



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO VALE DO SÃO FRANCISCO
CURSO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS VETERINÁRIAS
NO SEMIÁRIDO (CPGCVS)**

Claudio Gomes Costa Bandeira

**Avaliação do efeito do etil-cianoacrilato na osseointegração da
tíbia de *Cavia porcellus* (LINNAEUS, 1758)**

Petrolina-PE

2015

Claudio Gomes Costa Bandeira

**Avaliação do efeito do etil-cianoacrilato na osseointegração da
tíbia de *Cavia porcellus* (LINNAEUS, 1758)**

Trabalho apresentado a Universidade Federal do Vale do São Francisco – UNIVASF, Campus Ciências Agrárias, como requisito da obtenção do título de Mestre em Ciências Veterinárias no Semiárido.

Orientador: Prof.Dr. Marcelo Domingues de Faria

Petrolina-PE

2015

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO VALE DO SÃO FRANCISCO
CURSO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS VETERINÁRIAS
NO SEMIÁRIDO (CPGCVS)**

FOLHA DE APROVAÇÃO

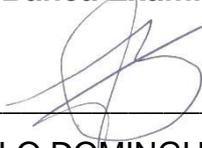
Claudio Gomes Costa Bandeira

**Avaliação do efeito do etil-cianoacrilato na osseointegração da
tíbia de *Cavia porcellus* (LINNAEUS, 1758)**

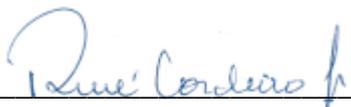
Dissertação apresentada como requisito parcial para
obtenção do título de Mestre em Ciências
Veterinárias no semiárido, pela Universidade Federal
do Vale do São Francisco.

Aprovada em: 18 de Dezembro de 2015.

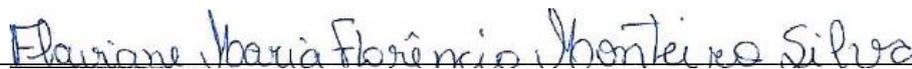
Banca Examinadora



PROF.DR.MARCELO DOMINGUES DE FARIA – UNIVASF



PROF. DR. RENÉ GERALDO CORDEIRO SILVA JUNIOR – UNIVASF



PROF. DR^a. FLAVIANE MARIA FLORÊNCIA MONTEIRO SILVA – UNIVASF

Dedicatória:

Aos meus pais

Carllyle Bezerra Bandeira e Irani Maria Gomes Costa Bandeira pelo carinho, dedicação, ensinamentos e empreendedorismo na minha vida.

Ao meu irmão, Sobrinho e cunhada

Carllyle Bezerra Bandeira Junior, Valéria Karla Menezes e Lucas Menezes Bezerra Bandeira pelo companheirismo, carinho, amizade e alegria.

A minha futura companheira

Samila de Lima Franco Silva, pois nem todas as palavras do mundo conseguirão expressar o que sinto por você; nem todos os segundos de inúmeras horas serão suficientes para estar ao seu lado.

As famílias Costa e Bandeira

Pela força, dedicação, carinho e princípios acrescentados ao longo da minha vida, pois diante de uma família unida, todo leão vira formiga.

Aos amigos

Henrique Mangabeira, Smadson Lima, Celso Henrique, Fábio Barreto, Karoliny Barros Feitosa, Juliano e Aline Constantino, por estarem sempre dispostos a estender-me as mãos nos momentos difíceis.

Ao Professor

Dr. Marcelo Domingues de Faria exemplo de dedicação, profissionalismo, orientação empreendida e educação paterna no ambiente acadêmico.

Agradeço

... à Deus, pelo dom da vida, por cada dia e por toda energia pra chegar até aqui;

... Ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Veterinárias no Semiárido (CPGCVS);

... Ao Prof. Dr. Marcelo Domingues de Faria pelo modelo profissional, com dose adequada de rigor, respeito, ética e sabedoria. Agradeço a oportunidade de aprendizado e amadurecimento profissional;

... As minhas companheiras no projeto: Karoliny Feitosa, Viviane Lopes, Samila Franco e Aline Constantino. Agradeço de coração a imensa ajuda ofertada por todas vocês, cada qual em seu momento;

... Aos doutores, Rogério Levy Trajando Maia e Fábio Amorim Barreto, agradeço o auxílio prestado na Clínica Mundo Animal, de extrema importância profissional. Agradeço a vocês que sempre estiveram de braços abertos pelo carinho e amizade compartilhada nos momentos de trabalho;

... Aos integrantes do laboratório de Laboratório de Histologia, Citologia e Embriologia da UNIVASF: Taís Jobard, Vanúzia Gonçalves, Bruna Bartoline e a Prof^ª. Dr^ª. Helena Matos, agradeço disponibilidade de tempo e ao auxílio prestado.

... Aos discentes do curso de Medicina Veterinária: Paulo, Mariana Sales, Vanessa Inoue, Edimária, Edneia, Patrícia, Amanda, Thaíla, Angélica e Tainã, pelas risadas, carinho, amizade e mão de obra empregada ao projeto.

Agradeço muito a todos

RESUMO

O propósito deste estudo foi avaliar o efeito do adesivo etil-cianoacrilato na osseointegração da tibia de *Cavia porcellus*. Desta forma, foram utilizado 24 cobaias, submetidas a procedimento para realização de tunelamento ósseo na crista da tuberosidade da tibia esquerda com auxílio de broca de aço impactante de 1,5mm, sob baixa rotação e irrigação contínua com soro fisiológico. Os animais foram separados em grupo controle (GI) e tratamento (GII), sendo que, neste último, foi aplicado o adesivo sobre a loja cirúrgica. Posteriormente, foram avaliados quanto aos parâmetros clínicos, no intervalo 0 7° e 15° dia pós-operatórios, radiográfico e histológico; ao término do 15°, 30°, 45° e 60° dia pós-operatório. No tratamento estatístico, utilizou-se o programa SAS (*Statistic Analysis System*), empregando o teste do *qui-quadrado* para análise de dependência entre as variáveis dos aspectos clínicos e radiográficos, com significância para o valor de $p < 0,005$. À análise clínica do aparelho locomotor, houve diferença significativa entre os grupos, com valor de $p = 0,0009$, onde GI apresentou claudicação moderada em 58,83% dos casos, e 16,66% em GII. Já, em relação à análise clínica de dor à manipulação, não houve diferença significativa, com valor de $p = 0,5510$. Na avaliação radiográfica, correlacionando grau de radiopacidade entre os grupos, evidenciou que não houve dependência, com valor de $p = 0,7407$. À histologia, visualizou retardamento no processo de reparação óssea no GII ao equiparar o controle, contudo não interferindo na regeneração do tecido ósseo. Foi possível verificar que o etil-cianoacrilato é um bom adesivo para colaborar na consolidação óssea, porém, não osseointegrável.

Palavras-chaves: Etil-cianoacrilato, reparação óssea, ortopedia.

ABSTRACT

The purpose of this study was to evaluate the effect of ethyl-cyanoacrylate adhesive on the osseointegration of the tibia of *Cavia porcellus*. In this way, were used 24 guinea pigs undergoing procedure for performing bone tunneling on the crest of the tuberosity of the left tibia with impactful steel drill help of 1.5mm under low speed and continuous irrigation with serum physiological. The animals were divided into control group (GI) and treatment (GII), being that in this last, the adhesive was applied on the surgical cavity. Later, they were assessed for clinical parameters, in the range the 7th and 15th day after surgery, radiographic and histological at the end of 15 °, 30 °, 45 ° and 60 ° postoperative day. In the statistical analysis, we used the SAS program (Statistical Analysis System), by employing chi-square test for dependence analysis between variables of clinical and radiographic features, with significance for $p < 0.005$. In the clinical analysis of the locomotor system, there was a significant difference between the groups, with $p = 0.0009$, where GI showed moderate lameness in 58.83% of cases and 16.66% in GII. Now, in relation to clinical analysis of pain on manipulation, there was no significant difference with $p = 0.5510$. In the radiographic evaluation, correlating degree of radiopacity among the groups showed no dependence, with $p=0.7407$. Histologically, visualized retardation the process of bone repair in GII to equate control, yet not interfering in of the bone tissue regeneration. We observed that ethyl cyanoacrylate is a good adhesive to assist in bone healing, however, not osseointegrated.

Key-words: Ethyl cyanoacrylate, bone repair, orthopedics.

LISTA DE FIGURAS

Página

Figura 1 —	Unidade estrutural do cianoacrilato.	18
Figura 2 —	Esquema da reação de polimerização via mecanismo aniônico, representando o ataque nucleofílico do H ₂ O ao carbono deficiente de elétrons da dupla olefínica.	19
Figura 3 —	Gaiola de contenção metálica para coelhos, adaptada para manejo dos porquinhos da índia em experimento – Petrolina, 2014.	38
Figura 4 —	Assepsia pré-operatória em membro pélvico esquerdo da espécie <i>Cavia porcellus</i> – Petrolina, 2014.	40
Figura 5 —	Etapas da técnica operatória, onde em (A) visualiza-se a incisão cirúrgica na face cranial da tíbia esquerda; (B) exteriorização da crista da tíbia; e (C) confecção do defeito cirúrgico – Petrolina, 2014.	41
Figura 6 —	Em A, sala de radiografia da Clínica Veterinária Mundo Animal com evidência de aparelho VETMAX Astex®. Em B, <i>Cavia porcellus</i> contida em posição para radiografia médio-lateral. Em C, cobaia em posição para exame radiográfico com projeção craniocaudal - Petrolina, 2014.	42
Figura 7 —	Coleta, identificação e armazenamento das amostras de tecido ósseo em cassetes histológicos - Petrolina, 2014.	43
Figura 8 —	Desidratação do tecido ósseo em Álcool Absoluto I, II e III - Petrolina, 2015.	44
Figura 9 —	Processo de impregnação do tecido ósseo em parafina na estufa a 60° C - Petrolina, 2015.	45
Figura 10 —	Processo Inclusão da parafina em fôrmas de papel (A) e bloco de parafina (B) para corte em micrótomo - Petrolina, 2015.	46
Figura 11 —	Micrótomo manual do tipo rotatório, utilizado para secção do tecido - Petrolina, 2015.	46
Figura 12 —	Exame radiológico quanto ao grau de radiopacidade no intervalo do 15°, 30°, 45° e 60° pós-cirúrgico, no grupo tratamento. No dia 0: radioluscência (A); Dia 15 e 30: leve radiopacidade (B e C); Dia 45: radiopacidade moderada (D); Dia 60: intensa radiopacidade – Petrolina, 2015.	51
Figura 13 —	Exame radiológico quanto ao grau de radiopacidade no intervalo do 15°, 30°, 45° e 60° pós-cirúrgico, no grupo controle. No dia 0: radioluscência (A); Dia 15 e 30: leve radiopacidade (B e C); Dia 45: radiopacidade	51

moderada (D); Dia 60: intensa radiopacidade – Petrolina, 2015

- Figura 14** — Análise histológica da lâmina de tecido óssea no 15º dia pós-operatório, visualizando as espículas ósseas (A) e trabéculas ósseas irregulares (B), no aumento de 10x em microscópio óptico – Petrolina, 2015. 53
- Figura 15** — Análise histológica da lâmina de tecido óssea no 30º dia pós-operatório, visualizando as trabéculas ósseas irregulares (A) e trabéculas ósseas espessas (B), no aumento de 10x em microscópio óptico – Petrolina, 2015. 54
- Figura 16** — Análise histológica da lâmina de tecido óssea no 45º dia pós-operatório, evidenciando intensa síntese de matriz óssea no grupo experimental (A) e controle (B), no aumento de 10x em microscópio óptico – Petrolina, 2015. 55
- Figura 17** — Análise histológica da lâmina de tecido óssea no 60º dia pós-operatório, evidenciando preenchimento de matriz óssea secundária no grupo experimental (A) e controle (B), no aumento de 10x em microscópio óptico – Petrolina, 2015. 56

LISTA DE TABELAS**Página**

- Tabela 1** — Análise do percentual (%) de casos entre grupos, quanto ao grau de claudicação e suas variações nos intervalos do 7° e 15° dia, com valor significativo para $p < 0,05$ – Petrolina, 2015. 49
- Tabela 2** — Análise do percentual (%) de casos entre grupos, quanto ao grau de dor à manipulação e suas variações nos intervalos do 7° e 15° dia, com valor significativo para $p < 0,05$ – Petrolina, 2015. 50
- Tabela 3** — Análise percentual (%) de casos entre grupos, correlacionando níveis de radiopacidade no intervalo do 15°, 30°, 45° e 60° dia pós-operatório, com significância para valor de $p < 0,05$ – Petrolina, 2015. 52
- Tabela 4** — Análise de correlação do percentual radiográfico entre grupos, abordando como critério a avaliação no grau de radiopacidade, com significância para valor de $p < 0,05$ – Petrolina, 2015. 52

SUMÁRIO

Página

1.0. Introdução.....	12
2.0. Revisão Bibliográfica.....	14
2.1. Tecido ósseo	14
2.2. Histórico do cianoacrilato.....	16
2.3. Toxicidade e Propriedades.....	17
2.4. Aplicações na área da Medicina e Veterinária.....	22
3.0. Objetivo.....	37
3.1. Objetivo Geral.....	37
3.2. Objetivos Específicos.....	37
4.0. Material e Métodos.....	38
4.1. Animais do experimento.....	38
4.2. Local manutenção dos animais.....	38
4.3. Manejo nutricional e sanitário.....	38
4.4. Delineamento experimental.....	39
4.5. Procedimento cirúrgico.....	39
4.6. Avaliação Clínica.....	41
4.7. Avaliação Radiográfica.....	42
4.8. Eutanásia.....	43
4.9. Procedimento histológico.....	43
4.10. Análise estatística.....	48
5.0. Resultado e Discussão.....	49
5.1. Avaliação Clínica.....	49
5.2. Avaliação Radiográfica.....	50
5.3. Análise Histológica.....	53
6.0. Conclusão.....	58
Referências.....	59
Anexo I	64

1.0. INTRODUÇÃO

A importância econômica dos implantes ortopédicos no mercado mundial é vislumbrada desde a década de 40. Dados históricos corroboram a ascensão no mercado, entre 1940 e 1975, cerca de cem milhões de cirurgias foram realizadas utilizando implantes metálicos, e em 1999, arrecadou o montante de 4,4 bilhões de dólares (RODRIGUES, 2013).

No Brasil, por sua vez, o mercado de implante ortopédico está avaliado em 64 milhões de dólares, anualmente. De modo que o serviço público de saúde é responsável por mais de 80% do consumo nacional de implantes cirúrgicos metálicos (AZEVEDO; HIPPERT JR., 2002), destacando-se o uso de parafusos, placa, fios de aço, pinos e hastes intramedulares (XAVIER; LEITE, 2012).

Diante do exposto, é válido ressaltar que os custos com implantes metálicos inviabiliza o tratamento ortopédico, devido tornar-se oneroso ao paciente. Além do que fatores como instrumental cirúrgico específico, uma segunda intervenção cirúrgica para retirar o material e o prolongamento do período pós-operatório, acarretam custos adicionais ao tratamento (XAVIER; LEITE, 2012).

Ainda, segundo Xavier e Leite (2012), dentre as desvantagens dos implantes metálicos, os autores apontam estabilização inadequada, extrusão do material, corrosão, distúrbios de crescimento ósseo, osteoporose, reabsorção óssea, interferência nas técnicas de tomografia computadorizada e ressonância nuclear magnética.

Em virtude dos altos custos e problemas decorrentes dos implantes metálicos, no período de 2008, o Ministério da Ciência, Tecnologia e Inovação em Saúde, investiu cerca de cento e cinquenta milhões de reais em pesquisas envolvendo o desenvolvimento de biomateriais que, substituísse implantes metálicos e minimizar os custos (AZEVEDO; HIPPERT, 2002; SILVA, 2009).

Nos últimos anos, pesquisas abordando os adesivos à base de cianoacrilato, têm sido observadas em diferentes áreas da medicina, tais como oftalmologia, odontologia, cirurgia plástica, síntese de pele e ortopedia (FELBERG *et al.*, 2003; ESTEVES *et al.*, 2014; KEMPER *et al.*, 2015), decorrente a sua ação hemostático, (QUINN, 1996 *apud* MARINHO, 2010),

ação bacteriostáticos e bactericida (SANTOS; VASCONCELOS; PETROIANU 2011), biodegradabilidade (SASKA *et al.*, 2004), e biocompatibilidade (BARROSO PALOMINO, 2005),

Dando ênfase a ortopedia, estudos envolvendo do cianoacrilato no processo de reparação óssea, têm alcançado resultados promissores no tratamento de lesões craniofaciais e mandibulares, contudo, deparam-se sob investigação (AKCAL *et al.* 2014).

