



**PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO  
MESTRADO EM CIÊNCIA ANIMAL**

**NATHALIA GONZAGA DE OLIVEIRA FERREIRA**

**EFEITO DA ASSOCIAÇÃO DE BIOMATERIAIS E ROSUVASTATINA TÓPICA NA  
REPARAÇÃO TECIDUAL DE FERIDAS CIRÚRGICAS EM COELHOS**

Presidente Prudente - SP  
2019



**PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO  
MESTRADO EM CIÊNCIA ANIMAL**

**NATHALIA GONZAGA DE OLIVEIRA FERREIRA**

**EFEITO DA ASSOCIAÇÃO DE BIOMATERIAIS E ROSUVASTATINA TÓPICA NA  
REPARAÇÃO TECIDUAL DE FERIDAS CIRÚRGICAS EM COELHOS**

Dissertação apresentada a Pró-Reitoria de Pesquisa e Pós-Graduação, Universidade do Oeste Paulista, como parte dos requisitos para obtenção do título de Mestre – Área de concentração: Fisiopatologia Animal  
Orientadora: Cecília Laposy Santarém

Presidente Prudente - SP  
2019

636.089 65      Ferreira, Nathalia Gonzaga de Oliveira.  
F383u              Efeito da associação de biomateriais e rosuvastatina  
tópica na reparação tecidual de feridas cirúrgicas em  
coelhos/ Nathalia Gonzaga de Oliveira. – Presidente  
Prudente, 2019.  
35f.: il.

Dissertação (Mestrado em Ciência Animal) -  
Universidade do Oeste Paulista – Unoeste, Presidente  
Prudente, SP, 2019.  
Bibliografia.  
Orientador: Cecilia Laposy Santarém

1. Plasma rico em plaquetas. 2. Fibrina rica em  
plaquetas. 3. Estatinas. 4. Cicatrização. 5.  
Neovascularização. I. Título.

**NATHALIA GONZAGA DE OLIVEIRA FERREIRA**

**EFEITO DA ASSOCIAÇÃO DE BIOMATERIAIS E ROSUVASTATINA TÓPICA NA REPARAÇÃO TECIDUAL DE FERIDAS CIRÚRGICAS EM COELHOS**

Dissertação apresentada a Pró-Reitoria de Pesquisa e Pós-Graduação, Universidade do Oeste Paulista, como parte dos requisitos para obtenção do título de Mestre - Área de Concentração: Fisiopatologia Animal

Presidente Prudente, 23 de abril de 2019.

**BANCA EXAMINADORA**

---

Profa. Dra. Cecília Laposy Santarém  
Universidade do Oeste Paulista – Unoeste  
Presidente Prudente-SP

---

Prof. Dr. Fernando De Biasi  
Universidade Estadual de Londrina -UEL  
Londrina-PR

---

Prof. Dr. Rafael Stuani Floriano  
Universidade do Oeste Paulista – Unoeste  
Presidente Prudente-SP

## DEDICATÓRIA

Ao meu salvador Jesus Cristo, que em todos os momentos tem me sustentado em seus braços, cumprindo todas suas promessas em minha vida, me concedendo força e sabedoria para vencer mais esta etapa da minha vida.

Aos meus pais, Vagner e Izabel, por me ensinarem a persistir em busca dos meus sonhos, me mostrando que com luta e determinação podemos alcançar todos nossos objetivos.

Ao meu esposo, fiel amigo e companheiro, que me incentivou e apoiou quando pensei em desistir.

Aos meus filhos, que mesmo inocentes, souberam compreender minha constante ausência, que me alimentaram com seus sorrisos após dias exaustivos e me fazem querer ser a cada dia um ser humano melhor.

A minha sogra, Claudinéia, e sogro, Lírio, que em todos os momentos que necessitei de auxílio me ofereceram uma mão amiga, me auxiliando em todos os sentidos.

A minha irmã e amiga Lethícia, que sempre ofereceu seu ombro amigo e conselhos.

A vocês toda a minha gratidão.

## **AGRADECIMENTOS**

A Deus em primeiro lugar, por me conceder a vida e me fazer por Jesus Cristo herdeira do reino dos céus.

A minha professora e orientadora, Cecília Laposy Santarém, por seu apoio incondicional, a forma interessada, extraordinária e pertinente como acompanhou a realização deste trabalho. As suas críticas construtivas, as discussões e reflexões foram fundamentais ao longo de todo o percurso, e com seus conselhos e ensinamentos terei um bom exemplo para minha vida científica.

A minha família que me incentivaram a não desistir, se doando e passando a viver este sonho comigo.

A professora Dr. Rosa Maria Barilli Nogueira e Dr. Gisele Alborghetti Nai por suas contribuições e sugestões que enriqueceram este estudo, e também a todos os professores envolvidos durante estes anos de aprendizado.

Aos acadêmicos do curso de medicina veterinária Yuri Ferreira Vicentini e Maria Rosa Santos Breda por todo comprometimento e auxílio em todas as etapas desta pesquisa.

As minhas amigas e companheiras de trabalho, Soellyn e Lidelci, que me auxiliaram quando necessitei me ausentar das minhas atribuições para estar presente nas atividades do programa de Mestrado em Ciência Animal.

Agradeço a Fundação de Amparo a Pesquisa do Estado de São Paulo - FAPESP pelo apoio financeiro e institucional.

Agradeço a Universidade do Oeste Paulista pelo ambiente propício à evolução e crescimento.

## RESUMO

### **Efeito da associação de biomateriais e rosuvastatina tópica na reparação tecidual de feridas cirúrgicas em coelhos**

Estudos têm sido realizados para verificar os efeitos de biomateriais, como o plasma rico em plaquetas (PRP) e a fibrina rica em plaquetas (FRP) e a sua contribuição no processo de cicatrização de feridas por meio da liberação de fatores de crescimento que têm propriedades de indução de regeneração tecidual. Há evidências de que o uso tópico da rosuvastatina (RSV) em lesões de pele modificam de forma positiva o fluxo sanguíneo basal tecidual. No entanto, este efeito não está comprovado na literatura. Neste sentido, o presente estudo analisou a quantidade de fibroblastos e número de vasos em feridas induzidas experimentalmente em coelhos após tratamento com e sem associação dos biomateriais e RSV. A hipótese baseia-se que o uso tópico de um fármaco hipolipemiante associado a um biomaterial possa aumentar a quantidade de fibroblastos e angiogênese em feridas experimentalmente induzida, e com isso aumentando a colagenização para produção de uma cicatriz mais homogênea. A associação da FRP e RSV promoveu um efeito aditivo aumentando significativamente a angiogênese. O uso da RSV isolada também proporcionou um aumento na quantidade de fibroblastos. Somente o PRP promoveu um aumento no número de vasos ( $P < 0,05$ ). Concluiu-se que tanto a FRP quanto a RSV possuem bons efeitos cicatrizantes, de tal forma que a associação entre elas foi benéfica demonstrando um possível efeito aditivo.

**Palavras-chave:** Biomateriais, cicatrização, angiogênese, estatinas.

## **ABSTRACT**

### **Effect of the association of biomaterials and rosuvastatin topical on tissue repair of surgical wounds in rabbits**

Studies have been conducted to verify the effects of biomaterials such as platelet-rich plasma (PRP) and platelet-rich fibrin (FRP) and their contribution to the wound healing process by releasing growth factors that have properties of tissue regeneration. Many evidences are also favorable to the topical use of rosuvastatin (RSV) in skin lesions, by positively modifying the basal tissue blood flow. However, it is unclear whether this effect is involved in increased blood flow and consequently an improvement in the healing process. In this sense, the present study analyzed the amount of fibroblasts and number of vessels in wounds experimentally induced in rabbits after treatment with and without association of biomaterials and RSV. The hypothesis is that the topical use of a lipid-lowering drug associated with a biomaterial may increase the amount of fibroblasts and angiogenesis after experimentally induced injury, thereby increasing collagenization to produce a more homogeneous scar. It was found that the association of FRP and RSV promoted an additive effect by significantly increasing angiogenesis. The use of isolated RSV also provided an increase in the amount of fibroblasts. The use of PRP alone in wounds promoted an increase in the number of vessels ( $P < 0.05$ ). It was concluded that both FRP and RSV have good healing effects, such that the association between them was beneficial and demonstrated a possible additive effect.

**Keywords:** Biomaterials, wound healing, angiogenesis, statins

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>ARTIGO CIENTÍFICO.....</b>	<b>09</b>
	<b>ANEXO A: NORMAS DE PUBLICAÇÃO.....</b>	<b>26</b>
	<b>ANEXO B: CERTIFICADO DE APROVAÇÃO CEUA.....</b>	<b>34</b>
	<b>ANEXO C: LAUDO DA ROSUVASTATINA.....</b>	<b>35</b>

1 **ARTIGO CIENTÍFICO<sup>1</sup>**

2

3 Efeito da associação de biomateriais e rosuvastatina tópica na reparação tecidual de  
4 feridas cirúrgicas em coelhos

5 Effect of the association of biomaterials and rosuvastatin topical on tissue repair of  
6 surgical wounds in rabbits

7

8 Ferreira, NGO<sup>1</sup>; Vicentini<sup>2</sup>, YF; Breda<sup>1</sup>, MRS; Nogueira, RMB<sup>3</sup>; Nai, GA<sup>3</sup>; Santarém,  
9 CL\*<sup>3</sup>.

