinética de degradação do polímero levando à liberação mais rápida da sinvastatina. A liberação muito rápida da substância, especialmente em grande quantidade juntamente com a presença de subprodutos ácidos gerados durante a degradação do PLGA, pode estimular uma reação inflamatória ou desencadear respostas não desejadas nos tecidos circundantes (Kupcsik et al., 2009; Sukanuma & Alexander et al., 2021).

Magini et al. (2022) em uma revisão sistemática avaliou a dose de sinvastatina incorporada em estruturas compostas por PLGA necessárias para promover a regeneração óssea em modelos pré-clínicos. Concluiu-se que a associação de PLGA e sinvastatina na dose de 10 a 100 µg/estrutura aumenta a quantidade de osso neoformado. A presente revisão corrobora com esses achados. Na maioria dos estudos revisados, a associação do biomaterial PLGA com sinvastatina demonstrou ser clinicamente relevante para a regeneração óssea. Esta abordagem parece estimular o crescimento do tecido ósseo e reduzir complicações clínicas, oferecendo uma alternativa mais segura e eficaz aos enxertos ósseos autólogos. A associação de PLGA e sinvastatina poderia oferecer uma opção mais econômica em comparação com outros disponíveis no mercado, aumentando a acessibilidade a tratamentos de regeneração óssea.

Dentre as limitações deste trabalho, é vital destacar que esta revisão de literatura adotou uma abordagem narrativa, não sistemática, significando que a seleção de artigos se baseou em critérios de relevância, mas não seguiu um protocolo rigidamente sistemático. Logo, existe a possibilidade de que artigos relevantes sobre o tema tenham sido inadvertidamente omitidos. A maioria dos estudos laboratoriais e pré-clínicos demonstrou melhorias significativas na formação de novo osso com o uso do PLGA associado a sinvastatina, destacando

seu potencial clínico. No entanto, é importante reconhecer que a resposta pode variar entre diferentes tipos de estruturas de PLGA e concentrações de sinvastatina. A rápida degradação do PLGA em alguns casos, devido à presença da sinvastatina, pode causar reações inflamatórias, o que requer considerações mais aprofundadas em futuras pesquisas. Portanto, embora esses resultados sejam encorajadores, é essencial realizar mais estudos pré-clínicos para confirmar a eficácia e segurança dessa abordagem, bem como otimizar a formulação do biomaterial. No entanto, a perspectiva de oferecer uma opção mais acessível, segura e eficaz para procedimentos de regeneração óssea é promissora e pode ter um impacto significativo na prática clínica.

5. CONCLUSÃO

Com base nos dados coletados, podemos afirmar que a associação de PLGA e sinvastatina demonstrou um potencial significativo na promoção da regeneração óssea, representando uma alternativa promissora aos enxertos ósseos autólogos tradicionais. Além de oferecer resultados encorajadores, essa abordagem pode ser mais econômica e reduzir complicações clínicas, tornando-a clinicamente relevante. No entanto, foi observado que a rápida degradação do PLGA em alguns casos, devido à presença da sinvastatina, pode causar reações inflamatórias. Isso destaca a importância de pesquisas adicionais para otimizar a formulação do biomaterial e garantir sua segurança.

REFERÊNCIAS

1. BUSER, D. et al. Lateral ridge augmentation using autografts and barrier membranes: A clinical study with 40 partially edentulous patients. **Journal of Oral and Maxillofacial Surgery: Official Journal of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons**, v. 54, n. 4, p. 420–432, 1996.
2. ARAÚJO, M. G. et al. Dimensional ridge alterations following tooth extraction. An experimental study in the dog. **Journal of Clinical Periodontology**, v. 32, n. 2, p. 212–218, fev. 2005.
3. OLIVEIRA, M, A, P, P, N. **Preservação de cristas ósseas pós-extração de terceiros molares superiores com arcabouços de PLGA/B-TCP, com e sem sinvastatina**. Dissertação de Mestrado. Mestre em Odontologia - Área de Concentração: Implantodontia. Universidade Federal de Santa Catarina. Florianópolis. 161 p. 2016.
5. ADELL, R. et al. Long-term follow-up study of osseointegrated implants in the treatment of totally edentulous jaws. **The International Journal of Oral & Maxillofacial Implants**, v. 5, n. 4, p. 347–359, Winter 1990.
6. BROGGINI, N. et al. Bone healing around nanocrystalline hydroxyapatite, deproteinized bovine bone mineral, biphasic calcium phosphate, and autogenous bone in mandibular bone defects: BONE HEALING AROUND NANOCRYSTALLINE HYDROXAPATITE. **Journal of b**
7. **Biomedical Materials Research**. Part B, Applied biomaterials, v. 103, n. 7, p. 1478–1487, 2015.

