

JOÃO ILGENFRITZ NETO

**UTILIZAÇÃO DE ADESIVOS À BASE DE CIANOACRILATO
NA SÍNTESE CUTÂNEA EM RATOS**

CAMPO GRANDE

2016

JOÃO ILGENFRITZ NETO

**UTILIZAÇÃO DE ADESIVOS À BASE DE CIANOACRILATO
NA SÍNTESE CUTÂNEA EM RATOS**

Dissertação submetida ao Programa de Pós-graduação em Saúde e Desenvolvimento na Região Centro-Oeste da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, como parte dos requisitos para obtenção do título de Mestre.

**Orientador: Prof. Dr. Ricardo Dutra Aydos
Coorientador: Prof. Dr. Wilson de Barros
Cantero**

CAMPO GRANDE

2016

FOLHA DE APROVAÇÃO

JOÃO ILGENFRITZ NETO

UTILIZAÇÃO DE ADESIVOS À BASE DE CIANOACRILATO NA SÍNTESE CUTÂNEA EM RATOS

Dissertação submetida ao Programa de Pós-graduação em Saúde e Desenvolvimento na Região Centro-Oeste da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, como requisito para obtenção do título de Mestre.

Aprovada em 31 de março de 2016, pela Comissão Examinadora.

Prof. Dr. Ricardo Dutra Aydos

Instituição: UFMS

Prof. Dr. Kleder Gomes de Almeida

Instituição: UFMS

Prof. Dr. Fábio Colagrossi Paes Barbosa

Instituição: UFMS

Prof. Dr. Marcelo Rosseto

Instituição: UFMS

DEDICATÓRIA

Em memória à minha avó

ELZIRA ILGENFRITZ

A minha segunda mãe

A minha família

JORGE ALEXANDRE, ANA LÚCIA, PEDRO, MARIA AUGUSTA

Carinho, amor, alicerce.

Ao meu tio

JOÃO ILGENFRITZ JÚNIOR

Companheiro em todos os momentos

Conhecimento técnico inigualável.

AGRADECIMENTO ESPECIAL

Ao Prof. Dr. **RICARDO DUTRA AYDOS**, meu orientador e professor em cirurgia geral, por seus ensinamentos, paciência, transmitidos sempre com muita dedicação.

AGRADECIMENTOS

À **UNIVERSIDADE FEDERAL DE MATO GROSSO DO SUL (UFMS)**, pelo apoio efetivo na realização desta dissertação.

Ao Dr. **JOÃO ILGENFRITZ JÚNIOR**, meu tio, pelo seu apoio durante toda graduação sendo um grande incentivador de sempre buscar mais e ser um profissional mais completo, pela competência profissional e ser um exemplo a ser seguido na cirurgia plástica e na vida e por participar no experimento no desenvolvimento técnico e material.

Ao Prof. Dr. **RICARDO DUTRA AYDOS**, coordenador do Programa de Pós-Graduação em Saúde e Desenvolvimento na Região Centro-Oeste da UFMS, Orientador, professor e amigo, pelos seus constantes ensinamentos, desde os tempos de residência em cirurgia geral, um exímio professor e instrutor, que me atribuiu conhecimentos essenciais para minha formação como cirurgião.

À Profa. Dra. **IANDARA SCHETTERT SILVA**, pelas suas orientações acadêmicas e auxílio imprescindível na técnica operatória de animais, uma mão grandiosa na realização deste experimento.

Ao meu grande amigo **RICARDO KENITH NAKAMURA**, pelo apoio constante, ajuda incondicional na realização do experimento e técnicas anestésicas.

Ao amigo **GREGORI DE PAULA**, pela colaboração pessoal na realização e andamento do procedimento.

Ao Prof. Dr. **JOÃO RICARDO TOGNINI** pelo apoio pessoal e material, além de orientações técnicas e acadêmicas.

Ao Prof. Dr. **JAMES** do laboratório de bioquímica da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul pelo suporte e apoio na realização dos testes bioquímicos.

À Professora Dra. **DOROTY MESQUITA DOURADO** pela inestimável ajuda para que toda a parte histológica fosse realizada de forma correta e padronizada, permitindo a utilização do laboratório e de todo seu equipamento.

Ao **SERVIÇO NACIONAL DE APRENDIZAGEM INDUSTRIAL - SENAI**, em Teresina – Piauí, por permitir a utilização de equipamentos imprescindíveis para realização desse experimento.

A todos os professores e colegas do curso de Pós-graduação em Saúde e Desenvolvimento na Região Centro-Oeste da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul.