10

11 1. Pós-Graduanda, Programa de Pós-Graduação em Ciência Animal da Universidade do  
12 Oeste Paulista, Presidente Prudente, São Paulo, Brasil.

13 2. Graduando em Medicina Veterinária, Universidade do Oeste Paulista, Presidente  
14 Prudente, São Paulo, Brasil.

15 3. Professores- Programa de Pós-Graduação em Ciência Animal, Universidade do Oeste  
16 Paulista, Presidente Prudente, São Paulo, Brasil.

17 Autor para correspondência\*: Cecília Laposy Santarém. E-mail:claposy@unoeste.br.

18 Telefone: +55(018)3229-2066

19 Os autores declaram que não há conflito de interesses.

20

21

22

23

24 Apoio financeiro: Fundação de Amparo a Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP-  
25 processo número 2016/25938-0).

26

27

28

29

30

31

---

<sup>1</sup> Artigo elaborado segundo normas da revista Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia.

**32 Resumo**

33

34 Estudos têm sido realizados para verificar os efeitos de biomateriais, como o plasma  
35 rico em plaquetas (PRP) e a fibrina rica em plaquetas (FRP) e a sua contribuição para o  
36 processo de cicatrização de feridas por meio da liberação de fatores de crescimento que  
37 têm propriedades de indução de regeneração tecidual. Muitas evidências também se  
38 mostram favoráveis ao uso tópico da rosuvastatina (RSV) em lesões de pele, por  
39 modificar de forma positiva o fluxo sanguíneo basal tecidual. No entanto, não está claro  
40 se este efeito está envolvido no aumento do fluxo sanguíneo e por conseqüência uma  
41 melhora no processo cicatricial. Neste sentido, o presente estudo analisou a quantidade  
42 de fibroblastos e número de vasos em feridas induzidas experimentalmente em coelhos  
43 após tratamento com e sem associação dos biomateriais e RSV. A hipótese baseia-se  
44 que o uso tópico de um fármaco hipolipemiante associado a um biomaterial possa  
45 aumentar a quantidade de fibroblastos e angiogênese após lesão experimentalmente  
46 induzida, e com isso aumentando a colagenização para produção de uma cicatriz mais  
47 homogênea. Verificou-se que a associação da FRP e RSV promoveu um efeito aditivo  
48 aumentando significativamente a angiogênese. O uso da RSV isolada também  
49 proporcionou um aumento na quantidade de fibroblastos. O uso do PRP sozinho em  
50 feridas promoveu um aumento no número de vasos ( $P < 0,05$ ). Concluiu-se que tanto a  
51 FRP quanto a RSV possuem bons efeitos cicatrizantes, de tal forma que a associação  
52 entre elas foi benéfica e demonstrou um possível efeito aditivo.

53

54

55

56 **Palavras-chaves:** plasma rico em plaquetas, fibrina rica em plaquetas, estatinas,  
57 cicatrização, neovascularização

58

59

60

61

62

63

## 64 Abstract

65

66 Studies have been conducted to verify the effects of biomaterials such as platelet-rich  
67 plasma (PRP) and platelet-rich fibrin (FRP) and their contribution to the wound healing  
68 process by releasing growth factors that have properties of tissue regeneration. Many  
69 evidences are also favorable to the topical use of rosuvastatin (RSV) in skin lesions, by  
70 positively modifying the basal tissue blood flow. However, it is unclear whether this  
71 effect is involved in increased blood flow and consequently an improvement in the  
72 healing process. In this sense, the present study analyzed the amount of fibroblasts and  
73 number of vessels in wounds experimentally induced in rabbits after treatment with and  
74 without association of biomaterials and RSV. The hypothesis is that the topical use of a  
75 lipid-lowering drug associated with a biomaterial may increase the amount of  
76 fibroblasts and angiogenesis after experimentally induced injury, thereby increasing  
77 collagenization to produce a more homogeneous scar. It was found that the association  
78 of FRP and RSV promoted an additive effect by significantly increasing angiogenesis.  
79 The use of isolated RSV also provided an increase in the amount of fibroblasts. The use  
80 of PRP alone in wounds promoted an increase in the number of vessels ( $P < 0.05$ ). It was  
81 concluded that both FRP and RSV have good healing effects, such that the association  
82 between them was beneficial and demonstrated a possible additive effect.

83

84

85

86 Key words: platelet-rich plasma, platelet-rich fibrin, statins, healing, neovascularization

87

88

89

90

91

92

93

94

95

## 96 **Introdução**

97 Um conceito fundamental na cicatrização é de que todos os tecidos passam pela  
98 mesma série de eventos e todas as feridas passam pelas mesmas etapas básicas de reparo  
99 (Ethridge, 2010; Gurtner *et al.*, 2008). Fazem parte deste processo cicatricial células  
100 sanguíneas, matriz extracelular, mediadores celulares e células parenquimatosas  
101 (Mendonça; Coutinho-Netto, 2009; Santuzzi *et al.*, 2011).

102 A cicatrização de feridas abrange processos complexos de eventos celulares e  
103 bioquímicos que interagem para a regeneração do tecido lesionado, envolve células,  
104 matriz extracelular, citocinas e fatores de crescimento (Mali *et al.*, 2018) que estimulam  
105 a proliferação celular pela ativação da angiogênese, mielogênese, transcrição de genes,  
106 entre outras, que aceleram o processo de cicatrização (Sengupta *et al.*, 2015).

107 Os concentrados plaquetários como plasma rico em plaquetas (PRP) e fibrina  
108 rica em plaquetas (FRP), constituem os principais hemoderivados empregados na  
109 medicina regenerativa. O PRP, criado por Marx *et al.* (1998), é amplamente estudado e  
110 com ênfase na cicatrização de feridas demonstra-se uma excelente ferramenta a ser  
111 empregada (Barionuevo *et al.*, 2015; Abegão *et al.*, 2015, Santos *et al.*, 2016, Taniguchi  
112 *et al.*, 2018).

113 A FRP, considerada a segunda geração de concentrados plaquetários, possui  
114 resultados promissores em vários aspectos analisados, de tal forma que fomentam  
115 pesquisas nas mais diversas áreas, já sendo relatada sua utilização na dermatologia  
116 (Chiaravalloti *et al.*, 2017), medicina esportiva (Ehrenfest *et al.*, 2014), implantologia  
117 (Dohle *et al.*, 2018) e em procedimentos estéticos (Cieslik-Bielecka *et al.*, 2012).

118 Para que ocorra a cicatrização de maneira saudável, são essenciais a migração e  
119 proliferação celulares para a formação da matriz extracelular, constituída principalmente  
120 por colágeno. Estudos comprovam que as estatinas além das características  
121 hipolipemiantes, possuem atividades de proliferação celular (Lin *et al.*, 2012) e proteção  
122 endotelial (Moraes *et al.*, 2013), além de outros efeitos pleiotrópicos como anti-  
123 inflamatório (Pradeep *et al.*, 2015), antioxidante (Santos *et al.*, 2014), imunomodulador  
124 (Zhang *et al.*, 2012) e cicatrizante, promovendo, por mecanismos não totalmente  
125 elucidados, o auxílio à cicatrização tecidual (Raposio *et al.*, 2015).

126 A rosuvastatina (RSV) por ser uma nova estatina hidrofílica sintética de segunda  
127 geração, com alta eficiência na redução do colesterol sérico e com potente efeito anti-

128 inflamatório, sendo mediador vascular do óxido nítrico endotelial e redutor dos níveis  
129 de proteína C reativa (Pradeep *et al.*, 2015), foi utilizada neste estudo a fim de ser  
130 associada ou não aos biomateriais PRP e FRP para verificar sua ação no processo  
131 cicatricial. A hipótese seria avaliar a quantidade de fibroblastos e capilares neoformados  
132 em feridas induzidas experimentalmente em coelhos após o tratamento com e sem a  
133 associação de FRP ou PRP com RSV.

134

### 135 **Material e Métodos**

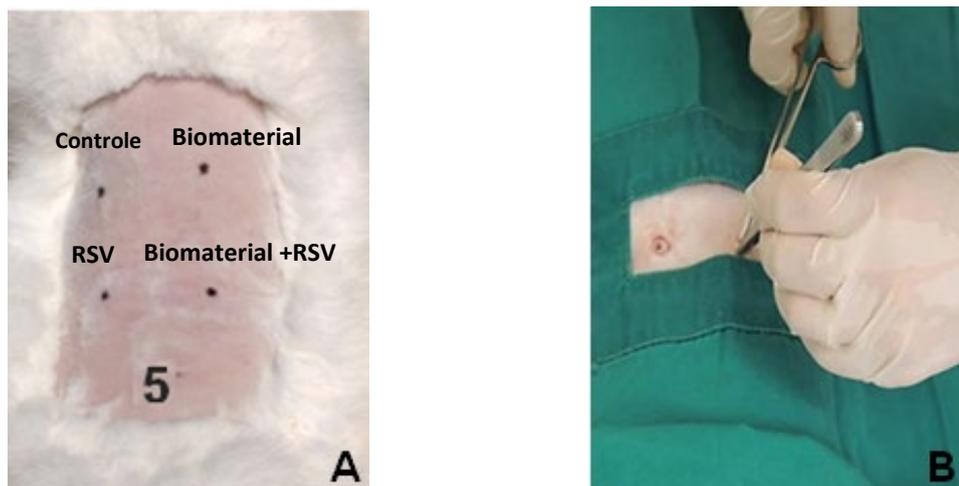
136 Foram utilizados 16 (n=8/grupo de tratamento) coelhos adultos, machos,  
137 clinicamente saudáveis, da raça Nova Zelândia, peso médio 3,0±1,0kg, mantidos em  
138 gaiolas individuais, com temperatura ambiente de 22°C ± 2°C e fotoperíodo (12 horas  
139 claro/escuro) controlados, com água e ração *ad libitum*. O trabalho foi aprovado pela  
140 comissão de Ética e Uso de Animais (protocolo número 4332) da Universidade do  
141 Oeste Paulista - Unoeste, Presidente Prudente, SP, Brasil.