Saska *et al.*(2004) verificaram a biocompatibilidade do etil-cianoacrilato em fissuras na tíbia de rato, evidenciou a ausência de células inflamatórias diante o local de aplicação, apresentando neoformação de tecido ósseo ao 30 dias pós-cirúrgico.

Já, Pereira *et al.* (2011) em análise histológica da regeneração óssea guiada, utilizando membrana reabsorvível de colágeno fixada com etil-cianoacrilato, ressaltaram que o adesivo promoveu intenso infiltrado de células inflamatórias, além de retardar o processo de reparação óssea.

Esteves *et al.* (2014) avaliando os adesivos etil e octil-cianoacrilato na fixação de enxerto autógena na calvária de ratos, citaram que ambos adesivos não permitiram a incorporação total do enxerto e, apresentando persistência de infiltrados inflamatória até 60° dia pós-cirúrgico para os animais tratado com octil-cianoacrilato.

Em análise clínico-histológica do N-Butil-2-Cianoacrilato na síntese de fraturas zigomáticas em coelhos, Viana, Sousa e Santos (2007) discutiram que não houve retardo no processo de reparação óssea e proporcionou a capacidade de integração do tecido.

Diante dos resultados contraditórios em relação ao processo de reparação óssea, e por se tratar de um biomaterial sintético, com baixo custo, fácil aquisição e biocompatibilidade, o presente estudo objetivou avaliar o efeito do etil-cianoacrilato na osseointegração da tíbia de cobaias (*Cavia porcellus*), abordando aspectos clínicos, radiológicos e histológicos, com o objetivo de inseri-lo na terapêutica ortopédica.

2.0. REVISÃO DE LITERATURA

2.1. Tecido ósseo

O tecido ósseo é considerado uma forma altamente especializada de tecido conjuntivo. Desenvolvido a partir células mesenquimais diferenciadas, provenientes da lâmina mesodérmica; apresenta funções metabólicas, proteção e suporte (DEMPSTER, 1999).

Segundo Lirani (2004), a matriz óssea é constituída por componentes orgânicos e inorgânicos. A porção inorgânica, por sua vez, é composta por cristais de hidroxapatita, resultante da interação de hidróxido de cálcio e fosfato de cálcio (JUNQUEIRA; CARNEIRO, 2004).

Já, em relação à porção orgânica, constitui-se por fibra colágena tipo I, proteoglicanas, proteínas não colágenas e células do tecido ósseo, sendo os osteoblastos, principal responsável pela secreção da matriz óssea orgânica (CONSTANTINESCU, 2002).

De acordo com Akers e Denbow (2008), quatro tipos celulares compõem o tecido ósseo: osteoblastos, osteócitos, osteoclastos e as células osteoprogenitoras.

Histologicamente, os osteoblastos apresentam em sua morfologia citoplasma hipertrofiado com núcleo deslocado para extremidade. Dentre as características, destaca-se a síntese e secreção da matriz orgânica, além da reserva mineral e revestimento da superfície óssea, localizado no perióstio e endóstio (AKERS; DENBOW, 2008).

Os osteócitos, por sua vez, são osteoblastos maduros incorporados à matriz óssea mineralizada (LIRANI, 2004). Morfologicamente, apresentam prolongamentos citoplasmáticos em circunstância do aprisionamento em lacunas, decorrente da mineralização da matriz óssea, que os mantém conectados e nutridos por uma rede de canalículos (AKERS; DENBOW, 2008).

Já, os osteoclastos, conforme descrito por Betti (2004), são células gigantes multinucleadas derivadas dos macrófagos e responsáveis pela remoção do tecido ósseo - processo denominado osteoclasia.

As células osteoprogenitoras, localizadas na camada celular do perióstio, endóstio e na linha vascular de passagem da matriz medular, são

responsáveis por originar os osteoblastos, importantes no processo de reparação de fraturas (AKERS; DENBOW, 2008).

Macroscopicamente, de acordo com Lirani (2004), o osso divide-se em cortical e esponjoso. O osso cortical ou compacto, presente no eixo dos ossos longos, organiza sua matriz colágena na forma de lamelas concêntricas comumente ao redor de um canal vascular central, constituindo o sistema de Havers. Em relação à superfície óssea externa, o periósteo, e interna, o endósteo, ambas apresentam potencial osteogênico.

O osso esponjoso ou trabecular, por sua vez, apresenta matriz mais porosa, organizada em trabéculas, preenchidas por medula óssea vermelha, na qual há produção ativa de células sanguíneas a partir de células mesenquimais, possuindo, assim, metabolismo mais intenso que o osso cortical (BETTI, 2004).

Portanto, existem dois processos que possibilitam o crescimento ósseo, a ossificação intramembranosa e a ossificação endocondral. O primeiro ocorre no interior de uma membrana de natureza conjuntiva, mais especificamente, no centro de ossificação primária, cujas células osteoprogenitoras originam os osteoblastos, responsáveis pela síntese e mineralização da matriz, evoluindo para formação do osteócito, indicativo da mineralização da matriz óssea. Esse tipo de ossificação forma os ossos da face: frontal, parietal, occipital, temporal, maxilar e mandíbular (DYCE *et al.*, 2004).

Em relação à ossificação endocondral, inicia-se sobre peça de cartilagem hialina, na qual forma-se através da condensação do mesênquima. Essa, por sua vez, sofre modificações, havendo hipertrofia dos condrócitos, redução da matriz cartilaginosa, mineralização e morte dos condrócitos, onde, subsequente, as cavidades calcificadas serão invadidas por capilares sanguíneos e células mesenquimatosas. Por conseguinte, irão se diferenciar em osteoblastos e, depositar a matriz óssea sobre o resto da cartilagem calcificada. É válido ressaltar que, esse tipo de ossificação ocorre na formação de ossos curtos e longos (DYCE *et al.*, 2004).

Portanto, no processo de consolidação da fratura óssea (SOUSA, 2003), destacam-se três estágios: fase inflamatória, reparo e remodelação. Na fase inflamatória, nas primeiras 48 horas, o exsudato do hematoma contém

mediadores inflamatórios, fatores angiogênicos, mastócitos, macrófagos, neutrófilos e linfócitos.

O desenvolvimento da resposta inflamatória imediata, induz ao recrutamento de células mesenquimais, e subsequente diferenciação em condrócitos que produzem cartilagens e osteoblastos, que formam o osso primário (GERSTENFELD *et al.*,2003), configurando a fase de reparo. Segundo Dyce *et al.*(2004), a indução da formação de rede de capilar no início do processo de reparação é necessária para que o tecido ósseo possa ser regenerado e tenha nutrientes para seu desenvolvimento.

Posterior à síntese do osso primário, dá-se início à fase de remodelação, em que o calo ósseo inicial é modificado por formação e reabsorção óssea secundária. Neste processo, atuam osteoclastos e osteoblastos, removendo e depositando osso, respectivamente (SOUSA, 2003). Essas células são conhecidas como Unidade Óssea Multicelular (BMU- Bone Multicelular Unit) e a interação de suas atividades são responsáveis pela remodelação óssea.

2.2. Histórico do Cianoacrilato

Desenvolvido em meados de 1949 por Ardis, cianoacrilato foi sintetizado a partir da despolimerização térmica de polímeros amorfos e oligômeros de hidrocarboneto, estes, previamente obtidos da reação de condensação catalisada por bases de formaldeído e cianoacetato, originando o monômero líquido denominado de cianoacrilato (ARDIS, 1949).

Entretanto, apesar de desenvolvido em 1949, a descoberta da sua propriedade adesiva foi descrita apenas em 1951. O químico da Eastman Company Kodak, Harry Coover, analisando a resistência térmica dos polímeros, acidentalmente, expeliu delgada película da substância entre as lentes do refratômetro, onde posteriormente, evidenciou a capacidade de adesão da substância e a intitulou de “Super Cola” (HARRIS, 2011).

Decorrente da análise de suas propriedades, Harry Coover levantou a hipótese de o cianoacrilato ser inserido na área médica como adesivo cirúrgico. Deste modo, em 1959, a Eastman Company Kodak confeccionou o primeiro adesivo tissular denominado de Eastman 910, este, elaborado à base de metil 2-cianoacrilato. A partir desse período, esse substrato foi aplicado aos

tratamentos de feridas cruentas tanto em animais experimentais quanto em humanos (BARROSO PALOMINO, 2005; GONZALEZ GONZALEZ, 2012).

Todavia, na área médica, o uso do adesivo à base de cianoacrilato é enfatizado na década de 60, principalmente, durante a Guerra do Vietnã. O adesivo foi empregado nos soldados americanos feridos em combate como agente hemostático e nas suturas de síntese de pele (HARARI, 1993 *apud* SIMON, 2011; GONZALES GONZALES, 2012).

Conforme relatado por Quinn (1996 *apud* Marinho, 2010) o adesivo polimerizava-se ao entrar contato com tecidos e fluidos, formando uma substância plástica flexível, insolúvel e com forte adesão à superfície úmida, de modo que desempenhava dupla funcionalidade, ação hemostática e bacteriostática.

Shermark *et al.* (1998 *apud* Marinho, 2010), por sua vez, destacaram o elevado grau de toxicidade do adesivo quando aplicado no tecido. Fato relaciona-se à ionização do adesivo na presença de água ou sangue, degradando-se em formaldeído e cianoacetato, quais ocasionam ligeira reação exotérmica.

Em virtude do episódio, o adesivo à base de metil-2-cianoacrilato foi contraindicado para uso clínico. De acordo com Saska *et al.* (2004), o elevado grau de histotoxicidade é decorrente do tamanho da cadeia, que por ser curta, degrada-se rapidamente, logo, produzindo edemas e necrose tecidual.

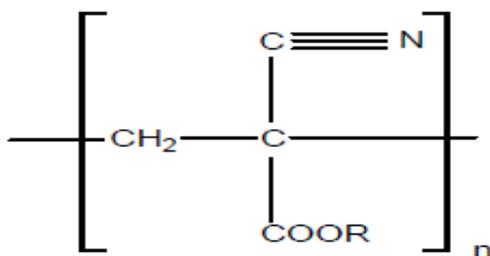
A Food and Drug Administration, o órgão governamental responsável pelo controle de medicamentos, alimentos e cosméticos nos Estados Unidos das Américas, vetou o adesivo para uso clínico, conseqüente à irritação da pele (GONZALEZ GONZALEZ, 2012).

2.3. Toxicidade e Propriedades

Segundo Saska *et al.* (2004) a toxicidade do adesivo está diretamente correlacionada ao tamanho da cadeia alquil lateral da molécula e sua velocidade de degradação. Portanto, quanto menor for o tamanho da cadeia lateral, maior será sua velocidade de degradação no organismo, e conseqüentemente, seu caráter inflamatório ao tecido.

Dando ênfase à sua composição química, Marinho (2010) define o cianoacrilato como monômero líquido composto por éster de ácido cianoacrilílico, em sua base, e uma cadeia alquil lateral. Estruturalmente, é representado pela fórmula química $\text{CH}_2=\text{C}(\text{CN})\text{COOR}$, de forma que o R , indica o radical livre qual localiza-se a cadeia alquil lateral (FIGURA 1).

Figura 1 - Unidade estrutural do cianoacrilato.



Fonte: Marinho (2010).

Analisando a estrutura química do monômero de cianoacrilato, Abdallah *et al.* (2008) observaram que alterações no grupamento alcóxicarbonil (COOR), proporcionavam a manufatura de adesivos à base de cianoacrilato com cadeias laterais de comprimentos diferentes.

Diante do evidenciado, adições de átomos de carbono ao radical R foram realizadas, ocasionando o alongamento da cadeia alquil lateral. De maneira que a substituição do radical metil por etil, propil, butil, octil ou outro grupo molecular, proporcionou a síntese do adesivo á base de cianoacrilato com diferentes tamanhos da cadeia lateral (FISCH, 1962 *apud* MARINHO, 2010).

Em consequência, Shermak *et al.* (1998 *apud* Marinho, 2010) relatou que o alongamento da cadeia lateral proporcionou a diminuição da velocidade de degradação do adesivo no organismo, e consequentemente, a redução da histotoxicidade. Por conseguinte, a capacidade de adesão foi modificada, ou seja, quanto maior for à cadeia, menor será grau de adesividade do cianoacrilato.

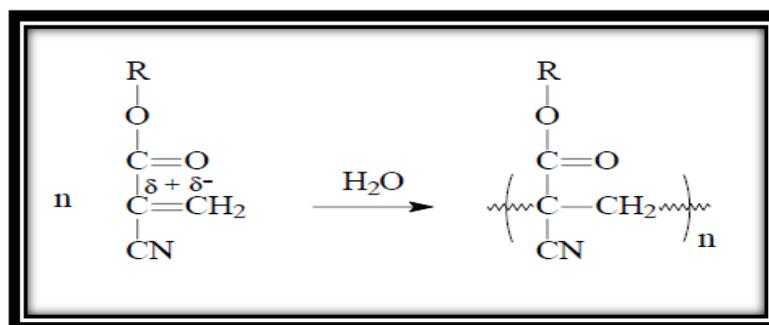
Analisando a característica molecular do cianoacrilato, Miranda *et al.* (1998) descreve que a adesividade da substância é determinada pela forte interação entre os monômeros, resultando na formação de um polímero.

Evento esse, determinado pelo mecanismo de polimerização (BARBOSA, 2007).

A reação de polimerização ocorre via mecanismo aniônico, iniciado pelo ataque nucleofílico de uma base de Lewis ao carbono deficiente de elétrons da dupla olefínica (C = CH₂). A presença dos grupos retiradores de elétrons, nitrila (-C≡N) e carbonila (-C=O), ligados a um carbono da dupla olefínica, propicia à polarização da dupla ligação. De modo que a torna susceptível ao ataque das bases fracas, a exemplo, a água, conforme descrito por Miranda et al. (1998), na Figura 2.

No organismo o desencadeamento da reação de polimerização aniônica, consiste do contanto com agentes iniciadores, no caso, água e o sangue. Segundo Watté *et al.* (2004) os monômeros líquidos se solidificam após entrar em contato com uma base fraca, resultando na formação de um polímero plástico flexível e insolúvel.

Figura 2 - Esquema da reação de polimerização via mecanismo aniônico, representando o ataque nucleofílico do H₂O ao carbono deficiente de elétrons da dupla olefínica.



Fonte: Miranda et al. (1998).

Em virtude do exposto, Quinn (1996 *apud* Marinho, 2010) o descreve como eficiente agente hemostático. Suspeita-se que o adesivo estimula a formação dos tromboxano A₂, sendo este, responsável pela agregação plaquetária e formação do trombo, favorecendo a hemostasia (CECCHETI; GAYOTTO; CAMPOS, 2005). Salientando-se que o mecanismo ainda não é elucidado, apenas uma suspeita.

De acordo com Boothe (1998 *apud* Marinho, 201) o adesivo varia de 2 a 60 segundos para solidificar-se, dependendo de fatores como a espessura da

película aplicada, quantidade de umidade presente no local administrado e o comprimento da molécula da cadeia alquílica.

Efeitos bacteriostático e bactericida também são associados aos adesivos à base de cianoacrilato, conforme descrito por Cecchetti, Gayotta e Campos (2005). Segundo os autores, o episódio é relacionado ao mecanismo de polimerização aniônica do adesivo, que na presença de sangue ou água, degradam-se em formaldeído e cianoacetato, ocasionando reação exotérmica no local.

Analisando o efeito bacteriostático do cianoacrilato sobre o crescimento do *Staphylococcus aureus* e *Klebsiella*, em meio de cultura àgar sangue, Ogus *et al.* (2000) observaram à inibição do crescimento bacteriano. Posterior à adição de gotas do adesivo ao meio de cultura, os autores, visualizaram a formação de um halo entorno do adesivo.

Em estudo, Ueda (2004) avaliaram a esterilidade do metil-2-cianoacrilato e sua atividade biocida sobre microrganismos. Para verificação da esterilidade, vinte amostras de cianoacrilato Super Bonder foram aplicadas em meio "brain heart infusion" (BHI) e incubadas a 37° C. Após 7 dias de incubação, foram retiradas e semeadas em placas de àgar sangue, chocolate e Sabouraud. Para determinação do efeito biocida, as cepas *Staphylococcus xylois*, *Staphylococcus aureus* e *Pseudomonas aeruginosa* da American Type Culture Collection (ATCC) foram utilizadas em três diferentes modelos, alterando a maneira de aplicação do adesivo cianoacrilato Super Bonder® (em micro escavações, em tubos e sobre o àgar). Em relação ao parâmetro de esterilidade, os resultados demonstraram ser uma alternativa. Contudo, ao que se refere à atividade biocida das cepas de *S. aureus*, *S. xylois* e *P. aeruginosa*, nenhum efeito bacteriostático ou bactericida. Portanto, os autores recomendam a manutenção do tratamento com antibiôticoterapia.

