

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA
FACULDADE DE MEDICINA VETERINÁRIA
GRADUAÇÃO EM MEDICINA VETERINÁRIA**

ANA CAROLINA FERREIRA DA SILVA

**EFEITOS DA SINVASTATINA EM LESÕES ÓSSEAS CRIADAS
EXPERIMENTALMENTE NA TÍBIA DE RATOS WISTAR**

Uberlândia

2017

ANA CAROLINA FERREIRA DA SILVA

**EFEITOS DA SINVASTATINA EM LESÕES ÓSSEAS CRIADAS
EXPERIMENTALMENTE NA TÍBIA DE RATOS WISTAR**

Trabalho de conclusão de curso apresentado como requisito parcial à obtenção do grau de Médica Veterinária, na graduação de Medicina Veterinária da Universidade Federal de Uberlândia.

Orientador: Prof. Dr. Francisco Cláudio Dantas Mota.

Uberlândia

2017

ANA CAROLINA FERREIRA DA SILVA

**EFEITOS DA SINVASTATINA EM LESÕES ÓSSEAS CRIADAS
EXPERIMENTALMENTE NA TÍBIA DE RATOS WISTAR**

Trabalho de conclusão de curso apresentado como requisito parcial à obtenção do grau de Médica Veterinária, na graduação de Medicina Veterinária da Universidade Federal de Uberlândia.

Uberlândia, 20 de Dezembro de 2017.

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Francisco Cláudio Dantas Mota
(ORIENTADOR)

Profa. Dra. Aracéle Elisa Alves
(MEMBRO DA BANCA)

Medico Veterinário. Felipe Sales dos Santos
(MEMBRO DA BANCA)

DEDICATÓRIA

*Dedico este trabalho aos meus pais Marcelo e Eliane,
e à minha irmã Ana Paula pelos ensinamentos e
por tudo que fizeram por mim.*

AGRADECIMENTO

Agradeço á Deus por permitir a conclusão deste trabalho e por estar comigo nos momentos em que precisei.

Agradeço em especial ao meu orientador Dr. Francisco Claudio Dantas Mota, pela dedicação durante a realização deste trabalho, pela amizade, ensinamento, seriedade e profissionalismo em todos os momentos; muito obrigada pela oportunidade!

Ás minhas amigas Luiza Rengel e Maria Fernanda Marcelos que nos momentos de dificuldades estiveram sempre presentes e prontas para me ajudar.

E a todos que, embora não citados nominalmente e que, com ações ou palavras contribuíram para a execução de todas as etapas deste trabalho.

RESUMO

A sinvastatina é uma droga do grupo das estatinas que possuem como principal função a inibição da atividade da enzima 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A redutase (HMG-CoA), reduzindo a síntese do colesterol no fígado. São medicamentos largamente utilizados para redução do colesterol, porém, foi observado que as estatinas atuam na remodelação e formação do tecido ósseo, sendo uma substância osteoindutora. Foram utilizados 45 ratos Wistar submetidos à lesão cirúrgica por escareação no terço proximal em ambas as tíbias, com o auxílio de uma broca de aço cirúrgico de 2,0mm de diâmetro. Após a operação, os animais foram divididos em dois grupos tratados por via oral através de gavagem, o primeiro grupo (GI) recebeu apenas o diluente e o segundo grupo (GII), sinvastatina. Os grupos foram divididos em três subgrupos de 05 animais cada, cada um analisado aos 03, 07 e 14 dias de pós-operatório. Ao final dos respectivos dias de observação e tratamento, os animais foram submetidos à eutanásia com sobre dose de tiopental. Após este procedimento, os animais tiveram suas tíbias coletadas através da sua desarticulação proximal e distal, sendo as tíbias direitas destinadas à análise histológica e as esquerdas, ao ensaio biomecânico.

PALAVRAS-CHAVE: Ortopedia veterinária. Fraturas. Sinvastatina. Reparo ósseo.

ABSTRACT

Simvastatin is a drug of the statins group which has as its main function the inhibition of the activity of the enzyme 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase (HMG-CoA), reducing the synthesis of cholesterol in the liver. These drugs are widely used to reduce cholesterol, but it has been observed that statins act in the remodeling and formation of bone tissue, being an osteoinductive substance. A total of 45 Wistar rats were submitted to surgical scaling on the proximal third in both tibias, using a 2.0 mm diameter surgical steel drill. After the operation, the animals were divided into two groups treated orally via gavage, the first group (GI) received only the diluent and the second group (GII), simvastatin. The groups were divided into three subgroups of 05 animals each, each analyzed at 03, 07 and 14 postoperative days. At the end of the respective days of observation and treatment, the animals were submitted to euthanasia with a dose of thiopental. After this procedure, the animals had their tibias collected through their proximal and distal disarticulation, the right tibiae being destined to the histological analysis and the left ones, to the biomechanical test.

KEYWORDS: Veterinary orthopedics. Fractures. Simvastatin. Bone repair.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	10
2. REVISÃO DE LITERATURA	11
2.1 Tecido ósseo	11
2.2 A Consolidação Óssea	12
2.3 Não união óssea e União óssea retardada	14
2.4 Sinvastatina	15
3. JUSTIFICATIVA	16
4. OBJETIVO GERAL	16
4.1 Objetivos específicos	17
5. MATERIAIS E MÉTODOS	17
5.1 Procedimento Cirúrgico	17
5.2 Grupos Experimentais	19
5.4 Eutanásia	19
5.6 Ensaio Mecânico	19
5.7 Análise Estatística	20
6. RESULTADOS	21
7. DISCUSSÃO	23
8. CONCLUSÃO	25
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	26

1 – INTRODUÇÃO

Os ossos são uns dos poucos tecidos que possuem a capacidade de reparar sem que haja cicatriz, porém injúria de grandes extensões podem resultar na deposição de tecido conjuntivo fibroso. Uma alternativa para esta situação seria o uso de enxertos (HOLLINGER et al., 1990).

As estatinas são medicamentos utilizados como redutores de colesterol na corrente sanguínea, porém os últimos estudos demonstraram importante ação neo-ossificadora (MUNDY et al., 1999), atuam na inibição da 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima-A (HMG-CoA) redutase, enzima que catalisa a conversão do HMG-CoA a mevalonato, um intermediário importante no metabolismo do colesterol, que dá origem a uma série de compostos isoprenóides, vitais para diversas funções celulares (ANBINDER et al., 2006; JADHAV; JAIN, 2006; ALAM et al., 2009).