142 Os coelhos foram contidos manualmente para realização da tricotomia da região  
143 dorsal direita e esquerda. Em seguida, os animais foram anestesiados (intramuscular-  
144 IM) com uma associação de cloridrato de Xilazina a 2% (Xilazin<sup>®</sup> 2%) e Cloridrato de  
145 Zolazepam (Zoletil<sup>®</sup> 50) nas doses de 5 mg/Kg e 15mg/Kg intramuscular,  
146 respectivamente. Após a anestesia, aplicou-se 0,1 mL de anestésico local (cloridrato de  
147 lidocaína a 2% com vasoconstritor) no local de cada lesão.

148 Com os animais anestesiados, a pele foi demarcada em quatro locais com auxílio  
149 de caneta utilizado um punch de 8 mm para realização das feridas cirúrgicas. Os  
150 fragmentos foram retirados com auxílio de uma pinça anatômica, preservando a  
151 musculatura (Barrionuevo *et al.*, 2015) A ferida considerada controle (lado esquerdo  
152 superior) foi tratada com solução de cloreto de sódio a 0,9%. A lesão do lado esquerdo  
153 inferior recebeu o gel de RSV a 1,2% ou PRP. A ferida do lado direito superior foi  
154 tratada com PRP autólogo na forma gel ou FRP e a ferida do lado direito inferior  
155 recebeu gel de RSV e PRP autólogo gel (Fig.1). Em seguida foi colocado um curativo  
156 sobre as quatro feridas (lado direito e esquerdo/ superior e inferior) com ryon estéril e  
157 curativo adesivo (Band Aid<sup>®</sup>).

158

159



160

161 Figura 1. A- Imagem do dorso do coelho demarcado com caneta pilot<sup>®</sup> para posterior  
162 indução das feridas e aplicação dos diferentes tratamentos. B- Fragmento de pele sendo  
163 retirado com auxílio de pinça e tesoura cirúrgica.

164 Após o procedimento cirúrgico, os animais receberam analgésico cloridrato de  
165 Tramadol, na dose de 0,5mg/Kg, IM, 2 vezes ao dia durante 3 dias consecutivos, a  
166 fim de minimizar o desconforto inicial. O tratamento e a troca dos curativos foram  
167 realizados nos momentos 0, 3, 7, 10 e 14, segundo protocolo estabelecido por  
168 Vendramin et al. (2010) até completarem 16 dias de experimento. No 17º dia,  
169 prosseguiu-se com a realização de biópsia da ferida para avaliação.

170 Os animais foram eutanasiados em câmara de CO<sub>2</sub> após anestesia com a  
171 associação de Cloridrato de Tiletamina e Zolazepam 30 mg/Kg IM e Xilazina a 2%  
172 0,2 mg/Kg IM e a comprovação da morte foi realizada a partir da avaliação dos  
173 batimentos cardíacos. Após a eutanásia os animais foram identificados, congelados e  
174 armazenados para uso em aulas práticas.

175 Para a formulação do gel de rosuvastatina a 1,2% foi preparado um gel  
176 aristoflex com 20% de glicerina. Para o gel utilizou-se banho-maria para aquecimento  
177 da solução (50-60 °C) a fim de homogenizar o polímero com o solvente e a droga,  
178 evitando a cristalização do ativo (Grover; Kapoor; Singh, 2016 com  
179 modificações). Formulou-se também a RSV a 1,2% na forma líquida a fim de ser  
180 incorporado ao PRP e posteriormente todo o material foi transformado em gel com a  
181 adição do gluconato de cálcio.

182 Após procedimento anestésico, colheu-se 8 mL de sangue proveniente da veia  
183 auricular utilizando scalp 25G. O material foi transferido para dois frascos contendo o  
184 anticoagulante citrato de sódio. Deste material foi retirada uma alíquota para a  
185 contagem automática de plaquetas (contador automático Sysmex Poch Diff 100iV-  
186 Roche) e depois centrifugado, inicialmente a 200G (centrífuga Excelsa Baby 206R)  
187 durante 10 minutos para formação de dois níveis: toda a fração correspondente ao  
188 plasma mais 200µL da fração vermelha foi transferida para outro tubo para nova  
189 centrifugação (400G por 10 minutos).

190 Nesta segunda etapa formaram-se dois níveis distintos: um superior com  
191 coloração levemente amarelado denominado plasma pobre em plaquetas (PPP) e um  
192 inferior, avermelhado. Retirou-se o PPP e do restante foi realizada nova contagem de  
193 plaquetas, com o objetivo de verificar se houve concentração superior a seis vezes do  
194 inicial (Vendramin *et al.*, 2009). Após constatação da concentração plaquetária de pelo  
195 menos seis vezes a inicial, foram preparados dois tubos: o primeiro contendo 200µL de  
196 PRP líquido, 200µL de rosuvastatina líquida e 100 µL de gluconato de cálcio a 10%; o  
197 segundo tubo contendo 400 µL de PRP líquido e 100 µL de gluconato de cálcio a 10%,  
198 sendo que para ambos os frascos o volume final de PRP em gel foi de 0,5mL.

199 Para o preparo da fibrina rica em plaquetas (FRP) foram coletados 8 mL de  
200 sangue periférico da veia auricular, utilizando scalp 25G coletados e acondicionados em  
201 dois tubos sem adição de anticoagulante. Após a coagulação natural, realizou-se a  
202 centrifugação em uma única vez a 200G (Excelsa Baby 206R, São Paulo, São Paulo),  
203 por 10 minutos. Formado o gel de fibrina, este foi separado dos demais componentes e  
204 utilizado como tratamento das feridas superior e inferior direito (Azevedo, 2014).

205 Para a avaliação histológica, as amostras de pele foram fixadas em solução de  
206 formol tamponado a 10% por 24 horas. Após fixação, o tecido foi incluso em blocos de  
207 parafina, obtendo-se a seguir 4 cortes histológicos de 4 µm de cada animal que foram  
208 corados com solução de Hematoxilina-Eosina (H/E) para aferição do colágeno. Nos  
209 fragmentos coletados após a morte dos animais (M17), com o software Motic® (British  
210 Columbia, Canada) capturaram-se imagens na quais se realizou na derme a contagem de  
211 fibroblastos no aumento de 400X, por meio da média somatória entre onze campos  
212 observados de cada amostra (Vendramin *et al.*, 2010). Da mesma forma realizou-se a

213 contagem de vasos sanguíneos, mas na objetiva de 100X. Todas as avaliações foram  
214 feitas por um único observador e de forma cega.

215 Previamente às análises estatísticas, todos os grupos foram submetidos ao teste  
216 de Shapiro-Wilk para validação do pressuposto de normalidade dos dados, pelo qual se  
217 verificou que as variáveis apresentaram distribuição não-paramétrica. As feridas  
218 controle e as dos diferentes tratamentos foram comparados pelo teste de Kruskal-Wallis  
219 e dentro de cada grupo, com contrastes pelo método de Student-Newman-Keuls.  
220 Adotou-se o nível de significância de  $p < 0,05$ .

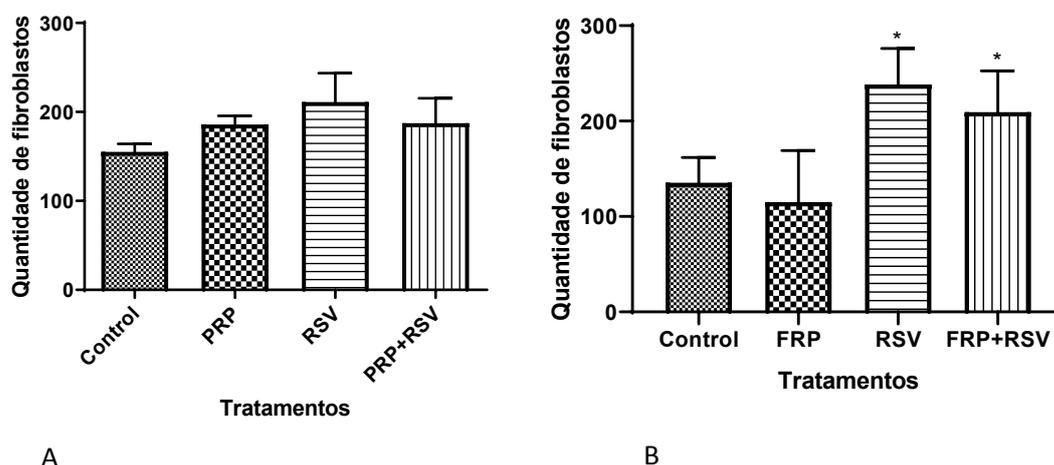
221

## 222 Resultados

223 A quantidade de plaquetas média no grupo de PRP, levando em consideração os  
224 17 dias de tratamento, foi de  $128,6 \pm 28,9/\text{mm}^3$  e o plasma rico em plaquetas chegou a  
225  $834,0 \pm 110,9/\text{mm}^3$  superando a concentração inicial conforme preconizou Vendramin *et*  
226 *al.* (2010). A contagem de fibroblastos e vasos sanguíneos das feridas dos diferentes  
227 tratamentos estão descritos nas Figuras 2 e 3, respectivamente.