Abdallah *et al.* (2008), por sua vez, levanta a hipótese que o efeito bacteriostático é evidenciado apenas em bactérias gram-positivas, baseado na interação química do adesivo com os radicais livres amina ou grupos hidroxila da parede celular das bactérias gram-positivas. Consequentemente, a presença de lipopolissacarídeos nas bactérias gram-negativas, impediria a reação química entre o adesivo e a parede celular.

Santos, Vasconcellos e Petroianu (2011), em estudo análogo a Ueda (2004), avaliaram o risco da veiculação de microrganismos, inibição de crescimento e atividade biocida do Super Bonder. Para o teste de ausência de veiculação de microrganismo, foram aplicadas cinco gotas em quatro meios de cultivos, sendo estes, BHI (Brain Heart Infusion) e ágar sangue, incubados a 37°C durante sete dias, e os meios ágar Sabouroud e Micosel, incubados a 25°C durante trinta dias, de forma que, não observou-se crescimento microbiano. Para verificação das atividades bacteriostática e biocida para cocos gram-positivos, *in vitro*, utilizaram as cepas *Staphylococcus aureus* e *Staphylococcus epidermids* em meios de cultivos ágar Mueller-Hinton e ágar sangue, semeados com a técnica de esgotamento, micro escavação e sobre o ágar, posteriormente, incubados a 37°C e avaliados após 24, 48 e 72 horas. Os resultados apresentam áreas de rarefação de colônias ao redor da gota de cianoacrilato na placa de ágar Muller Hinton para as duas cepas testadas, compreendendo uma provável ação bacteriostática e bactericida. Entretanto, esse achado deve ser interpretado cautela, tendo em vista que não houve formação de um halo de inibição verdadeira, com ausência completa de bactérias. De modo que sugere a hipótese de interferência do cianoacrilato no crescimento dos coccus gram-positivos estudados, ou provável permanência do microrganismo em forma latente ao serem envolvidos pelo cianoacrilato polimerizado.

Diante do exposto, em 2001, a Food and Drug Administration concedeu à aprovação do adesivo octil-2-cianoacrilato (*Dermabond*), nos Estado Unidos, como adesivo tissular superficial. Por sua vez, além de ter sua indicação cirúrgica, o Dermabond é utilizado como barreira contra microrganismo bacteriana, incluindo certos estafilococos, pseudomonas e *Escherichia coli* (SCHWADE, 2008).

Em Cuba registrou-se a aprovação do adesivo tecidual à base de n-butil 2-cianoacrilato (*Histoacryl*), desenvolvido pelo Centro de Biomaterias da Universidade de Havana. A aprovação foi concebida perante a avaliação pré-clínica e ensaio clínico. Na avaliação pré-clínica foram realizadas avaliações biológicas do contato superficial em mucosa e superfícies alteradas. Subsequente, efetuaram ensaios de citotoxicidade, genotoxicidade, irritação, imunotoxicidade e toxicidade sistêmica. Já em relação aos ensaios clínicos,

demonstraram a eficácia e a biocompatibilidade do produto em cirurgias para fechamento de feridas cutâneas e cirurgia bucal (BARROSO PALOMINO, 2005).

No Brasil, ao que se refere ao adesivo etil-2-cianoacrilato, denominado Super Bonder, na forma como é comercializado, não apresenta em sua embalagem indicações de esterilização ou técnicas que autorizam seu uso em humanos ou animais. Do mesmo modo, não há relatos de autorização da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) ou de qualquer órgão regulador nacional ou regional quanto à sua adoção para finalidades médicas (SANTOS; VASCONCELOS; PETROIANU, 2011).

Decorrente às propriedades vislumbradas pelos adesivos à base de cianoacrilato, tais como agente hemostático (QUINN, 1996 *apud* MARINHO, 2010), ação bacteriostática e bactericida (UEDA, 2004; SANTOS; VASCONCELOS; PETROIANU, 2011), biodegradabilidade (SASKA *et al.*, 2004), e biocompatibilidade (SCHWADE, 2008; BARROSO PALOMINO, 2005), tornando-se alvo de muitos estudos nos últimos trinta anos.

2.4. Aplicações na área da Medicina e Veterinária

Em virtude do evidenciado, a literatura cita diversas aplicações do cianoacrilato na área médica, sendo estas, na síntese de pele (KEMPER *et al.*, 2015), cirurgia plástica, oftalmologia (FELBERG, *et al.*, 2003), odontologia (DIP; CAMPOS, 2010) e na ortopedia (ESTEVES *et al.*, 2014).

Nas clínicas, Souza *et al.* (2007) discorrem que a atribuição do adesivo nas sínteses de pele é decorrente a rápida velocidade de adesão, capacidade de suportar tração, ação hemostática e impermeabilizante.

Dentre as vantagens, Freitas-Junior *et al.* (2008) citam o baixo custo, fácil aplicação, rápida adesão ao tecidos moles, redução no período de intervenção cirúrgica e a dispensa na fase de remoção da sutura, assim, eliminando ansiedade e desconforto do paciente no pós-operatório.

Em estudo, Marinhos (2010) enfatiza sobre o método de aplicação do adesivo, pois o uso excessivo pode resultar dano térmico aos tecidos circundantes. Portanto, as aplicações devem ser realizadas em camadas finas,

na forma de ponte, sobre as bordas aproximadas, de modo a não bloquear o trajeto o crescimento dos vasos, e subsequente, a epitelização da ferida.

Harari (1993 *apud* Marinho, 2010) destaca que as feridas fechadas com cianoacrilato têm aumento de sua firmeza nas 72 horas iniciais, comparando-se com feridas fechadas com suturas convencionais, e que em estudo experimental sobre degradação do metil-cianoacrilato, este foi completamente quebrado por hidrólise nos tecidos em 120 dias, sendo excretado na urina e nas fezes.

Em análise histológica, Cancino, Oliveira e Sant'ana Filho (2004) equipararam os efeitos dos adesivos sintéticos, etil e octil-2-cianoacrilato, e o fio de sutura não absorvível, no processo de cicatrização de ferimentos cirúrgicos, efetuados na pele do dorso de ratos. Na análise histológica, no que se refere à resposta tecidual, nas primeiras 24 horas, visualizou-se reação inflamatória análoga entre o etil-cianoacrilato e fio de sutura. Contudo, o fio de sutura não absorvível apresentou características histológicas mais acentuadas, retardando o processo de cicatrização. Fato este, não observado no grupo do octil-2-cianoacrilato, demonstrando comportamento biológico superior na reparação tecidual, com ausência hiperemia, edema e a presença de fibrócitos no quinto dia de experimento. Portanto, não houve diferença significativa no processo de cicatrização entre os adesivos.

Em análise clínica e anatomopatológica da cicatriz operatória, Freitas-Junior *et al.* (2008) avaliaram a efetividade do 2-octil cianoacrilato quanto ao tempo cirúrgico, aparência cicatricial e complicação, em comparação ao uso do fio de nylon 4.0 em sutura intradérmica. No estudo foram utilizados 25 ratas da linhagem Wister, submetidas a incisões de 3 cm, em cada lado do abdome, compreendendo pele e subcutâneo, e posteriormente, efetuaram a média do tempo operatório na síntese da pele. Por conseguinte, passado o intervalo de 7 e 40 dias, as amostras de pele foram coletadas e examinadas quanto à complicações e aspecto cicatricial. No que se refere à média de tempo operatório do 2-octil cianoacrilato e o nylon, respectivamente foram de 136 e 173 segundos, apresentando diferença significativa ($p > 0,05$). Em relação à complicação cicatricial, observou-se apenas um caso de hematoma em cada método, acompanhado do percentual de deiscência no grupo octilcianoacrilato, 65% dos casos, contra 47% do nylon. Apesar do alto grau de deiscência a taxa

de infecção foi baixa, de maneira que não houve diferença significativa nos resultados. Desta forma, os autores concluíram que octil cianoacrilato apresentou o mesmo aspecto cicatricial, resistência e complicações, equiparado à sutura com nylon 4.0, porém permitindo redução no tempo cirúrgico.

Alferes *et al.* (2008), por sua vez, verificaram a eficácia e biocompatibilidade do etil-2-cianoacrilato (ECA) na síntese de pele, abordando critérios macro e microscópicos. O experimento utilizou 10 ratos Wistar adultos, submetidos a três incisões na região do dorsal, e respectivamente, tratados com sutura simples de nylon 4.0, sutura subdérmica nylon com 4.0 e o etil-2-cianoacrilato, e por último, somente o adesivo. Na avaliação macroscópica não se observou sinais de necrose, dermatite de contato, infecção ou processo inflamatório. Entretanto, as lesões tratadas apenas com a ECA apresentaram 60% de deiscência, sendo diferença significativa em relação ao controle ($p < 0,05$). Em relação ao critério microscópico, não houve diferença significativa para reação inflamatória, angiogênese, fibroblasto, colágeno células gigantes e eosinófilos. Portanto, os autores indicam o uso do etil-2-cianoacrilato na síntese de pele, e em caso de lesões com grau de tensão, deverá ser associada à sutura subdérmica.

Em estudo análogo ao supracitado, Saska, Gaspar e Vieira (2009) analisaram a biocompatibilidade do etil-cianoacrilato (*SuperBonder*) e n-butil-2-cianoacrilato (*Histoacryl*), utilizando a histologia como parâmetro de avaliação. Para verificação da biocompatibilidade foram implantados tubos de polietileno no tecido subcutâneo dos ratos, mais especificamente, na região dorsal. Cada tubo de polietileno (10 mm x 1 mm) foi preenchido com os adesivos citados, posteriormente, polimerizados e inseridos em antímeros diferentes da região descrita. Por conseguinte, avaliados nos intervalos de 7, 35 e 120 dias. Na análise histológica, ambos adesivos apresentaram reação inflamatória até o centésimo vigésimo dia, porém com grau de inflamação intensificada para o adesivo n-butil-2-cianoacrilato. Ainda no mesmo estudo, os autores compararam a ação do etil-cianoacrilato, n-butil-2-cianoacrilato e o fio de sutura no processo de cicatrização tecidual em ferimentos confeccionados no dorso do animal, de modo que os adesivos utilizados não promoveram reação inflamatória, permitindo o processo de cicatricial dos tecidos incisados.

Nos asininos, Marques, Neto e Carvalho (2013) relataram o emprego do cianoacrilato na síntese cutânea, analisando parâmetros de duração do procedimento cirúrgico e o processo cicatricial. Foram utilizados cinco asininos adultos, submetidos a uma incisão cutânea de 10 cm, em sentido dorso-ventral, na região tóraco-lateral, caudal à escápula e ventral à cernelha, em ambos os antímeros. Subsequente, reduziram o espaço dos tecidos adjacentes com categute e a aproximação da pele, no antímero direito, com fio de náilon, e no esquerdo o adesivo. Posterior, efetuaram-se avaliações clínicas das feridas, diariamente, e por meio de microscopia de luz nos intervalos de 10, 20 e 30 dias. Abordando a média do tempo operatório, o grupo cianoacrilato apresentou redução de 10 minutos, quando comparado ao grupo controle. Na análise histológica do processo cicatricial, não houve diferenças significativas entre os grupos. Portanto, o cianoacrilato demonstrou ser uma alternativa viável para síntese cutânea de asininos, sem interferir com o processo cicatricial.

Atualmente, Kemper *et al.* (2015) avaliaram a eficiência do etilcianocrilato (Super Bonder[®]) na síntese de excisões cutâneas de ratos Wistar machos, comparado a suturas intradérmica com fio de náilon 4.0. OS autores descrevem que apesar dos elevados percentuais de deiscência do etilcianocrilato, neste estudo, o biomaterial de origem sintética é adequadamente tolerado, pois não induziu reação de inflamação ou infecção, além de apresentar diversas vantagens em relação à sutura, incluindo a redução do índice de complicações e facilitando a síntese das suturas.

Segundo dados do Censo Demográfico 2000, do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), estima-se que a população do seja aproximadamente de 170 milhões de pessoas, onde o percentual de 14,5% apresenta alguma deficiência, e desse total, 48,1% declararam apresentar deficiência visual (UEDA; OTTAIANO, 2004).

A Organização Mundial de Saúde (OMS) destaca o traumatismo ocular e a úlcera córnea, como as principais casuísticas de cegueira no mundo. Dentre as circunstâncias, apontam-se os acidentes de trânsito, domésticos e agressões (WHITCHER; SRINIVASAN; UPADHYAY, 2001).

Nas clínicas adota-se o uso de adesivos teciduais no tratamento, visando manter a integridade ocular. Segundo Felberg *et al.* (2003) os adesivos

isolam o conteúdo intraocular do meio extraocular, desta forma, prevenindo o desenvolvimento de endoftalmite e outras complicações. É válido ressaltar que injeções inadvertidas do adesivo na câmara anterior poderá ocasionar a falência do endotélio, e em contato com a conjuntiva, desencadear a formação de simbléfaro.

Na oftalmologia destaca-se o uso do n-butil-2-cianoacrilato (Histoacryl blue[®]- Melsungen, Alemanha) para tratamento de afecções corneais. Todavia, ao que se refere o aspecto econômico, a complexidade na obtenção do adesivo e seu custo elevado, torna tratamento oneroso (FELBERG *et al.*, 2003; UEDA; OTTAIANO, 2004).

Dando ênfase ao aspecto econômica, Ueda e Ottaiano (2004) realizaram comparação dos gastos com material para reparação de perfurações de córnea, utilizando técnicas de sutura córnea e a aplicação da cola SuperBonder[®] (Loctite, Brasil), comercializado para finalidades não médicas. Os resultados demonstraram que a reparação da perfuração de córnea com a técnica de sutura, representa seis vezes o preço quando comparado a aplicação do SuperBonder.

Felberg *et al.* (2003) relataram o uso do etil-cianoacrilato (SuperBonder[®]-Loctite, Brasil) no tratamento de pacientes com afecções por afinamento e perfuração córnea. O estudo abordou o quantitativo de 22 pacientes, sendo avaliada quanto aos parâmetros de acuidade visual antes e após aplicação do adesivo, etiologia da afecção e reincidência na aplicação do adesivo. No procedimento o acesso ao bulbo ocular realizou-se com auxílio do blefarostato, seguido da administração do colírio anestésico (cloridato de proparacaína - 5mg/kg). Em sequência, retirou-se o tecido necrótico do local comprometido e efetuou a secagem da área. Posteriormente, aplicou-se o adesivo com auxílio de uma seringa de insulina, de modo a aguardar o período de polimerização. Ressaltando o uso do soro fisiológico para auxiliar na polimerização. Subsequente, ocorreu inserção de lente de contato terapêutica hidrofílica, acompanhada do uso tópico do colírio ofloxacina no intervalo de 6-6 horas. No pós-operatório, a acuidade visual após a aplicação do adesivo manteve-se inalterada em 68% dos casos, obtendo melhora em 18% dos casos, e apresentando piora em 14% dos casos. Em relação à etiologia da afecção, em 50% dos casos, relacionava-se infecções bacterianas e fúngicas, e em 31%,

direcionado a traumas de perfuração córnea. Desta forma, abordando o total de 22 pacientes estudados, 50% dos casos, apresentaram apenas uma aplicação do adesivo, sendo que em 36% e 14% dos casos, apresentaram duas e três aplicações, respectivamente. Conclui-se que o adesivo de cianoacrilato mostrou-se método seguro, de fácil realização e de grande utilidade na manutenção da integridade ocular.

Em estudo Watté *et al.* (2004) avaliaram cerca de 39 lesões corneais em cães e gatos, tratados com o adesivo butil-2-cianoacrilato. Segundo os autores, em 89% dos casos, obtiveram êxito realizando apenas uma aplicação do adesivo. Em relação ao tempo de permanência do adesivo na lesão, em 48% dos casos, variou entre o intervalo de duas a quatro semanas, e em 29% dos casos, com período inferior a duas semanas.