A atuação deste fármaco no tecido ósseo se dá, pela estimulação da proteína morfogênica óssea BMP-2. Estas estão envolvidas na diferenciação das células mesenquimais do tecido ósseo, sendo um fator de crescimento que estimula a proliferação de osteoblastos, maturação e formação da ossificação. Como apresenta efeitos sobre células do tecido ósseo são capazes de intensificar a absorção de matérias sintéticas e aprimorar o crescimento ósseo (MUNDY et al., 1999; SANTOS et al., 2005; MA et al., 2009)

A sinvastatina é uma estatina semi-sintética, possui menor efeito colateral que as outras, além apresentar efeito redutor de colesterol e neo – ossificação (WONG; RABIE, 2005). Vários trabalhos demonstram a eficácia do medicamento, como demonstrado por Anbinder et al. (2002), ao avaliarem a influência da sinvastatina na densidade óssea em tíbias de rato, onde utilizaram vinte ratos machos, divididos em grupos tratado e controle. Os dez animais do grupo tratado receberam 20mg/kg de sinvastatina macerada em água filtrada, via oral, diariamente, enquanto os animais do grupo controle receberam apenas água filtrada.

Mundy et al (1999) fizeram uso da sinvastatina em ratas ovariectomizadas, nas doses orais de 5 a 50 mg.kg por dia por 35 dias, e verificaram que tanto as tíbias quanto os fêmures e as vértebras apresentaram-se com aumento entre 39 e 94% no volume de osso trabecular.

Estes medicamentos surgem como uma alternativa ou até mesmo como um coadjuvante no tratamento com enxerto autógeno, em casos de grandes perdas ósseas resultantes de cistos, infecções, tumores e traumas, além da recuperação de cirurgias ortopédicas e a possibilidade de acelerar a recuperação do paciente.

2 – REVISÃO DE LITERATURA

2.1- Tecido ósseo

O tecido ósseo é um sistema vivo, que proporciona apoio para o músculo esquelético, constitui um sistema de alavancas, que amplia as forças geradas na contração muscular, serve de proteção para as vísceras, abriga a medula óssea, responsável e essencial para produção de células do sistema hematopoiético e imune. Os ossos também funcionam como depósito de minerais, tais como cálcio, fosfato e outros íons, sendo assim, eles têm a capacidade de armazenar ou liberar tais minerais, para manter constante a concentração destes nos líquidos corporais (ETINGER; FELDMAN, 1997; JUNQUEIRA; CARNEIRO, 2004; DENNY; BUTTERWORTH, 2006) e tem a capacidade de alterar sua geometria trabecular em resposta a estímulos mecânicos que incidam sobre ele (BANKS, 1992; FERREIRA *et al.*, 2009).

É um tecido conjuntivo especializado, formado por células e material extracelular calcificado, chamado matriz óssea (apenas a parte inorgânica). As células que compõem os ossos são os osteoblastos, osteoclastos e osteócitos (JUNQUEIRA; CARNEIRO, 2004; DENNY; BUTTERWORTH, 2006).

Os osteoblastos são de origem mesenquimal, sintetizam colágeno tipo I, proteoglicanas e glicoproteínas que são a parte orgânica da matriz óssea, também participam da calcificação da mesma, na reabsorção óssea na fase inicial e na comunicação com os osteócitos. Ficam dispostos lado a lado na superfície óssea (JUNQUEIRA; CARNEIRO, 2004; DENNY; BUTTERWORTH, 2006).

A ossificação intramembranosa, que é responsável pelo processo formador de ossos chatos, alguns curtos e pelo crescimento em espessura dos ossos longos (JUNQUEIRA; CARNEIRO, 2004) começa com a produção de colágeno e proteoglicanas por osteoblastos, o colágeno sofre polimerização, formando fibras, o

que gera o tecido resultante denominado osteóide ou matriz neoformada, adjacente aos osteoblastos ativos, e não calcificada, este é um tecido muito parecido com a cartilagem, diferindo apenas pela alta capacidade em fixar sais de cálcio. No momento da formação do osteóide, muitos osteoblastos ficam presos e recebem o nome de osteócitos (GUYTON; HALL, 2006) e estes ficam dispostos em lacunas, mantendo contato com as células vizinhas por canalículos, são essenciais para a manutenção da matriz óssea (JUNQUEIRA; CARNEIRO, 2004) e também estão relacionados a homeostasia do cálcio (DENNY; BUTTERWORTH, 2006). Depois de alguns dias da formação do osteóide, inicia-se a deposição de sais de cálcio sobre as fibras colágenas (GUYTON; HALL, 2006), através da corrente sanguínea (KIERSZENBAUM; TRES, 2012). Após semanas ou meses, esses sais depositados passam por processos de substituição e adição de átomos que os convertem em cristais de hidroxiapatita (GUYTON; HALL, 2006).

Os osteoclastos são células gigantes e móveis, multinucleadas que ajudam no remodelamento e na reabsorção óssea (JUNQUEIRA; CARNEIRO, 2004), que ficam em equilíbrio com a deposição, exceto nos ossos em crescimento, onde a taxa de deposição é maior que a de reabsorção (GUYTON; HALL, 2006).

Os ossos são formados por partes sem cavidades visíveis, denominado osso compacto, e partes com muitas cavidades, osso esponjoso, ambos tem a mesma composição histológica básica, mas recebem esta divisão macroscópica (JUNQUEIRA; CARNEIRO, 2004).

2.2 – A Consolidação Óssea

As células osteogênicas responsáveis pela cicatrização e remodelamento ósseo incluem osteoblastos, osteócitos e osteoclastos (REMEDIOS, 1999). Os osteoblastos têm origem mesenquimal e participam da síntese e mineralização da matriz, durante o início do processo de reabsorção óssea e na interação com os osteócitos. Os osteoclastos se originam do sistema monocítico-fagocitário e se relacionam aos processos de reabsorção e remodelamento do osso (DENNY; BUTTERWORTH, 2000). Os osteócitos se organizam em lacunas e são responsáveis pela manutenção da integridade da matriz óssea (REMEDIOS, 1999).

Em termos histológicos, a consolidação óssea pode ocorrer de duas maneiras: consolidação óssea primária ou direta e consolidação óssea secundária ou indireta (WEINSTEIN; BUCKWALTER, 2003).

A cicatrização primária ou direta caracteriza-se pela formação direta de tecido ósseo na linha de fratura sem a intervenção de outro tecido precursor, decorrendo da deposição de osso lamelar e seguida da remodelação dos sistemas de *Havers*, sem que ocorra a formação de um calo. Isto só é possível através de uma cirurgia que assegure a fixação interna e estabeleça a rigidez no foco de fratura. (POLO, 1998; DOYLE, 2004; SHALES, 2008).

A vantagem da cicatrização primária se relaciona ao retorno mais precoce à utilização do membro, evitando problemas como rigidez articular, aderências de tecidos moles e osteoporose por desuso (BUTTERWORTH; DENNY, 2006). Porém, esse tipo de cicatrização mantém-se ativo durante vários meses, logo, a remoção dos implantes ortopédicos antes do tempo ideal pode levar à recidiva da fratura, pois o osso lamelar deve estar disposto em uma orientação fisiológica adequada, ainda que radiograficamente a fratura esteja consolidada (POLO, 1998; DOYLE, 2004).

A cicatrização secundária ou indireta envolve a formação de um calo fibrocartilaginoso, o qual posteriormente se desenvolve para a sua forma óssea. Esse processo de cicatrização compreende três fases: inflamatória, reparadora e de remodelação (POLO, 1998).