228

229 Figura 2.: Média e desvio-padrão da contagem de fibroblastos de feridas de coelhos  
230 tratadas com diferentes biomateriais e rosuvastatina.



Quantidade de Fibroblastos				
A	Controle	PRP	RSV	PRP+RSV
	155,0 <sup>a</sup> ±20,5	185,8 <sup>a</sup> ±23,3	211,0 <sup>a</sup> ±61,0	187,3 <sup>a</sup> ±51,4
B	Controle	FRP	RSV	FRP+RSV
	135,4 <sup>a</sup> ±26,4	134,3 <sup>a</sup> ±19,7	238,4 <sup>b</sup> ±37,7	209,3 <sup>b</sup> ±43,

231 Letras: Control: controle; PRP: plasma rico em plaquetas; FRP: Fibrina rica em  
 232 plaquetas; RSV: rosuvastatina; PRP+RSV: plasma rico em plaquetas e rosuvastatina;  
 233 FRP+RSV: fibrina rica em plaquetas e rosuvastatina. Letras minúsculas diferentes na  
 234 mesma linha indicam diferença significativa entre tratamentos ( $P<0,05$ ).  
 235

236 Figura 3.: Média e desvio-padrão da contagem de vasos sanguíneos de feridas de  
 237 coelhos tratadas com diferentes biomateriais e rosuvastatina.

238

239

240

241

242

243

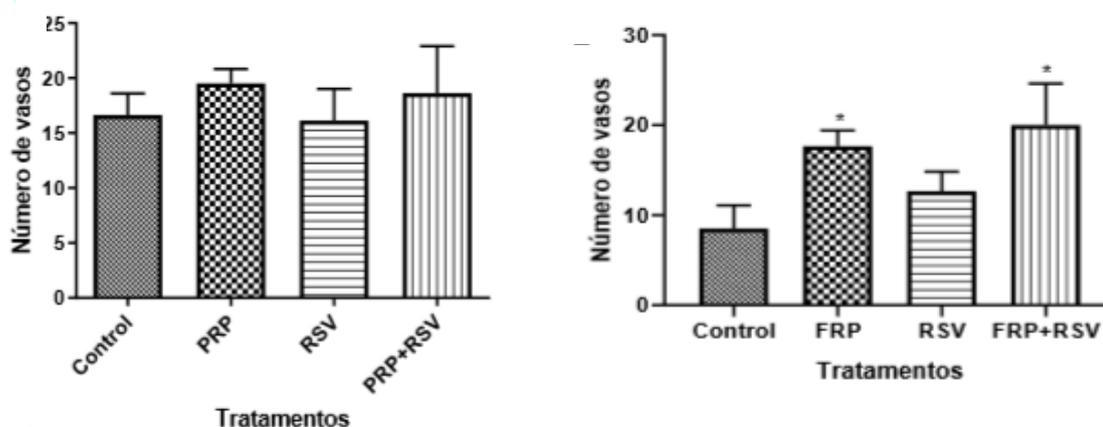
244

245

246

247

248



C

D

### Quantidade de Vasos Sanguíneos

	Controle	PRP	RSV	PRP+RSV
<b>C</b>	16,6 <sup>a</sup> ±5,6	19,5 <sup>a</sup> ±3,7	16,1 <sup>a</sup> ±8,1	18,6 <sup>a</sup> ±12,1
<b>D</b>	8,50 <sup>a</sup> ±2,58	17,67 <sup>b</sup> ±1,75	12,66 <sup>a</sup> ±2,16	20,00 <sup>b</sup> ±4,61

249 Letras: Control: controle; PRP: plasma rico em plaquetas; FRP: Fibrina rica em  
 250 plaquetas; RSV: rosuvastatina; PRP+RSV: plasma rico em plaquetas e rosuvastatina;  
 251 FRP+RSV: fibrina rica em plaquetas e rosuvastatina. Letras minúsculas diferentes na  
 252 mesma linha indicam diferença significativa entre tratamentos ( $P<0,05$ ).  
 253

253

### 254 Discussão

255

256 Segundo Carmona *et al.* (2011), a utilização de concentrados de plaquetas  
 257 autólogas acelerou a cicatrização de ferida, reduzindo a inflamação, estimulando a  
 258 capacidade de regeneração dos tecidos lesionados em cavalos com doenças  
 259 degenerativas do sistema músculo-esquelético, tais como osteoartrite e tendinopatia uma  
 260 vez que essas plaquetas segregam fatores de crescimento, que induzem a quimiotaxia,  
 261 diferenciação e proliferação celulares, neovascularização, e produção de matriz

262 extracelular. Resultado similar foi encontrado por Pazzini (2014), em que avaliou o uso  
263 do PRP em cirurgia reconstrutiva em coelhos, Os resultados encontrados nesse estudo  
264 foram significativos em relação à proliferação vascular no grupo tratado com PRP, no  
265 qual esse composto promoveu uma angiogênese no local da aplicação da cirurgia  
266 reconstrutiva, mas quando se avaliou intensidade dessa proliferação vascular no grupo  
267 tratado, os resultados foram semelhantes entre os grupos experimentais, não  
268 apresentando diferença significativa.

269 O estudo de Pazzini (2014) corrobora os resultados achados deste presente  
270 estudo, em que embora não tenha ocorrido uma melhora entre as variáveis nas análises  
271 histopatológicas, foi possível visualizar no lado tratado com PRP autólogo gel uma  
272 discreta proliferação de fibroblastos e colagenização, promovendo o suprimento de  
273 oxigênio e nutrição da ferida, favorecendo o processo cicatricial. Podemos correlacionar  
274 tal fato com os fatores de crescimento presentes nas plaquetas, por serem atuantes na  
275 fase inicial da cicatrização (Fernández-Sarmiento *et al.*, 2013), responsáveis por  
276 estimular a angiogênese, mitogênese, permeabilidade capilar, induzindo crescimento do  
277 tecido epitelial.

278 Lee *et al.* (2014) demonstrou que a utilização da rosuvastatina reduziu os índices  
279 de fibrose miocárdica, através da diferenciação das fibras de colágeno por meio de  
280 imunofluorescência. Em nosso estudo obtivemos menores índices de fibrose acentuada  
281 nas feridas tratadas com rosuvastatina frente aos demais grupos, entretanto observaram-  
282 se maiores quantidades de fibroblastos nestes mesmos grupos, diferindo-se  
283 estatisticamente dos demais ( $p < 0,05$ ).

284 Neste estudo além de não qualificar e quantificar as fibras de colágeno por meio  
285 de técnicas mais específicas, não se realizou a diferenciação morfológica entre  
286 fibroblastos e miofibroblastos, de tal forma que, os maiores índices de fibroplastia  
287 aliada à contração das feridas mais precoce e expressivas no tratamento FRP+RSV,  
288 podem justificar a divergência entre os achados, devido ao fato de que os  
289 miofibroblastos estão relacionados à contração da ferida e não à produção de colágeno  
290 propriamente dita (Darby *et al.*, 2014), entretanto segundo Bochaton-Piallat *et al.*  
291 (2016) essa relação ainda não está totalmente elucidada.

292 Na quantificação dos fibroblastos, observaram-se maiores quantidades na  
293 associação da FRP com rosuvastatina quando comparada à FRP isolada. Assim, o fato

294 de que a FRP, nos índices avaliados, melhorou os efeitos da RSV quando associada  
295 frente a seu uso isolada, denotando um efeito positivo e possivelmente sinérgico. Esta  
296 associação pode estar relacionada ao efeito de veicular substâncias que este biomaterial  
297 possui, como relatado por Miron e Zhang (2018), demonstrando essa característica por  
298 meio de estudos já publicados com a utilização da versão líquida da FRP associada a  
299 substâncias de baixo e alto peso molecular.

300 O mesmo efeito foi encontrado por Pradeep *et al.* (2016) em estudo clínico  
301 randomizado, utilizando associação de FRP e rosuvastatina a 1,2% no tratamento de  
302 defeitos intraósseos na periodontite crônica, observando efeito sinérgico da  
303 rosuvastatina frente ao potencial regenerativo da FRP.