Votte e Elder (2000) atentam para monitoramento das lesões corneais tratadas com adesivos à base de cianoacrilato de cadeia longa, decorrente a permanência do adesivo por período até seis meses, ocorrendo à presença de infiltrado e infecções. O desconforto ocasionado devido ao atrito do adesivo com a pálpebra, é retratada por Felberg *et al.* (2003), decorrente tonar a superfície rugosa, logo sendo necessário o uso de lente de contato com finalidade terapêutica.

Na odontologia, em circunstância da cavidade bucal apresentar menor amplitude, dificultando intervenções cirúrgicas, e áreas bastante vascularizadas, favorecendo o desenvolvimento de microrganismos, o uso do cianoacrilato é evidenciado em diferentes casos. Por exemplo, tem sido observadas aplicações em sutura, na implantodontia, associada a implantes osseointegráveis e enxerto, e na pós-terapia periodontal, direcionado ao tratamento na redução da sensibilidade dentária e do cimento (AZEVEDO; MARQUES; BOMBANA, 2003; DOURADO *et al.*, 2004)

Em estudo comparativo de coaptação dos tecidos gengivais, utilizando etil-cianoacrilato e fio de sutura, Caldas Junior e Gusmão (1998) relataram que a aplicação do fio de sutura, proporciona a adesão de bactérias residentes na mucosa oral, posterior à cirurgia. De modo a favorecer o desenvolvimento de reação inflamatória no local suturado.

Na implantodontia, Dip e Campos (2010) confrontaram o uso do cianoacrilato (SuperBonder) e a sutura tradicional com fio de seda 4.0, na

síntese de tecido bucal para inserção de implantes osseointegráveis e enxerto ósseo. Os resultados demonstraram que o adesivo despendeu menor tempo cirúrgico para síntese da ferida, de maneira que, houve melhor aceitação dos paciente e menor aderência de placa bacteriana no local operado, corroborando o descrito por Caldas Junior e Gusmão (1998).

Na inserção de enxertos gengivais livres, Barbosa *et al.* (2008) avaliaram alterações dimensionais no comportamento do enxerto fixado por meio do etil-cianoacrilato. Foram selecionados doze pacientes para o estudo, estes, apresentando recessão gengival e ausência de gengiva. Subsequente, quatro semanas anterior ao procedimento, foram submetidos à raspagem, alisamento radicular e profilaxia oral. Posterior à fixação dos enxertos gengivais livres com o etil-cianoacrilato, mensuraram as alterações dimensionais quanto aos parâmetros de altura e largura, no intervalo de 0, 15, 30, 45 e 90 dias pós-operatórios. Apesar dos resultados demonstrarem mudanças dimensionais significativas ($p < 0,001$), em relação à área, que se estabilizam no período de 45 dias. Essas alterações foram similares às encontradas nos enxertos gengivais livres fixados convencionalmente (suturas) relatadas na literatura. Conseqüentemente, foi possível concluir que a modalidade de fixação dos enxertos não exerceu nenhuma influência significativa nos parâmetros clínicos avaliados. Adicionalmente, o uso etil-cianoacrilato não alterou o processo de reparo dos enxertos, sugerindo uma possível alternativa na fixação dos enxertos gengivais livres.

Santos *et al.* (2003) comprovaram a eficiência dos adesivos, etil-cianoacrilato e Prime&Bond, no tratamento de hipersensibilidade dentária pós-terapia periodontal. No estudo foram examinados 655 dentes hipersensibilizados, sendo avaliados por estímulos mecânicos e térmicos. No delineamento experimental configurou-se a síntese de quatro grupos, e estes, divididos de acordo como o adesivo e o número de aplicações: Grupo I (etil-cianoacrilato única aplicação); Grupo II: (Prime&Bond única aplicação); Grupo III (etil-cianoacrilato quatro aplicações) e Grupo IV: (Prime&Bond quatro aplicações). Os resultados demonstraram que os Grupos III e IV foram estatisticamente significativos na redução dos graus de hipersensibilidade comparados com Grupos I e II.

Na área ortopédica o uso do cianoacrilato na fixação de fraturas e osteotomias, ainda está sob investigação. De modo que, tem apresentado resultados promissores no tratamento de lesões craniofaciais e mandibulares (ESTEVEES *et al.*, 2014)

Em experimento, Hunter (1976) avaliou a ação do isobutil-2-cianoacrilato na reparação óssea da tíbia de ratos. Foram utilizados 10 ratos Wister machos, sendo ambas as tíbias expostas e, na região da placa cortical, submetidas à confecção de defeito cirúrgico artificial com broca dental. Por conseguinte, aplicou-se o isobutil-2-cianoacrilato no defeito ósseo da tíbia direita, e o grupo da esquerda, atuou como controle. Em sequência, os animais foram eutanasiados nos intervalos de 6 e 24 horas, 4, 10, 20 e 40 dias pós-operatório, para realização de análise histológica. No grupo controle, transcorrido as primeiras seis horas evidenciou-se a formação de coágulo sanguíneo e medula hemorrágica, conseqüente do deslocamento do perióstio. Posterior às 24 horas do pós-operatório, transformações morfológicas na camada osteogênica do perióstio foram descritas associado à produção de colágeno. Entretanto, a presença de fibroblastos ativos e o preenchimento do defeito ósseo com tecido de granulação, ocorreram com quarenta e oito horas do pós-operatório. Subseqüente, vislumbrou-se a formação de calo ósseo aos dez dias pós-operatório, decorrente a diferenciação das células osteoblásticas, e aos vinte dias do pós-operatório, a retirada do excedente de tecido ósseo formado denominado de fase de remodelação. Em relação ao grupo controle, nas primeiras seis horas observaram o aumento hemorrágico e exsudato fibrinoso na cavidade medular, devido à reação exotérmica do adesivo no local. Em virtude do fato, o autor relatou resposta inflamatória aguda nas 24 horas pós-operatório, com presença de leucócitos polimorfonucleares. Salientando a redução na intensidade inflamatória aos vinte dias pós-operatórios, sendo substituída por uma resposta linfocítica. Dessa forma, isobutil-2-cianoacrilato proporciona intensa resposta inflamatória aguda nas fases iniciais de reparação, seguida de inflamação crônica decorrente ao período de sobrevivência do adesivo no organismo. Portanto, sendo contraindicada em cirurgias ósseas.

Mehta, Shah e Bhatt (1987) avaliaram a eficiência do n-butil cianoacrilato na osteossíntese de fraturas mandibulares em humanos. Foram selecionados 10 pacientes de ambos os sexos, com idade entre 15 e 60 anos, apresentando

uma ou duas fraturas mandibulares sem perda de tecido mole. Após 48 horas pós-operatório, realizou-se teste de mobilidade dos segmentos das fraturas, e subsequente, avaliação do grau de deslocamentos destes, de modo a não evidenciar nenhum dos aspectos em nove pacientes. Todavia, apenas dois pacientes apresentaram cicatrização retardada. Em relação aos exames de sangue e urina para análise toxicológica no pós-operatório, não houve diferença significativa.

Em estudos *in vivo*, Harper (1988) averiguou a capacidade do isoamil-2-cianoacrilato na reparação osteocondral, em osteotomias intra-articular do fêmur de coelhos. Fragmentos osteocondrais foram criados em 48 joelhos de coelho, mais especificamente, em ambos os côndilos femorais mediais e, por conseguinte, divididos em grupos controle e tratamento. No grupo experimental, 96% dos casos, apresentaram redução, sem deslocamento ou resposta inflamatória significativa, enquanto no controle, apenas 50% dos casos. Portanto, apresentando diferença estatística significativa ($p < 0,05$) e favorável a técnica cirúrgica.

Kimaid *et al.* (2000) verificou as reações teciduais em desgastes ósseos cirúrgicos após a aplicação do adesivo químico etil cianoacrilato no osso parietal de ratos. Foi investigada a sua aceitação e sua interferência no processo de reparo ósseo por meio de microscopia de luz. Quarenta ratos foram utilizados e divididos em dois grupos: tratado e controle. No grupo tratado, o etil cianoacrilato foi aplicado sobre a superfície do desgaste ósseo e, no grupo controle, nenhum material foi aplicado. Em seguida, procedeu-se às suturas do perióstio e da pele. Decorridos 24 horas, 3, 7, 30 e 60 dias da cirurgia, quatro animais de cada grupo foram sacrificados por superdose de Pentobarbital sódico (60 mg/kg).

Em análise histológica, ambos os grupos apresentaram resultados semelhantes nas primeiras 24 horas pós-operatório, sendo observados osteoblastos viáveis delimitando a lâminas ósseas, e na região central do desgaste, cavidade preenchida por medula óssea hematopoiética. Na região periférica da lâmina óssea, evidenciou-se tecido conjuntivo acompanhado de infiltrados inflamatórios, tais como neutrófilos e monócitos. Ressaltando maior intensidade de infiltrados no grupo tratamento. No terceiro dia pós-operatório, observou-se intensa atividade osteoclástica com áreas definidas de reabsorção

da lâmina óssea, e na cavidade medular, a substituição do tecido hematopoiético por tecido necrótico, decorrente da resposta inflamatória.

Por sua vez, a deposição de tecido ósseo neoformado é descrita no sétimo dia pós-operatório, com presença de intensa atividade osteoblástica e tecido conjuntivo osteogênico. Ressaltando a presença de moderado infiltrado de células inflamatórias mononucleares. Aos 30 dias pós-operatório, no grupo controle, o tecido ósseo formado apresentava-se organizado e com maior número de osteócitos comparado ao tecido ósseo preexistente. Em relação ao grupo experimental, verificava-se a presença de uma cavidade entre a lâmina óssea preexistente e o tecido conjuntivo, decorrente do espaço abrangido pelo adesivo. Aos 60 dias, o grupo controle apresentava tecido ósseo maduro com arranjo regular dos feixes de fibras colágenas no sentido horizontal. Desta forma, apesar da resposta inflamatória intensa quando comparado ao controle, o grupo experimental permaneceu sobre a área do desgaste ósseo até o período de observação de 60 dias, e os tecidos adjacentes ao referido material encontravam-se com aspecto de normalidade, de modo a não interferir no processo de reparo ósseo.

Em análise histológica, Saska *et al.* (2004) avaliaram a influência do etil-cianoacrilato na reparação óssea, após a realização de fissura em tíbias de ratos. A amostra consistiu de 15 ratos da raça *Holtzman*, submetidos à incisão de 1,5cm na região proximal da tíbia, para acesso ao local da loja cirúrgica. Em cada tíbia fora confeccionada fissura transversal de 1mm de profundidade e 3mm de comprimento, com assistência de disco de carborundum acoplado ao motor de baixa rotação. No antímero esquerdo, aplicou-se o etil-cianoacrilato (Super Bonder®), representando o grupo experimental, e o antímero direito, atuando como controle. Decorrente os intervalos de 7, 15 e 30 dias, o animais foram eutanasiados para coleta das amostras, processamento e análise histológica. No grupo experimental, entre intervalos de 7 e 15 dias pós-operatório, não foram observadas células inflamatórias. A presença de tecido ósseo neoformado fora evidenciado no período de 30 dias, e englobando o adesivo. Em relação grupo controle, no período de 7 dias, não houve presença de células inflamatórias, e aos 15 dias pós-operatório, observou-se o preenchimento da fissura com osteoblastos e osteócitos, iniciando o processo de reparação óssea. Entretanto, somente aos 30 dias de pós-operatório,

evidenciou-se tecido ósseo neformada. Portanto, apesar do retardo no processo de cicatrização óssea, o etil-cianoacrilato, não promoveu reação tecidual, logo, permitindo a reparação óssea.

Avaliando aspectos clínicos, macroscópicos e microscópicos, Viana, Sousa e Santos (2007) equipararam a eficácia do n-butil-2-cianoacrilato e o fio de aço inoxidável flexível, na reparação tecidual óssea de fraturas zigomáticas em coelhos. Utilizaram-se 15 coelhos mestiços de ambos os sexos, sendo divididos aleatoriamente em três grupos iguais. A etapa cirúrgica consistiu na realização de fraturas zigomáticas bilaterais, de modo que, no antímero, aplicou-se o n-butil-2-cianoacrilato, e no esquerdo, o meio convencional de fixação. Por conseguinte, os grupos foram submetidos à avaliação clínica, macroscópica e microscópica nos intervalos de 3, 21 e 42 dias pós-cirúrgicos. Como resultado, observou-se clinicamente que, aos 3 dias, não foram percebidas alterações, exceto a presença de edema no grupo-controle. Macroscopicamente, notou-se a ausência de cápsula, e as fraturas apresentavam-se contidas e sem mobilidade, em ambos os lados. Microscopicamente foi identificada uma leve atividade inflamatória em ambos os lados. Aos 21 dias, observou-se macroscopicamente a presença de cápsula e redução do volume do adesivo utilizado no lado experimental. Microscopicamente, percebeu-se intensa atividade óssea e vascular em ambos os lados. Aos 42 dias, observou-se macroscopicamente a ausência de cápsula, estando as fraturas contidas e sem mobilidade, em ambos os lados. Além disso, no lado experimental, notou-se que o material adesivo estava quase que totalmente reabsorvido e integrado ao osso nessa fase. Microscopicamente, identificou-se intensa atividade de mineralização óssea em ambos os lados. Portanto, o estudo indica o emprego do n-butil-2-cianoacrilato em fraturas ósseas da face.

Na aplicação em enxertos ósseos, Saska *et al.* (2008) compararam os adesivos à base de etil-cianoacrilato (Super Bonder®) e de butil-2-cianoacrilato (Histoacryl®) na fixação de enxertos ósseos bovinos, em osso parietal de coelho. Foram selecionados 20 coelhos, previamente, submetidos à osteotomias com trefina de 6 mm. Subsequente, inseriu-se enxerto bovino inorgânico liofilizado em bloco, sobre osso parietal. A fixação do enxerto no grupo I (GI) efetuou-se com etil-cianoacrilato, e no grupo II (GII), com butil-2-

cianoacrilato. Posteriormente, os animais foram avaliados histologicamente nos intervalos de 5, 15, 30, 60 e 120 dias pós-cirurgia. Ao quinto dia pós-cirurgia, ambos os grupos apresentaram, no interior do enxerto, moderado infiltrado inflamatório com células mononucleares e polimorfonucleares. Transcorrido quinze dias, observou-se tecido conjuntivo penetrando no interior do enxerto e discreta reação inflamatória, similar em ambos os grupos. Ao decorrer do trigésimo dia, o grupo I apresentou tecido conjuntivo no interior do enxerto mais organizado e, em alguns pontos, início de neoformação óssea. Fato este, observado no grupo II somente aos 60 dias pós-cirurgia. No centésimo vigésimo dia, a presença de infiltrado inflamatório moderado com células mononucleares e polimorfonucleares, pontos de neoformação óssea mais expressivos e células gigantes, em ambos os grupos. Concluí-se que tanto etil-cianoacrilato quanto butil-2-cianoacrilato foram biocompatíveis. Ambos os adesivos fixaram os xenoenxertos, promovendo estabilidade adequada para neoformação óssea no interior do enxerto e na interface enxerto/leito receptor.

Na fixação de enxerto ósseo autógeno em calvaria de rato, Saska *et al.*(2009) confrontaram à técnica utilizando parafuso de titânio e a aplicação do adesivo etil-cianoacrilato. Foram utilizados vinte coelhos para estudos, sendo estes, submetidos a osteotomias parietais bilaterais. No grupo I, os enxertos foram fixadas com parafusos de diâmetro de 4 mm de comprimento, e no grupo II, o etil-cianoacrilato. Por conseguinte, os animais foram sacrificados após 5, 15, 30, 60 e 120 dias pós-cirurgia e avaliados quanto aos parâmetros histológicos e histomorfométrico, responsável por quantificar a área de manutenção do enxerto. Em análise, notou-se áreas distintas de reações inflamatórias em ambos os grupos após 5 dias, e ao grupos II, persistência do infiltrado inflamatório. Posterior aos 30 dias, desenvolvimento de tecido ósseo neoformado preenchendo a interface dos enxertos. Após 120 dias, o enxerto apresentava-se incorporado ao leito receptor no grupo I, e parcialmente incorporado ao grupo II. Deste modo, houve diferença estatística significativa em relação às áreas de enxerto nos períodos de avaliados ($p < 0,001$) e os métodos de fixação ($p < 0,002$). Apesar da não reabsorção do adesivo até os 120 dias pós-cirúrgico, ocasionando retardo na cicatrização óssea, o etil-cianoacrilato demonstrou-se biocompatível e com estabilidade semelhante ao parafuso de titânio.