8. HAMMERLE, C. H. et al. Guided bone regeneration at oral implant sites. **Periodontol** **2000**, v. 17, p. 151-75, Jun 1998.
9. CORDEIRO, M. M. et al. Dental pulp tissue engineering with stem cells from exfoliated deciduous teeth. **Journal Endod**, v. 34, n. 8, p. 962-9, Aug 2008
10. SUMAR, G, R. **Avaliação Da Citotoxicidade De Microesferas De PLGA Com Simvastatina Encapsulada**. Trabalho de conclusão de Curso. Graduação em Odontologia. Universidade Federal de Santa Catarina. Florianópolis. 56 p. 2018.
11. ASAHARA, T. et al. Stem cell therapy and gene transfer for regeneration. **Gene Therapy**, v.7, p.451-457, 2000.
12. CHAPPARD, D. Bone modeling and remodeling during osseointegration. **Revue de Stomatologie, de Chirurgie Maxillo-faciale et de Chirurgie Orale**, v. 114, n. 3, p. 159–65, jun. 2013.
13. WHANG, K. M. et al. A novel osteotropic biomaterial OG-PLG: synthesis and in vitro release. **Journal of Biomedical Materials Research A**, v.74, p.237–246, 2005.
14. MUNDY, G. et al. Stimulation of bone formation in vitro and in rodents by statins. **Science** (New York, N.Y.), v. 286, n. 5446, p. 1946–1949, 1999.
15. THYLIN, M. R. et al. Effects of simvastatin gels on murine calvarial bone. **Journal of Periodontology**, v.73, p.1141-8, 2002.

16. MORIYAMA, Y. et al. Topical application of statin affects bone healing around implants. **Clinical Oral Implants Research**, v. 19, n. 6, p. 600–605, 2008.
17. FANG, W. et al. Influence of simvastatin-loaded implants on osseointegration in an ovariectomized animal model. **BioMed Research International**, v. 2015, p. 1–7, 2015.
18. ANDREWS, G. P. et al. Mucoadhesive polymeric platforms for controlled drug delivery. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics: Official Journal of Arbeitsgemeinschaft Für Pharmazeutische Verfahrenstechnik e.V**, v. 71, n. 3, p. 505–518, 2009.
19. BARBANTI, S. H. et al. Polímeros bioreabsorvíveis na engenharia de tecidos. **Revista Polímeros**, v. 15, n. 1, p. 13–21, 2005.
20. BUSER, D. et al. 20 anos de Regeneração Óssea Guiada na Implantodontia. **São Paulo: Quintessence**; 276 p. 2010.
21. NATH, S. D. et al. Preparation and characterization of PLGA microspheres by the electrospraying method for delivering simvastatin for bone regeneration. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 443, n. 1–2, p. 87–94, 2013.
22. SANTOS, D. F. DA S. et al. CELL growth and viability analysis in poli membranes (L-lactic acid-CO-glycolic acid): an in vitro study. **Revista Gaúcha de Odontologia**, v. 67, 2019.

