

Desenvolvimento do germe dentário e do palato em fetos de camundongos sob o efeito da Sinvastatina

Development of the tooth germ and palate in mouse embryos under effect of Sinvastatin

Fernanda FLORIAN^a, Ludmilla Medeiros FARIA^a, Eleny Zanella BALDUCCI^a, Joni Augusto CIRELLI^a

^aFaculdade de Odontologia, UNESP – Univ Estadual Paulista, Araraquara, SP, Brasil

Resumo

Introdução: As estatinas causaram uma revolução na prevenção e no tratamento do colesterol alto, porém é contraindicada no primeiro trimestre da gravidez, pois podem causar má formação no feto, no sistema nervoso central e nos membros. **Objetivo:** Verificar os efeitos da Sinvastatina na formação do palato e no desenvolvimento dos germes dentários dos primeiros molares superiores e inferiores. **Material e método:** Para o acasalamento, foram utilizados 14 camundongos fêmeas e quatro machos; o dia 'zero' da gestação foi identificado pelo *plug* vaginal após acasalamento. As fêmeas prenhes foram divididas em Grupos I e III - receberam 10 mg/kg solução salina em três semanas antes do acasalamento e a partir do acasalamento até o 14.º dia de prenhez, respectivamente. Grupos II e IV receberam 10 mg/kg de Sinvastatina, no período de três semanas antes do acasalamento e a partir do acasalamento até o 14.º dia de prenhez, respectivamente. **Resultado:** A análise histológica dos fetos dos Grupos I, II, III e IV mostrou o palato fusionado na linha mediana do processo palatino. Os germes dentários dos primeiros molares dos Grupos II e IV apresentaram um desenvolvimento atrasado quando comparados aos Grupos I e III, porém, todos estavam nas etapas de capuz e campânula. **Conclusão:** As análises histológica e estatística mostraram que os fetos apresentaram palato fusionado na linha média de fusão do processo palatino e os germes dentários dos Grupos II e IV mostraram-se com formas indefinidas e contornos irregulares. Este estudo preliminar mostrou que a Sinvastatina pode ocasionar alterações morfológicas nos germes dentários.

Descritores: Odontogênese; Sinvastatina; colesterol.

Abstract

Introduction: The statins have been strongly used for the prevention and treatment of high cholesterol, but are contraindicated in the first trimester of pregnancy because they may cause fetal malformation, affecting the central nervous system and the limbs. **Objective:** To investigate the effects of simvastatin in palate formation and development of tooth germs of the first upper and lower molars. **Material and method:** Fourteen female and 4 male mice were used for breeding. The day "zero" of pregnancy was identified by vaginal plug after mating. The pregnant females were divided into four groups. Animals from Groups I and III received daily 10 mg / kg of saline three weeks before mating and from mating through day 14 of pregnancy, respectively. Animals from Groups II and IV received daily 10 mg/kg of simvastatin in the 3 weeks prior to mating and from mating through day 14 of pregnancy, respectively. **Result:** Histological evaluation of fetuses from Groups I to IV showed fused palate. The first molar tooth germs from Groups II and IV showed up with undefined forms and jagged edges suggesting a slower development compared to Groups I and III, although all the samples were at the bell or hood development stages. **Conclusion:** This preliminary study showed that simvastatin does not affect palate fusion but can cause morphologic alterations in tooth germs of fetuses during gestation.

Descriptors: Odontogenesis; Simvastatin; cholesterol.

INTRODUÇÃO

A odontogênese é o resultado de uma série de complexas interações indutivas entre tecidos embrionários, o epitélio do primeiro arco faríngeo e o ectomesênquima derivado das células da crista neural. O fator indutor inicial está presente no epitélio oral primitivo que, na quinta semana de vida intrauterina (VIU), começa a proliferar invadindo o ectomesênquima, formando a lâmina dentária, a qual dará origem aos germes dentários^{1,2}.

O desenvolvimento dos germes dentários compreende três estágios: botão, capuz e campânula. A fase de botão representa o início da formação do dente e a fase de capuz é caracterizada pela intensa proliferação das células epiteliais, constituindo o órgão do esmalte e a papila dentária, por células ectomesenquimais. A fase de campânula tem início durante os processos de morfogênese e diferenciação celular, quando os germes dentários crescem,

desenvolvem-se e se diferenciam para formar os componentes do dente³. Assim, quando se administram fármacos durante o primeiro trimestre de gestação, estes podem interferir no desenvolvimento, na diferenciação e no crescimento dos germes dentários^{4,5}.

As estatinas, Sinvastatina e a Pravastatina, são os agentes hipolipidêmicos mais usados na atualidade devido à sua eficácia na redução do nível de colesterol sanguíneo, por impedir a transformação da co-enzima (HMG-CoA) em ácido mevalônico, limitando a biossíntese do colesterol^{6,7}.

Alguns estudos demonstraram que a estatina estimulou a formação óssea em cultura de osteoblastos, *in vitro* e na cortical óssea de ratos, aumentando o volume trabecular ósseo em 90%⁸. Também, nos estudos de Chan et al.⁹ (2000), as estatinas pareceram exercer um papel protetor contra fraturas não patológicas entre as mulheres mais idosas. Estas descobertas são compatíveis com a hipótese de que as estatinas aumentam a densidade mineral óssea em seres humanos e, assim, diminui-se o risco de fraturas osteoporóticas⁹.

