

RESSALVA

Atendendo solicitação do(a)
autor(a), o texto completo desta tese
será disponibilizado somente a partir
de 20/12/2024.

UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
FACULDADE DE MEDICINA VETERINÁRIA E ZOOTECNIA

AVALIAÇÃO DA ASSOCIAÇÃO DO GEL DE COLÁGENO E
BIOVIDRO F18® NA CICATRIZAÇÃO DE FERIDAS CUTÂNEAS
NÃO CONTAMINADAS EM RATOS WISTAR

BRUNA MARTINS DA SILVA

Botucatu - SP

Dezembro de 2022

UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
FACULDADE DE MEDICINA VETERINÁRIA E ZOOTECNIA

AVALIAÇÃO DA ASSOCIAÇÃO DO GEL DE COLÁGENO E
BIOVIDRO F18® NA CICATRIZAÇÃO DE FERIDAS CUTÂNEAS
NÃO CONTAMINADAS EM RATOS WISTAR

BRUNA MARTINS DA SILVA

Defesa de Tese apresentada junto ao
Programa de Pós-Graduação em
Biotecnologia Animal para obtenção do
título de Doutora.

Orientador: Prof. Dr. Ivan Felismino Charas dos Santos

Botucatu - SP
Dezembro de 2022

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CÂMPUS DE BOTUCATU - UNESP
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: ROSEMEIRE APARECIDA VICENTE-CRB 8/5651

Silva, Bruna Martins da.

Avaliação da associação do gel de colágeno e Biovidro F18® na cicatrização de feridas cutâneas não contaminadas em ratos Wistar / Bruna Martins da Silva. - Botucatu, 2022

Tese (doutorado) - Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia

Orientador: Ivan Felimino Charas dos Santos
Capes: 50501070

1. Ângiogenese. 2. Pele - Ferimentos e lesões.
3. Cicatrização. 4. Cicatriz.

Palavras-chave: Ângiogenese; Biovidro; Pele; Tecido cicatricial; Trauma.

Nome do autor: Bruna Martins da Silva.

Título: Avaliação da associação do gel de colágeno e Biovidro F18® na cicatrização de feridas cutâneas não contaminadas em ratos Wistar

COMISSÃO EXAMINADORA

Prof. Dr. Ivan Felismino Charas dos Santos
Orientador
Departamento de Cirurgia Veterinária e Reprodução Animal
Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia (FMVZ)
Universidade Estadual Paulista (Unesp), Botucatu, SP

Prof^a. Titular Sheila Canevese Rahal
Membro
Departamento de Cirurgia Veterinária e Reprodução Animal
Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia (FMVZ)
Universidade Estadual Paulista (Unesp), Botucatu, SP

Prof^a. Titular Noeme Sousa Rocha
Membro
Departamento de Clínica Veterinária
Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia (FMVZ)
Universidade Estadual Paulista (Unesp), Botucatu, SP

Prof. Associado Sandro de Vargas Schons
Membro
Departamento de Medicina Veterinária
Universidade Federal de Rondônia (UNIR), Rolim Moura, RO.

Prof^a. Adjunta Sara Lucena de Amorin
Membro
Departamento de Medicina Veterinária
Universidade Federal de Rondônia (UNIR), Rolim Moura, RO.

Data da defesa: 20 dezembro de 2022.

AGRADECIMENTOS

Agradeço à Universidade Estadual Paulista (Unesp), em especial a Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia (FMVZ), Botucatu, pela estrutura; e ao Programa de Pós-Graduação em Biotecnologia Animal por todos os auxílios prestados. O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES) – Código do Financiamento 001 com o número do processo 88882.433334/2019-01.

Agradeço, primeiramente, aos animais que foram a fonte dos resultados obtidos, a eles, o meu mais profundo respeito e gratidão.

Agradeço a Deus e aos meus familiares, em especial minha mãe Silvana Regina de Lima, meus irmãos Matheus Martins da Silva, Gabriel Lima Rios e minha avó Irani Zanelato de Lima, por todo carinho e afeto.

Serei eternamente grata ao meu orientador, Prof. Dr. Ivan Felismino Charas dos Santos, a todo apoio, suporte, conselhos, dedicação e amizade que tem comigo. Agradeço, principalmente, à oportunidade que me ofereceu durante toda a minha trajetória: desde a residência, mestrado e no doutorado. Faltam-me palavras para expressar o tamanho da minha gratidão. Muito obrigada por tudo que fez por mim e por todos os seus orientados.

À Marina Trevelin de Souza e à empresa VETRA[®], pelo fornecimento do biovidro F18[®] e o gel de colágeno utilizados no estudo, além de toda ajuda e suporte.

À Prof^a. Claudia Helena Pellizzon, Instituto de Biociências de Botucatu (IBB), Unesp, Botucatu, pela parceria na realização das análises histológicas e imunoistoquímicas. Agradeço por sua paciência, dedicação e ensinamentos durante as análises.

À Profa. Vânia Maria de Vasconcelos Machado e a Profa. Maria Jaqueline Mamprim, FMVZ, Unesp, Botucatu, e ao Serviço de Diagnóstico por Imagem, por dispor o equipamento de Tomografia para o estudo. Ao técnico Heraldo André Catalan Rosa pelas realizações das tomografias. À doutoranda Jeana Pereira Pereira da Silva pelos ensinamentos durante as análises tomográficas.

Ao Prof. Alcides Lopes Leão, do departamento de Bioprocessos e Biotecnologia, Unesp, Botucatu, por ceder o equipamento para a realização dos estudos tensiométricos, e ao doutorando Ivan Moroz, por toda ajuda e auxílio nas realizações da tensiometria.

À Prof^a. Cláudia Valéria Seullner Brandão, por ceder o biotério da FMVZ, Unesp, Botucatu, para a realização do estudo; à Prof^a. Alessandra Melchert por nos conceder os materiais necessários para a manutenção dos animais no biotério.

As alunas da graduação e iniciação científica Paula Mancuso e Leticia Pereira Albuquerque, e mestre Marina Frazatti Galina, pela proatividade, contribuição e disposição em ajudar sempre para a execução do projeto.

Agradeço à Prof^a. Miriam Tsunemi, Departamento de Bioestatística, IBB, Unesp, Botucatu, por todo apoio na realização das análises estatísticas.