“Por que a todos é concedido ver, mas a poucos é dado perceber. Todos vêem o que tu aparentas ser, poucos percebem aquilo que tu és.

Nicolau Maquiavel

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Aspecto da incisão cutânea realizada em dorso, Campo Grande 2013.....	29
Figura 2 – Aspecto da Sutura com poliamida 6-0 em dorso, Campo Grande 2013.....	29
Figura 3 – Aspecto da síntese cutânea com Dermabond®, Campo Grande 2013.....	30
Figura 4 – Aspeto da síntese cutânea com N-2-Butilcianoacrilato, Campo Grande 2013.....	30
Figura 5 – Aspecto da síntese com N-2-Butilcianoacrilato após 7 dias, Campo Grande 2013.....	30
Figura 6 – Esquema da divisão do retalho para teste tensiométrico e análise do colágeno, Campo Grande 2013.....	31
Figura 7 – Tensiômetro utilizado para a realização deste experimento, Terersina 2013.....	32
Figura 8 – Data da última calibragem do tensiômetro utilizado para a realização deste experimento, Terersina 2013.....	33
Figura 9 – Aplicativo utilizado para análise quantitativa de colágeno, Campo Grande 2013.....	34
Figura 10 – Aspecto macroscópico da deiscência de sutura e retração cicatricial observados com utilização de CA, Campo Grande 2013.....	36
Figura 11 - Média dos valores séricos de ureia encontrado nos grupos experimentais.....	37
Figura 12 - Média dos valores séricos de creatinina encontrado nos grupos experimentais.....	38
Figura 13 - Média dos valores séricos de AST encontrado nos grupos experimentais.....	39
Figura 14 - Média dos valores séricos de ALT encontrado nos grupos experimentais.....	39
Figura 15 - Média dos valores séricos de PCR encontrado nos grupos experimentais.....	40

Figura 16 - Média dos valores séricos de IL-6 encontrado nos grupos experimentais.....	41
Figura 17 - Média dos valores séricos da força de ruptura encontrado nos grupos experimentais.....	41
Figura 18 - Porcentagem de colágeno tipo I encontrado em derme frouxa e compacta dos animais submetidos a diferentes tipos de síntese.....	42
Figura 19 - Fotomicrografia da derme mostrando fibras colágenas espessas coradas pela coloração de Picrosirius Red – Grupo I.....	43
Figura 20 - Fotomicrografia da derme mostrando fibras colágenas espessas coradas pela coloração de Picrosirius Red – Grupo II.....	43
Figura 21 - Fotomicrografia da derme mostrando fibras colágenas espessas coradas pela coloração de Picrosirius Red – Grupo III.....	44

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Resultados encontrados para os valores séricos de ureia, creatinina, AST, ALT, PCR e IL-6 e tensão de ruptura após 7 dias da realização da síntese cutânea.....	37
Tabela 2 - Percentual de colágeno tipo I e III encontrados nos animais estudados.....	42

LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

AST	Aspartato aminotransferase
ALT	Alanina aminotransferase
CA	Cianoacrilato
UFMS	Universidade Federal de Mato Grosso do Sul
TGF- β	Fator de transformação do crescimento beta
PDGF	Fator de crescimento derivado de plaquetas humanas
PAF	Fator ativador de plaquetas
PCR	Proteína C reativa
IL-6	Interleucina 6
IL-1	Interleucina 1
TNF-alfa	Fator de necrose tumoral alfa
CEUA	Comitê de ética em uso de animais
SABC	Sociedade Brasileira de Análises Clínicas
SAP	Sociedade Americana de Patologia
CP	Corpo de prova

RESUMO

ILGENFRITZ, J.N. **Utilização de adesivos à base de cianoacrilato na síntese cutânea em ratos.** Campo Grande; 2016. (Dissertação – Programa de Pós-graduação em Saúde e Desenvolvimento na Região Centro-Oeste – Universidade Federal de Mato Grosso do Sul.