304 Os efeitos da FRP são diversos, sendo a ação cicatrizante o enfoque de muitos  
305 estudos. Roy *et al.* (2011) comprovaram a ação angiogênica da FRP em feridas  
306 isquêmicas, induzida por meio da proliferação de células endoteliais. Neste estudo o  
307 autor analisa a neovascularização por meio de anticorpos anti-fator de von Willebrand  
308 (vWF), mostrando aumento de células vasculares endoteliais. No nosso estudo a  
309 angiogênese foi avaliada por meio da quantificação de vasos sanguíneos observados,  
310 encontrando-se maiores quantidades, estatisticamente diferentes ( $p < 0,05$ ), nos grupos  
311 tratados com a FRP. Dohle *et al.* (2018) por meio de culturas celulares *in vitro*  
312 demonstraram o efeito cicatrizante, em particular o efeito angiogênico da FRP, fato que  
313 corrobora nosso estudo.

314 Lee *et al.* (2014) ao confeccionar um *stent* utilizando RSV, comprovaram seu  
315 efeito angiogênico com a formação de células endoteliais vasculares. Neste estudo a  
316 quantidade de vasos sanguíneos neoformados nas feridas utilizando-se RSV isolada  
317 foram maiores que os do controle, entretanto, sem diferença estatística.

318 No presente estudo, utilizando 200G de força relativa de centrifugação  
319 observou-se maiores valores de vasos sanguíneos neoformados nas feridas com a  
320 utilização de FRP quando comparado às demais, corroborando Kubesch *et al.* (2018)  
321 que demonstraram que a força relativa de centrifugação interfere nas características  
322 físico-químicas da FRP sólida, de tal forma que a centrifugação com força média  
323 (222G) promoveu a confecção de uma trama de fibrina menos densa e mais porosa,  
324 refletindo em uma diferença significativa no índice de vascularização, quando  
325 comparada à força mais elevada.

326 Em concordância Ehrenfest *et al.* (2017) já demonstravam que as características  
327 da centrífuga como os protocolos de centrifugação impactavam significativamente nas  
328 células, fatores de crescimento e arquitetura da fibrina rica em plaquetas, demonstrando  
329 também que a quantidade de fatores de crescimento encontrados na FRP está  
330 relacionada à presença de leucócitos neste biomaterial.

331 Em uma revisão de trabalhos publicados com intuito de melhor elucidar a  
332 utilização de estatinas para o tratamento de úlceras do pé diabético Pietrovski *et al.*  
333 (2012) concluíram que a utilização dessas moléculas é promissora, mas com carência de  
334 estudos para este enfoque, dentre os estudos analisados. Chiaravalloti *et al.* (2017)  
335 relataram a utilização da FRP como tratamento de uma ferida cirúrgica crônica com  
336 resultados satisfatórios, com o fechamento completo da área da ferida de difícil  
337 cicatrização com seis semanas de tratamento, concluindo-se também que a utilização  
338 deste biomaterial é promissora, mas que ainda faltam estudos para melhor descrever sua  
339 ação e aplicabilidade .

340

#### 341 **Conclusão**

342 Concluiu-se que tanto a RSV quanto a FRP possuem bons efeitos cicatrizantes,  
343 de tal forma que a associação entre elas foi benéfica e demonstrou um possível efeito  
344 aditivo na proliferação de fibroblastos.

345

#### 346 **Referencias**

347 ABEGÃO, K.G.B; BRACALE, B.N.; DELFIM, I.G. *et a.* Effects of heterologous  
348 platelet-rich plasma gel on standardized dermal wound healing in rabbits. *Acta Cir.*  
349 *Bras.*, v.30, p.209-215. Doi.org/10.1590/S0102-86020150030000008.

350

351 AZEVEDO, M.C.M.P.S. **Aplicação do PRF em medicina dentária**. 2014. 29 f.  
352 Dissertação (Mestrado integrado em Medicina Dentária) – Faculdade de Medicina  
353 Dentária, Universidade do Porto, Porto – Portugal. 2014.

354

355

356

- 357 BARRIONUEVO, D.V.; LAPOSY, C.B.; ABEGÃO, K.G.B.; NOGUEIRA, R.M.B. et  
358 al. Comparison of experimentally-induced wounds in rabbits treated with different  
359 sources of platelet-rich plasma. *Lab. Anim.*, v.13, p.13-16, 2015. Doi:  
360 10.1177/0023677214567747.
- 361
- 362 BOCHATON-PIALLAT, M-L; GABBIANI, G.; HINZ, B. The myofibroblast in wound  
363 healing and fibrosis: answered and unanswered questions. *F1000Research*, 2016.  
364 Doi:10.12688/f1000research.8190.1.
- 365
- 366 CARMONA, J.U.; LOPEZ, C.; GIRALDO, C.E. O uso do concentrado de plaquetas  
367 autólogo como terapia regenerativa de enfermidades crônicas del aparato músculo-  
368 esquelética equina. *Archivos de Medicina Veterinária*, v.43, p.1-10,  
369 2011. Doi:10.4067/S0301-732X2011000100002.
- 370
- 371 CHIARAVALLLOTI, A.J; ZUBKOV, B.; ZUBKOV, A. Treatment of a Chronic  
372 Cutaneous Surgical Wound With Platelet-Rich Fibrin. *Dermatol. Surg.*, v.44,p.449-452,  
373 2017. Doi: 10.1097/DSS.0000000000001246.
- 374
- 375 CIESLIK-BIELECKA, A.; CHOUKROUN, J.; ODIN, G. et al.. L-PRP/L-PRF in  
376 esthetic plastic surgery, regenerative medicine of the skin and chronic wounds. *Curr.*  
377 *Pharm. Biotech.*,v.13, p.1266-1277, 2012. Doi: 10.2174/138920112800624463.
- 378
- 379 DARBY, I.A; LAVERDET, B.; BONTÉ, F. et al. Fibroblasts and myofibroblasts in  
380 wound healing. *Clin. Cosmet. Investig. Dermatol.*, v.7, p.301-311, 2014.  
381 Doi:10.2147/CCID.S50046.
- 382
- 383 DOHLE, E.; BAGDADI, K.E.; SADER, R. Platelet-rich fibrin-based matrices to  
384 improve angiogenesis in an in vitro co-culture model for bone tissue engineering. *J*  
385 *Tissue Eng. Regn. Med.*, v.12, p.598-610, 2018. Doi: 10.1002/term.2475  
386 Doi.org/10.1016/j.biomaterials.2014.02.017
- 387

- 388 EHRENFEST, D.M.D.; ANDIA, I.; ZUMSTEIN, M.A. et al. Classification of platelet  
389 concentrates (Platelet-Rich Plasma-PRP, Platelet-Rich Fibrin-PRF) for topical and  
390 infiltrative use in orthopedic and sports medicine: current consensus, clinical  
391 implications and perspectives. *Muscles, Ligaments Tendons J.*, v.4, p.3-9, 2014.  
392
- 393 EHRENFEST, D.M.D.; PINTO, N.R.; PEREDA, A. et al. The impact of the centrifuge  
394 characteristics and centrifugation protocols on the cells, growth factors, and fibrin  
395 architecture of a leukocyte- and platelet-rich fibrin (L-PRF) clot and membrane.  
396 *Platelets*, v.29, p.171-184, 2017. Doi: 10.1080/09537104.2017.1293812  
397
- 398 ETHRIDGE, R.T.; LEONG, M.; PHILLIPS, M.T. **Cicatrização de feridas**. Tratado de  
399 cirurgia. Rio de Janeiro: Elsevier, 2010.  
400
- 401 FERNÁNDEZ-SARMIENTO, A.; DOMINGUEZ, J.M.; GRANADOS, M.M. et al.  
402 Histological Study of the Influence of Plasma Rich in Growth Factors (PRGF) on the  
403 Healing of Divided Achilles Tendons in Sheep. *J Bone Joint Surg. Am.*, v.95, p.246-  
404 255, 2013. Doi: 10.2106/JBJS.K.01659.  
405
- 406 GROVER, H.S.; KAPOOR, S.; SINGH, A. Effect of topical simvastatin (1,2 mg) on  
407 gingival crevicular fluid interleukin-6, interleukin-8 and interleukin-10 levels in chronic  
408 periodontitis- a clinicobiochemical study. *J Oral Bio.l Craniofac. Res.*, v.6,p.85-92,  
409 2016. Doi: 10.1016/j.jobcr.2015.11.003.  
410
- 411 GURTNER, G.C.; WERNER, S.; BARRANDON, Y. et al. Wound repair and  
412 regeneration. *Nature*, v.453, p.314-321, 2008. Doi:10.1038/nature07039.  
413  
414
- 415 KUBESCH, A.; BARBECK, M.; AL-MAAWI, S. et al. A low-speed centrifugation  
416 concept leads to cell accumulation and vascularization of solid plateletrich fibrin: an  
417 experimental study in vivo. *Platelets*, v.6, p.1-12, 2018. Doi:  
418 10.1080/09537104.2018.1445835.  
419