Por outro lado, LaCroix et al.¹⁰ (2003) examinaram a associação do uso de estatinas com a incidência de fraturas e níveis de densidade óssea em 40 Centros Clínicos Norte-americanos, com mulheres de 50 a 79 anos. Os resultados demonstraram que a estatina não aumentou o risco de fratura e nem prejudicou a densidade óssea das mulheres quando comparadas a não usuárias da medicação. Além disso, ainda é muito prematura a prescrição de alguma droga para prevenir fraturas ósseas em mulheres idosas com base nesses resultados.

Apesar dos efeitos benéficos das estatinas serem reconhecidos por várias mulheres que as utilizam para reduzir o nível de colesterol, estas são contraindicadas no primeiro trimestre de gestação, porque podem ocorrer nos fetos más formações cardíacas e anomalias no sistema nervoso central e nos membros, ocasionando efeitos adversos irreversíveis¹¹⁻¹³. Além disso, em cerca de 50% das gestações não planejadas, e a exposição inadvertida do embrião à estatina, de acordo com estudos realizados *in vitro* em placenta humana, pode acarretar diversos efeitos no seu desenvolvimento celular e na própria placenta¹⁴.

Manson et al.¹⁵ (1996) e Ofori et al.¹⁶ (2007) analisaram os resultados em gestantes com administração medicamentosa inadvertida de Lovastatina e Sinvastatina. Verificaram que 85% dos fetos eram normais, 4% com anomalias congênitas, 8% com abortos espontâneos, 1% de morte fetal e 2% de resultados adversos. Pollack et al.¹⁷ (2005) avaliaram 477 relatos de exposição a Sinvastatina e Lovastatina durante a gestação, que revelaram alguns casos de abortos espontâneos e anomalias congênitas, incluindo fendas palatais. Porém, estas proporções não excedem o que seria esperado na população geral, como demonstrado em outras pesquisas^{6,15,17}.

Sabendo-se dos benefícios sistêmicos das estatinas e seus efeitos colaterais nos primeiros meses de gestação, e devido à ausência de informações dos efeitos destes fármacos na área odontológica, este trabalho teve como objetivo correlacionar a Sinvastatina e seus efeitos no fechamento do palato e no desenvolvimento dos germes dentários dos primeiros molares

superiores e inferiores de fetos dos camundongos, em cujas mães foi administrada Sinvastatina três semanas antes do acasalamento e a partir do acasalamento até o 14.º dia de gestação.

MATERIAL E MÉTODO

Este trabalho foi aprovado pelo Comitê de Ética em Experimentação em Animal – CEEA, da Faculdade de Odontologia de Araraquara, com Protocolo n.º 26/2006, estando de acordo com as normas do Colégio Brasileiro de Experimentação – COBEA.

Foram utilizados 14 camundongos fêmeas primíparas e quatro machos da espécie *Mus musculus* (variação albino Swiss) com 60 dias de idade e com aproximadamente 50 g de peso corporal, alojados em caixas plásticas forradas com maravalhas e em ambiente climatizado com temperatura de 23 °C ± 2 °C. Os animais foram alimentados com ração granulada e água *ad libitum*. O período de gestação foi determinado pela identificação do *plug* vaginal após acasalamento, ocorrido durante o período noturno na proporção de três ou quatro fêmeas para um macho, sendo que a identificação do *plug* vaginal marcou o dia 'zero' da prenhez.

As fêmeas prenhes foram divididas em quatro grupos:

- **Grupo I – controle (03 fêmeas)** – recebeu diariamente, por via intramuscular, 10 mg/kg de solução salina, três semanas antes do acasalamento;
- **Grupo II – tratado (04 fêmeas)** – recebeu diariamente, por via intramuscular, 10 mg/kg de Sinvastatina, três semanas antes do acasalamento;
- **Grupo III – controle (03 fêmeas)** - recebeu diariamente, por via intramuscular, 10 mg/kg de solução salina, a partir do acasalamento até o 14.º dia de prenhez;
- **Grupo IV – tratado (04 fêmeas)** – recebeu diariamente, por via intramuscular, 10 mg/kg de Sinvastatina, a partir do acasalamento até o 14.º dia de prenhez.

Ao 17.º dia de prenhez, as fêmeas de todos os grupos foram sacrificadas por aprofundamento do anestésico com injeção intramuscular de Ketamina 10% e Cloridrato de Xilazina 2%, na dosagem de 0,08 mL e 0,04 mL por 100 g de peso corporal, respectivamente. Após uma incisão no abdome destes animais, os fetos foram removidos e colocados em uma Placa de Petri esterilizada contendo soro fisiológico, pesados e medidos no sentido céfalo-caudal, e examinados macroscopicamente para identificação de possíveis alterações morfológicas.