Aos meus amigos, agradeço imensamente, além da ajuda na parte prática do projeto, pela amizade, carinho e companheirismo. Sem vocês seria ainda mais difícil a realização deste projeto, em especial: Maria Gabriela Picelli de Azevedo, Márcio Rossato, Bárbara Sardela Ferro e David Castro e Caio Doiche.

Ao meu grande amigo José Ivaldo Siqueira Silva Júnior, por toda sua ajuda, fundamental para a realização deste trabalho, e pelos momentos de muitas risadas e carinho, pelos conselhos e todo apoio.

SUMÁRIO

RESUMO	viii
ABSTRACT	ix
1 INTRODUÇÃO E JUSTIFICATIVA	2
2 REVISÃO DA LITERATURA.....	5
2.1. Cicatrização	5
2.2. Biomateriais	7
2.3. Vidro bioativo	8
2.3.1. Vidro bioativo F18®	10
CAPÍTULO 2 – TRABALHO CIENTÍFICO 1.....	20
CAPÍTULO 3 – TRABALHO CIENTÍFICO 2.....	38
ANEXO 1. Certificado da CEUA (FMVZ, Unesp, Botucatu).....	53

SILVA, B. M. Avaliação da associação do gel de colágeno e Biovidro F18® na cicatrização de feridas cutâneas não contaminadas em ratos Wistar. Botucatu, 2022. 64p. Defesa da Tese (Doutorado em Biotecnologia Animal – Cirurgia de Grandes Animais) – Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia (FMVZ), Campus de Botucatu, Universidade Estadual Paulista (Unesp).

RESUMO: O biovidro F18® é um biomaterial cerâmico, o qual possui propriedades anti-biofilme, angiogênica, vasodilatadora e osteocondutora. Objetiva-se com o presente estudo realizar avaliações clínica, termográfica, tensiométrica, morfométrica, histológica e imunoistoquímica de feridas cutâneas de ratos Wistar convencional tratadas com biovidro F18®. Foram utilizados 112 ratos Wistar convencional, machos adultos e hípidos. Após a anestesia geral, em cada animal foi efetuada uma ferida de 3 cm de diâmetro na região dorsal. Os ratos foram divididos aleatoriamente em quatro grupos de 28 animais, de acordo com o tratamento: G1 - solução salina (0,9%); G2 - pomada cicatrizante; G3 - gel de colágeno; G4 – mistura do pó de biovidro F18® e gel de colágeno. A avaliação clínica incluiu a mensuração da massa corpórea, temperatura corpórea e a avaliação macroscópica da ferida. A avaliação da temperatura superficial das feridas cutâneas foi realizada pela tomografia infravermelha, e a tensiometria foi avaliada pela força de tensão e deformidade máxima. Para realização da avaliação histológica e imunoistoquímica, eutanásias foram realizadas após indução anestésica, e biópsias excisionais foram realizadas em torno da lesão. O tecido de granulação apresentou variações significativas ao longo dos momentos e entre os grupos. A temperatura superficial das feridas tratadas com a solução salina (0,9%) apresentou aumento significativo ao longo dos momentos e entre os grupos. Os valores das áreas e contração das feridas dos demonstraram redução e aumento significativo, respectivamente, ao longo dos momentos. Foi identificado aumento significativo no número de células totais e aumento significativo para colágeno tipo I na ferida tratado com biovidro F18®. Concluiu-se que o biovidro F18® demonstrou efeitos benéficos na cicatrização de feridas cutâneas, destacando sua ação na indução de maior perfusão sanguínea, aumento da força de tensão, diminuição da área da ferida e aumento da taxa de oclusão, e diminuição da quantidade de células de reação inflamatória e estímulo na produção de colágeno tipo I.

Palavras-chave: angiogênese, biovidro, tecido cicatricial, pele, trauma.

SILVA, B. M. Evaluation of the association of collagen gel and Bioglass F18® in the healing of uncontaminated skin wounds in Wistar rats. Botucatu, 2022. 64p. Defesa da Tese (Doutorado em Biotecnologia Animal – Cirurgia de Grandes Animais) – Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia (FMVZ), Campus de Botucatu, Universidade Estadual Paulista (Unesp).

ABSTRACT: The F18® bioglass is a ceramic biomaterial, which has anti-biofilm, angiogenic, vasodilator and osteoconductive properties. The aim of this study is to carry out clinical, thermographic, tensiometric, morphometric, histological and immunohistochemical evaluations of skin wounds in conventional Wistar rats treated with F18® bioglass. 112 conventional Wistar rats, adult and healthy males, were used. After general anesthesia, a wound measuring 3 cm in diameter was made on the dorsal region in each animal. The rats were randomly divided into four groups of 28 animals, according to the treatment: G1 - saline solution (0.9%); G2 - healing ointment; G3 - collagen gel; G4 – mixture of F18® bioglass powder and collagen gel. Clinical evaluation included measurement of body mass, body temperature and macroscopic evaluation of the wound. The evaluation of the superficial temperature of the cutaneous wounds was performed by infrared tomography, and the tensiometry was evaluated by the tension force and maximum deformity. To carry out the histological and immunohistochemical evaluation, euthanasia was performed after anesthetic induction, and excisional biopsies were performed around the lesion. Granulation tissue showed significant variations over time and between groups. The surface temperature of the wounds treated with saline solution (0.9%) showed a significant increase over time and between groups. The values of the areas and contraction of the wounds showed a significant reduction and increase, respectively, over time. A significant increase in the number of total cells and a significant increase in type I collagen was identified in the wound treated with F18® bioglass. It was concluded that the F18® bioglass demonstrated beneficial effects in the healing of cutaneous wounds, highlighting its action in inducing greater blood perfusion, increasing the tension force, decreasing the wound area and increasing the occlusion rate, and decreasing the amount of inflammatory reaction cells and stimulation of type I collagen production.

Keywords: angiogenesis, bioglass, scar tissue, skin, trauma.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALLAN, I.; NEWMAN, H.; WILSON, M. Antibacterial Activity of Particulate Bioglass® Against Supra and Subgingival Bacteria. **Biomaterials**, v.22, n.15, p.1683-1687, 2001.