- 420 LEE, C.H.; CHANG, S.H.; LIN, Y.H. et al. Acceleration of re-endothelialization and  
421 inhibition of neointimal formation using hybrid biodegradable nanofibrous rosuvastatin-  
422 loaded stents. *Biomaterials*, v.35, p.4417-4427, 2014.
- 423
- 424 LIN, L-L.; HUANG, C-C.; CHEN, J-S. et al. Effects of pitavastatin versus atorvastatin  
425 on the peripheral endothelial progenitor cells and vascular endothelial growth factor in  
426 high-risk patients : a pilot prospective, double-blind, randomized study. *Cardiovascular*  
427 *Diabetology*, v.13, p.1-11, 2014. Doi: 10.1186/s12933.-014-0111-1.
- 428
- 429 MENDONÇA, R.J.; COUTINHO-NETTO, J. Aspectos celulares da cicatrização. *An.*  
430 *Bras. Dermatol*, v.84, p.257-262, 2009. Doi.org/10.1590/S0365-05962009000300007.
- 431
- 432 MIRON, R.J.; ZHANG, Y. Autologous Liquid Platelet Rich Fibrin: a novel drug  
433 delivery system. *Acta Biomater.*, v.75, p.35-51, 2018. Doi:  
434 10.1016/j.actbio.2018.05.021
- 435
- 436 MORAES, L.A.; VAIYAPURI, S.; SASIKUMAR, P. et al. Antithrombotic actions of  
437 statins involve PECAM-1 signaling. *Blood*, v.122, p.3188-3196, 2013. Doi:  
438 10.1182/blood-2013-04-491845.
- 439
- 440 PAZZINI, J.M. **Plasma rico em plaquetas empregado na cirurgia reconstrutiva em**  
441 **coelhos (*Oryctolagus cuniculus*): Avaliação da exequibilidade da técnica, achados**  
442 **macroscópicos e histopatológicos**. Dissertação 88f. Universidade Estadual Paulista,  
443 Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias, Jaboticabal, 2014.
- 444
- 445 PIETROVSKI, E.F.; MASCARENHAS, L.; SCHEEREN, E. et al.. Úlceras do pé  
446 diabético podem ser tratadas com estatinas? *Rev. Bras. Farm.*, v.93, p.279-282, 2012.
- 447
- 448 PRADEEP, A.R.; KARVEKAR, S.; NAGPAL, K. et al. Efficacy of Locally Delivered  
449 1.2% Rosuvastatin Gel To Non-Surgical Treatment of Patients With Chronic  
450 Periodontitis: A Randomized, Placebo Controlled Clinical Trial. *J. Periodontol.*, v.86,  
451 p.6. 2015. Doi: 10.1902/jop.2015.150131.

- 452 PRADEEP, A.R.; KARVEKAR, S.; NAGPAL, K. et al. Rosuvastatin 1,2 mg in situ gel  
453 combined with 1:1 mixture of autologous platelet-rich fibrina and porous hydroxyapatite  
454 bone graft in surgical treatment of mandibular class II furcation defects: a randomized  
455 clinical control trial. *J. Periodontol.*, v. 2016, p.5-13, 2016. Doi:  
456 10.1902/jop.2015.150131.
- 457
- 458 RAPOSIO, E.; LIBONDI, G.; BERTOZZI, N. et al. Effects of topic simvastatin for the  
459 treatment of chronic vascular cutaneous ulcers: a pilot study. *J. Am. Coll. Clin. Wound*  
460 *Spec.*, v.7, p.13-18, 2015. Doi: 10.1016%2Fj.jccw.2016.06.001.
- 461
- 462 ROY, S.; DRIGGS, J.; ELGHARABLY, H. et al. Platelet-rich fibrin matrix improves  
463 wound angiogenesis via inducing endothelial cell proliferation. *Wound Repair Reg.*,  
464 v.19, p.753-766, 2011. Doi:10.1111/j.1524-475X.2011.00740.x
- 465
- 466 SANTOS, F.N.; WATANABE, M.; VASCO, C.F. et al. Proteção antioxidante da  
467 estatina na lesão renal aguda induzida pela sepse. *Rev. Bras. Enferm. USP*, v.48, p.820-  
468 826, 2014. Doi: 10.1590/S0080-623420140000500007.
- 469
- 470 SANTUZZI, C.H.; BUSS, H.F.; PEDROSA, D.F. et al. Uso combinado da laserterapia  
471 de baixa potência e da inibição da ciclooxigenase-2 na reepitelização de ferida  
472 incisional em pele de camundongos: Um estudo pré-clínico. *Anais Bras Dermatol*, v.86,  
473 p.278-283, 2011. Doi.org/10.1590/S0365-05962011000200011.
- 474
- 475 TANIGUCHI, B.A.L.; BREDA, M.R.S.; NOGUEIRA, R.M.B. et al. Fractal features of  
476 rabbit dermal wounds treated with platelet-rich plasma and topical rosuvastatin. *Int. J.*  
477 *Clin. Exp. Pathol.*, v.11, n.11, 5241-5248, 2018.
- 478
- 479 VENDRAMIN, F.S.; FRANCO, D.; FRANCO, T.R. Método de obtenção do gel de  
480 plasma rico em plaquetas autólogo. *Rev. Bras. Cirur. Plast.*, v.24, p.212-218, 2009.
- 481

482 VENDRAMIN, F.S.; FRANCO, D.; FRANCO, TR. Utilização do plasma rico em  
483 plaquetas (PRP) autólogo em enxertos cutâneos em coelhos. *Rev Bras Cirur Plast*,  
484 v.25, p.4-10, 2010.

485

486 ZHANG, S.; LUO, L.; WANG, Y. et al. Simvastatin Protects Against T Cell Immune  
487 Dysfunction in Abdominal Sepsis. *Shock*, v.38, p.524-531, 2012. Doi:  
488 10.1097/SHK.0b013e31826fb073.

## ANEXO A- NORMAS DA REVISTA



ISSN 1678-4162 *versão online*

### INSTRUÇÕES AOS AUTORES

- [Política Editorial](#)
- [Reprodução de artigos publicados](#)
- [Orientações Gerais](#)
- [Comitê de Ética](#)
- [Tipos de artigos aceitos para publicação](#)
- [Preparação dos textos para publicação](#)
- [Formatação do texto](#)
- [Seções de um artigo](#)
- [Taxas de submissão e de publicação](#)
- [Recursos e diligências](#)

### Política Editorial

O periódico **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia** (Brazilian Journal of Veterinary and Animal Science), ISSN 0102-0935 (impresso) e 1678-4162 (on-line), é editado pela FEPMVZ Editora, CNPJ: 16.629.388/0001-24, e destina-se à publicação de artigos científicos sobre temas de medicina veterinária, zootecnia, tecnologia e inspeção de produtos de origem animal, aquacultura e áreas afins.

Os artigos encaminhados para publicação são submetidos à aprovação do Corpo Editorial, com assessoria de especialistas da área (relatores). Os artigos cujos textos necessitarem de revisões ou correções serão devolvidos aos autores. Os aceitos para publicação tornam-se propriedade do **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia (ABMVZ)** citado como **Arq. Bras. Med. Vet. Zootec.** Os autores são responsáveis pelos conceitos e informações neles contidos. São imprescindíveis originalidade, ineditismo e destinação exclusiva ao **ABMVZ**.

### Reprodução de artigos publicados

A reprodução de qualquer artigo publicado é permitida desde que seja corretamente referenciado. Não é permitido o uso comercial dos resultados.

A submissão e tramitação dos artigos é feita exclusivamente on-line, no endereço eletrônico <<http://mc04.manuscriptcentral.com/abmvz-scielo>>.

Não serão fornecidas separatas. Os artigos encontram-se disponíveis no endereço [www.scielo.br/abmvz](http://www.scielo.br/abmvz).

## Orientações Gerais

- Toda a tramitação dos artigos é feita exclusivamente pelo Sistema de publicação online do Scielo – ScholarOne, no endereço <http://mc04.manuscriptcentral.com/abmvz-scielo> sendo necessário o cadastramento no mesmo.
- Leia "[PASSO A PASSO – SISTEMA DE SUBMISSÃO DE ARTIGOS POR INTERMÉDIO DO SCHOLARONE](#)"
- Toda a comunicação entre os diversos autores do processo de avaliação e de publicação (autores, revisores e editores) será feita apenas de forma eletrônica pelo Sistema, sendo que o autor responsável pelo artigo será informado automaticamente por e-mail sobre qualquer mudança de status do mesmo.
- Fotografias, desenhos e gravuras devem ser inseridos no texto e quando solicitados pela equipe de editoração também devem ser enviados, em separado, em arquivo com extensão JPG, em alta qualidade (mínimo 300dpi), zipado, inserido em "Figure or Image" (Step 2).
- É de exclusiva responsabilidade de quem submete o artigo certificar-se de que cada um dos autores tenha conhecimento e concorde com a inclusão de seu nome no texto submetido.
- O **ABMVZ** comunicará a cada um dos inscritos, por meio de correspondência eletrônica, a participação no artigo. Caso um dos produtores do texto não concorde em participar como autor, o artigo será considerado como desistência de um dos autores e sua tramitação encerrada.

## Comitê de Ética

É indispensável anexar cópia, em arquivo PDF, do Certificado de Aprovação do Projeto da pesquisa que originou o artigo, expedido pelo CEUA (Comitê de Ética no Uso de Animais) de sua Instituição, em atendimento à Lei 11794/2008. O documento deve ser anexado em "Ethics Conmittee" (Step 2). Esclarecemos que o número do Certificado de Aprovação do Projeto deve ser mencionado no campo Material e Métodos.