Após o exame macroscópico de cada camundongo fêmea, foram selecionados aleatoriamente cinco fetos que tiveram suas cabeças removidas, fixadas em formol tamponado e descalcificadas pela técnica de Morse¹⁸ (1945), para a análise histológica do palato e dos germes dentários dos primeiros molares superiores e inferiores. As cabeças foram incluídas em parafina para se obterem cortes frontais, seriados com 6 µm de espessura e corados com hematoxilina e eosina (H.E). Os cortes obtidos foram analisados em microscopia de luz para estudo comparativo entre os grupos controle e tratado. Para análise histomorfométrica dos germes dentários dos molares, foram utilizadas imagens digitais obtidas em uma câmera de

captura acoplada em um microscópio de luz e, posteriormente, mensuradas as distâncias mesiodistal e oclusocervical dos germes dentários, por meio do Software Image Tool.

A análise estatística foi realizada por meio de análise de variância com um critério de classificação ou com o emprego da estatística de Brown-Forsythe, em função do resultado do teste de Levene para a igualdade das variâncias. No caso de a hipótese de igualdade das médias ser rejeitada, empregou-se o teste de S-N-K de Tukey para identificar os subconjuntos homogêneos de médias.

RESULTADO

Os fetos dos Grupos I e III não revelaram más formações externas e nem natimortos. O desenvolvimento dos germes dentários dos primeiros molares dos fetos destes grupos foi semelhante e, por isso, será descrito conjuntamente.

A análise histológica mostrou o palato fusionado na linha mediana de fusão do processo palatino entre si e deste com o septo nasal, com muitos osteoblastos na periferia e osteócitos em lacunas no interior das trabéculas (Figura 1).

O desenvolvimento dos germes dentários apresentou-se nas fases de capuz (superior) e campânula (inferior), unidos ao epitélio oral pela lâmina dentária. A análise histológica mostrou que, na fase de capuz, a camada externa constituinte do epitélio externo era formada por células cúbicas e o epitélio interno, formado por células cilíndricas baixas com núcleo basal. Na porção central, entre os dois epitélios, observou-se um aglomerado de células indiferenciadas, unidas entre si por prolongamentos citoplasmáticos, originando o retículo estrelado. Na região cervical dos germes dentários, os epitélios externo e interno entram em contato e formam a alça cervical (Figuras 2 e 3).

Na concavidade do órgão do esmalte, região da papila dentária, observou-se grande concentração de células ectomesenquimais indiferenciadas e pequenos capilares sanguíneos. Circundando o germe dentário, exceto na região da lâmina dentária, notou-se a presença de duas ou três fileiras de células ectomesenquimais paralelas entre si, originando o folículo dentário. Lateralmente, evidenciou-se a formação de delgadas trabéculas ósseas imaturas

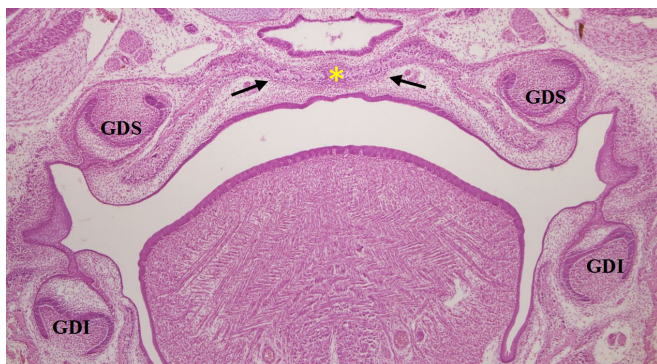


Figura 1. Grupos I e III - Vista dos germes dentários superiores (GDS) e inferiores (GDI), processo palatino fusionado (*) e formação de delgadas trabéculas ósseas (setas). H.E.

com osteoblastos volumosos na periferia e osteócitos em lacunas no seu interior (Figuras 2, 3).

Com relação aos germes dos molares inferiores, em fase inicial de campânula, estes apresentaram sua superfície externa bem definida e delimitada por uma camada de células cúbicas constituindo o epitélio externo. Adjacentemente, observou-se o retículo estrelado formado por células poligonais com núcleos basófilos, distanciadas uma das outras pela maior deposição de substância intersticial, mas unidas por prolongamentos citoplasmáticos. O estrato intermediário estava constituído por duas ou três camadas de células pavimentosas (Figura 3).

Em região de cúspide, o epitélio interno mostrou-se formado por células cilíndricas altas, com núcleo basal, dispostas perpendicularmente à papila dentária, formando os futuros pré-ameloblastos. Nas demais áreas, as células são cilíndricas baixas e, na porção mais cervical do germe, os epitélios interno e externo formavam a alça cervical (Figura 3).

Na superfície externa da papila dentária, em região de futuras cúspides, evidenciaram-se células cubóides ou cilíndricas baixas, os futuros pré-odontoblastos, com núcleos centrais. O restante da papila estava preenchido por tecido conjuntivo frouxo ricamente

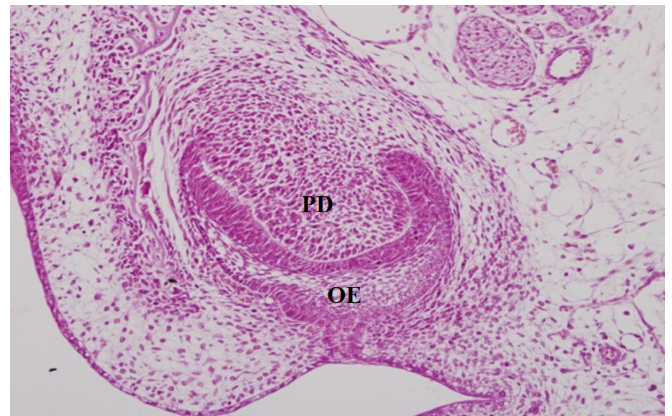


Figura 2. Grupo I - Germe dentário do molar superior em fase de capuz. Órgão do esmalte (OE), papila dentária (PD), folículo dentário (FD). H.E.