ANDERSON, J. M.; RODRIGUEZ A.; CHANG, D. T. Foreign body reaction to biomaterials. **Seminars in Immunology**, v. 20, p. 86-100, 2008.

ARAÚJO LOPES, J. M.; BENETTI, F.; REZENDE, G. C., SOUZA, M. T.; CONTI, L. C.; ERVOLINO, E.; JACINTO, R. C.; ZANOTTO, E. D.; CINTRA, L. T. A. Biocompatibility, induction of mineralization and antimicrobial activity of experimental intracanal pastes based on glass and glass-ceramic materials. **International Endodontic Journal**, v.53, n. 11, p. 1494–1505, 2020.

BENETTI, F.; BUENO, C. R. E.; REIS-PRADO, A. H. D.; SOUZA, M. T.; GOTO, J.; CAMARGO, J. M. P. D.; CINTRA, L. T. A. Biocompatibilidade, biomineralização e maturação do colágeno pelos materiais RTR®, Bioglass® e DM Bone®. **Revista Brasileira de Odontologia**, v. 31, p. 477-484, 2020.

BOCCACCINI, A. R.; GOUGH, J. E. Tissue engineering using ceramics and polymers. **New York. CRC Press**, ed. 2, 2007.

DAY, R. M. Bioactive glass stimulates the secretion of angiogenic growth factors and angiogenesis *in vitro*. **Tissue Engineering**, v. 11, p. 768-777, 2005.

DI CIO, S.; GAUTROT, J. E. Cell sensing of physical properties at the nanoscale: Mechanisms and control of cell adhesion and phenotype. **Acta Biomaterialia**, v. 30, p. 26-48, 2016.

FRANZ, S.; RAMMELT, S.; SCHARNWEBER, D.; SIMON, J. C. Respostas imunes a implantes - uma revisão das implicações para o design de biomateriais imunomoduladores. **Biomaterials**, v.32, p. 6692-6709, 2011.

GABBAI-ARMELIN, P. R.; SOUZA, M. T.; KIDO, H. W.; TIM, C. R.; BOSSINI, P. S.; MAGRI, A. M. P.; FERNANDES, K. R.; PASTOR, F. A. C.; ZANOTTO, E. D.; PARIZOTTO, N. A.; PEITL, O.; RENNO, A. C. M. Effect of a new bioactive fibrous glassy scaffold on bone repair. **Journal of Materials Science: Materials in Medicine**, v. 26, p. 1 – 13, 2015.

GONZALEZ; A. C. O.; COSTA, T. F.; ANDRADE, Z. A.; MEDRADO, A. R. A. P. Wound healing - A literature review. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v.91, n.5, p. 614-620, 2016.

HE, L.; MARNEROS, A. G. Macrophages are essential for the early wound healing response and the formation of a fibrovascular scar. **American Journal of Pathology**, v. 182, p. 2407–2417, 2013.

HENCH, L L.; POLAK, J. M. Third-generation biomedical materials. **Science**, v.295, p. 1014–1017, 2002.

HENCH, L.L. The Story of Bioglass. **Journal of Material Science: Materials in Medicine**, v. 17, p. 467-978, 2006.

HOPPE, A.; GÜLDAL, N.S.; BOCCACCINI, A. R. Uma revisão da resposta biológica aos produtos de dissolução iônica de vidros bioativos e vitrocerâmicas. **Biomateriais**, v. 32, n. 11, p. 2757-2774, 2011.

HUANG, J. Design and Development of Ceramics and Glasses. **Biology and Engineering of Stem Cell Niches**, p. 315-329, 2017.

JO, J. H.; LEE, E. J.; SHIN, D. S.; KIM, H. E.; KIM, H. W.; KOH, Y. H.; JANG, J. H. In vitro / *in vivo* biocompatibility and mechanical properties of bioactive glass nanofiber and poly (ϵ -caprolactone) composite materials. **Journal of Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials**, v.91, n.1, p. 213-220, 2009.

JONES, J. R. Review of bioactive glass: from Hench to hybrids. **Acta Biomaterials**, v.9, p.4457–86, 2013.

KULKARNI, M.; MAZARE, A.; GONGADZE, E.; PERUTKOVA, Š.; KRALJ-IGLIČ, V.; MILOŠEV, I.; SCHMUKI, P.; IGLIČ, A.; MOZETIČ, M. Titanium nanostructures for biomedical applications. **Nanotechnology**, v. 26, n. 6, p. e062002, 2015.

LI, H.; HE, J.; YU, H.; GREEN, C. R.; CHANG, J. Bioglass promotes wound healing by affecting gap junction connexin 43 mediated endothelial cell behavior. **Biomaterials**, v.84, p. 64-75, 2016.

MOURA, D.; SOUZA, M.T.; LIVERANI, L.; RELLA, G.; LUZ, G.M.; MANO, J.F.; Development of a bioactive glass-polymer composite for wound healing applications. **Materials Science and Engineering**, v. 76, p. 224-232, 2017.

MIR, M.; ALI, M. N.; BARAKULLA, A.; GULZAR, A.; ARSHAD, M.; FATIMA, S.; ASAD, M. Synthetic polymeric biomaterials for wound healing: a review. **Progress in Biomaterials**, v.7, p. 1-21, 2018.

NASERI, S.; LEPRY, W.C.; NAZHAT, S.N. Bioactive glasses in wound healing: hope or hype? **Journal of Materials Chemistry**, v. 5, n. 31, p. 6167-6174, 2017.

MARQUES, D. M.; OLIVEIRA, V. C.; SOUZA, M. T.; ZANOTTO, E. D.; ISSA, J. P. M.; WATANABE, E. Biomaterials for orthopedics: anti-biofilm activity of a new bioactive glass coating on titanium implants. **Biofouling**, v. 36, n. 2, p. 234–244, 2020.

OLIVEIRA, I. V. P. M.; DIAS, R. V. C. Cicatrização de feridas: Fases e fatores de influência. **Acta Veterinária Brasílica**, v. 6, n. 4, p. 267-271, 2012.

OISHI, J. C.; SOUZA, M. T.; MARTINELLI, A.; BUZINARI, T. C.; ZANOTTO, E. D., RODRIGUES, G. J. Influence of a melt derived bioactive glass (F18) over endothelial cells nitric oxide production. **Materials Letters: X**, v. 10, p. e100071, 2021.