## Tipos de artigos aceitos para publicação

### Artigo científico

É o relato completo de um trabalho experimental. Baseia-se na premissa de que os resultados são

posteriores ao planejamento da pesquisa.

Seções do texto: Título (português e inglês), Autores e Afiliação (somente na "Title Page" – Step 2), Resumo, Abstract, Introdução, Material e Métodos, Resultados, Discussão (ou Resultados e Discussão), Conclusões, Agradecimentos (quando houver) e Referências.

O número de páginas não deve exceder a 15, incluindo tabelas, figuras e Referências.

O número de Referências não deve exceder a 30.

### **Relato de caso**

Contempla principalmente as áreas médicas em que o resultado é anterior ao interesse de sua divulgação ou a ocorrência dos resultados não é planejada.

Seções do texto: Título (português e inglês), Autores e Afiliação (somente na "Title Page" - Step 2), Resumo, Abstract, Introdução, Casuística, Discussão e Conclusões (quando pertinentes), Agradecimentos (quando houver) e Referências.

O número de páginas não deve exceder a dez, incluindo tabelas e figuras.

O número de Referências não deve exceder a 12.

### **Comunicação**

É o relato sucinto de resultados parciais de um trabalho experimental digno de publicação, embora insuficiente ou inconsistente para constituir um artigo científico.

Seções do texto: Título (português e inglês), Autores e Afiliação (somente na "Title Page" - Step 2). Deve ser compacto, sem distinção das seções do texto especificadas para "Artigo científico", embora seguindo àquela ordem. Quando a Comunicação for redigida em português deve conter um "Abstract" e quando redigida em inglês deve conter um "Resumo".

O número de páginas não deve exceder a oito, incluindo tabelas e figuras.

O número de Referências não deve exceder a 12.

### **Preparação dos textos para publicação**

Os artigos devem ser redigidos em português ou inglês, na forma impessoal.

## Formatação do texto

- O texto **NÃO** deve conter subitens em nenhuma das seções do artigo, deve ser apresentado em arquivo Microsoft Word e anexado como "Main Document" (Step 2), no formato A4, com margem de 3cm (superior, inferior, direita e esquerda), na fonte Times New Roman, no tamanho 12 e no espaçamento de entrelinhas 1,5, em todas as páginas e seções do artigo (do título às referências), **com linhas numeradas**.
- Não usar rodapé. Referências a empresas e produtos, por exemplo, devem vir, obrigatoriamente, entre parêntesis no corpo do texto na seguinte ordem: nome do produto, substância, empresa e país.

## Seções de um artigo

**Título:** Em português e em inglês. Deve contemplar a essência do artigo e não ultrapassar 50 palavras.

**Autores e Filiação:** Os nomes dos autores são colocados abaixo do título, com o número do ORCID e com identificação da instituição a qual pertencem. O autor e o seu e-mail para correspondência devem ser indicados com asterisco somente no "Title Page" (Step 6), em arquivo Word.

**Resumo e Abstract:** Deve ser o mesmo apresentado no cadastro contendo até 200 palavras em um só parágrafo. Não repetir o título e não acrescentar revisão de literatura. Incluir os principais resultados numéricos, citando-os sem explicá-los, quando for o caso. Cada frase deve conter uma informação completa.

**Palavras-chave e Keywords:** No máximo cinco e no mínimo duas\*.

\* na submissão usar somente o Keyword (Step 3) e no corpo do artigo constar tanto keyword (inglês) quanto palavra-chave (português), independente do idioma em que o artigo for submetido.

**Introdução:** Explicação concisa na qual os problemas serão estabelecidos, bem como a pertinência, a relevância e os objetivos do trabalho. Deve conter poucas referências, o suficiente para balizá-la.

**Material e Métodos:** Citar o desenho experimental, o material envolvido, a descrição dos métodos usados ou referenciar corretamente os métodos já publicados. Nos trabalhos que envolvam animais e/ou organismos geneticamente modificados **deverão constar obrigatoriamente o número do Certificado de**

**Aprovação do CEUA.** (verificar o Item Comitê de Ética).

**Resultados:** Apresentar clara e objetivamente os resultados encontrados.

*Tabela.* Conjunto de dados alfanuméricos ordenados em linhas e colunas. Usar linhas horizontais na separação dos cabeçalhos e no final da tabela. O título da tabela recebe inicialmente a palavra Tabela, seguida pelo número de ordem em algarismo arábico e ponto (ex.: Tabela 1.). No texto, a tabela deve ser referida como Tab seguida de ponto e do número de ordem (ex.: Tab. 1), mesmo quando referir-se a várias tabelas (ex.: Tab. 1, 2 e 3). Pode ser apresentada em espaçamento simples e fonte de tamanho menor que 12 (o menor tamanho aceito é oito). A legenda da Tabela deve conter apenas o indispensável para o seu entendimento. As tabelas devem ser obrigatoriamente inseridas no corpo do texto de preferência após a sua primeira citação.

*Figura.* Compreende qualquer ilustração que apresente linhas e pontos: desenho, fotografia, gráfico, fluxograma, esquema etc. A legenda recebe inicialmente a palavra Figura, seguida do número de ordem em algarismo arábico e ponto (ex.: Figura 1.) e é citada no texto como Fig seguida de ponto e do número de ordem (ex.: Fig.1), mesmo se citar mais de uma figura (ex.: Fig. 1, 2 e 3). Além de inseridas no corpo do texto, fotografias e desenhos devem também ser enviados no formato JPG com alta qualidade, em um arquivo zipado, anexado no campo próprio de submissão, na tela de registro do artigo. As figuras devem ser obrigatoriamente inseridas no corpo do texto de preferência após a sua primeira citação.

**Nota:** Toda tabela e/ou figura que já tenha sido publicada deve conter, abaixo da legenda, informação sobre a fonte (autor, autorização de uso, data) e a correspondente referência deve figurar nas Referências.

**Discussão:** Discutir somente os resultados obtidos no trabalho. (Obs.: As seções Resultados e Discussão poderão ser apresentadas em conjunto a juízo do autor, sem prejudicar qualquer uma das partes).

**Conclusões:** As conclusões devem apoiar-se nos resultados da pesquisa executada e serem apresentadas de forma objetiva, **SEM** revisão de literatura, discussão, repetição de resultados e especulações.

**Agradecimentos:** Não obrigatório. Devem ser concisamente expressados.

**Referências:** As referências devem ser relacionadas

em ordem alfabética, dando-se preferência a artigos publicados em revistas nacionais e internacionais, indexadas. Livros e teses devem ser referenciados o mínimo possível, portanto, somente quando indispensáveis. São adotadas as normas gerais da ABNT, **adaptadas** para o ABMVZ, conforme exemplos:

### Como referenciar:

#### 1. Citações no texto

A indicação da fonte entre parênteses sucede à citação para evitar interrupção na sequência do texto, conforme exemplos:

- autoria única: (Silva, 1971) ou Silva (1971); (Anuário..., 1987/88) ou Anuário... (1987/88);
- dois autores: (Lopes e Moreno, 1974) ou Lopes e Moreno (1974);
- mais de dois autores: (Ferguson *et al.*, 1979) ou Ferguson *et al.* (1979);
- mais de um artigo citado: Dunne (1967); Silva (1971); Ferguson *et al.* (1979) ou (Dunne, 1967; Silva, 1971; Ferguson *et al.*, 1979), sempre em ordem cronológica ascendente e alfabética de autores para artigos do mesmo ano.

*Citação de citação.* Todo esforço deve ser empreendido para se consultar o documento original. Em situações excepcionais pode-se reproduzir a informação já citada por outros autores. No texto, citar o sobrenome do autor do documento não consultado com o ano de publicação, seguido da expressão **citado por** e o sobrenome do autor e ano do documento consultado. Nas Referências deve-se incluir apenas a fonte consultada.

*Comunicação pessoal.* Não faz parte das Referências. Na citação coloca-se o sobrenome do autor, a data da comunicação, nome da Instituição à qual o autor é vinculado.

**2. Periódicos** (até quatro autores citar todos. Acima de quatro autores citar três autores *et al.*):

ANUÁRIO ESTATÍSTICO DO BRASIL. v.48, p.351, 1987-88.

FERGUSON, J.A.; REEVES, W.C.; HARDY, J.L. Studies on immunity to alphaviruses in foals. *Am. J. Vet. Res.*, v.40, p.5-10, 1979.

HOLENWEGER, J.A.; TAGLE, R.; WASERMAN, A. et al.

Anestesia general del canino. *Not. Med. Vet.*, n.1, p.13-20, 1984.

**3. Publicação avulsa** (até quatro autores citar todos. Acima de quatro autores citar três autores *et al.*):

DUNNE, H.W. (Ed). Enfermedades del cerdo. México: UTEHA, 1967. 981p.

LOPES, C.A.M.; MORENO, G. Aspectos bacteriológicos de ostras, mariscos e mexilhões. In: CONGRESSO BRASILEIRO DE MEDICINA VETERINÁRIA, 14., 1974, São Paulo. *Anais...* São Paulo: [s.n.] 1974. p.97. (Resumo).