Quando ocorre a fratura óssea, um hematoma é formado e ocorre a liberação de mediadores químicos da inflamação originados do osso propriamente dito, como a proteína morfogênica óssea (BMP – *bone morphogenetic protein*) (BUTTERWORTH; DENNY, 2006), além de fatores angiogênicos e de crescimento liberados pelas plaquetas, mastócitos, macrófagos, neutrófilos e linfócitos (SOUZA, 2003). Poucas horas após, ocorre à perda da arquitetura normal dos elementos da medula óssea, trombose dos vasos sanguíneos na região próxima à lesão óssea e reorganização das células da medula óssea (BRIGHON; HUNT, 1991).

A fase reparadora envolve o início da organização do hematoma pelas plaquetas e deposição de fibrina (SOUZA, 2003). Durante esse período, as extremidades do osso tendem a se reabsorver, uma vez que estão desprovidas de suprimento sanguíneo intrínseco. Poucos dias após, ocorre à proliferação de células mesenquimais oriundas do endóstio e do perióstio, além da formação de vasos

sanguíneos derivados do canal medular, do periósteo e da irrigação dos tecidos moles vizinhos (BUTTERWORTH; DENNY, 2006).

A fase de remodelamento caracteriza-se pelo preenchimento da linha de fratura pelo calo ósseo (SOUZA, 2003), que pode ser dividido em externo, quando derivado do periósteo e em interno, oriundo do endósteo. Após o foco de fratura ser recoberto por osso, o calo sofre compactação e se remodela, ou seja, os osteoclastos formam túneis através do osso compacto que são preenchidos pela ação dos osteoblastos, com a finalidade de restabelecer o sistema de Havers. O calo tende a reduzir o seu tamanho enquanto o osso vai atingindo o formato próximo do seu original (BUTTERWORTH; DENNY, 2006). No entanto, o processo de reparação óssea pode ser interrompido em virtude do fracasso de uma de suas fases, o que resulta em distúrbio de consolidação (MANDT; GERSHUNI, 1987).

2.3 – Não união óssea e União óssea retardada

A união óssea retardada é definida como uma fratura que não apresentou completa reparação no tempo normalmente requerido pela posição e tipo de fratura (SCHMAEDECKE et al., 2003), ou seja, a consolidação ocorre mas excede o tempo considerado normal (BUTTERWORTH; DENNY, 2006).

A não união óssea ocorre quando a reparação é interrompida, então a fratura não irá consolidar sem a intervenção cirúrgica (SCHMAEDECKE et al., 2003). Os quadros de não união podem ser classificados em não uniões viáveis, que são fraturas biologicamente ativas, com diferentes graus de proliferação óssea e interposição de tecido cartilaginoso e fibroso; e em não uniões não viáveis, caracterizados pela ausência da formação de calo ósseo, presença de terminações necróticas ou osteoporóticas e perda da atividade osteogênica (BENNET, 1998; ROBELLO; ARON, 1992).

Algumas causas para a ocorrência de união retardada e não união de fraturas é a perda de suprimento sanguíneo, infecção, compressão, imobilização inadequada da fratura, intervalo grande entre as margens do foco de fratura, quantidade excessiva de implantes, uso de implantes feitos com material não apropriado, cuidados impróprios no pós-operatório e doenças metabólicas (BENNET, 1998).

A primeira medida a ser tomada no tratamento de não união de fraturas é a identificação da causa primária do processo e a sua eliminação. Recomenda-se a

estabilização da fratura, para promover a revascularização e estimular a formação óssea, além da remoção de elementos que não estejam contribuindo para a fixação, como pinos intramedulares, placas, parafusos e fios de cerclagem soltos ou quebrados (ROBELLO; ARON, 1992).

Na maioria dos casos dessas complicações, a restauração do alinhamento ósseo e uma fixação estável do osso são alternativas para uma reconstrução satisfatória. Porém, algumas situações exigem o enxerto ósseo como medida complementar, sendo o principal protocolo no tratamento das não uniões ósseas (BIRNBAUM et al., 2002; FINKEMEIER, 2002; BOER, 2003) devido as suas propriedades osteogênicas, osteocondutivas e osteoindutivas (FINKEMEIER, 2002). Entretanto, o uso de enxertos nesses casos pode prolongar o tempo cirúrgico e a morbidade do sítio doador (BOER, 2003), e normalmente a região doadora não apresenta quantidade necessária para o enxerto (CALASANS-MAIA, 2009; ALIEVI et al, 2007).

2. 4 – Sinvastatina

A descoberta das estatinas revolucionou o tratamento da hipercolesterolemia, e são os agentes hipolipidêmicos mais utilizados atualmente devido à sua eficácia na redução do nível de colesterol sanguíneo e à sua tolerabilidade e segurança (MARON et al., 2000). Além disso, as estatinas causam redução dos níveis de triglicerídeos, mas este efeito parece ser observado apenas em pacientes hipertrigliceridêmicos (MUKAI et al., 2003). Estudos realizados demonstrou que as estatinas apresentam outras atividades farmacológicas, incluindo analgésica e anti-inflamatória (CUNHA et al., 2006).

A sinvastatina é um antilipêmico amplamente consumido no Brasil, e está incluída na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais para o tratamento de cardiopatia isquêmica e de hipercolesterolemia (BRASIL et al., 2006). Esses fármacos atuam na inibição da enzima 3-hidróxi-3-metilglutaril coenzima A (HMG-CoA) redutase (ANBINDER et al., 2006), que catalisa a conversão da HMG-CoA a ácido mevalônico, o precursor do colesterol. A inibição dessa enzima reduz a síntese hepática de colesterol, resultando em aumento da produção de receptores de LDL na superfície dos hepatócitos. As estatinas atuam no fígado e são bem absorvidas e metabolizadas para sua forma ativa, o ácido graxo B-hidroxi (RANG; DALE; RITTER, 2001).

As estatinas, como a lovastatina, pravastatina e, mais recentemente, sinvastatina, apresentam atividade antiaterogênica devido à melhora da disfunção endotelial e vasomotora; a redução de formação de trombos plaquetários e a modulação da atividade fibronolítica em pacientes com hipercolesterolemia. Esses efeitos são importantes na diminuição de quadros de isquemia do miocárdio e incidência de infarto e, logo, na menor ocorrência de mortes por doenças cardiovasculares (FARNIER; DAVIGNON, 1998).

No estudo de Song et al. (2003), o tratamento de culturas de células da medula óssea de ratos com sinvastatina, levou ao aumento do nível de expressão de mRNA para osteocalcina, bem como aumento das proteínas osteopontina e o aumento da expressão de BMP-2 e da atividade de fosfatase alcalina.

3 – JUSTIFICATIVA

A não-consolidação óssea é um dos principais problemas encontrados na prática ortopédica, sendo a condição inicial para o desenvolvimento de pseudoartroses, que são responsáveis por alta morbidade, pois nem sempre se observa sua reparação.