O objetivo desse experimento foi comparar o uso de um novo adesivo cirúrgico à base de cianoacrilato com a sutura de pontos simples no fechamento de feridas cutâneas. Foram utilizados 36 ratos machos wistar, submetidos a incisão cutânea longitudinal de 4 cm em dorso, 12 submetidos a sutura com pontos simples com poliamida 6-0, 12 submetidos a síntese da parede com adesivo cirúrgico octilcianoacrilato (Dermabond®) e 12 realizado síntese cutânea com adesivo cirúrgico N-2-Butilcianoacrilato. No sétimo dia pós-operatório foram submetidos à eutanásia 12 animais de cada grupo e deles retirados sangue para análises bioquímicas, uma camada de pele e subcutâneo envolvendo a cicatriz operatória e dividida em parte central e lateral, um para ser submetido a estudo de força de ruptura mediante ao uso de tensiômetro e outro para estudo histológico, avaliando a quantidade de colágeno na linha de síntese. Resultados encontrados foram analisados de acordo com parâmetros estatísticos. Conclui-se que: Não houve alterações bioquímicas, demonstrando que esses adesivos não causam reação inflamatória sistêmica ou toxicidade renal e hepática. Suturas com poliamida são mais resistentes, devendo os adesivos serem usados isoladamente em áreas de menor tensão.

Palavras-chave: Adesivo. Cianoacrilato. Ratos. Síntese cutânea

ABSTRACT

ILGENFRITZ, J.N. **Use of cyanoacrylate adhesives in the cutaneous synthesis in rats.** Campo Grande; 2016. (Dissertation – Graduate Program in Health and Development in the Midwest Region of the Federal University of the MatoGrosso do Sul.

The objective of this experiment was to compare the use of a new surgical adhesive based on cyanoacrylate and suture with separate points in the closure of skin wounds. Were used 36 male Wistar Rats, who were subjected to a longitudinal incision of 4 cm on de the dorsum, in 12 the wall syntheses was made using simple suture with polyamide 6-0, 12 underwent wall syntheses using octyl-cyanoacrylate (Dermabond®) and 12 was performed cutaneous syntheses with N-2-Butyl-Cyanoacrylate. twelve animals of each group were submitted to euthanasia In the seventh postoperative day and their blood taken to biochemical tests, a layer of skin e subcutaneous tissue surrounding the surgical scar and divided incentral and lateral segments, one to the submission of rupture force tests using a tensiometer and other to histological study, evaluating the amount of collagen in the suture line. Results were analyzed according to statistical parameters. Concluded that: There wasn't biochemical alterations, demonstrating that this adhesives do not cause any system inflammation or kidney and hepatic toxicity. Polyamide sutures are more resistant and the adhesives should be used alone in less tension areas.

Keywords: Surgical Adhesive. Cyanoacrylate. Rats. Skin synthesis.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	15
2 REVISÃO DA LITERATURA.....	18
3 OBJETIVOS.....	26
3.1 Objetivo Geral.....	26
3.2 Objetivo Específicos.....	26
4 MATERIAIS E MÉTODO.....	27
4.1 Delineamento experimental.....	27
4.2 Procedimentos.....	28
4.3 Análise estatística.....	34
5 RESULTADOS.....	36
5.1 Evolução Clínica.....	36
5.2 Parâmetros Bioquímicos.....	36
5.2.1 Análise descritiva.....	36
5.2.2 Ureia.....	37
5.2.3 Creatinina.....	38
5.2.4 Aspartato amino transferase (AST).....	38
5.2.5 Alanina amino transferase (ALT).....	39
5.2.6 Proteína C reativa (PCR).....	40
5.2.7 Interleucina 6 (IL-6).....	40
5.3 Análise Biomecânica.....	41
5.4 Análise Colágeno Tipo I e II.....	42
6 DISCUSSÃO.....	45
7 CONCLUSÃO.....	51
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	52
ANEXOS.....	64

1 INTRODUÇÃO

O processo de cicatrização de feridas é um mecanismo sofisticado dependente de vários fatores, entre eles amplitude e profundidade de uma lesão, que determinarão uma resposta cicatricial e quanto mais complicada ou demorada for a oclusão da ferida, aumentarão as chances de desenvolvimento de uma ferida de pior qualidade (HERSON et al., 2008).

Danos tissulares, de qualquer natureza (física, química ou biológica) desencadeiam de imediato uma série de eventos resultantes da ativação de células do organismo por estimulação química e física. Fragmentos dos elementos inertes do tecido como, colágeno, elastina, fibronectinas extravasam dos vasos rompidos e por ação de mediadores inflamatórios culminam com o início do processo de reparo tissular (BALBINO, 2005).

O objetivo principal das suturas é a aproximação dos tecidos, sendo que esse processo deverá ser feito com o mínimo de interferência possível. Atualmente o conceito mais correto seria de mínima interferência negativa, por exemplo algumas telas feitas de polipropileno induzem fibrinogênese atuando positivamente no processo de cicatrização. Existe uma grande quantidade de fios de sutura cada um adequado a determinado tipo de tecido sendo considerados corpos estranhos para o organismo. A própria passagem da agulha pela pele desencadeia uma reação tissular que progride para um processo inflamatório que é proporcional ao calibre e a característica físico químicas dos elementos implantados na sutura até sofrer encapsulamento causando sempre algum grau de reação tecidual. Uma reação inflamatória formada por uma sutura, se muito intensa, acaba por retardar o processo de cicatrização podendo levar a um processo infeccioso (PEREIRA; FERREIRA, 2008).