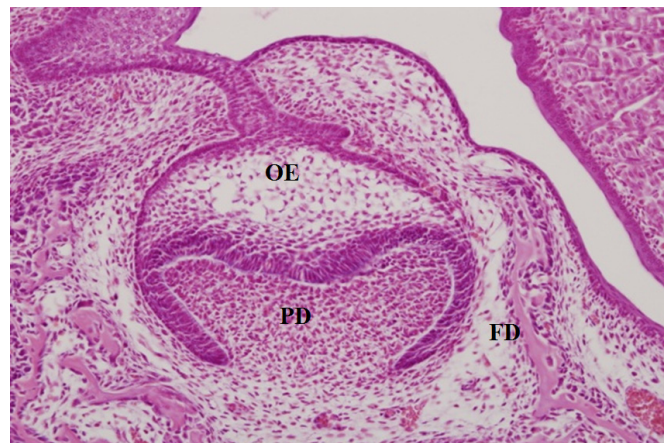


Figura 3. Grupo III - Germe dentário do molar inferior em fase de campânula. Órgão do esmalte (OE), papila dentária (PD), folículo dentário (FD). H.E.

vascularizado, contendo fibroblastos, células ectomesenquimais e pequenos vasos sanguíneos (Figura 3).

O folículo dentário estava constituído por duas ou três camadas de células, com exceção da região da lâmina dentária. Lateralmente, notou-se a presença de trabéculas ósseas imaturas e delgadas, com amplos espaços medulares contendo osteoblastos na periferia e alguns osteócitos em lacunas no seu interior (Figura 3).

Os fetos tratados com Sinvastatina dos Grupos II e IV não apresentaram más formações externas e nem natimortos. A análise histológica demonstrou, em alguns cortes histológicos, palato com formação de trabéculas ósseas imaturas e delgadas e, em outros, somente o início do processo de ossificação (Figura 4).

Os germes dentários dos primeiros molares superiores apresentaram-se na fase de capuz e a maioria dos molares inferiores, em fase inicial de campânula, tendo suas características morfológicas semelhantes às descritas para os Grupos I e III.

Porém, alguns germes dentários mostraram-se com formas indefinidas e contornos irregulares, nem sempre caracterizando as fases de capuz e de campânula, sendo esta característica mais evidente no Grupo IV (Figuras 5 e 6).

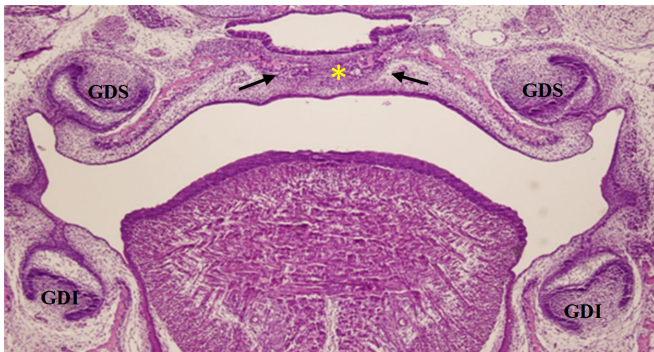


Figura 4. Grupo IV - Vista dos germes dentários superiores (GDS) e inferiores (GDI), processo palatino (*) fusionado e início de deposição óssea (seta). H.E.

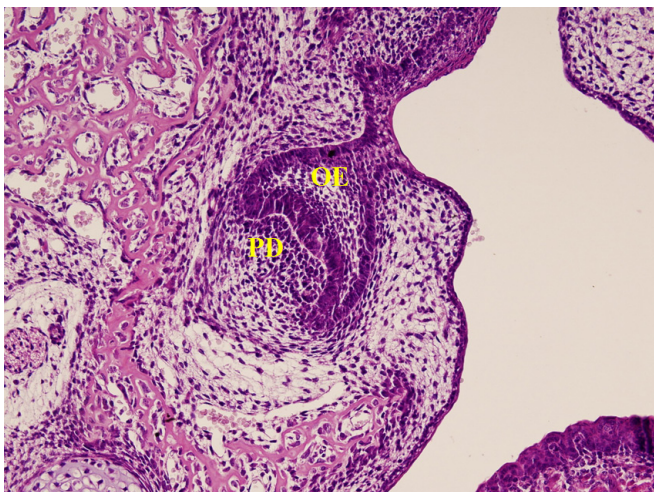


Figura 5. Grupo II - Germe dentário do molar superior em fase de capuz, com desenvolvimento irregular das bordas. Órgão do esmalte (OE), papila dentária (PD), folículo dentário (FD). H.E.

Nestes germes dentários, observaram-se camadas de células distintas do órgão do esmalte, contendo epitélio externo e retículo estrelado com suas células poligonais distanciadas ou não uma das outras, devido ao maior acúmulo de substância intersticial (Figura 6).