O uso de enxertos ósseos tem auxiliado os cirurgiões na tentativa de reestabelecer a fisiologia óssea normal dos pacientes. Porém, nem sempre são efetivos, devido à pouca quantidade obtida, grande morbidade ao doador, e possíveis reações imunológicas que podem levar ao retardo e insucesso da técnica. Assim, surge a necessidade de encontrar uma alternativa que contribua para uma consolidação óssea que cause menos danos ao animal e uma rápida recuperação após a fratura. Acreditamos que os efeitos da sinvastatina possa acelerar o processo cicatrização óssea. Se comprovada a eficiência, essa técnica se torna mais um método efetivo e prático no auxílio da reparação dos tecidos ósseos.

4 – OBJETIVO GERAL

Verificou-se a atuação da sinvastatina por via oral no processo de regeneração óssea após lesão por escareação na tíbia de ratos.

4.1 - Objetivos Específicos

Foi avaliado os efeitos da sinvastatina na resistência mecânica do tecido ósseo neoformado sobre a área osteotomizada.

5 – MATERIAIS E MÉTODOS

Este projeto foi aprovado junto ao CEUA da Universidade Federal de Uberlândia com o protocolo registro CEUA/UFU 016/16.

Foram utilizados 42 ratos Wistar, machos, com peso médio de 200g e idade entre 12 e 15 semanas, adquiridos junto ao CBEA do Campus Umuarama da Universidade Federal de Uberlândia.

Os animais foram acondicionados em gaiolas apropriadas, forradas com maravalha e alojados no CBEA recebendo água e ração *ad libium*. Cada gaiola alojou 5 animais, onde os mesmos passaram por um período de ambientação desde o seu nascimento até serem submetidos à cirurgia causadora da lesão.

5.1 - Procedimento Cirúrgico

Os animais foram anestesiados com a associação de cloridato de quetamina 10% (90 mg/kg) e cloridato de xilazina 2% (10 mg/kg), aplicados por via intramuscular.

Após 10 minutos da aplicação da anestesia, os animais sofreram tricotomia da região medial da perna, incluindo a articulação do joelho, em ambos os membros pélvicos. Com o animal em decúbito dorsal, foi feita anti-sepsia com polivinilpirrolidona 2% seguido de álcool-iodado 3%.

Verificada a presença de analgesia, foi feita uma incisão longitudinal de pele, na face medial da perna sobre a região proximal da tíbia. Afastou-se a musculatura nesta região com o auxílio de pinças anatômicas, de modo a expor a porção proximal da tíbia (figura1). Em seguida, criou-se uma falha óssea de 2 mm de diâmetro até alcançar o canal medular, esta lesão aconteceu aproximadamente 8 mm distal da articulação do joelho, de ambos os membros pélvicos, com o auxílio de uma broca de aço de 2 mm acoplada a uma mini retífica de baixa rotação marca Wester®, com irrigação constante de solução fisiológica para evitar queimadura do tecido ósseo (figura2).

Figura1- Musculatura sendo afastada com o auxílio de pinças anatômicas, de modo a expor a porção proximal da tíbia



FORTE:ARQUIVO PESSOAL

Figura 2- Realização da osteotomia parcial com a broca de aço de 2mm de diâmetro)



FORTE:ARQUIVO PESSOAL

Após inspeção da região osteotomizada e das partes moles adjacentes, foi realizada a limpeza da área com solução fisiológica para remoção dos debris. A pele juntamente com a musculatura foi aproximada com pontos tipo Wolff e fio de nylon 3,0.

5.2- Grupos Experimentais

Após a cirurgia, os animais foram divididos em dois grupos com 21 animais cada, sendo o grupo I o controle e o grupo II submetido ao tratamento com sinvastatina.

- O grupo I: Grupo controle, submetidos a osteotomia, receberam placebo por via oral, a cada 24 horas após a lesão, até o dia da eutanásia. Este grupo foi subdividido em três subgrupos de cinco animais cada, analisados aos 3, 7 e 15 dias de pós-operatório.
- O grupo II: Grupo submetido a osteotomia, receberam 20 mg/kg por dia de sinvastatina por gavagem, a cada 24 horas após a lesão, até o dia da eutanásia. Este grupo foi subdividido em três subgrupos de cinco animais cada, analisados aos 3, 7 e 15 dias de pós-operatório.

5.3 – Eutanásia

Os animais de ambos os grupos foram submetidos à eutanásia no final dos respectivos dias de observação (3, 7 e 15 dias de pós-operatório). Utilizou-se sobredose de tiopental sódico por via intraperitoneal conforme recomendado pela *resolução 1000 de 11 de Maio de 2012 do CFMV*, que dispõe sobre método de eutanásia para animais (CFMV, 2012).

Após a eutanásia os animais tiveram suas tíbias desarticuladas proximalmente à articulação do joelho e distalmente a articulação társica. As tíbias direitas foram destinadas a análise histológica, e as esquerdas a análise biomecânica.

5.4- Ensaio Mecânico

As tíbias foram limpas e embebidas em solução fisiológica 0,9% e congeladas.

Anteriormente aos ensaios mecânicos, as peças foram colocadas na geladeira durante 24 horas antes para descongelar, em seguida as medidas do comprimento e peso ósseo foram obtidas, do perímetro da área de fratura das tíbias.

Os ensaios mecânicos foram realizados em uma Máquina Universal de Ensaios (MUE) (EMIC®, modelo DL10000) (figura3) presente no Laboratório de Engenharia Mecânica da UFU. As tíbias foram submetidas ao ensaio mecânico de flexão em três pontos (figura3).



FIGURA 3- Máquina de ensaio e detalhamento da posição da tíbia.

A carga foi aplicada transversalmente à tíbia em sua face posterior, através de um pino superior sobre um acessório de latão com espaçamento de 10 mm entre os apoios. Esta distância foi determinada para melhor acoplamento da tíbia em relação ao acessório e para que a força de aplicação recaísse sobre o local de fratura.

Os ensaios foram realizados utilizando uma célula de carga de 50 kgf. A velocidade utilizada para a aplicação de carga foi de 1 mm/min, com pré carga de 5 N e tempo de acomodação de 30 segundos, para todos os ensaios.

Os valores registrados pela MUE foram transcritos para o programa Tesq versão 1.0, onde foram calculadas as propriedades mecânicas de tensão máxima e a rigidez.

5.5- Análise Estatística

Todos os dados quantitativos obtidos foram submetidos à análise de variância (ANOVA), após a verificação de sua normalidade. O pós-teste de Tukey foi utilizado para análise entre os grupos experimentais, sendo o nível de significância de 5% ($p < 0,05$). Toda a análise estatística foi realizada pelo programa GraphPad Prism® versão 5.0.

6- RESULTADOS

Os dados relativos ao ensaio mecânico o qual avaliou tensão máxima e rigidez, bem como a média da carga suportada por cada um dos grupos no limite máximo durante o ensaio mecânico de flexão em três pontos, estão demonstrados logo abaixo na tabela 1.