PASSOS, T. F.; SOUZA, M. T.; ZANOTTO, E. D.; DE SOUZA, C. W. O. Bactericidal activity and biofilm inhibition of F18 bioactive glass against *Staphylococcus aureus*. **Materials Science & Engineering: Materials For Biological Applications**, v. 118, p.e 111475, 2021.

PITALUGA, H.; SOUZA, L. T.; ZANOTTO, D.; ROMERO, E. S.; HATTON, P. V. Electrospun F18 Bioactive Glass/PCL-Poly (ϵ -caprolactone)-Membrane for Guided Tissue Regeneration. **Materials**, v. 11, n. 3, p. e400, 2018.

QUINTERO, F.; POU, J.; COMESAÑA, R.; LUSQUIÑOS, F.; RIVEIRO, A.; MANN, A. B.; JONES, J. R. Laser spinning of bioactive glass nanofibers. **Advanced Functional Materials**, v.19, n.19, p. 3084-3090, 2009.

RAHAMAN, M. N.; DAY, D. E.; BAL, B. S.; FU, Q.; JUNG, S. B.; BONEWALD, L. F.; TOMSIA, A. P. Bioactive glass in tissue engineering. **Acta Biomaterialia**, v.7, v.6, p. 2355-2373, 2011.

RASTELLI; A. N. S.; BARROS, A. C. P.; SOUZA, M. T.; PEITL, O.; ZANOTTO, E. D. Remineralization of early caries lesion by application of different materials. **Dental Materials**, v.34, n. 1, e41, 2018.

RECTENWALD, J. E.; MINTER, R. M; ROSENBERG, J. J.; GAINES, G. C; LEE, S., MOLDAWER, L. L. Bioglass® attenuates a proinflammatory response in mouse peritoneal endotoxemia. **Shock**, v. 17, n. 2, p. 135-138, 2002.

RIVADENEIRA, J.; AUDISIO, M. C.; BOCCACCINI, A. R.; GORUSTOVICH, A. A. In Vitro Antistaphylococcal effects of a novel 45S5 Bioglass/Agar-Gelatin Biocomposite Films. **Journal of Applied Microbiology**, v. 115, n. 02, p. 604-612, 2013.

REIS, B. O.; PRAKKI, A.; STAVROULLAKIS, A. T.; SOUZA, M. T.; SIQUEIRA, R. L.; ZANOTTO, E. D.; BRISO, A. L. F., CINTRA, L.; SANTOS, P. Analysis of permeability and biological properties of dentin treated with experimental bioactive glasses. **Journal Of Dentistry**, v.111, p. e103719, 2021.

ROSS, E. A.; BATICH, C. D.; CLAPP, W. L.; SALLUSTIO, J. E.; LEE, N. C. Tissue adhesion to bioactive glass-coated silicone tubing in a rat model of peritoneal dialysis catheters and catheter tunnels. **Kidney international**, v.63, n.2, p. 702-708, 2003.

SADOWSKA, J. M.; GINEBRA, M. P. Inflammation and biomaterials: role of the immune response in bone regeneration by inorganic scaffolds. **Journal of Materials Chemistry**, v.8, n. 41, p. 9404-9427, 2020.

SHANKHWAR, N.; KUMAR, M.; MANDAL, B .B.; ROBI, P.S.; SRINIVASAN, A. Electrospun polyvinyl alcohol-polyvinyl pyrrolidone nanofibrous membranes for interactive wound dressing application. **Journal of Biomaterials Science, Polymer Edition**, v.27, n.3, p.247-262, 2016.

SINGH, S.; YOUNG, A.; MCNAUGHT, C. E. The physiology of wound healing. **Surgery**, v.39, n.5, p.473-480, 2017.

SIQUEIRA, R .L.; ZANOTTO, E. D. Biosilicato[®]: Histórico de uma Vitrocerâmica Brasileira de Elevada Bioatividade, **Química Nova**, v. 34, n. 07, p. 1231-1241, 2011.

SOUZA, M. T.; PEITL, O.; ZANOTTO, E. D.; BOCCACCINI, A. R. Novel double-layered conduit containing highly bioactive glass fibers for potential nerve guide application. **International Journal of Applied Glass Science**, v. 7, n. 2, p. 183-194, 2016.

SOUZA, M. T.; RENNO, A. C. M.; PEITL, O.; ZANOTTO, E. D. New highly bioactive crystallization-resistant glass for tissue engineering applications. **Translational Materials Research**, v.4, n.1, 2017a.

SOUZA, M. T.; L.A. CAMPANINI, C.R.; CHINAGLIA, O.; PEITL, E.D.; ZANOTTO, C. W. O. Broad-spectrum bactericidal activity of a new bioactive grafting material (F18) against clinically important bacterial strains. **International Journal Antimicrobial Agents**, v. 50, p.730–733, 2017b.

SOUZA, M. T.; TANSAZ, S.; ZANOTTO, E. D.; BOCCACCINI, A. R. Bioactive Glass Fiber-Reinforced PGS Matrix Composites for Cartilage Regeneration. **Materials**, v.10, n.1, p. e 83, 2017c.

SU, Y.; RICHMOND, A. Chemokine Regulation of Neutrophil Infiltration of Skin Wounds **Advance Wound Care**, v.4, p.631–640, 2015.

THOMAS, M. V.; PULEO, D. A.; AL-SABBAGH, M. Bioactive Glass Three Decades On. **Journal of Long-Term Effects of Medical Implants**, v.16, n.6, p. 585-597, 2005.

TZEKAO, C.; JYHDING, S.; MIN, Y.; HSU, T. C.; CHOU, M. Y.; HUANG, T. H. The cytotoxicity of orthodontic metal bracket immersion media. **European Journal of Orthodontics**, v. 29, p.198-203, 2007.

VELNAR, T.; BAILEY, T.; SMRKOLJ, V. The wound healing process: an overview of the cellular and molecular mechanisms. **Journal of International Medicine Research**, v.37, p. e1528, 2009.