Em avaliação histomorométrica e histológica, Esteves *et al.* (2011) analisaram o processo de reparo de enxerto ósseo autógeno fixos em calvárias de ratos com o etil-cianoacrilato. Foram utilizados 32 ratos, divididos em dois grupos controle (GI) e tratamento (GII). No osso parietal direito, efetuaram-se as osteotomias para obtenção do enxerto usando broca trefina de 4 mm. Em seguida, os segmentos ósseos foram fixados com o adesivo na região parietal do lado oposto ao local doador. Posterior ao intervalo de 10 e 30 dias pós-operatório, os animais foram eutanasiados e a calvária processadas laboratorialmente para análises histológica e histomorfológica. No grupo II, visualizou-se intensa reação inflamatória no intervalo de 10 dias pós-cirúrgico. Aos 30 dias, essa reação foi menos intensa, apesar da presença do adesivo na interface / enxerto ao leito receptor. No grupo I, nos intervalos de 10 e 30 dias, evidenciaram-se áreas de incorporação do enxerto ao leito receptor. Desta forma, embora o fragmento apresentasse estabilidade, o adesivo não permitiu a incorporação do enxerto ao leito receptor, promovendo reação inflamatória discreta, localizada e persistente.

Em análise da técnica de regeneração óssea guiada, Pereira *et al.* (2011) avaliaram histologicamente a reparação óssea, após utilização de membrana reabsorvível de colágeno fixada ou não com etil-cianoacrilato. Foram utilizados 24 ratos no estudo, sendo estes, submetidos a incisão linear de 20mm, na face lateral da coxa, para exposição da diáfise femoral. Subsequente, confeccionou-se defeito ósseo de 2 mm até atingir o canal medular, com auxílio de broca esférica de aço nº8. Desta forma, no grupo I, a ferida óssea foi preenchida por coágulo sanguíneo e recoberta por membrana reabsorvível com tamanho de 2 mm², previamente hidratada com solução fisiológica. Em relação ao grupo experimento, efetuou-se o mesmo procedimento do grupo I, porém as bordas da membrana foram fixadas na superfície óssea com etil-cianocrilato (SuperBonder®). Posterior os intervalos de 15 e 30 dias pós-operatório, o animais foram eutanasiados para coleta e analogia entre as amostras. Aos 15 dias pós-cirurgia, o grupo I apresentou defeitos ósseos preenchidos por trabécula óssea irregular interconectante e permeado por tecido medular. Ressaltando a presença de moderado infiltrado celular. O grupo II apresentou espículas ósseas irregulares, com intenso infiltrado inflamatório. Aos 30 dias pós-cirurgia, no grupo I, observou-se

formação de tecido ósseo lamelar; e no grupo II, trabécula óssea irregular e persistência de infiltrado inflamatório. Portanto, verificou-se que a utilização do etil-cianoacrilato intensificou a reação inflamatória, retardando o reparo ósseo.

Em estudos histomorfométrico com ratos, Esteves *et al.* (2014) avaliaram a eficácia dos adesivos etil-cianoacrilato e octil-2-cianoacrilato na fixação de enxertos ósseo autógenos. Foram utilizados 48 ratos, sendo estes, divididos em três grupos: controle (GI), etil (GII) e octil (GIII). As osteotomias foram realizadas no osso parietal direito para obtenção do enxerto ósseo. Posteriormente, os segmentos ósseos foram fixados com os adesivos na região parietal do lado oposto ao local doador. Em relação ao grupo controle, fragmento ósseo só foi justaposta à superfície óssea parietal sem qualquer material de fixação. Subsequente ao intervalo de 10 e 60 dias pós-operatório, os animais foram eutanasiados e a calvária processadas laboratorialmente para análises histológica e histomorfométrica. Em análise, grupo I, apresentou discreto infiltrado inflamatório, enquanto nos grupos etil e octil, visualizou-se moderado caráter inflamatório no período de 10 dias pós-operatório. Salientando que, no grupo octil, observou-se a permanência deste infiltrado até 60 dias. Apesar de o fragmento permanecer fixado ao leito receptor, os adesivos não permitiram a incorporação do enxerto, e no que se refere à reabsorção óssea, o grupo octil apresentou maior incidência, seguido dos grupos etil e controle, porém sem significância estatística ($p < 0,05$) Portanto, ambos os adesivos estudados não permitiram a incorporação do enxerto, produzindo reação inflamatória localizada e discreta, qual persistiu ao decorrer dos 60 dias, sendo mais intensa no grupo octil cianoacrilato.

Akcal *et al.* (2014) verificaram o processo de consolidação óssea em modelo de fratura segmentar na tíbia de ratos, utilizando o n-butil cianoacrilato. Foram contabilizados dezesseis ratos em estudos, divididos em grupos controle e tratamento. Por conseguinte, inseriu-se pino intramedular na tíbia esquerda do animal para realização das osteotomias, estas, realizadas na porção proximal, média e distal da tíbia. Subsequente, os animais foram avaliados no intervalo de 1, 7, 21 e 42 dias, quanto aos aspectos radiológico, macroscópico e histológico. Na radiologia abordou-se sistema de pontuação da seguinte forma: (0) Defeito ósseo maior que 2 mm, (1) defeito ósseo maior que 1 mm, (2) defeito ósseo menor que 1 mm, (3) sem sinais de defeitos

radiológicos. Na macroscopia, o sistema de pontuação baseou-se em (0) movimento da fratura em ambos os planos, (1) movimento em apenas um plano e (2) ausência de movimentos da fratura com fusão completa. Nos resultados da avaliação macroscópica e radiológica, em ambos os grupos, não houve diferença estatística significativa. De modo que a ocorrência de calo ósseo foi observada aos 21 dias, e apresentando união óssea aos 42 dias. Em relação à histologia, os autores concluíram que o uso do n-butilcianoacrilato não afeta negativamente a cicatrização óssea, além de não ocasionar a reabsorção do osso cortical.

Desta forma, por se tratar de um biomaterial sintético de baixo custo, fácil aquisição e biocompatibilidade, diversos estudos têm sido desenvolvidos com intuito de inseri-lo na área ortopédica.

3.0. OBJETIVOS

3.1. Objetivo geral

O presente estudo teve o intuito de analisar a osseointegração da tíbia de *Cavia porcellus*, sob implante do adesivo acrílico de secagem rápida denominado de etil-cianoacrilato, na tentativa de substituir ou auxiliar os materiais de fixação rígida convencional na reparação óssea.

3.2. Objetivos Específicos

Dentre os objetivos específicos no presente estudo, destacam-se:

- avaliar clinicamente o aparelho locomotor quanto ao grau de claudicação (0-2), no intervalo do 7º e 15º dia pós-operatório;
- avaliar clinicamente a sensibilidade dolorosa, sob o aspecto de dor a manipulação (0-2), no intervalo do 7º e 15º dia pós-operatório;
- avaliar radiograficamente a intensidade de radiopacidade ao término do 15º, 30º, 45º e 60º dia pós-operatório;
- realizar análise histológica da lâmina de tecido ósseo em microscopia de luz, avaliando eventos de síntese e organização da matriz óssea, infiltrados inflamatórios e osseointegração, no intervalo do 15º, 30º, 45º e 60º dia pós-operatório.

4.0. MATERIAL E MÉTODOS

4.1. Animais do experimento

Foram utilizadas 24 cobaias de cobaias (*Cavia porcellus* Linnaeus, 1758), fêmeas, adultas, com massa corporal média de ± 400 gramas, provenientes do Biotério Setorial do *Campus* de Petrolina (Centro) da Universidade Federal do Vale do São Francisco.

4.2. Local de manutenção dos animais

Após a recepção, os animais foram mantidos em sala apropriada, presente no Laboratório de Anatomia dos Animais Domésticos e Silvestres da Univasf, dotada de ar condicionado e exaustão, com temperatura aproximada de 23°C. Por conseguinte, divididos em seis grupos, em seis gaiolas metálicas constituídas por bandeja coletoras de excrementos, bebedouros de plástico com extremidade de aço inoxidável, além de comedouro, sendo este último adaptado com garrafa de polietileno (FIGURA 3).

Figura 3 - Gaiola de contenção metálica para coelhos, adaptada para manejo dos porquinhos da índia em experimento – Petrolina, 2014.



Fonte: Arquivo pessoal, 2014.

4.3. Manejo nutricional e sanitário

No manejo nutricional, utilizou-se ração para coelho da Nature Multivita®, sendo ofertado o quantitativo de 600 gramas, diariamente, de modo

que, devido a deficiência de vitamina C na ração supracitada, administrou-se Cewin na dose de 0,1 mg/kg no intervalo de dois dias. Todavia, observando-se a necessidade de suplementação da dieta com fibras, acrescentou *Pennisetum purpureum* (Capim elefante), com 90 dias de crescimento, ofertando 500 gramas diariamente em cada gaiola. Quanto ao manejo sanitário, como medida preventiva, efetuou-se protocolo de vermifugação com fármaco praziquantel, dosagem de 0,1 mg/kg, com repetição ao intervalo de vinte um dias. A limpeza das bandejas coletoras ocorria diariamente com sabão neutro, evitando sensibilidade dérmica. A esterilização dos bebedouros ocorria parcialmente, em banho-maria, com temperatura média de 90 °C, ocorrendo duas vezes na semana.

4.4. Delineamento experimental

Para resolução do presente estudo, foram utilizados 24 cobaias (*Cavia porcellus*), avaliados quanto aos aspectos clínicos, radiográficos e histológicos. Na análise clínica, foram divididos em dois grupos com 12 animais cada: controle (GI) e tratamento (GII), os quais passaram por avaliação ao término do 7° e 15° dia pós-cirúrgico. Já, em relação à avaliação radiográfica, foi utilizado o quantitativo de doze animais, disponibilizando seis por grupo (GI e GII) e analisados ao final do 15°, 30°, 45° e 60° dia pós-cirúrgico. À análise histológica, foram utilizados 24 animais, ambos os grupos contendo doze animais, subdivididos em G1, G2, G3 e G4 e avaliados, respectivamente, nos dias 15, 30, 45 e 60 após o procedimento operatório.

4.5. Procedimento cirúrgico

➤ Método de Contenção

A imobilização do animal realizar-se-á na região dorsal do pescoço, com posterior apreensão do membro pélvico direito para administração de 1mg/kg de acepromazina (1%), aplicando-se assim, método de contenção química.

➤ Assepsia

Posterior aos cuidados pré-operatórios supramencionados, o animal foi colocado em decúbito lateral, e subsequente, efetuada tricotomia e assepsia do

membro pélvico esquerdo com clorexidine, iodo povidine a 10% e álcool a 70% (FIGURA 4).

Figura 4 - Assepsia pré-operatória em membro pélvico esquerdo da espécie *Cavia porcellus* – Petrolina, 2014.



Fonte: Arquivo pessoal, 2014.

➤ **Protocolo anestésico**

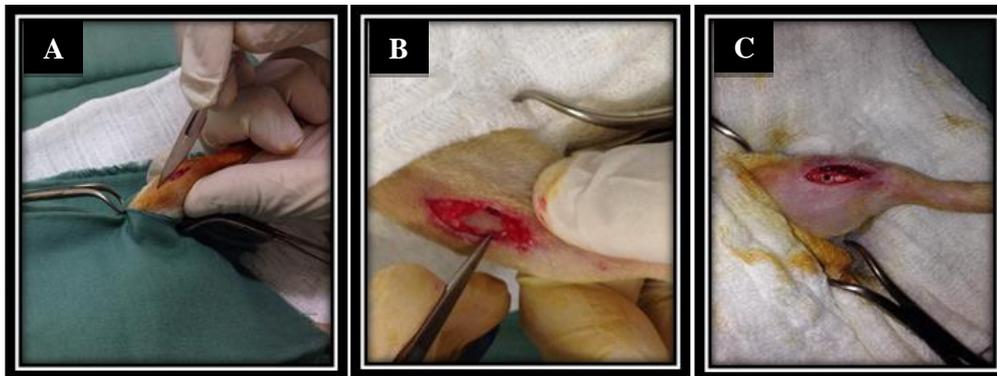
Transcorrido o procedimento pré-anestésico, realizada com acepromazina (1%) na dose de 1mg/kg/SC, via subcutânea, submeteu o animal a analgesia pré-operatória, utilizando tramadol a 10% na dose de 1mg/kg. Posterior á quinze minutos, efetuou-se a anestesia dissociativa utilizando cetamina (10%) e xilazina (2%) nas doses de 35mg/kg e 5mg/kg, respectivamente.

➤ **Técnica operatória**

Em sequência, na face cranial da tíbia, realizou-se incisão longitudinal com aproximadamente 1,5 cm de comprimento, e em seguida, afastamento dos tecidos moles que envolvem a tuberosidade da tíbia (FIGURA 5). Por conseguinte, efetuou-se a perfuração transversal, no sentido látero-medial, com broca de aço impactante de 1,5mm, sob baixa rotação e constante irrigação com solução fisiológica para resfriamento, evitando processos inflamatórios e necrose no pós-operatório. Efetuado o tunelamento ósseo, somente os animais do grupo experimental tratamento (GII) receberam o adesivo líquido etil-cianoacrilato (0,25µl), preenchendo o orifício. Finalizado a cirurgia, as margens

das feridas cutâneas eram aproximadas e fixadas por sutura Wolf simples com fio de nylon 2-0.

Figura 5 - Etapas da técnica operatória, onde em (A) visualiza-se a incisão cirúrgica na face cranial da tíbia esquerda; (B) exteriorização da crista da tíbia; e (C) confecção do defeito cirúrgico – Petrolina, 2014.



Fonte: Arquivo pessoal, 2014.

➤ Protocolo profilático

No pós-operatório, realizou-se antibioticoterapia profilática com administração de 5mg/kg de enrofloxacin (5%), 5mg/kg de meloxicam (2%) e 1mg/kg de tramadol (10%) por via subcutânea, durante cinco dias pós-operatório.

4.6. Avaliação clínica

Subsequente ao período pós-operatório, avaliações clínicas abordando parâmetros do aparelho locomotor e dor a manipulação, conforme descrito por Penha *et al.* (2007), foram adotados nos intervalos de 7° e 15° dias pós-cirúrgico.

No que se refere ao parâmetro do aparelho locomotor, adotou-se o esquema de pontuação da seguinte forma: (0) Apoio normal do membro em estação e ausência de claudicação na locomoção; (1) Claudicação moderada quando se apoia na planta do pé; (2) Claudicação intensa quando apoio se dá em abdução, sustentação do peso no membro contralateral e nos membros torácicos.

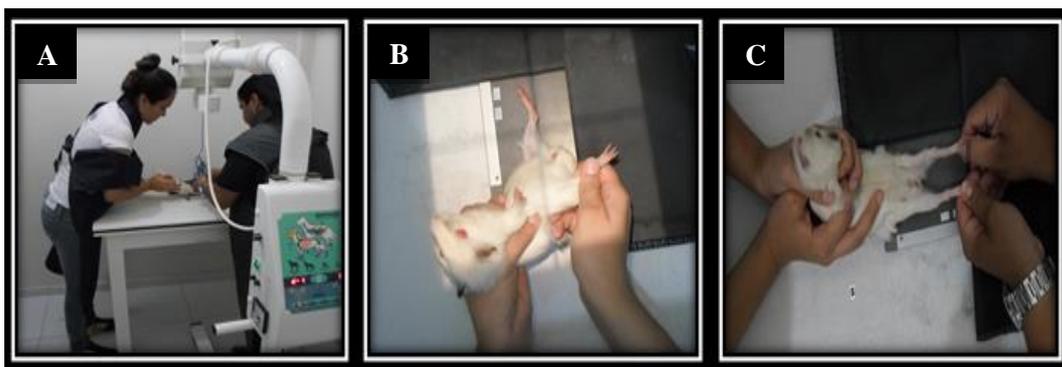
Em relação ao parâmetro de dor à manipulação, abordou-se a pontuação: (0) Sem sinais de dor e nenhum tipo de reação à palpação da área

operada; (1) Presença de dor evidenciada por vocalização, dilatação pupilar e/ou aumento dos movimentos respiratórios e sem retração do membro após palpação; (2) Pontuação 1 mais retração do membro ao ser manipulado, mostrando-se indiferente ao alimento e sem interesse pelo alimento.

4.7. Avaliação radiográfica

Os exames radiológicos foram concebidos em Clínica Veterinária particular¹. Nas instalações, utilizou-se o aparelho VETMAX Astex[®] calibrado com 58 KV e 16 mA por 10 segundos, sendo abordada projeções no sentido craniocaudal e mediolateral (FIGURA 6). Posteriormente, promoveu-se a revelação em filme radiográfico da Kodak (18 x 24cm), as imagens foram analisadas em negatoscópio, classificadas quanto ao grau de radiopacidade na área circunvizinha ao túnel ósseo e às variações ao decorrer dos intervalos do 15°, 30°, 45° e 60° dia pós-operatório. Desta forma, adotou-se o esquema de pontuação abordado por Rezende (1998 *apud* FREITAS *et al.*, 2008), onde (1) representa radiopacidade leve, (2) radiopacidade moderada e (3) radiopacidade intensa.