Adjacientemente, em alguns espécimes, observaram-se células pavimentosas constituindo o estrato intermediário; em outros, estas células se misturavam com as células do retículo estrelado (Figura 5). O epitélio interno, nas regiões de futuras cúspides, apresentava células cilíndricas baixas, com núcleo basal. Não se observava a formação da alça cervical (Figuras 5 e 6).

Na concavidade do órgão do esmalte, a papila dentária mostrou-se constituída de células ectomesenquimais indiferenciadas. Rodeando todo o germe dentário, observava-se tecido conjuntivo frouxo e, lateralmente, o tecido ósseo formado apresentava trabéculas ósseas imaturas, incompletas, com amplos espaços medulares (Figura 6).

1. Análise Estatística

A Tabela 1 apresentou os dados descritivos (média e desvio padrão) da amostra e os intervalos de 95% de confiança para a média da população por grupo, para cada variável estudada: mdll_sup e mdv_sup (medidas látero-lateral e vertical de molares superiores) e mdll_inf e mdv_inf (medidas látero-lateral e vertical de molares inferiores).

Os resultados do Teste de Levene para a igualdade das variâncias mostraram que houve diferença estatisticamente significativa, nas médias de mdll_sup, apenas entre os Grupos III e IV. Entre os Grupos I e II, não houve diferença estatística relevante.

Com relação à variável mdv_sup, o Teste de Levene indicou não haver homogeneidade nas variâncias dos grupos. Neste caso, utilizou-se a estatística de Brown-Forsythe para teste da hipótese de igualdade das médias dos grupos, que mostrou haver evidências de que as médias não são todas iguais. O teste de

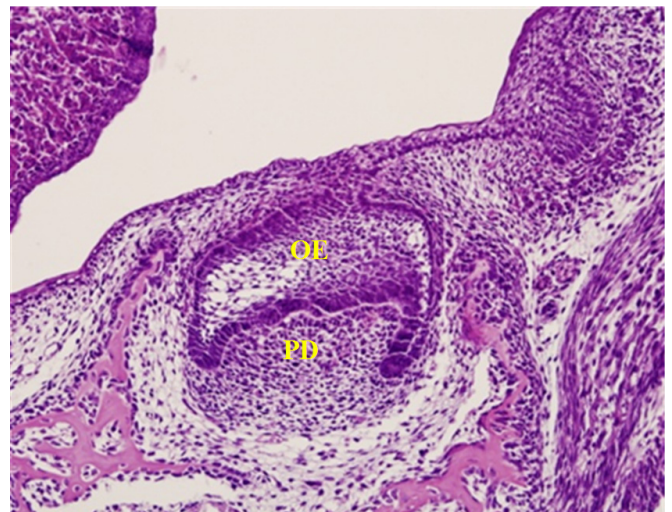


Figura 6. Grupo IV - Germe dentário do molar inferior em fase inicial de campânula, com morfologia irregular. Órgão do esmalte (OE), papila dentária (PD), folículo dentário (FD). H.E.

Tabela 1. Medidas descritivas e média populacional de cada grupo para cada medida estudada (intervalos de 95% de confiança para a média populacional)

Variável	Grupo	n	Valor		Média	Desvio padrão	Limites do IC (95%)	
			mínimo	máximo			inferior	superior
mdll_sup	I	10	209,64	317,79	259,30	34,144	234,87	283,72
	II	10	166,84	245,55	220,69	24,649	203,06	238,32
	III	10	191,26	323,87	277,28	48,178	242,81	311,74
	IV	10	223,02	285,15	261,26	18,054	248,34	274,17
	Total	40	166,84	323,87	254,63	38,260		
mdv_sup	I	10	80,18	113,94	101,40	11,733	93,00	109,79
	II	10	75,53	101,63	87,64	8,803	81,34	93,94
	III	10	87,86	143,10	119,28	19,091	105,62	132,94
	IV	10	80,56	117,72	93,61	11,581	85,33	101,89
	Total	40	75,53	143,10	100,48	17,605		
mdll_inf	I	10	228,29	360,49	292,84	38,484	265,31	320,37
	II	10	165,85	313,88	258,31	48,771	223,42	293,20
	III	10	239,71	366,50	317,21	42,655	286,70	347,73
	IV	10	218,64	311,52	254,33	29,901	232,94	275,72
	Total	40	165,85	366,50	280,67	46,940		
mdv_inf	I	10	92,29	161,59	124,73	24,086	107,50	141,96
	II	10	58,95	149,41	102,80	27,328	83,25	122,35
	III	10	91,11	195,05	144,83	30,629	122,92	166,74
	IV	10	69,93	163,04	99,86	26,943	80,58	119,13
	Total	40	58,95	195,05	118,05	32,095		

comparação múltipla de médias mostrou que a média de mdv_sup do Grupo III é significativamente maior que a dos demais grupos.

Os resultados dos testes da igualdade das médias das medidas mdll e mdv inf mostraram que o Grupo III apresentou média das medidas significativamente maior do que as médias dos demais grupos.

As Figuras 7 a 10 apresentam as médias amostrais e os intervalos de 95% para as médias populacionais por grupo, de cada uma das variáveis.