VARGAS, G. E.; HARO DURAND, L. A.; CADENA, V.; ROMERO, M.; MESONES, R. V.; MACKOVIC, M.; SPALLEK, S.; SPIECKE, E.; BOCCACCINI, A. R.; GORUSTOVICH, A. A. Effect of nano-sized bioactive glass particles on the angiogenic properties of collagen based composites. **Journal of Materials Science: Materials in Medicine**, v.24, p.1261–1269, 2013.

WILLIAMS, D. F. Challenges with the development of biomaterials for sustainable tissue engineering. **Frontiers in Bioengineering and Biotechnology**, v. 7, p. 127, 2019.

WILSON, J.; PIGOTT, G.H.; SCHOEN F.J.; HENCH, L.L. Toxicologia e biocompatibilidade de biovidros. **Journal of Biomedical Materials Research.**, v.15, p. 805-817, 1981.

YANEZ, D. A.; LACHER, R. K.; VIDYARTHI, A.; COLEGIO, O. R. The role of macrophages in skin homeostasis. **Pflugers Arch**, v.469, p.455–463, 2017.

ZETAO, Y. X.; CHEN, S. H.; MENGCHAO, S.; GUANQI, L.; ZHUOFAN, C.; JIANG, C.; CHENGTIE, W. Immunomodulatory effects of mesoporous silica nanoparticles on osteogenesis: from nanoimmunotoxicity to nanoimmunotherapy. **Applied Materials Today**, v.10, p.184-193, 2018.

ZHANG, D.; LEPPÄRANTA, O.; MUNUKKA, E.; YLÄNEN, H.; VILJANEN, M. K.; EEROLA, E.; HUPA, M.; HUPA, L. Antibacterial effects and dissolution behavior of six bioactive glasses. **Journal of Biomedical Materials Research**, v. 93, n. 2, p. 475-483, 2010.

ZHAO, W.; XIE, W.; ZHANG, W.; FU, X.; GAO, W.; LEI, B.; CHEN, X. 3D printing nanoscale bioactive glass scaffolds enhance osteoblast migration and extramembranous osteogenesis through stimulating immunomodulation. **Advanced Healthcare Materials**, v. 7, 2018.

ZHENG, K.; NIU, W.; LEI, B.; BOCCACCINI, A. R. Vidros bioativos imunomoduladores para regeneração tecidual. **Acta Biomaterialia**, v.133, p.168-186, 2021.

ZHU, Y.; MA, Z.; KONG, L.; HE, Y.; CHAN, H.F.; LI, H. Modulation of macrophages by bioactive glass/sodium alginate hydrogel is crucial in skin regeneration enhancement. **Biomaterials**, v.256, 2020.

das feridas, indicou a menor perfusão sanguínea nas feridas. Salientou-se que esse período correspondeu com a fase inflamatória, que é caracterizada pela vasodilatação e maior perfusão sanguínea (OLIVEIRA e DIAS, 201; GONZALEZ et al., 2016; SINGH et al., 2017; RODRIGUES et al., 2019). Entretanto, as feridas tratadas com a mistura do gel de colágeno e o biovidro F18[®], demonstraram valores maiores de sua temperatura superficial, porém, sem diferença significativa, provavelmente devido ao estímulo na liberação de óxido nítrico (NO) (vasodilatador endógeno) induzido pelo biovidro F18[®] (OISHI et al., 2019). Diferentemente, Gillette et al. (2001), avaliaram a perfusão sanguínea de feridas não contaminadas em cães submetidas ao tratamento com biomaterial cerâmico, por meio do laser Doppler, e não identificaram diferenças significativas entre as perfusões sanguíneas do grupo experimental e controle, três e cinco dias após a indução das feridas.

A ausência de variação significativa com relação à tensiometria foi coerente com a literatura (GILLETTE et al., 2001). Embora nenhuma diferença significativa tenha sido identificada nos valores da força de tensão e deformidade máxima, ocorreu um aumento na resistência à ruptura nas feridas tratadas com o biovidro F18[®], atingindo valores maiores em relação aos demais grupos, e uma diminuição na deformidade máxima. A autora acredita que a mistura do gel de colágeno e o pó do biovidro F18[®], pode influenciar de forma benéfica no aumento da força de tensão.

Conclusões

De acordo com a metodologia usada no presente estudo, conclui-se que o biovidro F18[®] possui efeitos benéficos na cicatrização de feridas cutâneas não contaminadas induzidas cirurgicamente em ratos Wistar, que inclui indução de maior perfusão sanguínea devido ao aumento da temperatura superficial do leito da ferida, e aumento da força de tensão.

Referências bibliográficas

ARAÚJO LOPES, J. M.; BENETTI, F.; REZENDE, G. C., SOUZA, M. T.; CONTI, L. C.; ERVOLINO, E.; JACINTO, R. C.; ZANOTTO, E. D.; CINTRA, L. T. A. Biocompatibility, induction of mineralization and antimicrobial activity of experimental intracanal pastes based on glass and glass-ceramic materials. *International Endodontic Journal*, v.53, n. 11, p. 1494–1505, 2020.

BENETTI, F.; BUENO, C. R. E.; REIS-PRADO, A. H. D.; SOUZA, M. T.; GOTO, J.; CAMARGO, J. M. P. D.; CINTRA, L. T. A. Biocompatibilidade, biomineralização e maturação do colágeno pelos materiais RTR[®], Bioglass[®] e DM Bone[®]. *Revista Brasileira de Odontologia*, v. 31, p. 477-484, 2020.

BOCCACCINI, A. R.; GOUGH, J. E. *Tissue engineering using ceramics and polymers*. New York. CRC Press, ed. 2, 2007.

DEVRIENDT, N.; ROOSTER, H. Initial management of traumatic wounds. *Veterinary Clinical North American Small Animal Practice*, v.47, p. 1123-1134, 2017.

DI CIO, S.; GAUTROT, J. E. Cell sensing of physical properties at the nanoscale: Mechanisms and control of cell adhesion and phenotype. *Acta biomaterialia*, v. 30, p. 26-48, 2016.

FINNERTY, C. C.; MABVUURE, N. T.; ALI, A.; KOZAR, R. A.; HERNDON, D. N. The surgically induced stress response. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*, v. 37, n. 5, p. 21S - 29S, 2013.