Figura 6 - Em A, sala de radiografia da Clínica Veterinária Mundo Animal com evidência de aparelho VETMAX Astex[®]. Em B, *Cavia porcellus* contida em posição para radiografia médio-lateral. Em C, cobaia em posição para exame radiográfico com projeção craniocaudal - Petrolina, 2014.



Fonte: Arquivo pessoal, 2014.

¹ Clínica Veterinária Mundo Animal - Rua do Cajueiro, nº 132, Petrolina - PE

4.8. Eutanásia

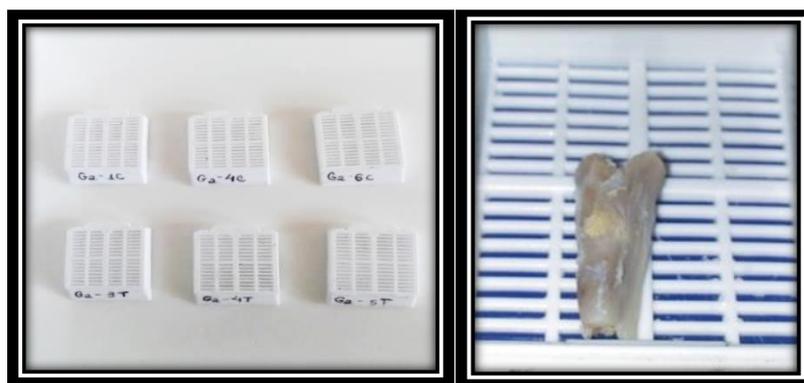
Ao término do período de avaliação radiográfica, realizaram-se as eutanásias, utilizando 40mg/kg de cetamina a 5% e 10mg/kg de xilazina a 2%, via intraperitoneal, para indução anestésica, seguido da administração de 5ml de cloreto de potássio a 10%, pela via intraperitoneal.

4.9. Procedimento histológico

➤ Coleta e Fixação

Subsequente às eutanásias, realizou-se extração das tíbias com auxílio de bisturi, pinça e tesoura, removendo todos os tecidos moles sintópicos. Posteriormente, colheu-se amostras do tecido ósseo preservando a região do orifício cirúrgico, transferindo-as a cassetes devidamente identificados (FIGURA 7) e, para fixação, ficaram imersos em solução de formol tamponado a 10%, numa solução de 900 ml de água destilada com 100 ml de formaldeído, por período de 48 horas. Para armazenamento das amostras sem perda tecidual, os cassetes foram postos em álcool a 70%.

Figura 7 - Coleta, identificação e armazenamento das amostras de tecido ósseo em cassetes histológicos - Petrolina, 2014.



Fonte: Arquivo pessoal, 2014.

➤ Descalcificação

A priori, fora confeccionada uma solução descalcificadora descrita por Timm, (2005), composta de 90 ml de água destilada; 10 ml de formaldeído; 5,5 g de ácido etilendiamino tetra-acético, EDTA (atua como quelante, auxiliando

na retirada do cálcio e fósforo do osso). Para realizar a solução substâncias supracitadas foram homogeneizadas em Becker, com auxílio de bastão de vidro, até ficar incolor, armazenando-as em garrafas pet de dois litros.

As amostras ficaram imersas nesta solução por um período de aproximadamente 150 dias, ressaltando-se que nesse ínterim foram realizadas cinco renovações da solução até as amostras alcançarem um ponto de maleabilidade ideal para processamento das lâminas.

➤ **Processamento histológico**

Realizou-se no Laboratório de Histologia, Citologia e Embriologia da UNIVASF o processamento das lâminas, o qual será descrito nos subtópicos a seguir.

a) Desidratação

Para remoção da água do tecido, realizaram-se banhos de álcool etílico nas concentrações 80%; 90%; Absoluto I (100%); Absoluto II(100%) e Absoluto III (100%) respectivamente, ficando as amostras imersas em cada por um período de 1 hora (FIGURA 8).

Figura 8 - Desidratação do tecido ósseo em Alcool Absoluto I, II e III - Petrolina, 2015.



Fonte: Arquivo pessoal, 2015.

b) Diafanização ou Clarificação

Logo após, para remoção do álcool impregnado anteriormente ao tecido, realizou-se banhos de xilol, com 1 hora em cada concentração, estas crescentes representadas por xilol I, xilol II e xilol III.

c) Impregnação

Para dar continuidade ao processamento, as amostras ficaram imersas em parafina a 60°C em estufa de circulação fechada, dividindo em dois tempos de 1 hora e meia cada nas parafinas I e II, respectivamente, para depois realizar a etapa de inclusão (FIGURA 9).

Figura 9 - Processo de impregnação do tecido ósseo em parafina na estufa a 60° C - Petrolina, 2015.

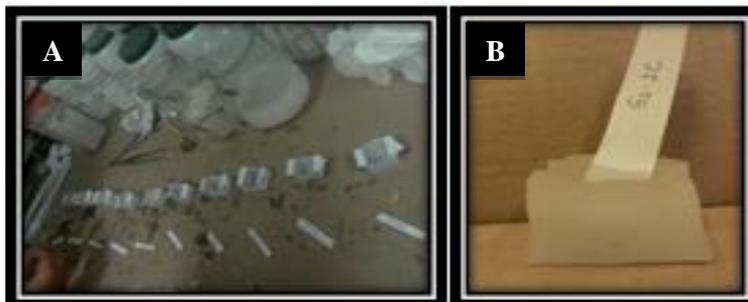


Fonte: Arquivo pessoal, 2015.

➤ Inclusão

Após a impregnação, as amostras foram transferidas, com auxílio de uma pinça, dos cassetes para moldes de papel, na posição longitudinal, com a superfície a ser seccionada na microtomia voltada para baixo. Dessa forma, incluiu com parafina de inclusão líquida a 60 °C todas as amostras, que, após um tempo expostas à temperatura ambiente, adquirem a forma de blocos, representados na Figura 10.

Figura 10 - Processo Inclusão da parafina em fôrmas de papel (A) e bloco de parafina (B) para corte em micrótomos - Petrolina, 2015.



Fonte: Arquivo pessoal, 2015.

➤ Microtomia

Para posterior análise dos tecidos à microscopia de luz, as amostras foram seccionadas no micrótomos manual do tipo rotatório (FIGURA 11) com espessura de 4,5 μm .

Figura 11 - Micrótomos manual do tipo rotatório, utilizado para secção do tecido - Petrolina, 2015.



Fonte: Arquivo pessoal, 2015.

Os cortes eram colocados sob lâminas, devidamente identificadas, impregnadas de albumina, para melhor aderência do tecido, adicionaram-se gotículas de água e os deixavam na placa agitadora para estiramento do tecido.

➤ Coloração

Para coloração, utilizou-se a técnica Hematoxilina-Eosina clássica, a qual foi realizada em capela, adotando-se o protocolo da técnica de coloração

para tecido ósseo, empregada no Laboratório de Histologia, Citologia e Embriologia da UNIVASF, e descrita no Quadro 1.

Quadro 1 - Protocolo de coloração de lâmina histológica, utilizando a técnica de Hematoxilina/Eosina – Petrolina, 2015.		
Etapa	Reagentes	Tempo
DESPARAFINIZAÇÃO	Xilol desparafizador I Xilol desparafinizador II	15 minutos 15 minutos
HIDRATAÇÃO	Álcool absoluto I (100%) Álcool absoluto II (100%) Álcool absoluto III (100%) Álcool 90% Álcool 80% Álcool 70%	1 minuto 1 minuto 1 minuto 1 minuto 1 minuto 1 minuto
	Banho com água destilada ou da torneira (tirar excesso do álcool)	---
COLORAÇÃO	Hematoxilina Banho com água corrente Eosina	1 minuto 5 minutos 30 segundos
DESIDRATAÇÃO	Álcool 70% Álcool 80% Álcool 90% Álcool absoluto I Álcool absoluto II Álcool absoluto III	1 minuto 1 minuto 1 minuto 1 minuto 1 minuto 1 minuto
DIAFANIZAÇÃO	Xilol I Xilol II Xilol III	1 minuto 1 minuto 1 minuto
MONTAGEM	Bálsamo do Canadá	---

4.10. Análise Estatística

O tratamento estatístico feito para avaliação radiográfica e clínica utilizou o programa SAS (*Statistic Analysis System*), com uso do procedimento FREQ Procedure, onde foi avaliado o valor de Qui-quadrado, demonstrando dependência entre as variáveis analisadas com valor de $p < 0,05$. Em relação à avaliação histológica, abordou-se análise descritiva com registro de imagens.

5.0. RESULTADO E DISCUSSÃO

5.1. Avaliação Clínica

Na avaliação clínica, tomou-se como parâmetro a análise do aparelho locomotor, no que se refere ao grau de claudicação; e a sensibilidade dolorosa, quanto ao aspecto de dor à manipulação, realizada no intervalo do 7° e 15° dia pós-cirúrgico. Observou-se que houve correlação entre os grupos, no que se refere à redução da claudicação ao decorrer dos intervalos do 7° e 15° pós-cirúrgico com valor de $p=0,0009$, onde, GC apresentou claudicação moderada (1) no 7° dia, em 58,83% dos casos; e no GT, somente 16,66% dos casos. Ao decorrer do 30° dia, ambos os grupos apresentaram ausência de claudicação (0) em 100% dos casos (TABELA 1).

Tabela 1 – Análise do percentual (%) de casos entre grupos, quanto ao grau de claudicação e suas variações nos intervalos do 7° e 15° dia, com valor significativo para $p<0,05$ – Petrolina, 2015.

Pós-operatório (Dias)	Grupo Controle		Grupo Tratamento		Valor de $p<0,05$
	Grau de claudicação (0-2)	Percentual de casos (%)	Grau de claudicação (0-2)	Percentual de casos (%)	
	7°	0	(5) 41,67%	0	
	1	(7) 58,33%	1	(2) 16,67%	
15°	0	(12) 100%	0	(12) 100%	

Deste modo, pode-se associar essa diferença em circunstância do procedimento cirúrgico, traumático, ou decorrente a conflitos de dominância entre os animais, os quais não eram mantidos isolados.

Já, em relação à análise clínica de sensibilidade dolorosa à manipulação, não houve diferença significativa entre os grupos ao decorrer do 7° e 15° dia pós-cirúrgico, com valor de $p=0,5510$ (TABELA 2), análogo aos achados descritos por Viana, Sousa e Santos (2007) em análise clínico-

histológica do N-butilcianoacrilato na síntese de fraturas do osso zigomático em coelhos, inclusive, a ausência de aspectos como deiscência, edema e exsudação, apesar de ter sido verificado neste estudo.

Tabela 2 – Análise do percentual (%) de casos entre grupos, quanto ao grau de dor à manipulação e suas variações nos intervalos do 7° e 15° dia, com valor significativo para $p < 0,05$ – Petrolina, 2015.

Pós-operatório (Dias)	Grupo Controle		Grupo Tratamento		Valor de $p < 0,05$
	Grau de dor/manipulação	Percentual de casos (%)	Grau de dor/manipulação	Percentual de casos (%)	
	(0-2)	(%)	(0-2)	(%)	
7°	0	(11) 91,67%	0	(10) 83,33%	P=0,5510
	1	(1) 8,33%	1	(2) 16,67%	
15°	0	(12) 100%	0	(12) 100%	

Vale salientar que, com o uso de anti-inflamatório e analgésico no protocolo medicamentoso no pós-operatório para supressão da dor, houve redução da sensibilidade dolorosa à manipulação.

5.2. Avaliação Radiográfica

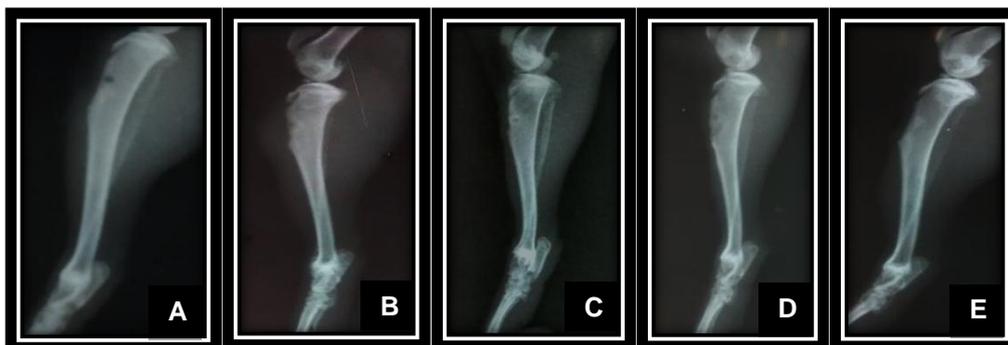
Analisando os exames radiológicos quanto ao grau de radiopacidade, verificou-se que, no 15° dia, ambos os grupos apresentaram leve radiopacidade (0) em 100% dos casos. Ao decorrer do 30° dia, 83,33% dos casos, persistiram com leve radiopacidade no GII, enquanto no GI, apenas 66,67%. Ainda no mesmo período, ao que se refere à radiopacidade moderada (1), os grupos GI e GII apresentaram, respectivamente, o percentual de 33,37% e 16,67% dos casos.. Transcorrido o 45° dia, ambos os grupos atingiram moderada radiopacidade em 100% dos casos. Ao término do 60° dia, 50% dos casos alcançaram grau de radiopacidade intensa (2) no GII; enquanto que, no GI, o equivalente a 83,33% dos casos (FIGURA 12 e 13).

Figura 12 - Exame radiológico quanto ao grau de radiopacidade no intervalo do 15°, 30°, 45° e 60° pós-cirúrgico, no grupo tratamento. No dia 0: radioluscência (A); Dia 15 e 30: leve radiopacidade (B e C); Dia 45: radiopacidade moderada (D); Dia 60: intensa radiopacidade – Petrolina, 2015.



Fonte: Arquivo pessoal, 2014.

Figura 13 - Exame radiológico quanto ao grau de radiopacidade no intervalo do 15°, 30°, 45° e 60° pós-cirúrgico, no grupo controle. No dia 0: radioluscência (A); Dia 15 e 30: leve radiopacidade (B e C); Dia 45: radiopacidade moderada (D); Dia 60: intensa radiopacidade – Petrolina, 2015.



Fonte: Arquivo pessoal, 2014.

Xaveir e Leite (2012), analisando o efeito do butil-2-cianoacrilato em osteotomias, sob aspecto macroscópico e radiográfico, discorrem sobre a consolidação óssea no 30° dia de avaliação, ressaltando que não ocorreu a metabolização total do adesivo até o 60° dia. Neste estudo, a consolidação óssea é visualizada apenas no grupo controle, ocorrendo no 60° dia; e, em relação à metabolização do adesivo no organismo, não foi possível a visualização, decorrente do processamento das lâminas histológicas do tecido ósseo, que pode ter removido o implante.

Dessa forma, realizando correlação entre dia e radiopacidade entre os grupos, verificou-se que há dependência entre os variados graus e os dias da

avaliação pós-cirúrgica com valor de $p < 0,0001$ (TABELA 3), equivalente ao citado por Freitas *et al.*(2013), avaliando a reparação de falha óssea com o metilmetacrilato, por intermédio de análise macroscópica e exame radiográfico.

Tabela 3 – Análise percentual (%) de casos entre grupos, correlacionando níveis de radiopacidade no intervalo do 15°, 30°, 45° e 60° dia pós-operatório, com significância para valor de $p < 0,05$ – Petrolina, 2015.

Pós-operatório (Dias)	Grupo Controle		Grupo Tratamento		Valor de $p < 0,05$
	Níveis de radiopacidade (0-2)	Percentual de casos (%)	Níveis de radiopacidade (0-2)	Percentual de casos (%)	
15°	0	(6) 100%	0	(6) 100%	P<0,0001
30°	0	(4) 66,67%	0	(5) 83,33%	
	1	(2) 33,33%	1	(1) 16,67%	
45°	1	(6) 100%	1	(6) 100%	
60°	1	(5) 83,33%	1	(3) 50,00%	
	2	(1) 16,67%	2	(1) 50,00%	

Entretanto, ao correlacionar-se o percentual de radiografias apresentando determinado grau de radiopacidade entre os grupos, observou-se que não houve significância com valor de $p = 0,7407$ (TABELA 4), equivalente ao descrito por Akcal *et al.*(2014).