23. LIU, Y.-S. et al. The effect of simvastatin on chemotactic capability of SDF-1 α and the promotion of bone regeneration. **Biomaterials**, v. 35, n. 15, p. 4489–4498, 2014.
24. ASSAF, K. et al. Efficacy of a combination of simvastatin and poly(DL-lactic-co-glycolic acid) in stimulating the regeneration of Bone Defects. **Materials Research**, v. 16, n. 1, p. 215–220, 2012.
25. SWATI, S. et al. Simvastatin in polymer bioscaffold for bone regeneration. An in vitro and in vivo analysis. **Stomatologija**, v. 23, n. 4, p. 114–120, 2021.
26. MENDES JUNIOR, D. et al. Study of mesenchymal stem cells cultured on a poly(lactic-co-glycolic acid) scaffold containing simvastatin for bone healing. **Journal Of Applied Biomaterials & Functional Materials**, v. 15, n. 2, p. 133–141, 2017.
27. SCAGLIONE, S. et al. A composite material model for improved bone formation. **Journal of Tissue Engineering and Regenerative Medicine**, v. 4, n. 7, p. 505–513, 2010.
28. LOUREIRO, C. PRP ou BMPs: qual a melhor opção para enxertia e aceleração de osseointegração nas reabilitações com implantes? Revisão de literatura. **Innovations Implant Journal** (versão online), vol.5, n.2, pp. 45-50, 2010.
29. PIRES, A. L. R et al. BIOMATERIALS: TYPES, APPLICATIONS, AND MARKET. **Química Nova**, v. 38, n. 7, p.957-971, 2015.

30. DUCY, P. et al. *Osf2/Cbfa1*: a transcriptional activator of osteoblast differentiation. **Cell**, v. 89, n. 5, p. 747–754, 1997.
31. KUPCSIK, L. et al. Statin-induced calcification in human mesenchymal stem cells is cell death related. **Journal of Cellular and Molecular Medicine**, v. 13, n. 11-12, p. 4465-4473, 2009.
32. SUGANUMA, J.; ALEXANDER, H. Biological response of intramedullary bone to poly-L-lactic acid. *Journal of applied biomaterials: An Official Journal of the Society for Biomaterials*, v. 4, n. 1, p. 13–27, 1993.
33. HAN, X. et al. Simvastatin mobilizes bone marrow stromal cells migrating to injured areas and promotes functional recovery after spinal cord injury in the rat. **Neuroscience Letters**, v. 521, n. 2, p. 136–141, 2012.
34. MAGINI, E. B. et al. Simvastatin embedded into poly(lactic-co-glycolic acid)-based scaffolds in promoting preclinical bone regeneration: A systematic review. **Applied Sciences** (Basel, Switzerland), v. 12, n. 22, p. 11623, 2022.

ANEXO A



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
CURSO DE ODONTOLOGIA
DISCIPLINA DE TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO DE ODONTOLOGIA

ATA DE APRESENTAÇÃO DO TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO

Aos 06 dias do mês de novembro de 2023, às 14:00 horas, em sessão pública no (a) sala de aula CEPID/CSS desta Universidade, na presença da Banca Examinadora presidida pelo Professor Gabriel Leonardo Magrin e pelos examinadores:

- 1 - Ariadne Cristiane Cabral Da Cruz.,
- 2 - Ana Clara Kuersten Gil,

o aluno Amabilli Cristina Marchiori apresentou o Trabalho de Conclusão de Curso de Graduação intitulado: O uso de sinvastatina associado a arcabouços de PLGA: uma revisão de literatura, como requisito curricular indispensável à aprovação na Disciplina de Defesa do TCC e a integralização do Curso de Graduação em Odontologia. A Banca Examinadora, após reunião em sessão reservada, deliberou e decidiu pela Aprovação do referido Trabalho de Conclusão do Curso, divulgando o resultado formalmente ao aluno e aos demais presentes, e eu, na qualidade de presidente da Banca, lavrei a presente ata que será assinada por mim, pelos demais componentes da Banca Examinadora e pelo aluno orientando.



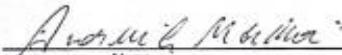
Presidente da Banca Examinadora



Examinador 1



Examinador 2



Aluno