FITZGERALD, A.; BERENTSON-SHAW, J. Termografia como ferramenta de triagem e diagnóstico: uma revisão sistemática. *New Zealand Medical Journal*, v.125, n.1351, p.80-91, 2012.

FRANZ, S.; RAMMELT, S.; SCHARNWEBER, D.; SIMON, J. C. Respostas imunes a implantes - uma revisão das implicações para o design de biomateriais imunomoduladores. *Biomaterials*, v.32, p. 6692-709, 2011.

GABBAI-ARMELIN, P. R.; SOUZA, M. T.; KIDO, H. W.; TIM, C. R.; BOSSINI, P. S.; MAGRI, A. M. P.; FERNANDES, K. R.; PASTOR, F. A. C.; ZANOTTO, E. D.; PARIZOTTO, N. A.; PEITL, O.; RENNO, A. C. M. Effect of a new bioactive fibrous glassy scaffold on bone repair. *Journal of Materials Science: Materials in Medicine*, v. 26, p. 1 – 13, 2015.

GARROS, I. C.; ARRUDA, E. C. M. Extrato de *Passiflora edulis* na cicatrização de feridas cutâneas abertas em ratos: estudo morfológico e histológico. *Acta Cirúrgica Brasileira*, v. 21, p. 133 – 139, 2006.

GILLETTE, R. L.; SWAIM, S. F.; SARTIN, E. A.; BRADLEY, D. M.; COOLMAN, S. L. Effects of a bioactive glass on healing of closed skin wounds in dogs. *American Journal of Veterinary Research*, v.62, n.7, p. 1149–1153, 2001.

GONZALEZ; A. C. O.; COSTA, T. F.; ANDRADE, Z. A.; MEDRADO, A. R. A. P. Wound healing - A literature review. *Anais Brasileiros de Dermatologia*, v.91, n.5, p. 614-620, 2016.

GUO, S.; DIPIETRO, L. A. Factors Affecting Wound Healing. *Journal of Dental Research*, v. 89, n. 3, p. 219 - 229, 2010.

GUIMARÃES, C. M. D. S.; BALBINOT, L. F.; BRIOSCHI, M. L. Infrared images in the evaluation of the diabetic foot. *Surgical & Cosmetic Dermatology*, v.10, n.2, p.116-20, 2018.

HOPPE, A.; GÜLDAL, N.S.; BOCCACCINI, A. R. Uma revisão da resposta biológica aos produtos de dissolução iônica de vidros bioativos e vitrocerâmicas. *Biomateriais*, v. 32, n.11, p. 2757-2774, 2011.

KAWAI, K.; LARSON, B. J.; ISHISE, H.; CARRE, A. L.; NISHIMOTO, S.; LONGAKER, M. Calcium-based nanoparticles accelerate skin wound healing. *PLoS ONE*, v.6, n.11, p. e27106, 2011.

KULKARNI, M.; MAZARE, A.; GONGADZE, E.; PERUTKOVA, Š.; KRALJ-IGLIČ, V.; MILOŠEV, I.; SCHMUKI, P.; IGLIČ, A.; MOZETIČ, M. Titanium nanostructures for biomedical applications. *Nanotechnology*, v. 26, n. 6, p. 062002, 2015.

MACIEL, D. M. A. D.; RAHAL, S. C.; SANTOS, I. F. C.; ALVES, C. E. F.; SAMPAIO, A. B. A.; NAGAI, L. R.; CAMARGO, B. W. D. F.; SALEWSKI, G. C. Healing of Skin Wounds in Rats: Influence of Low-Level Laser Therapy, Alone or Combined with Natural Products. *Acta Scientiae Veterinariae*, v.48, p. e1729, 2020.

MAJEED, A. A.; NAIMI, R. A. Role of hydroxyapatite in healing of experimentally induced cutaneous wound in rabbits. *Al-Anbar Journal of Veterinary Science*, v.5, n.1, p. 74–81, 2012.

MARQUES, D. M.; OLIVEIRA, V. D. C.; SOUZA, M. T.; ZANOTTO, E. D.; ISSA, J. P. M.; WATANABE, E. Biomaterials for orthopedics: anti-biofilm activity of a new bioactive glass coating on titanium implants. *Biofouling*, v.36, n.2, p.234-244, 2020.

MIR, M.; ALI, M. N.; BARAKULLA, A.; GULZAR, A.; ARSHAD, M.; FATIMA, S.; ASAD, M. Synthetic polymeric biomaterials for wound healing: a review. *Progress in Biomaterials*, v.7, p. 1-21, 2018.

MOURA, D.; SOUZA, M.T.; LIVERANI, L.; RELLA, G.; LUZ, G.M.; MANO, J.F.; Development of a bioactive glass-polymer composite for wound healing applications. *Materials Science and Engineering*, v. 76, p. 224-232, 2017.

OLIVEIRA, I. V. P. M.; DIAS, R. V. C. Cicatrização De Feridas: Fases e fatores de Influência. *Acta Veterinaria Brasilica*, v.6, n.4, p.267-271, 2012.

OISHI, J. C.; SOUZA, M. T.; MARTINELLI, A.; BUZINARI, T. C.; ZANOTTO, E. D., RODRIGUES, G. J. Influence of a melt derived bioactive glass (F18) over endothelial cells nitric oxide production. *Materials Letters: X*, v. 10, p. e100071, 2021.

PASSOS, T. F.; SOUZA, M. T.; ZANOTTO, E. D.; DE SOUZA, C. W. O. Bactericidal activity and biofilm inhibition of F18 bioactive glass against *Staphylococcus aureus*. *Materials Science & Engineering: Materials For Biological Applications*, v. 118, p. e111475, 2021.

PITALUGA, H.; SOUZA, L. T.; ZANOTTO, D.; ROMERO, E. S.; HATTON, P. V. Electrospun F18 Bioactive Glass/PCL-Poly (ϵ -caprolactone)-Membrane for Guided Tissue Regeneration. *Materials*, v. 11, n. 3, p. e400, 2018.

RISSELADA, M. Perforating cervical, thoracic, and abdominal wounds. *Veterinary Clinical North American Small Animal Practice*, v.47, p. 1135-1148, 2017.