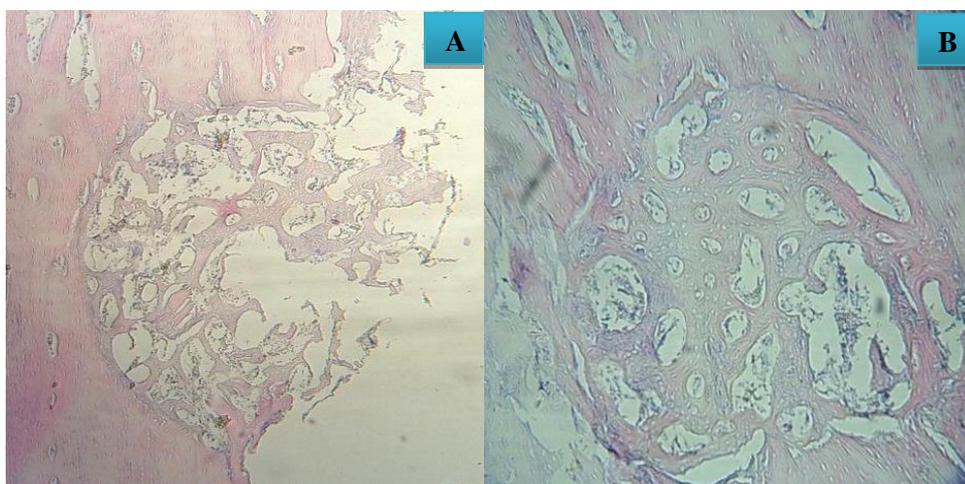
Tabela 4 – Análise de correlação do percentual radiográfico entre grupos, abordando como critério a avaliação no grau de radiopacidade, com significância para valor de $p < 0,05$ – Petrolina, 2105.

Grupos	(n°) Exames radiológicos	Grau de Radiopacidade (%)			Valor de $P < 0,05$
		Leve	Moderado	Intenso	
Tratamento	24	45%	41%	12%	P=0.7407
Controle	24	41%	37%	20%	

5.3. Análise Histológica

Na avaliação histológica realizada por microscopia de luz, verificou-se a margem do defeito ósseo e as células presentes nesta interface, além da síntese e organização da matriz óssea no interior do orifício, analisados nos intervalos do 15°, 30°, 45° e 60° dia pós-cirúrgico.

Figura 14 - Análise histológica da lâmina de tecido óssea no 15° dia pós-operatório, visualizando as espículas ósseas (A) e trabéculas ósseas irregulares (B), no aumento de 10x em microscópio óptico – Petrolina, 2015.

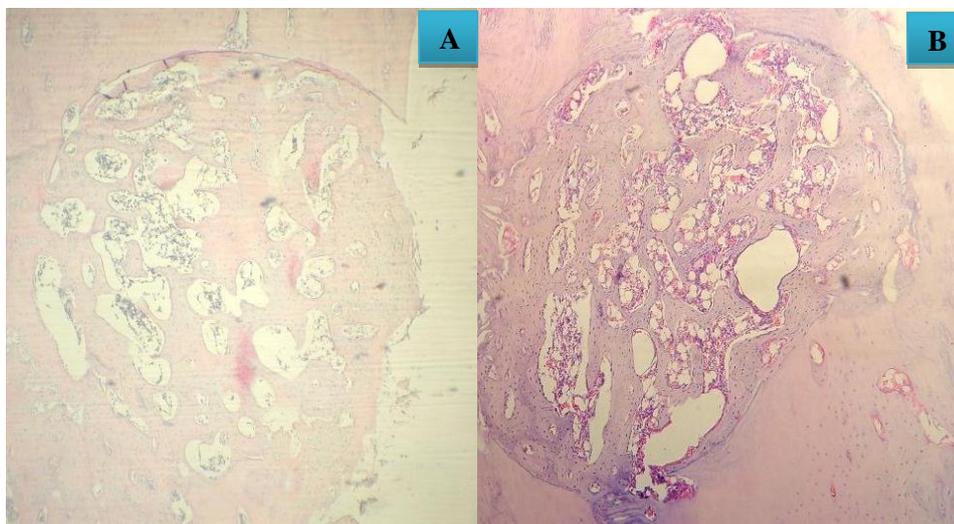


Fonte: Arquivo pessoal, 2015.

No 15° dia, em análise dos achados histológicos da área da margem do túnel ósseo em ambos os grupos, evidenciou-se estreita faixa de tecido conjuntivo nesta interface, delimitando o tecido ósseo íntegro da área a ser reconstituída, além da presença de osteoblastos e osteoclastos. No interior do defeito ósseo, observou-se tecido ósseo imaturo ou não lamelar em ambos os grupos, evidenciando a matriz com morfologia de espículas ósseas, no GII; e trabéculas ósseas irregulares no GI (FIGURA 14), acompanhado de leve infiltrado inflamatório, no caso polimorfonucleares e mononucleares, além da atividade fibroblástica, osteoblástica e osteoclástica, corroborando com a literatura (PEREIRA *et al.*, 2011; SASKA; GASPARGAS; VIEIRA, 2009; VIANA; SOUSA; SANTOS, 2007). É válido ressaltar que o grupo experimental apresentou leve superioridade em níveis de infiltrados inflamatórios, provavelmente, decorrente da degradação do adesivo em cianoacetato e

formaldeído, considerado tóxico ao tecido, conforme descrito por Pereira *et al.*(2011), e contrariando os achados de Saska *et al.* (2004) e Viana, Sousa e Santos (2007) , descrevem ausência de células inflamatórias em seus estudos. Isso pode ter ocorrido em decorrência da quantidade de adesivo aplicado e a técnica cirúrgica empregada, se restringe apenas ao periósteo ou alcança a cavidade medular, pois a vascularização do local influencia diretamente na intensidade inflamatória.

Figura 15 - Análise histológica da lâmina de tecido ósseo no 30º dia pós-operatório, visualizando as trabéculas ósseas irregulares (A) e trabéculas ósseas espessas (B), no aumento de 10x em microscópio óptico – Petrolina, 2015.



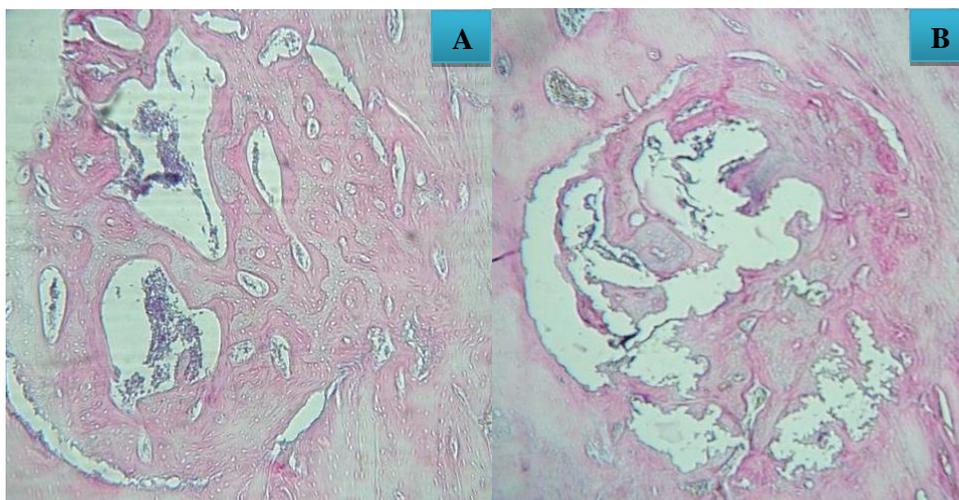
Fonte: Arquivo pessoal, 2015.

Ao 30º dia pós-cirúrgico, em ambos os grupos, evidenciou-se interação da margem do túnel ósseo ao tecido íntegro em alguns pontos, de modo que na interface da área sem contato, observou-se discreta atividade de osteoblastos e osteoclastos. Já, em relação à síntese e organização da matriz óssea, visualizou-se início da angiogênese e neoformação óssea em ambos os grupos, sendo que o GII apresentou matriz com morfologia de trabécula óssea irregular; e o GI, demonstrou trabéculas ósseas espessas organizadas de forma concêntrica e apresentando osteócitos aprisionados no interior de lacunas (FIGURA 15), decorrente da mineralização da matriz extracelular produzida pelos osteoblastos, análogo a literatura (KIMAIID *et al.*, 2000; SASKA *et al.*, 2004; SASKA;GASPAR; VIEIRA, 2009;ESTEVES *et al.*, 2011).

Contudo, Saska *et al.* (2009), avaliando a fixação de xenoenxerto com etil e butil-cianoacrilato, descreveram que o grupo utilizando etil-cianoacrilato, demonstrou atividade angiogênica no 15º dia, além de apresentar neoformação óssea, enquanto o grupo abordando butil-cianoacrilato, fora evidenciado neoformação óssea no 60º dia. Aspecto esse, ocasionado em decorrência da velocidade de degradação do adesivo, pois adesivos à base de cianoacrilato de cadeia curta degradam-se mais rápidos.

Já, em relação à presença de infiltrados inflamatórios, no 30º dia pós-operatório é evidenciado de forma discreta, contrariando aos achados literários nesse período (KIMAID *et al.*, 2000; SASKA *et al.*, 2009; ESTEVES *et al.*, 2011; PEREIRA *et al.*, 2011). Ao que se refere à atividade fibroblástica, osteoblástica e osteoclástica, observou-se redução no quantitativo destas células.

Figura 16 - Análise histológica da lâmina de tecido óssea no 45º dia pós-operatório, evidenciando intensa síntese de matriz óssea no grupo experimental (A) e controle (B), no aumento de 10x em microscópio óptico – Petrolina, 2015.

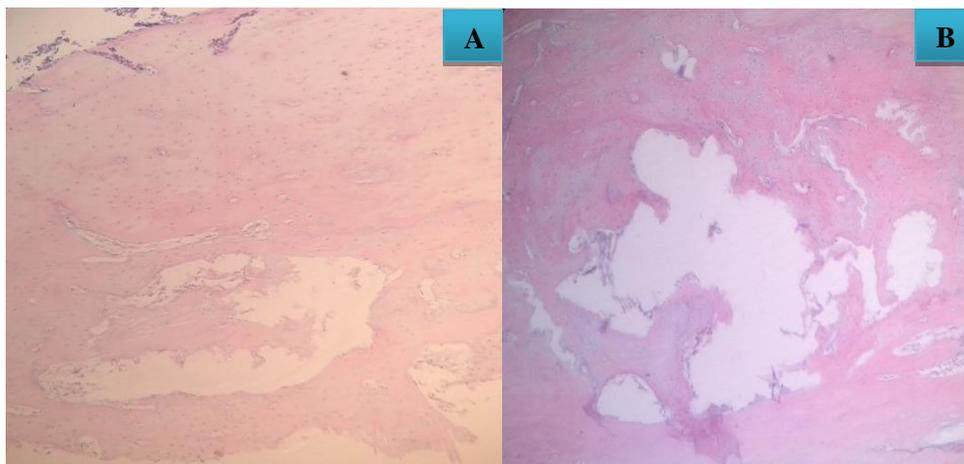


Fonte: Arquivo pessoal, 2015.

Transcorrido 45 dias pós-operatório, em ambos os grupos, as margens do defeito ósseo apresentam maior interação com tecido íntegro, e nas zonas de não interação, fora evidenciado células osteoblásticas em quantidade reduzida. No interior do defeito ósseo destaca-se a intensa síntese da matriz óssea, possibilitando a visualização da transição do tecido ósseo imaturo para lamelar, ou matriz óssea secundária (FIGURA 16). Em relação aos infiltrados

inflamatórios, polimorfonucleares e mononucleares, observa-se persistência no GII, de forma discreta; enquanto no GI, demonstra níveis inferiores ao GII, quase imperceptíveis.

Figura 17 - Análise histológica da lâmina de tecido óssea no 60º dia pós-operatório, evidenciando preenchimento de matriz óssea secundária no grupo experimental (A) e controle (B), no aumento de 10x em microscópio óptico – Petrolina, 2015.



Fonte: Arquivo pessoal, 2015.

No 60º dia pós-operatório, evidenciou-se que a matriz óssea secundária, formada durante o processo de reparação no interior do orifício, encontra-se interligada e uniforme ao tecido ósseo íntegro, de modo a preencher parcialmente o túnel ósseo confeccionado e ausente de células inflamatórias. Desta forma, vislumbrou-se que o GI demonstrou leve grau de superioridade no preenchimento do orifício, ao equiparra-se o GII (FIGURA 17). É válido ressaltar que, essa intensa quantidade de matriz óssea secundária direciona-se ao canal medular, ocasionando abaulamento no endóstio e indicando a fase de remodelação do tecido, conforme descrito por Kimaid *et al.*(2000). Neste estudo não observou-se aspectos de persistência de células inflamatórias, presença de células gigantes ou reação de corpo estranho (KIMAIID *et al.*, 2000; SASKA *et al.*, 2004; SASKA *et al.*, 2009; PEREIRA *et al.*, 2011; ESTEVES *et al.* 2014).

Apesar de não visualizar o etil-cianoacrilato na lâmina histológica, em virtude do processamento histológico, o achados histopatológicos corroboram aos citados em literatura (KIMAIID *et al.*, 2000; SASKA *et al.*, 2004; SASKA;

GASPAR; VIEIRA, 2009; SASKA *et al.*, 2009; ESTEVES *et al.*, 2011; PEREIRA *et al.*, 2011; ESTEVES *et al.*, 2014; ACKAL *et al.*, 2014), de modo a ocasionar leve retardamento no processo de reparação óssea. Somente Viana, Sousa e Santos *et al.* (2007) apresentaram resultados equivalentes entre os grupos controle e tratamento, no que se refere à regeneração óssea.

6.0. CONCLUSÃO

Em virtude dos fatos evidenciados, observou-se que o etil-cianoacrilato permitiu a regeneração do tecido em questão, entretanto, ocasionando retardo no processo de reparação óssea, provavelmente, em decorrência da barreira mecânica produzida pelo adesivo, impossibilitando a difusão de nutrientes. Contudo, apesar dos resultados análogos entre os parâmetros radiográfico e histológico, o presente estudo elucida a necessidade de realizar-se análise histomorfométrica para uma avaliação diferencial do processo de reparação óssea. Portanto, o etil-cianoacrilato, demonstrou-se ser biocompatível, mas não induz osteogênese ou osteointegração.

REFERÊNCIA

ABDALLAH, E. Y. A.; BARBOSA, F.I.; ZENÓBIO, E.G.; SOARES, R.V. Adesivos teciduais à base de cianoacrilato: Revisão da Literatura, **Revista Saúde**. v. 2, n. 1, p. 36-40, 2008.

AKCAL, M. A.; POYANLI, O.; UNAY, K.; ESENKAYA, I.; GOKCEN, B.; FIRATLIGIL, A. S. Effect of N-butyl cyanoacrylate on fracture healing in segmental rat tibia fracture model. **Journal of Orthopaedic Surgery and Research**. v. 9, n. 1, p. 2-7, 2014.

AKERS, R. M.; DENBOW, D. M. Bones and Skeletal System. Anatomy & Physiology of Domestic Animals. Iowa: Blackwell Publishing, p.131-168, 2008.

ALFERES, F. C. B. A.; LYRA, M. C.; FLORIO, F. A.; ORGAES, S.; JUNIOR, H. L.; GONELLA, H. A. Avaliação do etil-2-cianoacrilato (Epiglu®) na síntese de pele: estudo em ratos. **Revista Brasileira de Cirurgia Plástica**. v. 23, n. 2, p. 179-1783, 2008.

AZEVEDO, C. L.; MARQUES, M. M.; BOMBANA, A. C. Citotoxic effects of cyanoacrylates used as retrograde filling materials. An *in vitro* analysis. **Pesquisa Odontológica Brasileira**. v. 17, n. 2, p. 113-118, 2003.

AZEVEDO, C.R.F.; HIPPERT JR, E. Análise de Falhas de Implantes Cirúrgicos. **Cadernos de Saúde Pública**. v. 18, n. 5, p.1347-1358, 2002.

BARBOSA, V. T. Emprego do etil-cianoacrilato ou do octil-cianoacrilato no preenchimento de lesões corneais, após ceratectomia lamelar em coelhos. 2007. 58p. **Dissertação** (Mestrado) - Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias, Universidade Estadual Paulista, Jaboticabal, 2007.