DISCUSSÃO

Diversos estudos^{6,11,19} têm demonstrado a utilização de estatinas em grande parcela da população, sendo os agentes hipolipidêmicos que mais revolucionaram o tratamento da hipercolesterolemia, principal fator de risco de doenças coronarianas⁷.

O objetivo deste trabalho foi correlacionar a Sinvastatina e seus efeitos no fechamento do palato e no desenvolvimento dos germes dentários dos primeiros molares superiores e inferiores

de fetos dos camundongos, em cujas mães foi administrada Sinvastatina três semanas antes do acasalamento ou a partir do acasalamento até o 14.º dia de gestação.

A análise histológica dos fetos de todos os grupos mostrou fusão do palato na linha média de fusão, sem a presença de células remanescentes. Alguns espécimes apresentavam maior formação de tecido ósseo (I e III), com trabéculas imaturas e amplos espaços medulares, e outros, apenas multiplicação e diferenciação de células próximas de vasos sanguíneos (II e IV).

Os germes dentários dos molares superiores encontravam-se na fase de capuz e os inferiores, em fase de campânula, demonstrando, assim, que há um intervalo de 24 horas entre o desenvolvimento do inferior e o superior, observação que está de acordo com os achados de Lefkowitz et al.²⁰ (1953) e Conh²¹ (1957).

Nas fases de desenvolvimento em que se apresentavam os germes dentários, evidenciavam-se todas as camadas de células que constituíam o órgão do esmalte, as células ectomesenquimais indiferenciadas da papila dentária e, lateralmente, o tecido conjuntivo frouxo, que contornava todo o germe, exceto na região de lâmina dentária. Estas estruturas caracterizam a normalidade

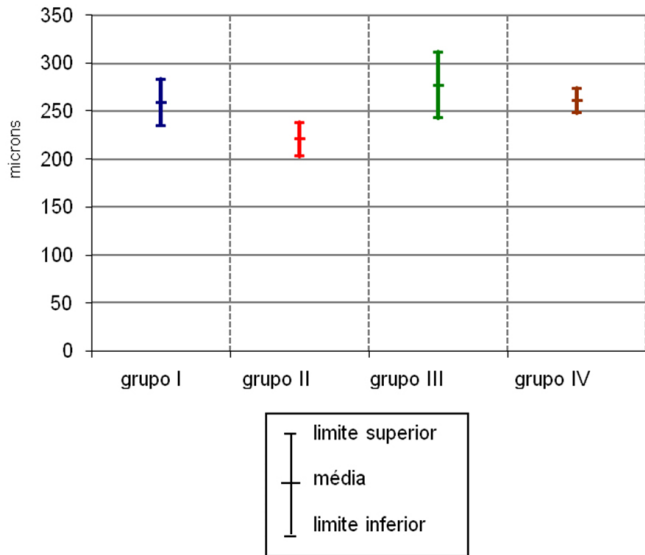


Figura 7. Média amostral e intervalo de confiança para média populacional de mdll_sup por grupo.

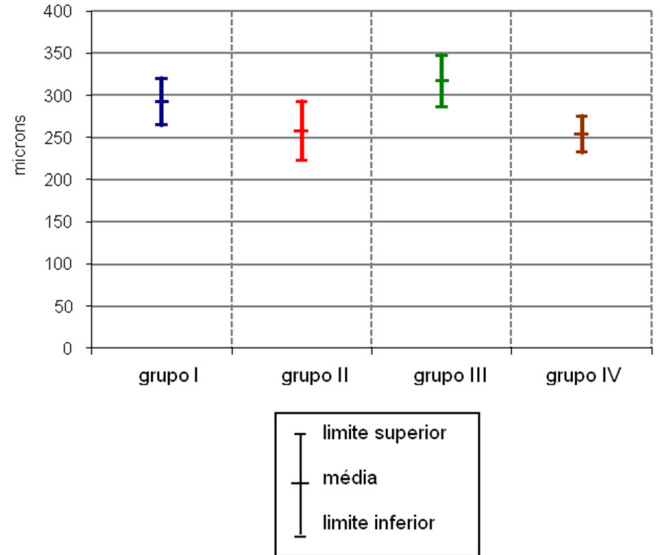


Figura 9. Média amostral e intervalo de confiança para média populacional de mdll_inf por grupo.

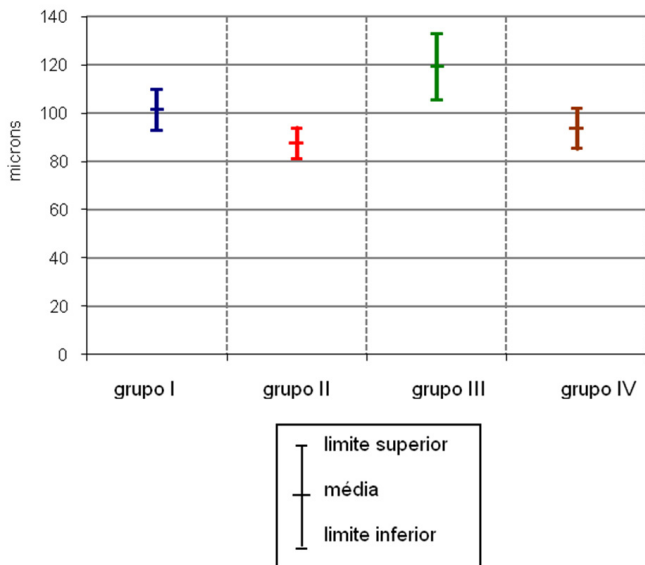


Figura 8. Média amostral e intervalo de confiança para média populacional de mdv_sup por grupo.