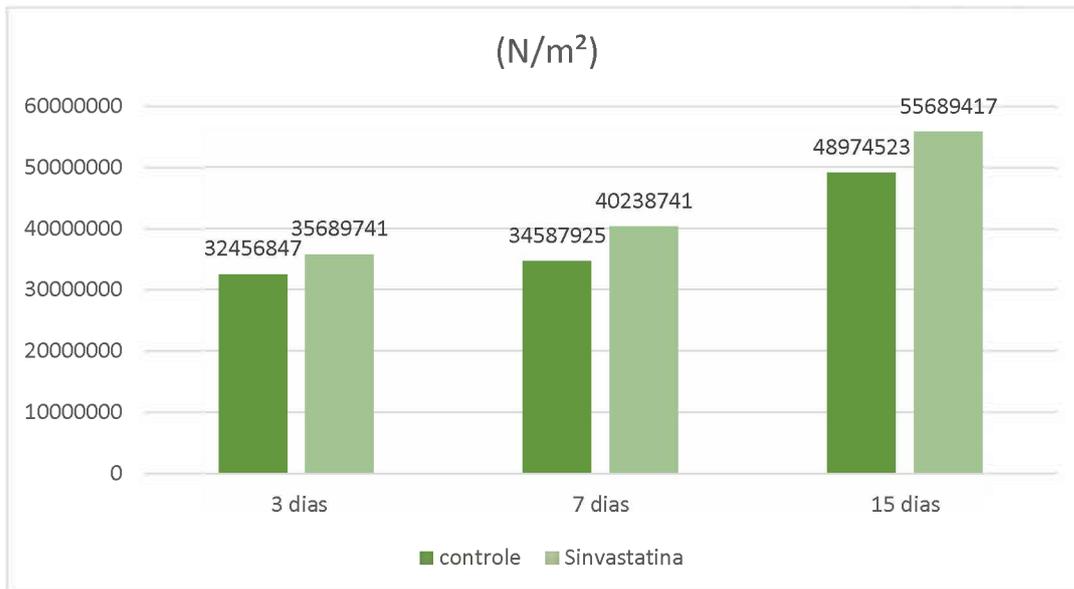
Tabela 1- Valores (média \pm desvio padrão) das diferentes análises biomecânica segundo os grupos experimentais e os períodos de tempo analisados.

		Tensão máxima (N/m ²)	Rigidez (N/mm)
3 dias	I	32456847 \pm 129517	273,80 \pm 63,78
	II	35689741 \pm 165110	278,05 \pm 9,42
7 dias	I	34587925 \pm 177548	286,29 \pm 52,47
	II	40238741 \pm 190551	375,85 \pm 12,40
15 dias	I	48974523 \pm 604780	374,19 \pm 33,14
	II	55689417 \pm 557305	489,87 \pm 14,51

Através da análise estatística foi possível comparar os dados dos diferentes grupos experimentais. Entre eles, não houve diferença estatística significativa ($p < 0,05$).

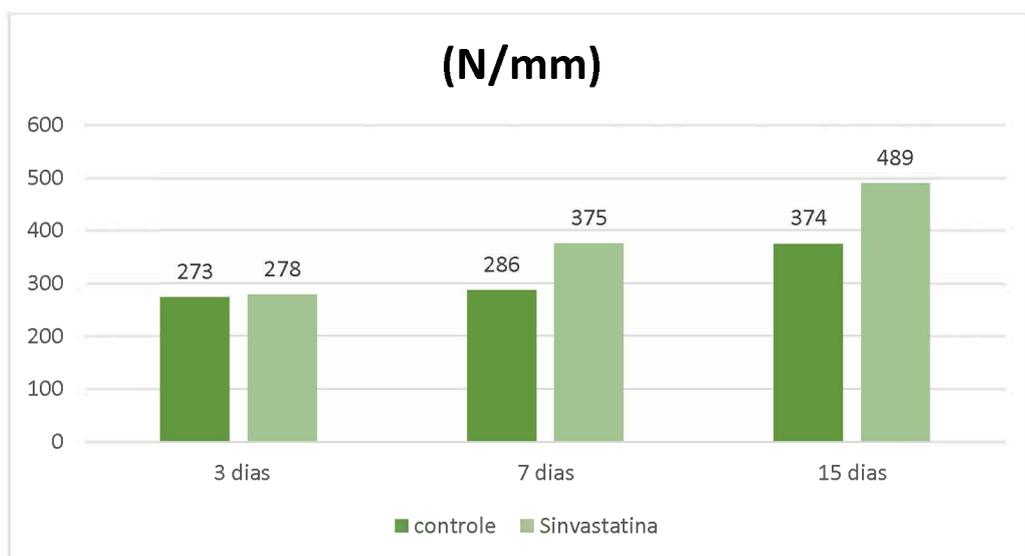
Porém os valores relativos das propriedades mecânicas de tensão máxima (Figura 4) e rigidez (Figura 5) dos grupos tratados com sinvastatina durante todos os períodos de observação apresentaram-se maiores quando comparado ao grupo controle.

Figura 4- Representação gráfica dos valores médios da tensão máxima nos diferentes grupos, nos diferentes períodos de tempo.



Na propriedade mecânica de rigidez, não foram encontradas diferenças estatísticas entre os grupos experimentais, demonstrando comportamento semelhante à tensão máxima, em relação aos valores relativos.

Figura 5- Representação gráfica dos valores médios da rigidez nos diferentes grupos, nos diferentes períodos de tempo.



7- DISCUSSÃO

O rato Wistar foi o modelo experimental usado nesta pesquisa por ser uma das espécies mais utilizadas em trabalhos relacionados ao tratamento de fraturas (LURGER, 1998; GIORDANO et al., 2001; GARAVELLO, 2003; LIRANI, 2004;), por ser um animal dócil, apresentar rápida consolidação das lesões ósseas, sem necessidade de imobilização óssea (OTTO, 1995) e pelas fases de consolidação óssea serem facilmente analisadas (LI et al., 1990; MAEBA, 1993). A opção de trabalhar com ratos machos se deu com o intuito de evitar interferências hormonais que, por ventura, pudessem ocorrer em fêmeas nas fases de estro e pro-estro.

O protocolo anestésico utilizado, associação dos anestésicos cloridrato de quetamina 10% (90 mg/kg) e cloridrato de xilazina 2% (10 mg/kg), aplicados por via intramuscular mostrou-se efetivo para a realização da osteotomia na porção proximal da tíbia, permitindo todas as intervenções no animal, com uma boa margem de segurança, sedação e analgesia, não havendo perda de nenhum animal no trans e pós-cirúrgico, concordando com Guarniero (1987) que também usou o mesmo protocolo anestésico.

A técnica utilizada para a realização da osteotomia foi à mesma descrita por Marino (2003) e Lirani (2004) que promoveu lesões ósseas esféricas de dimensões padronizadas na cortical da tíbia de ratos, utilizando uma broca de aço comum, sendo uma técnica de fácil execução.