ROTH, J.; RUMMEL, C.; BARTH, S. W.; GERSTBERGER, R.; HÜBSCHLE, T. Molecular aspects of fever and hyperthermia. *Neurology Clinics*, v. 24, n. 3, p. 421 – 439, 2006.

SADOWSKA, J. M.; GINEBRA, M. P. Inflammation and biomaterials: role of the immune response in bone regeneration by inorganic scaffolds. *Journal of Materials Chemistry*, v.8, n. 41, p. 9404-9427, 2020.

SINGH, S.; YOUNG, A.; MCNAUGHT, C. E. The physiology of wound healing. *Surgery*, v.39, n.5, p.473-480, 2017.

SOUZA, M. T.; RENNO, A. C. M.; PEITL, O.; ZANOTTO, E. D. New highly bioactive crystallization-resistant glass for tissue engineering applications. *Translational Materials Research*, v.4, n.1, 2017a.

SOUZA, M. T.; L.A. CAMPANINI, C.R.; CHINAGLIA, O.; PEITL, E.D.; ZANOTTO, C. W. O. Broad-spectrum bactericidal activity of a new bioactive grafting material (F18) against clinically important bacterial strains. *International Journal Antimicrobial Agents*, v. 50, p.730–733, 2017b.

SOUZA, M. T.; TANSAZ, S.; ZANOTTO, E. D.; BOCCACCINI, A. R. Bioactive Glass Fiber-Reinforced PGS Matrix Composites for Cartilage Regeneration. *Materials*, v.10, n.1, p. e 83, 2017c.

YARNELL, K.; HALL, C.; BILLETT, E. An assessment of the aversive nature of an animal management procedure (clipping) using behavioral and physiological measures. *Physiology Behavior*, v. 118, p. 32 – 39, 2013.

ZANGHI, B. M. Eye and ear temperature using infrared thermography are related to rectal temperature in dogs at rest or with exercise. *Frontiers of Veterinary Science*, v. 3, p. 111, 2016.

ZHAO, W.; XIE, W.; ZHANG, W.; FU, X.; GAO, W.; LEI, B.; CHEN, X. 3D printing nanoscale bioactive glass scaffolds enhance osteoblast migration and extramembranous osteogenesis through stimulating immunomodulation. *Advanced Healthcare Materials*, v. 7, 2018.

ZETAO, Y. X.; CHEN, S. H.; MENGCHAO, S.; GUANQI, L.; ZHUOFAN, C.; JIANG, C.; CHENGTIE, W. Immunomodulatory effects of mesoporous silica nanoparticles on osteogenesis: from nanoimmunotoxicity to nanoimmunotherapy. *Applied Materials Today*, v.10, p.184-193, 2018.

ZHENG, K.; NIU, W.; LEI, B.; BOCCACCINI, A.R. Vidros bioativos imunomoduladores para regeneração tecidual. *Acta Biomaterialia*, v.133, p.168-186, 2021.

ZHU, Y.; MA, Z.; KONG, L.; HE, Y.; CHAN, H.F.; LI, H. Modulation of macrophages by bioactive glass/sodium alginate hydrogel is crucial in skin regeneration enhancement. *Biomaterials*, v.256, 2020.

Referências bibliográficas

- ARAÚJO LOPES, J. M.; BENETTI, F.; REZENDE, G. C.; SOUZA, M. T.; CONTI, L. C.; ERVOLINO, E.; JACINTO, R. C.; ZANOTTO, E. D.; CINTRA, L. T. A. Biocompatibility, induction of mineralization and antimicrobial activity of experimental intracanal pastes based on glass and glass-ceramic materials. *International Endodontic Journal*, v.53, n. 11, p. 1494–1505, 2020.
- DAY, R. M. Bioactive Glass Stimulates the Secretion of Angiogenic Growth Factors and Angiogenesis in Vitro. *Tissue Engineering*, v. 11, p. 768-777, 2005.
- GABBAI-ARMELIN, P. R.; SOUZA, M. T.; KIDO, H. W.; TIM, C. R.; BOSSINI, P. S.; MAGRI, A. M. P.; FERNANDES, K. R.; PASTOR, F. A. C.; ZANOTTO, E. D.; PARIZOTTO, N. A.; PEITL, O.; RENNO, A. C. M. Effect of a new bioactive fibrous glassy scaffold on bone repair. *Journal of Materials Science: Materials in Medicine*, v. 26, p. 1 – 13, 2015.
- GARROS, I. C.; ARRUDA, E. C. M. Extrato de *Passiflora edulis* na cicatrização de feridas cutâneas abertas em ratos: estudo morfológico e histológico. *Acta Cirúrgica Brasileira*, v. 21, p. 133 – 139, 2006.
- GILLIVER, S. C.; EMMERSON, E.; BERNHAGEN, J.; HARDMAN, M. M. I. F: a key player in cutaneous biology and wound healing. *Experimental Dermatology*, v. 20, p. 1–6, 2011.
- GONZALEZ, A. C. O.; COSTA, T. F.; ANDRADE, Z. A.; MEDRADO, A. R. A. P. Wound healing - A literature review. *Anais Brasileiros de Dermatologia*, v.91, n.5, p. 614-620, 2016.
- GUO, S.; DIPIETRO, L. A. Factors Affecting Wound Healing. *Journal of Dental Research*, v. 89, n. 3, p. 219 - 229, 2010.
- GUSHIKEN, L. F. S.; BESERRA, F. P.; BASTOS, J. K.; JACKSON, C. J.; PELLIZZON, C. H. Cutaneous wound healing: An update from physiopathology to current therapies. *Life*, v.11; n.7, p.665, 2021.
- HENCH, L. L, The Story of Bioglass, *Journal of Material Science: Materials in Medicine*, v, 17, p, 467-978, 2006.
- HUANG, J, Design and Development of Ceramics and Glasses, *in: Biology and Engineering of Stem Cell Niches*, p, 315-329, 2017.
- JO, J. H.; LEE, E. J.; SHIN, D. S.; KIM, H. E.; KIM, H. W.; KOH, Y. H.; JANG, J. H, *In vitro / in vivo* biocompatibility and mechanical properties of bioactive glass nanofiber and poly (ϵ -caprolactone) composite materials, *Journal of Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials*, v.91, n.1, p, 213-220, 2009.
- LI, H.; HE, J.; YU, H.; GREEN, C. R.; CHANG, J. Bioglass promotes wound healing by affecting gap junction connexin 43 mediated endothelial cell behavior. *Biomaterials*, v.84, p. 64-75, 2016.
- MARQUES, D. M.; OLIVEIRA, V. C.; SOUZA, M. T.; ZANOTTO, E. D.; ISSA, J. P. M.; WATANABE, E. Biomaterials for orthopedics: anti-biofilm activity of a new bioactive glass coating on titanium implants. *Biofouling*, v. 36, n. 2, p. 234–244, 2020.
- NASERI, S.; LEPRY, W. C.; NAZHAT, S. N. Bioactive glasses in wound healing: hope or hype? *Journal of Materials Chemistry B*, v.5, n.31, p. 6167-6174, 2017.
- OBATA, A.; LEE, S.; KASUGA, T. Bioactive glass materials for tissue regeneration. *Journal of the Ceramic Society of Japan*, v.130, n.8, p.595-604, 2022.
- OISHI, J. C.; SOUZA, M. T.; MARTINELLI, A.; BUZINARI, T. C.; ZANOTTO, E. D., RODRIGUES, G. J. Influence of a melt derived bioactive glass (F18) over endothelial cells nitric oxide production. *Materials Letters: X*, v. 10, p. e100071, 2021.
- PASSOS, T. F.; SOUZA, M. T.; ZANOTTO, E. D.; De SOUZA, C. W. O, Bactericidal activity and biofilm inhibition of F18 bioactive glass against *Staphylococcus aureus*, *Materials Science and Engineering: C*, v.118, p.111475, 2021.
- PITALUGA, H.; SOUZA, L. T.; ZANOTTO, D.; ROMERO, E. S.; HATTON, P. V. Electrospun F18 Bioactive Glass/PCL-Poly (ϵ -caprolactone)-Membrane for Guided Tissue Regeneration. *Materials*, v. 11, n. 3, p. e400, 2018.
- QUINTERO, F.; POU, J.; COMESAÑA, R.; LUSQUIÑOS, F.; RIVEIRO, A.; MANN, A. B.; JONES, J. R, Laser spinning of bioactive glass nanofibers, *Advanced Functional Materials*, v.19, n.19, p, 3084-3090, 2009.
- REINKE, J. M.; SORG, H. Wound repair and regeneration. *European Surgical Research*, v. 49, p. 35–43, 2012.
- RENCK, K. M.; MAIA, A. P.P.; NOBRE, R.M. Eficácia do silício orgânico no rejuvenescimento facial: Uma revisão de literatura. *Aesthetic Orofacial Science*, v.3, n.1, p.10-18, 2022.
- SINGH, S.; YOUNG, A.; MCNAUGHT, C. E. The physiology of wound healing. *Surgery*, v.39, n.5, p.473-480, 2017.