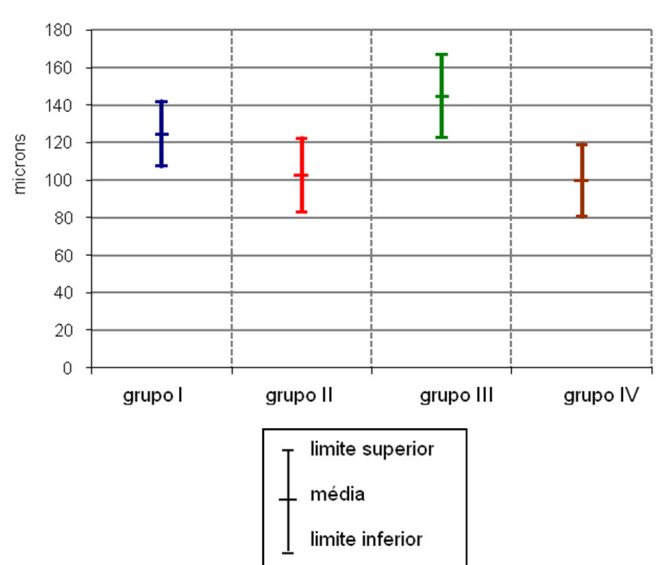


Figura 10. Média amostral e intervalo de confiança para média populacional de mdv_inf por grupo.

da formação e o desenvolvimento do órgão dentário, aos 17 dias de VIU, quando todos os camundongos fêmeas prenhes foram sacrificadas.

A análise histomorfométrica demonstrou que a Sinvastatina administrada antes e após o acasalamento atuou de maneira mais significativa nos fetos dos Grupos II e IV, os quais apresentavam germes dentários com as médias das medidas de látero-lateral e ocluso-cervical menores quando comparadas aos Grupos I e III, como demonstrado na análise estatística.

Os efeitos da Sinvastatina foram evidentes nos germes dentários dos Grupos II e IV, durante o período da organogênese, não impedindo seu desenvolvimento, mas originando alguns germes com forma e contorno irregulares, principalmente no Grupo IV. Estes resultados são compatíveis com os trabalhos de

Edison, Muenke^{12,13} (2004), Manson et al.¹⁵ (1996), Ofori et al.¹⁶ (2007) e Pollack et al.¹⁷ (2005), que contraindicam o uso deste fármaco no primeiro trimestre de gestação.

Em relação ao Grupo III, a média das medidas látero-lateral e cervical dos germes dentários superiores e inferiores foi significativamente maior em relação aos outros grupos, talvez pelo número menor e tamanho maior de fetos gerados por camundongos fêmeas constituintes deste grupo.

Neste estudo, não foram observadas fendas palatinas e nem maior deposição de tecido ósseo no palato e lateralmente aos germes dentários dos fetos dos Grupos II e IV, quando comparados com os Grupos I e III. Resultados estes que não condizem com os achados de Mundy et al.⁸ (1999), que relatam aumento do trabecular ósseo em cultura de osteoblastos in vitro e

na cortical óssea de ratos e, segundo Ayukawa et al.²² (2004), que observaram abundante formação óssea ao redor dos implantes de titânio em tíbias de ratos que receberam 10 mg/kg de Sinvastatina, a qual estimulou a proteína morfogenética (BMP) a induzir a diferenciação dos osteoblastos.

Os resultados deste estudo, embora não possam ser comparados a outros, devido à ausência de estudos mais amplos a respeito dos efeitos das estatinas, em particular a Sinvastatina, no desenvolvimento dos germes dentários e do palato, confirmam que este fármaco, apesar de sua eficácia clínica, apresenta-se teratogênico quando administrado nos primeiros meses de gestação.

Na medida em que a Sinvastatina é um dos agentes hipolipidêmicos mais usados na atualidade devido à sua eficácia na redução do nível de colesterol sanguíneo e que pode ser utilizado por mulheres em várias faixas de idade, se fazem

necessários novos estudos para melhor avaliar sua toxicidade e seus efeitos colaterais, principalmente durante a gestação.

CONCLUSÃO

Com os resultados obtidos, pode-se concluir que:

- A administração da Sinvastatina na proporção de 10 mg/kg não estimulou a formação óssea nos Grupos II e IV, quando comparados aos Grupos I e III;
- A Sinvastatina não impediu a formação e o desenvolvimento dos germes dentários dos primeiros molares superiores e inferiores e nem o fechamento do palato;
- A análise estatística demonstrou que os efeitos da Sinvastatina nas médias das medidas látero-lateral e ocluso-vertical dos germes dentários foram significativamente menores nos Grupos II e IV, quando comparados com os Grupos I e III.