Diversos estudos têm confirmado a atuação das estatinas na remodelação e formação do tecido ósseo, sendo uma substância osteoindutora (VASCONCELOS et al., 2013). Devido a isso, passou-se a acreditar que esses fármacos, se seletivamente direcionadas ao osso, poderiam apresentar benefícios no tratamento de fraturas e de osteoporose (MUNDY et al., 1999; SUGIYAMA et al., 2000). Baseado nesses dados o nosso trabalho teve como intenção verificar a atuação da sinvastatina no reparo ósseo de fraturas induzidas na tíbia, e que embora não tenha observado diferença estatística entre os grupos aqui analisados, os animais tratados apresentaram resultados absolutos maiores com relação à tensão máxima e rigidez do osso.

Apesar de não ter sido observado diferença estatística ($P < 0,05$) nas propriedades mecânicas do osso entre os grupos I e II, os valores absolutos se mostraram maiores para os animais tratados com sinvastatina em todos os períodos de observação. Esses resultados se devem provavelmente ao fato das estatinas promoverem o aumento da resistência e volume ósseos bem como de atenuar a perda de densidade mineral óssea (MATURITAS, 2009).

No terceiro dia de avaliação, os valores de rigidez e tensão máxima entre os grupos analisados, apresentaram uma diferença mínima. Este fato se deve provavelmente a fase de reparo em que o tecido se encontra, pois neste período a lesão se encontra em reabsorção, não produzindo ainda matriz nova, o que poderia ser responsável por maior resistência óssea. Portanto nesta fase o reparo ósseo promovido pela sinvastatina não pôde ser demonstrado por maior carga máxima suportada (LIRANI, 2014).

Já a maior diferença observada entre os grupos foi nos períodos de 7 e 15 dias, provavelmente porque na fase inicial do reparo ósseo (três dias), ocorre a reabsorção do tecido morto, evidenciando altos níveis de osteoclastos. Já na fase mais avançada do reparo ósseo são encontrados altos níveis de osteoblastos que favorecem a fixação do cálcio, dando maior rigidez ao tecido ósseo (LEITE, 2005).

Logo, a carga e a tensão máximas só são boas preditoras da aceleração do reparo ósseo quando um dos grupos já se encontra em fase de formação óssea (LIRANI, 2014). Fato este comprovado nesta pesquisa, onde os valores relativos de rigidez e de tensão máxima do grupo tratado apresentaram se maiores quando comparados ao grupo controle nos períodos de 7 e 15 dias. Isso provavelmente ocorreu porque a sinvastatina aumenta a atividade da fosfatase alcalina, mineralização, a expressão de BMP-2, e mRNA para colágeno tipo I (MAEDA, 2001) e conseqüentemente aumentou a consolidação em menor tempo.

8- CONCLUSÃO

O uso da sinvastatina na dose de 20 mg/kg por gavagem promoveu bons resultados apesar de não apresentarem diferença significativa das propriedades mecânicas das lesões óssea induzida na tíbia de ratos.

REFERÊNCIAS

- Alam S, Ueki K, Nakagawa K, Marukawa K, Hashiba Y, Yamamoto E, Sakulsak N, Iseki S. Statin-induced bone morphogenetic protein (BMP) 2 expression during bone regeneration: an immunohistochemical study. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod**. 2009;107(1):22-9.
- ALIEVI, M. M; SCHOSSLER, J. E. W; GUIMARÃES, L.D; OLIVEIRA, A. N. C; TRAESLEL, C. K; FERREIRA, P. A. Implante ósseo cortical alógeno conservado em mel na reconstrução de falha óssea diafisária em fêmur de cães: avaliação clínica e radiográfica. **Ciência Rural**, Santa Maria, v.37, n. 2, p.450-457, 2007.
- ANBINDER, A. L.; QUIRINO, M. R. S.; ROCHA, R. F. Statins and bone tissue: a literature review. **Revista de Odontologia da UNESP**. 2006; 35(4): 239-246.
- BENNET, D. Complications of fracture healing. In: COUGHLAN, A.; MILLER, A. **Manual of small animal fracture repair and management**. London: British Small Animal Veterinary Association, 1998. p. 329-335.
- BIRNBAUM, K. et al. Use of extracorporeal shock-wave therapy (ESWT) in the treatment of non-unions: a review of the literature. **Archives of Orthopaedics and Trauma Surgery**, v. 122, p. 324-330, 2002.
- BITAR, R. C. Métodos de fixação das fraturas. In: POZZI et al. **Manual de Trauma Ortopédico**. SBOT - Sociedade Brasileira de Ortopedia e Traumatologia. São Paulo, 2011.
- BOER, F. C. et al. Healing of segmental bone defect with granular porous hydroxyapatite augmented with recombinant human osteogenic protein-1 or autologous bone marrow. **Journal of Orthopaedic Research**, v. 21, p. 521-528, 2003.
- BRASIL, Ministério da Saúde; Portaria Nº 2.475 de 13 de outubro de 2006, **Diário Oficial da União**. Brasília, DF, 18/10/2006, Seção 1, p. 26-41.
- BRIGHTON, C. T.; HUNT, R. M. Early histological and ultra-structural changes in medullary fracture callus. **Journal of Bone and Joint Surgery**. 1991; 73A: 732
- BUCHARDT, H. The biology of bone repair. **Clinical Orthopaedics and Related Research**. v.174, p.28-42, 1983.
- CALASANS-MAIA, M. D; ASCOLI, F. O; NOVELLINO, A. T. N. A; ROSSI, A. M; GRANJEIRO, J. M. Avaliação histológica comparativa de reparo ósseo em tíbia de coelho tratada com xenoenxertos. **Acta Ortopédica Brasileira**, v.17, n. 6, p. 340-343, 2009.
- CAMPO, V. L.; CARVALHO, I. Estatinas hipolipêmicas e novas tendências terapêuticas. **Química Nova**, vol. 30, nº 2, 425-430, 2007.

CAPLAN, A. I. Cell delivery and tissue regeneration. **Journal of Controlled Release**, v.11, p. 157-165, 1990.

CUNHA, W.A. JR. Verri, D.A.Valério, C.A. Parada, S. Poole, S.H. Ferreira & F.Q. Cunha (2006) Br. J. **Pharmacol.** 149: 14-22.

DAL-BÓ, I. S.; FERRIGNO, C. R. A.; FERREIRA, M. P.; CAQUIÁS, D. F. I.; SOUZA, A. N. A.; RIZZO, M. F. C. I.; CAVALCANTI, R. A. O.; SANTOS, J. F. Infecção óssea após osteotomia para tratamento da ruptura de ligamento cruzado em cães. **Acta Scientiae Veterinariae**, 2013. 41: 1148

DENNY, H. R.; BUTTERWORTH, S. J. **Cirurgia Ortopédica em Cães e Gatos**. 4. Ed. São Paulo: Roca, 2006. 496 p.