MORRIL, C.C. Infecciones por clostridios. In: DUNNE, H.W. (Ed). Enfermedades del cerdo. México: UTEHA, 1967. p.400-415.

NUTRIENT requirements of swine. 6.ed. Washington: National Academy of Sciences, 1968. 69p.

SOUZA, C.F.A. *Produtividade, qualidade e rendimentos de carcaça e de carne em bovinos de corte*. 1999. 44f. Dissertação (Mestrado em Medicina Veterinária) – Escola de Veterinária, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte.

**4. Documentos eletrônicos** (até quatro autores citar todos. Acima de quatro autores citar três autores *et al.*):

QUALITY food from animals for a global market. Washington: Association of American Veterinary Medical College, 1995. Disponível em: <<http://www.org/critca16.htm>>. Acessado em: 27 abr. 2000.

JONHNSON, T. Indigenous people are now more combative, organized. Miami Herald, 1994. Disponível em: <<http://www.summit.fiu.edu/MiamiHerld-Summit-RelatedArticles/>>. Acessado em: 5 dez. 1994.

### Taxas de submissão e de publicação

- **Taxa de submissão:** A taxa de submissão de R\$60,00 deverá ser paga por meio de boleto bancário emitido pelo sistema eletrônico do Conveniar <http://conveniar.fepmvz.com.br/eventos/#servicos> (necessário preencher cadastro). Somente artigos com taxa paga de submissão serão avaliados. Caso a taxa não seja quitada em até 30 dias será considerado como desistência do autor.
- **Taxa de publicação:** A taxa de publicação de R\$150,00 por página, por ocasião da prova final do artigo. A taxa de publicação deverá ser

paga por meio de boleto bancário , cujos dados serão fornecidos na aprovação do artigo.

**OBS.: Quando os dados para a nota fiscal forem diferentes dos dados do autor de contato deve ser enviado um e-mail para [abmvz.artigo@abmvz.org.br](mailto:abmvz.artigo@abmvz.org.br) comunicando tal necessidade.**

#### **SOMENTE PARA ARTIGOS INTERNACIONAIS**

- **Submission and Publication fee.** The publication fee is of US\$ 50.00 ( fifty dollars) per page, and US\$ 50,00 (fifty dollars) for manuscript submission and will be billed to the corresponding author at the final proof of the article. The publication fee must be paid through a bank slip issued by the electronic article submission system. When requesting the bank slip the author will inform the data to be intle invoice issuance.

#### **Recursos e diligências**

- No caso de o autor encaminhar resposta às diligências solicitadas pelo ABMVZ ou documento de recurso o mesmo deverá ser anexado em arquivo Word, no item "Justification" (Step 2), e também enviado por e-mail, aos cuidados do Comitê Editorial, para [abmvz.artigo@abmvz.org.br](mailto:abmvz.artigo@abmvz.org.br).
- No caso de artigo não aceito, se o autor julgar pertinente encaminhar recurso o mesmo deve ser feito pelo e-mail [abmvz.artigo@abmvz.org.br](mailto:abmvz.artigo@abmvz.org.br).

[[Home](#)] [[Sobre esta revista](#)] [[Corpo editorial](#)] [[Assinaturas](#)]



Todo o conteúdo do periódico, exceto onde está identificado, está licenciado sob uma [Licença Creative Commons](#)

---

© 2001-2007 Escola de Veterinária UFMG

**Caixa Postal 567  
30123-970 Belo Horizonte MG Brasil  
Tel: +55 31 3409-2042  
Tel: +55 31 3409-2041**



[abmvz.artigo@abmvz.org.br](mailto:abmvz.artigo@abmvz.org.br)

## ANEXO B- CERTIFICADO DE APROVAÇÃO CEUA

25/10/2018

Certificado

### UNOESTE - Universidade do Oeste Paulista

PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO

PPG - Programa de Pesquisa de Pós-Graduação  
PEIC - Programa Especial de Iniciação Científica

## Parecer Final

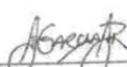
Declaramos para os devidos fins que o Projeto de Pesquisa intitulado "ASSOCIAÇÃO DE PLASMA RICO EM PLAQUETAS COM ROSUVASTATINA TÓPICA NA REVASCULARIZAÇÃO TECIDUAL DE FERIDAS CIRÚRGICAS EM COELHOS", cadastrado na Coordenadoria de Pesquisa, Desenvolvimento e Inovação (CPDI) sob o número nº 4332 e tendo como participante(s) NATHALIA GONZAGA DE OLIVEIRA FERREIRA (discente), YURI FERREIRA VICENTINI (discente), ROSA MARIA BARILLI NOGUEIRA (docente), GISELE ALBORGHETTI NAI (docente), CECILIA LAPOSY SANTAREM (orientador responsável), foi avaliado e APROVADO pelo COMITÊ ASSESSOR DE PESQUISA INSTITUCIONAL (CAPI) e COMISSÃO DE ÉTICA USO DE ANIMAIS (CEUA) da Universidade do Oeste Paulista - UNOESTE de Presidente Prudente/SP.

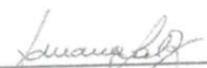
Este Projeto de Pesquisa, que envolve a produção, manutenção e/ou utilização de animais pertencentes ao filo Chordata, subfilo Vertebrata (exceto o homem), para fins de pesquisa científica, encontra-se de acordo com os preceitos da Lei nº 11.794, de 8 de Outubro de 2008, do Decreto nº 6.899, de 15 de Julho de 2009, e com as normas editadas pelo Conselho Nacional de Controle da Experimentação Animal (CONCEA), tendo sido APROVADO em reunião realizada em 07/02/2018.

Vigência do projeto: 12/2017 a 10/2018.

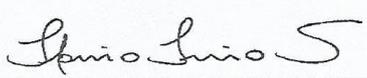
Espécie/Linhagem	Nº de Animais	Peso	Idade	Sexo	Origem
Coelhos Nova Zelândia	8	3,5 quilos	2 anos	M	Coelhário

Presidente Prudente, 13 de Fevereiro de 2018.

  
Prof. Dr. Air Rodrigues Garcia Jr.  
Coordenador Científico da CPDI

  
Profª Ms. Adriana Falcão de Brito  
Coordenadora da CEUA - UNOESTE

## ANEXO C- LAUDO DA ROSUVASTATINA

 <b>Nutrifarm</b> <small>Saúde, uma questão de princípios</small>		<b>NUTRIFARM DO BRASIL IMPORTAÇÃO E EXPORTAÇÃO DE INGREDIENTES LTDA</b>	<small>11/10/2016 16:51:2</small>
<small>Este documento representa a garantia de que este produto foi devidamente analisado e aprovado em nosso laboratório e portanto encontra-se em conformidade com as especificações dos órgãos federais, estaduais e municipais responsáveis.</small>		<b>Nota Fiscal : 89299</b> <b>Nº Pedido. : 88854</b>	
<b>ROSUVASTATINA CALCICA*</b>			
<b>Lote Interno</b> : RSA0091215/F1(1) <b>Lote Fabricante</b> : RSA0091215 <b>Origem</b> : INDIA <b>Procedência</b> : BRASIL <b>Fabricante</b> : UNIQUE LABORATORIES PRIVATE L	<b>Validade</b> : 01/11/2020 <b>Fabricação</b> : 01/12/2015 <b>Análise</b> : 30/06/2016 <b>Form. Molec</b> : Ca[ 2(C22H27FN3O6S)] <b>Peso Molec</b> : 1.001,149	<b>D.C.B.</b> : 07818 <b>C.A.S.</b> : 147098-20-2 <b>N.C.M.</b> : 2932.20.00 <b>Nº O. Frac</b> : 4004	
<b>Análises Realizadas pelo Distribuidor :</b>			
<b>Teste :</b> Aspecto Solubilidade  Identificação Água ( K.F.) Substâncias Relatadas  Teor Conteúdo de cálcio Rotação Óptica Específica Metais pesados	<b>Especificação :</b> Pó cristalino branco a quase branco creme Solúvel em acetona. IR / Reação de precipitação Máximo 6,0% Qualquer impureza individual - Máximo 0,5% Total de impurezas - Máximo 1,0% 98,0% a 102,0% - Base anidra 3,5% a 4,5% +14,0° a +18,0° Máximo 20 ppm	<b>Resultado :</b> De acordo De acordo  De acordo 2,302 <0,5 <1,0 99,02 4,20 +14,90° <20	
<b>Armazenamento :</b> <small>ARMAZENAR EM RECIPIENTE HERMETICAMENTE FECHADO.            MANTER AO ABRIGO DA LUZ.            GUARDAR EM LOCAL SECO E FRESCO.</small>	<b>Ficha de Segurança :</b>	<b>Referência :</b> <small>Método do Fabricante.</small>	
<b>Resultado :</b> Aprovado (X)		<b>Conclusão :</b> Todos os resultados atendem as especificações	
			
<b>Flavio Francisco de Souza</b> <small>Farmacêutico Resp CRF : 63.833-SP</small>		<b>Paulo Cesar Silva Ramalho</b> <small>Supervisor do CQ CRQ IV : 04471803</small>	
		<small>Conferência automatizada</small> 	
		<small>Data de emissão : 11/10/2016</small> <small>Página :</small>	