BARBOSA, F. I.; ZENÓBIO, E. G.; COSTA, F. O.; CORRÊA, D. S.; CUNHA, F. A. Alterações dimensionais dos enxertos gengivais livres fixados por etil-cianoacrilato. **Revista de Periodontia**. v. 18, n. 1, p. 31-37, 2008.

BARROSO PALOMINO, M. Utilización del adhesivo tisular tisuacryl em estomatologia. Revisión bibliográfica. **Revista Cubana Estomatología**. v. 42, n. 3, 2005.

BETTI, L. V. Análises microscópica e radiográfica do reparo de defeitos confeccionados em fêmures de coelhos preenchidos com matriz óssea bovina medular em bloco ou cortical em microgrânulos. 2004. 152f. **Tese** (Doutorado)- Faculdade de Odontologia de Bauru, Universidade de São Paulo, Baurú, 2004.

CANCINO, C. M. H.; OLIVEIRA, F. A. M.; SANT'ANA FILHO, M. Comparação histológica entre adesivos teciduais (etil e octil-2-cianoacrilato) e Mononylon®5-0. **Revista Internacional de Cirurgia e Traumatologia Bucomaxilofacial**. São Paulo, v. 2, n. 8, p. 230-237, 2004.

CECCHETI, M. M.; GAYOTTO, M. V.; CAMPOS, A. C. Adesivos teciduais de cianoacrilato em cirurgia e traumatologia buço-maxilo-facial. **Revista da Associação Paulista de Cirurgiões e Dentistas**. v. 59, n. 3, p. 218-21, 2005.

CONSTANTINEUSCU, G. M. **Clinical Anatomy for Small Animal Practitioners**. 1. ed. Iowa: Blackwell Publishing, 2002, 381p.

DEMPSTER D. W. New concepts in bone remodeling. In: SEIBEL, M. J.; ROBINS, S. P.; BILEZIKIAN, J. P. **Dynamics of bone and cartilage metabolism**. San Diego: Academic Press, v.18, p.261-273, 1999.

DOURADO, E. FERNANDES, T. C. A.; FEITOSA, E. F.; LOPES, M. J. P. Análise comparativa entre suturas convencionais e adesivos à base de 2-octil-cianoacrilato: revisão de literatura. **Revista de Cirurgia e Traumatologia Buco-Maxilo-Facial**. v. 5, n. 1, p. 15-20, 2004.

DYCE, K. M.; SACK, W. O.; WENSING, C. J. G. **Tratado de anatomia Veterinária**. 3. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2004, p. 11-16.

ESTEVES, J. C.; BORRASCA, A. G.; ARANEGA, A. M.; GARCIA-JUNIOR, I. R.; MAGRO FILHO, O. Histomorphometric analysis of the repair process of autogenous bone grafts fixed at rat calvaria with cyanoacrylate. **Journal of Applied Oral Science**. v. 19, n. 5, p. 529-534, 2011.

ESTEVES, J. C.; MONTEIRO, J. M.; ARANEGA, A. M.; JUNIOR, W. B.; SONODA, C. K. Utilization of Ethyl Cyanoacrylate and 2-Octyl Cyanoacrylate Adhesives for Autogenous Bone Graft Fixation: Histomorphometric Study in Rats. **Journal of Oral Implantology**. v. 40, n. 4, p. 411- 417, 2014.

FELBERG, S.; LAKE, J. C.; LIMA, F. A.; ATIQUÉ, D.; NAUFAL, S.C.; DANTAS, P. E. C.; DANTAS, M. C. N. Tecido adesivo cianoacrilato em casos de afinamento da córnea e perfuração. **Arquivo Brasileiro de Oftalmologia**. v. 66, n. 2, p. 345-349, 2003.

FREITAS, S.H.; DÓRIA, R.G.S.; MENDONÇA, F.S.; CAMARGO, L.M.; PRESSER, C.I.; SANTOS, M.D.; SHIMANO A.C.; AMBRÓSIO, C.E. Avaliação morfológica e por imagem radiográfica da matriz óssea mineralizada heteróloga fragmentada e metilmetacrilato, preservados em glicerina para reparação de falhas ósseas em tíbias de coelhos. **Pesquisa Veterinária Brasileira**. v. 33, n. 6, p. 765-770, 2103.

FREITAS-JUNIOR, R.; PAULINELLI, R. R.; RAHAL, R. M. S.; MOREIRA, M. A. R.; OLIVEIRA, E. L. C.; AIKO, K. F.; APPROBATO, M. S. Estudo experimental comparando o uso do 2-octil cianoacrilato ao nylon 4-0 na sutura de pele. **Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgiões**. v. 35, n. 3, p. 194-198, 2008.

GERSTENFELD, L. C.; CULLINANE, D. M.; BARNES, G. L.; GRAVES, D. T.; EINHORN, T. A. Fracture healing as a post-natal developmental process: molecular, spatial and temporal aspects of its regulations. **Journal of Cellular Biochemistry**. v. 88, p. 873-884, 2003

GONZÁLEZ GONZÁLEZ, J.M. Cianoacrilato. Definición y propiedades. Toxicidad y efectos secundarios. Aplicaciones en medicina y odontología. **Avances en Odontoestomatología**. v. 28, n. 2, p. 95-102, 2012.

HARPER, M. C. Viscous isoamyl 2-cyanoacrylate as an osseous adhesive in the repair of osteochondral osteotomies in rabbits. **Journal of Orthopaedic Research**. v. 6, n. 2, p. 287-292, 1988.

HARRIS, E.A. Harry Coover, Super Glue's Inventor, Dies at 94. The New York Times. Disponível em: <
http://www.nytimes.com/2011/03/28/business/28coover.html?_r=1 > Acessado em: 01/08/2015.

HUNTER, K. M. Cyanoacrylate tissue adhesive in osseous repair. **British Journal of Oral Surgery**. v. 14, p. 80-86, 1976.

JUNQUEIRA, L. C.; CARNEIRO, J. **Histologia básica**. 10.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2004, p.136-148.

LIRANI, A. P. R. Estudo comparativo dos efeitos do ultra-som e do laser de baixa intensidade no reparo ósseo de tíbia de rato. 2004. 109f. **Dissertação** (Mestrado)- Escola de Engenharia de São Carlos, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Instituto de Química de São Carlos, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2004.

KEMPER, B.; FARAGO, E. C. F.; JUNIOR, F. A. B.; OKANO, W. Análise comparativa entre a cicatrização de ferida cutânea tratada com adesivo de éster de cianoacrilato (SuperBonder®) e sutura intradérmica com náilon em ratos da linhagem Wistar. **Revista Brasileira de Higiene e Sanidade Animal**. v. 9, n. 2, p. 223-232, 2015.

KIMAID, A.; NOGUEIRA, T. O.; ARAUJO, A.; SALGADO, M. A. C.; GOMES, M. F. Avaliação histológica do etil cianoacrilato na reparação óssea de ratos. **Revista de Odontologia**. v. 29, n. 1, p. 145-157, 2000.

MARINHO, P. V. T. Análise comparativa entre dermorráfiás realizadas com fio de nylon e adesivo de etil-cianoacrilato (Superbonder®) em ovinos. Patos, UFCG. 2010. 42p. **Trabalho de Conclusão de Curso** (Bacharelada em Medicina Veterinária, Cirurgia Animal) – Centro de Saúde e Tecnologia Rural, Universidade Federal de Campina Grande, Patos, 2010.

MARQUES, D. D.; NETO, P. I. N.; CARVALHO, K. S. Emprego da cola de cianoacrilato em feridas cutâneas de asininos. **Ciência Animal Brasileira**. v. 14, n. 1, p. 74-80, 2013.

MEHTA, M. J.; SHAH, K. H.; BHATT, R. G. Osteosynthesis of mandibular fractures with n-butyl cyanoacrylate: a pilot study. **Journal of Oral & Maxillofacial Surgery**. v. 45, p. 393-396, 1987.

MIRANDA, F. A. A.; PASSOS, R. R.; LOPES, J. A. D.; MOITA NETO, J. M.. Aplicação de análise multivariada aos dados de espectroscopia no infravermelho obtidos na polimerização in situ de adesivo à base de cianoacrilato. **Polímeros: Ciência e Tecnologia**. v. 8, n. 2, p. 41-45, 1998.

OGUS, N. T.; EMIR, M.; CICEK, S.; ISIK, O. Prevention of recurrent osteomyelitis using cyanoacrylate gluing in mediastinitis. **American Thoracic Surgery**. v. 70, n. 5, p. 1761-63, 2000.

PENHA, E.M.; REZENDE, C.M.F.; MELO, E.G.; DORETTO, J.V.; ARAÚJO, F.A.; VIEIRA, N.T. Pós-operatório tardio da substituição do ligamento cruzado cranial no cão. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**. v. 59, n. 5, p. 1184-1193, 2007.

PEREIRA, N. S.; SOARES, L. C.; SOUZA, L. R. B.; SANTOS, I. M. S. P.; ARAUJO, K. S. Regeneração óssea guiada utilizando membrana reabsorvível fixada com etilcianoacrilato. **Revista Brasileira de Odontologia**. v. 68, n. 2, p. 233-237, 2011.

RAPOSO-do-AMARAL, C.A.A.; RAPOSO-do-AMARAL, C.E.; ROLAND, F.G.; SILVA, J.V.; PASCHOAL, G.H.L.; SILVA, A.M.; CARONE, D.R.; MENON, D.N.; SILVA, M.P.A.; BENTO, D.F.; ALMEIDA, F.L.; BUZZO, C.L. Implantes pré-fabricados customizados nas grandes perdas ósseas do esqueleto craniofacial. **Revista Brasileira de Cirurgia Craniomaxilofacial**, v. 3, p. 175-179, 2010.

RODRIGUES, L. B. Aplicações de biomateriais em ortopedia. **Estudos Tecnológicos em Engenharia**. v. 9, n. 2, p. 63-76, 2013.

SANTOS, R. L.; GUSMÃO, E. S.; CALDAS JÚNIOR, A. F.; SILVEIRA, R. C. J. Uso do etil-cianoacrilato e Prime&Bond em dentes hipersensíveis pós terapia periodontal. **Revista Brasileira de Odontologia**. v. 60, n. 1, p. 27-29, 2003.

SANTOS, L. A.; VASCONCELOS, L. S.; PETROIANU, A. Difusão de microrganismo, inibição do crescimento e atividade biocida do "Cianoacrilato Super Bonder". **Revista Brasileira de Análise Clínica**. v. 43, n. 2, p. 138-141, 2011.

SASKA, S.; ROSLINDO, E. B.; BOLINI, P. D. A.; GASPARGASPAR, A. M. M. Uso do adesivo à base de etil-cianoacrilato na reparação óssea. **Revista Brasileira de Ortopedia e Traumatologia**. Rio de Janeiro, v. 39, n. 8, p. 461-467, 2004.

SASKA, S.; ROSSI, E. T.; NETO, N. C.; SOUZA, S. F.; GABRIELLI, M. A. C.; HOCHULI-VIEIRA, E. Adesivo de cianoacrilato para fixação de xenoenxertos. **Revista de Cirurgia e Traumatologia Buco-maxilo-facial**. v. 9, n. 1, p. 93-102, 2008.

SASKA, S.; GASPARGASPAR, A. N. M. VIEIRA, E. H. Adesivos à base de cianoacrilato para síntese de tecido mole. **Anais Brasileiro de Dermatologia**. v. 84, n. 2, p. 585-592, 2009.

SASKA, S.; HOCHULI-VIEIRA, E.; GASPAR, A. M. M.; GABRIELLI, M. F. R.; CAPELA, M. V.; GABRIELLI, M. A. C. Fixation of autogenous bone grafts with ethyl-cyanoacrylate glue or titanium screws in the calvaria of rabbits. **International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery**. v. 38, n. 2, p. 180-186, 2009.

SCHWADE, N. D. Wound adhesives, 2-octyl Cyanoacrylate. **Medicine Otolaryngology and Facial Plastic Surgery**. v. 2, n. 10, p. 360-369, 2008.

SILVA, V. S. V. Estudo das propriedades biocompatíveis de redes epoxídicas do éter diglicídico do bisfenol-a. 2009. 104p. **Dissertação** (Mestrado) - Faculdade de Engenharia, Universidade Federal de Itajubá, Minas Gerais, 2009.

SIMON, C. F. Avaliação da histotoxicidade e de alterações metabólicas após o uso do etil-cianoacrilato e n-butil cianoacrilato em camundongos. 2011. 40f **Dissertação** (Mestrado) - Programa de Pós-Graduação em Veterinária. Universidade Federal de Pelotas, Pelotas, 2011.

SOUSA, V. L. Efeitos do ultra som de baixa intensidade sobre a consolidação óssea em fratura de ossos longos (rádio e ulna, tíbia e fíbula) em cães (*Canis familiaris*).2003. 127f. **Dissertação** (Mestrado). Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2003.

SOUZA, S. C.; OLIVEIRA, W. L.; SOARES, D. F. O. S.; BRIGLIA, C. H.; ATHANASIO, P. R.; CERQUEIRA, M. D.; GUIMARÃES, P.H.; CARREIRO, M.C. Comparative study of suture and cyanocrylates in skin closure of rats. **Acta Cirúrgica Brasileira**. v. 22, n. 4, p. 308-315, 2007.

UEDA, E. J. OTTAIANO, J. A. A. Comparação dos gastos com material para reparação de perfurações de córnea com cola de cianoacrilato e sutura de córnea. **Arquivo Brasileiro de Oftalmologia**. v. 67, n. 1, p. 97-101, 2004.

UEDA, E. L. Avaliação de um cianoacrilato quanto à esterilidade e atividade biocida, **Arquivo Brasileiro de Oftalmologia**. São Paulo, v. 64, p. 397-400, 2004.

VIANA, C. V.; SOUSA, E. M. D.; SANTOS, J. N. Análise clínico-histológica do N-Butil-2-Cianoacrilato na síntese de fraturas zigomáticas em coelhos. **Revista de Cirurgia e Traumatologia Buco-maxilo-facial**. v. 7, n. 2, p. 69-82, 2007.

VOTTE, B. J. T.; ELDER, M. J. Cyanoacrylate glue for corneal perforations: a description of a surgical technique and a review of the literature. **Clinical and Experimental Ophthalmology**. v. 28, p. 437-442, 2000.

XAVIER, M. S. V.; LEITE, V. M. The effect of 2-butyl-cyanoacrylate adhesive in osteotomies and bone grafts in rabbits: macroscopic and radiographic characteristics. **Revista Brasileira de Ortopedia**. v. 47, n. 5, p. 638-645, 2012.

WATTÉ, C. M.; ELKS, R.; MOORE, D. L.; LELLAN, G. J. Clinical experience with butyl-2-cyanoacrylate adhesive in the management of canine and feline corneal disease. **Veterinar y Ophthalmology**. v. 7, p. 319-326, 2004.

WHITCHER, J. P.; SRINIVASAN, M.; UPADHYAY, M.P. Corneal blindness: a global perspective. **Bull World Health Organ**. v. 79, p. 214-221, 2001.

ANEXO I



FUNDAÇÃO UNIVERSIDADE FEDERAL DO VALE DO SÃO FRANCISCO
COMITÊ DE ÉTICA E DEONTOLOGIA EM ESTUDOS E PESQUISAS - CEDEP
COMISSÃO DE ÉTICA NO USO DE ANIMAIS- CEUA

CERTIFICADO

Certificamos que o projeto intitulado "Avaliação do efeito do etil-cianoacrilato na osteointegração da tibia de *Cavia porcellus* (LINNAEUS, 1758)", Protocolo nº 0004/110414, que utilizam 50 animais da espécie *Cavia porcellus*, sob a responsabilidade de **Marcelo Domingues de Faria**, estando de acordo com os princípios éticos de experimentação animal do Comitê de Ética e Deontologia em Estudos e Pesquisas da Universidade Federal do Vale do São Francisco.

Certify that the project entitled "Effect of ethyl-cyanoacrylate in tibial osseointegration in *Cavia porcellus* (LINNAEUS, 1758)", protocol number 0004/110414, utilizing 50 animal species *Cavia porcellus*, under the responsibility **Marcelo Domingues de Faria**, being in accordance with the ethical principles of animal experimentation adopted by Committee of Ethics and Deontology Studies and Research at the Federal University of Vale do São Francisco.

Petrolina, 06 de junho de 2014.

Profa. Márcia Bento Moreira

Coordenadora da Comissão de Ética no Uso de Animais – CEUA/UNIVASF

Prof. Alexandre H. Reis

Coordenador do Comitê de Ética e Deontologia em Estudos e Pesquisas – CEDEP/UNIVASF