DENNY, H. R.; BUTTERWORTH, S. J. The radius and ulna. In: _____. **A guide to canine and feline orthopedic surgery**. Oxford: Blackwell Science, 2000. p. 389-408

DIAS, L. G. G. G. **Osteossíntese de tíbia com uso de fixador esquelético externo conectado ao pino intramedular “tie-in” em cães**. Dissertação (Mestre em Cirurgia Veterinária). Universidade Estadual Paulista, 2006.

DOYLE, N. Rehabilitation of fractures in small animals: maximize outcomes, minimize complications. **Clinical Techniques in Small Animal Practice**, vol. 19, p. 180-191, 2004.

DUHATOIS, B. Use of veterinary interlocking nails for diaphyseal fractures in dogs and cats: 121 cases. **Veterinary Surgery**, Filadelfia, v. 32, p. 8-20, 2003.

EGGER, E. L. Fixação Esquelética Externa, In: BOJRAB, M.J. **Técnicas atuais em cirurgia de pequenos animais**, 3ª Ed., Roca, 1996.

EGGER, E. L. Instrumentation for external fixation. **The Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, v.22, n.1, jan, p.19-43, 1992.

FERREIRA, L. B. **Estudo do processo de reparação óssea em defeitos na calvária de ratos utilizando sinvastatina associada a um polímero de poli (ácido láctico-co-glicólico)**. (Tese de Doutorado) São Paulo: Universidade de São Paulo, 2014.

FERREIRA, M. L; SILVA, P. C; PEREIRA, L. P. M; FRANCO, R. S; MELLO, N. B; AMARAL, A.C; SCHANAIDER, A. Modelo experimental em ratos para o desenvolvimento de pseudoartrose. **Revista Do Colégio Brasileiro De Cirurgiões**, v.36, n.6, p. 514-518, 2009.

FINKEMEIER, C. G. Bone graft and bone graft substitutes. **Journal of Bone and Joint Surgery**, v. 84A, p. 454-464, 2002.

FLÔRES, L. N. **Osteossíntese Minimamente Invasiva com Placa (MIPO) sem radiografias transoperatórias no tratamento de fraturas em ossos longos de cães e gatos**. Dissertação (Mestre em Ciências Veterinárias). Universidade Federal do Rio Grande do Sul, 2013.

FOSSUM, T. W.; et al. **Cirurgia de pequenos animais**. 3. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2008. 950 - 957 p.

GUTIÉRREZ, L. G. **Osteossíntese Minimamente Invasiva com Placa em cães e gatos**. Dissertação (Graduação em Medicina Veterinária). Porto Alegre: Universidade Federal do Rio Grande do Sul, 2012.

HENRY, G. Fracture healing and complications. In: THRALL, D.E. **Textbook of veterinary diagnostic radiology the appendicular skeleton**. 5ª ed. Ed:Saunders Elsevier, 2007, p.284 - 305.

HIETANIEMI K.; PAAVOLAINEN P.; PENTTIENEN R. Connective tissue parameters in experimental nonunion. **Journal of Orthopaedic Trauma**. 1996; 10(2): 114-8.

Hollinger, J. O.; Kleinschmidt, J. C.; The critical size defect as an experimental model to test bone repair materials. **J Craniofac Surg**.1990;1:60-8

Jadhav, S. B.; Jain, G. K. Statins and osteoporosis: new role for old drugs. **Journal of Pharmacy and Pharmacology**. 2006;58(1):3-18.

JOHNSON, A. L.; HULSE, D. A. Fundamentals of orthopedic surgery and fracture management and management specific fractures. In: FOSSUM, T. W.; HEDLUND, C.S.; HULSE, D. A. et al. **Small Animal Surgery**. 2 ed. St Louis: Mosby, 2002. p. 821-1017.

JOHNSON, A. L. Fundamentals of orthopedic surgery and fracture management. In: FOSSUM, T. W. **Small Animal Surgery**. Missouri: Mosby, 2007. Cap. 31, p. 930-1014.

LAUGHLIN, R. M. Internal fixation: intramedullary pins, cerclage wires and interlocking nails. **The Veterinary Clinics of North America – Small Animal Practice**, Philadelphia, v. 29, n. 5, p. 1097-1119, 1999.

LIRANI, A. P.; **Estudos comparativos dos efeitos do ultrassom e do laser de baixa intensidade no reparo osseo de tibia de rato**, Dissertação (Mestrado em Bioengenharia, São Carlos, 2004.

Ma, B.; Clarke, S. A.; Brooks RA, Rushton N. The effect of simvastatin on bone formation and ceramic resorption in a periimplantdefectmodel.**ActaBiomater**.2008;4:149-55

MACIEL-OLIVEIRA, N. **Ultra-estrutura e imunocitoquímica da regeneração do processo alveolar de ratos após a aplicação local de sinvastatina**. (Tese Doutorado) São Paulo: Universidade de São Paulo, Instituto de Ciências Biomédicas, 2006.

MAEDA, T.; MATSUNUMA, A.; KAWANE, T.; HORIUCHI, N. Simvastatin promotes osteoblast differentiation and mineralization in MC3T3-E1 cells. **Biochemical and Biophysical Research Communications**. 2001; 280:874-7.

MANDT, P.R., GERSHUNI, D.H. Treatment of nonunion of fractures in the epiphyseal-metaphyseal region of long bones. **Journal of Orthopaedic Trauma**, New York, v.1, p.141-151, 1987.

MARON, D. J.; FAZIO, S.; LINTON, M. F. Current perspectives on statins. **Circulation**. 101:207-13, 2000.

MARSH, D. Concepts of fracture union, delayed union, and nonunion. **Clinical Orthopaedics and Related Research**, n. 3558, p. S22-S30, 1998.

MILLIS, D. L.; JACKSON, A. M. União tardia, não-uniões e más-uniões. In: SLATTER, D. **Manual de cirurgia de pequenos animais**. 3. ed. Manole: São Paulo, 2007. v. 2, cap. 128, p. 1849 – 1861.

MUIR, P.; JOHNSON, K. A.; MARKELL, M. D. Area moment of inertia for comparison of implant cross-sectional geometry and bedding stiffness. **Veterinary Comparative Orthopaedics and Traumatology**, New York, v. 8, n. 2, p. 146-152, 1995.

MUKAI, Y.; SHIMOKAWA, H.; MATOBA, T.; HIROKI, J.; KUNIHIRO, I.; FUJIKI, T.; TAKESHITA, A. J. **Journal of Cardiovascular Pharmacology**. 2003, 42, 118.

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**, USA, v. 286, n. 5446, p. 1946-1949, Dec.1999.

NASCIMENTO, S.B; CARDOSO, C.A; RIBEIRO, T.P; ALMEIDA, J.D; ALBERTINI, R; MUNIN, E; ARISAWA, E.A.L. Effect of low-level laser therapy and calcitonin on bone repair in castrated rats: a densitometric study. **Photomedicine and Laser Surgery**, 28(1): P. 45-49, 2010.

NOLTE, P.A., VAN DER KRANS, A., PATKA, P., JANSSEN, I.M.C., RYABY, J.P., ALBERS, G.H.R. Low-intensity pulsed ultrasound in the treatment of nonunions. **The Journal of Trauma**, Baltimore, v.51, n.4, p.693-702, 2001.