REFERÊNCIAS

1. Ten Cate AR. Histologia bucal. Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan; 2001. PMCID:PMC2499591.
2. Katchburian E, Arana V. Histologia e embriologia oral. São Paulo: Panamericana; 2004. PMCID:PMC1571279.
3. Avery JK. Oral development and histology. New York: Thieme Medical Publishers; 1994.
4. Balducci-Roslindo E, Silvério KG, Jorge MA, Gonzaga HFS. Effect of isotretinoin on tooth germ and palate development in mouse embryos. *Braz Dent J*. 2001;12:115-9. PMID:11445913.
5. Balducci-Roslindo E, Silva VC, Peris AR, Silvério KG. Isotretinoin: action on mice tooth germs and palate. *Braz J Oral Sci*. 2002;1(3):121-5.
6. Freyssinges C, Ducrocq MB. Sinvastatin and pregnancy. *Therapie*. 1996;51(5):537-42. PMID:9138389.
7. Anbinder AL, Quirino MRS, Rocha RF. Statin and bone tissue: a literature review. *Rev Odontol UNESP*. 2006;35(4):239-46.
8. Mundy G, Garrett R, Harris S, Chan J, Chen D, Rossini G, et al. Stimulation of bone formation in vitro and in rodents by statins. *Science*. 1999;286:1946-9. PMID:10583956. <http://dx.doi.org/10.1126/science.286.5446.1946>
9. Chan KA, Andrade SE, Boles M, Buist DSM, Chase GA, Donahue JG, et al. Inhibitors of hydroxymethylglutaryl-coenzyme A reductase and risk of fracture among older women. *Lancet*. 2000;355(9222):2185-88. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(00\)02400-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(00)02400-4)
10. LaCroix AZ, Cauley JA, Pettinger MMS, Hsia JMD, Bauer DC, McGowan J, 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. PMID:12859159. <http://dx.doi.org/10.7326/0003-4819-139-2-200307150-00009>
11. Edison RJ, Muenke M. Gestational exposure to lovastatin followed by cardiac malformation misclassified as holoprosencephaly. *N Engl J Med*. 2005;352(26):275-9. PMID:15987932. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM200506303522622>
12. Edison RJ, Muenke M. Central nervous system and limb anomalies in case reports of first-trimester statin exposure. *N Engl J Med*. 2004;350:1579-82. PMID:15071140. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM200404083501524>
13. Edison RJ, Muenke M. Mechanistic and epidemiologic considerations in the evaluation of adverse birth outcomes following gestational exposure to statins. *Am J Med Genet A*. 2004;131(3):287-98. PMID:15546153. <http://dx.doi.org/10.1002/ajmg.a.30386>
14. Kenis I, Tartakover-Matalon S, Cherepnin N, Drucker L, Fishman A, Pomeranz M, et al. Simvastatin has deleterious effects on human first trimester placental explants. *Human Reproduction* 2005;20:2866-72. PMID:15958395. <http://dx.doi.org/10.1093/humrep/dei120>
15. Manson JM, Freyssinges C, Ducrocq MB, Stephenson WP. Postmarketing surveillance of lovastatin and simvastatin exposure during pregnancy. *Reprod Toxicol*. 1996;10(6):439-46. [http://dx.doi.org/10.1016/S0890-6238\(96\)00130-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0890-6238(96)00130-X)
16. Ofori B, Rey E, Bérard A. Risk of congenital anomalies in pregnant users of statin drugs. *Braz J Clin Pharmacol*. 2007;64(4):496-509. PMID:17506782 PMCID:PMC2048566. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2125.2007.02905.x>
17. Pollack PS, Shields KE, Burnett DM, Osborne MJ, Cunningham ML, Stepanavage ME. Pregnancy outcomes after maternal exposure to Simvastatin and Lovastatin. *Birth Defects Research (Part A)* 2005;73:888-96. PMID:16163683. <http://dx.doi.org/10.1002/bdra.20181>
18. Morse A. Formic acid sodium citrate decalcification and butyl alcohol dehydration of teeth and bone for sectioning in paraffin. *J Dent Res*. 1945;24(3/4):143-53. <http://dx.doi.org/10.1177/00220345450240030501>
19. Giannini SD, Forti N, Diament J, Issa JS. Aspectos terapêuticos das dislipidemias 2 - tratamento farmacológico - vastatinas: semelhanças e diferenças. *Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo*. 1999;1:92-9.
20. Lefkowitz W, Bodecker CF, Mardfin DF. Odontogenesis of the rat. *J Dent Res*. 1953;32:749-72. PMID:13118019. <http://dx.doi.org/10.1177/00220345530320060301>

21. Conh SA. Development of the molar teeth in the mouse. *Am J Anat.* 1957;101:295-319. PMID:13508533. <http://dx.doi.org/10.1002/aja.1001010205>
22. Ayukawa Y, Okamura A, Koyano K. Sinvastatin promotes osteogenesis around titanium implants – a histological and histometrical study in rats. *Clin Oral Impl Res.* 2004;15:346-50. PMID:15142098. <http://dx.doi.org/10.1046/j.1600-0501.2003.01015.x>

CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

AUTOR PARA CORRESPONDÊNCIA

Eleny Zanella Balducci

Departamento de Morfologia, UNESP – Univ Estadual Paulista, Rua Humaitá, 1680, Centro, 14801-903 Araraquara - SP, Brasil
e-mail: eleny@foar.unesp.br

Recebido: 26/02/2013

Aprovado: 03/09/2013