- ROSA, R.L.; SERBAI, L.; NOVAK, R. S.; DE PAULA, J. D. F. P.; TOLEDO, A. C. O.; CARVALHO, V. V. M.; BOSCARDIN, P. M. D. Development and evaluation of organic silicon nanoparticles. *Brazilian Journal of Development*, v. 6, n.3, p. 13180-13190, 2020
- SIMÕES, M. J.; CABRAL, A. C. V.; BOYACIYAN, K.; KULAY, J. R. I.; SASSO, W. S. Aspectos ultraestruturais dos fibroblastos e dos macrófagos durante o processo de reparação da pele de ratos. *Revista Paulista de Medicina*, v. 104, n° 3, p. 132 – 135, 1996
- SIQUEIRA, R. L.; ZANOTTO, E. D. Biosilicato®: Histórico de uma Vitrocerâmica Brasileira de Elevada Bioatividade", *Química Nova*, v, 34, n, 07, p, 1231-1241, 2011.
- SOUZA, M.T.; PEITL, O.; ZANOTTO, E.D.; BOCCACCINI, A.R. Novel double-layered conduit containing highly bioactive glass fibers for potential nerve guide application. *International Journal of Applied Glass Science*, v. 7, n. 2, p. 183-194, 2016.
- SOUZA, M. T.; RENNO, A. C. M.; PEITL, O.; ZANOTTO, E. D, New highly bioactive crystallization-resistant glass for tissue engineering applications, *Translational Materials Research*, v,4, n,1, 2017a.
- SOUZA, M. T.; CAMPANINI, L. A.; CHINAGLIA, O.; PEITL, E.D.; ZANOTTO, C. W. O. Broad-spectrum bactericidal activity of a new bioactive grafting material (F18) against clinically important bacterial strains. *International Journal Antimicrobial Agents*, v. 50, p.730–733, 2017b.
- SOUZA, M. T.; CAMPANINI, L. A.; CHINAGLIA, C. R.; PEITL, O.; ZANOTTO, E. D.; SOUZA, C.W.O. Broad-Spectrum Bactericidal Activity of a New Bioactive Grafting Material (F18) Against Clinically Important Bacterial Strains-. *International Journal of Antimicrobial Agents*, v. 50, p. 730-733, 2017c.
- TZIOTZIOS, C.; PROFYRIS, C.; STERLING, J. Cutaneous scarring: pathophysiology, molecular mechanisms, and scar reduction therapeutics, *Journal of the American Academy of Dermatology*, v, 66, p, 13–24, 2012.
- YANEZ, D. A.; LACHER, R. K.; VIDYARTHI, A.; COLEGIO, O. R. The role of macrophages in skin homeostasis. *Pflugers Arch*, v.469, p.455–463, 2017.
- ZHANG, D.; LEPPÄRANTA, O.; MUNUKKA, E.; YLÄNEN, H.; VILJANEN, M. K.; EEROLA, E.; HUPA, M.; HUPA, L. Antibacterial effects and dissolution behavior of six bioactive glasses, *Journal of Biomedical Materials Research: Part A*, v, 93, n, 2, p, 475-483, 2010.
- ZHENG, K.; NIU, W.; LEI, B.; BOCCACCINI, A. R. Immunomodulatory bioactive glasses for tissue regeneration, *Acta Biomaterialia*, v,133, p,168-186, 2021.