PIERMATTEI, D.; FLO, G.; DECAMP, C. Brinker, Piermattei, and Flo's **Handbook of small animal orthopedics and fracture repair**. 4ª ed.Ed: Saunders Elsevier, 2006.

PIERMATTEI, D. L; FLO, G. L; DECAMP, C. E. **Ortopedia e tratamento das fraturas dos pequenos animais**. 4. ed. São Paulo: Manole, 2009. 29 - 40 p.

POZZI, A.; LEWIS, D. D. Surgical Approaches for minimally invasive plate osteosynthesis in dogs. **Veterinary and Comparative Orthopedics And Traumatology**, Stuttgart, v.4, n. 22, p. 316 - 320, June 2009.

POLO, J. P. Complicaciones de los distintos sistemas de osteosíntesis. **Canis et Felis**, vol 36, p. 52-69, 1998.

RANG, H. P.; DALE, M. M.; RITTER, J. M. **Farmacologia**. 4ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2001.

REMEDIOS, A. Bone and bone healing. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, v. 29, n. 5, p. 1029-1044, Sept. 1999.

ROBELLO, G. T.; ARON, D. N. Delayed and nonunion fractures. **Seminars in Veterinary Medicine and Surgery: Small Animal**, v. 7, p. 98-104, 1992.

ROCHA, C. O. J. M. **Comparação da avaliação mecânica de compressão axial em seis modelos de fixadores esqueléticos externos confeccionados com barras estabilizadoras de polimetacrilato de metila ou de madeira e parafusos de aço inoxidável** 304. Dissertação (Mestrado em Medicina Veterinária). Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro, 2008.

ROCHAT, M. C. Considerations for successful fracture repair. **Veterinary Medicine**, Lexena. v. 96, n. 5, p. 375-384, 2001.

Santos, A. A.; Miranda, C. D. O.; Alves, M. T. S.; Faloppa, F. O.; papel da proteínamorfofogenéticaósseana reparação do tecidoósseo. **Acta OrtopBras**.2005;13:194-5.

SCHENK, R. K. Biology of fracture repair. In: Browner, B. D. **Skeletal trauma: basic science, management, and reconstruction**. 3. ed. Philadelphia: SAUNDERS, 2003. v. 1, cap. 2, p. 29-73.

SCHMAEDECKE, A.; ACETO, M. L.; QUEIRÓZ, G. F.; TATARUNAS, A. C.; ZERWES, M. B. C.; MASTROCINQUE, S.; FERRIGNO, C. R. A. Tratamento cirúrgico de união retardada e não-união de fraturas em cães: revisão de literatura. **Revista de Educação Continuada em Medicina Veterinária do CRMV-SP**, São Paulo, v. 6, n. 1/3, p. 74-82, 2003.

SCHULZ, K. Outras doenças dos ossos e articulações. In: FOSSUM, T. W. **Cirurgia de Pequenos Animais**, 2008. 3 ed., edn. St Louis: Mosby, p. 1333-1356.

SHALES, C. Fracture management in small animal practice: triage and stabilization. **In Practice**, vol. 30, p. 314-320, 2008.

SILVA, R. M.; NETO, F. C. P.; BERTONCELLO, D. Efeitos da sinvastatina sobre propriedades biomecânicas de ossos de ratas ovariectomizadas. **Revista Médica de Minas Gerais**, 2008; 18(1): 31-36.

SILVA, R.R.R. Plano de marketing para clinica veterinária e loja de produtos e serviços animais na cidade de Porto Alegre. 2011. **Monografia** (Administração)- Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Porto Alegre-RS, 2011, 62p.

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. **Biochemical and Biophysical Research Communications**. 2003; 308:458-62.

SOUZA, V. L. **Efeitos do ultra-som de baixa intensidade sobre a consolidação óssea em fraturas de ossos longos (rádio e ulna, fêmur, tíbia e fíbula) em cães (*Canis familiaris*)**. Dissertação (Mestrado). Universidade de São Paulo, 2003.

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. **Biochemical and Biophysical Research Communications**. 2000; 271: 688-92.

UYARY, BAYTURY, INCEBOZ U, DEMIR BC, GUMUSER G, OZBILGIN K. Comparative effects of risedronate, atorvastatin, estrogen and SERMs on bone mass and strength in ovariectomized rats. **Maturitas**. 2009; 63: 261-7.

VASCONCELOS, J. W.; LEITE, L. M. S.; VASCONCELOS, G. A.; ARAUJO, I. M. S. M.; FERRO, L. S. G. Avaliação da sinvastatina no processo de consolidação de fraturas em tibias de ratos. **Revista Brasileira de Ortopedia**. 2013; 48(2): 191-195.

WEINSTEIN, S.; BUCKWALTER, J. A. Musculoskeletal tissue healing. In: Turek. **Orthopaedics: principles and their application**. 6a ed. Philadelphia: Lippincott, Williams and Wilkins; 2003. p. 31-112.

WONG, R. W. K.; RABIE, A. B. M. Statin collagen grafts used to repair defects in the parietal bone of rabbits. **British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery**, England, v. 41, p. 244-248, 2003.

YOUNG, D. J.; PROBST, C. W. Métodos de fixação interna das fraturas. Princípios gerais. In: SLATTER, S. **Manual de Cirurgia de Pequenos Animais**. 2. Ed. São Paulo: Manole, 1998. p. 1909-1943.



Universidade Federal de Uberlândia
Pró-Reitoria de Pesquisa e Pós-Graduação
Comissão de Ética na Utilização de Animais (CEUA)
Rua Ceará, S/N - Bloco 2T, sala 113 – CEP 38405-315
Campus Umuarama – Uberlândia/MG – Ramal (VoIP) 3423;
e-mail ceua@propp.ufu.br; www.comissoes.propp.ufu.br

ANÁLISE FINAL Nº 002/17 DA COMISSÃO DE ÉTICA NA UTILIZAÇÃO DE ANIMAIS PARA O PROTOCOLO REGISTRO CEUA/UFU 106/16

Projeto Pesquisa: "Estudo comparativo entre a Sinvastatina e a Rosuvastatina no tratamento de Lesões Ósseas Criadas Experimentalmente na Tibia De Ratos Wistar".

Pesquisador Responsável: Francisco Cláudio Dantas Mota

O protocolo não apresenta problemas de ética nas condutas de pesquisa com animais nos limites da redação e da metodologia apresentadas. Ao final da pesquisa deverá encaminhar para a CEUA um relatório final.

Situação: PROTOCOLO DE PESQUISA APROVADO.

OBS: O CEUA/UFU LEMBRA QUE QUALQUER MUDANÇA NO PROTOCOLO DEVE SER INFORMADA IMEDIATAMENTE AO CEUA PARA FINS DE ANÁLISE E APROVAÇÃO DA MESMA.

Uberlândia, 02 de janeiro de 2017.

Prof. Dr. César Augusto Garcia
Coordenador da CEUA/UFU