Os adesivos cirúrgicos, além de representarem uma alternativa às suturas convencionais, possuem algumas vantagens como facilidade técnica, diminuição do tempo cirúrgico, como não é necessário a introdução de corpo estranho também diminuem o tempo de recuperação da ferida, resultando em uma menor reação inflamatória e uma melhor síntese tecidual (ANDRADE, 2001).

Normalmente esses compostos tem sido utilizados como complementos às suturas convencionais, sendo seu uso isolado, quando utilizado, apresentando resultados questionáveis (FAION, 2011).

Possuem propriedades únicas incluindo efeito bacteriostático, hemostático, é biodegradável e biocompatível, com excessão do metil-cianoacrilato. São facilmente manipuláveis, porém apresentam alguns inconvenientes, como menor resistência em áreas de tensão quando comparados a suturas convencionais e toxicidade em alguns pacientes, uma das vantagens mais importantes é a facilidade de manipulação em comparação a outros métodos de síntese como as suturas (LINS, 2012).

Cianoacrilatos (CA) foram descobertos em 1949 por ARDIS e cerca de dez anos depois já tiveram seu uso documentado em procedimentos cirúrgicos. São monômeros líquidos que ao entrar em contato com líquidos ou substâncias básicas, formam uma forte cola quando em contato com a pele. Segundo Lamborn, 1970, “o metil-2-cianoacrilato foi o primeiro monômero acrílico com propriedades físico-químicas e biológicas avaliadas para uso médico”. Esses adesivos eventualmente se degradam em formaldeído e cianeto que são sabidamente tóxicos ao organismo, porém até o momento não existem evidências de toxicidade antes de seu desprendimento com uso tópico (SILVA, 2007; OLIVEIRA, 2010).

Os primeiros adesivos a serem produzidos para utilização na prática médica eram compostos de cadeias laterais mais curtas (metil e etilcianoacrilato) o que os tornava mais sujeitos à quebras, dessa maneira seu uso era restringido a situações de baixa tensão. Conseguiu-se aumento à resistência de tensões com o uso de cadeias alquil maiores e diminuição da toxicidade retardando a degradação. Por esse motivo os mais utilizados em medicina são o N-butil-2-cianoacrilato (Indermil®), 2-octilciano-acrilato (Dermabond ®) e butil-2-cianoacrilato (Histoacryl®), que possuem cadeias maiores (BOZKURT; SAYDOM, 2008).

Dermabond® foi introduzido no mercado na Alemanha, desde então vários estudos demonstram que se usado corretamente, o resultado cosmético é igual ou superior as suturas, com taxas similares de infecção e deiscência. Dermabond® é um adesivo de cianoacrilato que forma uma camada sobre a ferida mantendo as bordas próximas permitindo o processo de cicatrização, pode ser usado para substituir suturas com fios 5-0 ou menores em feridas incisionais ou lacerações, sendo também resistente a água (LEE et al., 2013).

Uma vez que, devido ao elevado custo que esses adesivos de CA possuem, a utilização se torna inviável na prática médica apesar de estudos demonstrarem seus benefícios. O propósito desse estudo foi avaliar um novo adesivo cirúrgico composto

de N-2-Butilcianoacrilato produzido pelo laboratório de química da Fundação Universidade Federal de Mato Grosso do Sul (UFMS) em acordo de cooperação com empresa privada sob protocolo de número 23104.001269/2010-21-UFMS onde esse adesivo pode ser produzido e utilizado localmente.

2 REVISÃO DA LITERATURA

A capacidade auto-regenerativa é um fenômeno universal nos organismos vivos. A partir de danos tissulares, seja ele de qualquer natureza, ocorre a ativação de células nervosas, estromais, vasculares e circulatórias por estímulos físicos e estimulação química. Colágeno, elastina, fibronectina entre outras proteínas séricas extravasam dos vasos lesados e por estímulo de mediadores inflamatórios pré-formados liberados de grânulos de plaquetas, mastócitos e terminações nervosas periféricas se ligam a receptores de células locais, induzindo uma mudança brusca em seu metabolismo e posteriormente uma segunda onda de natureza lipídica (eicosanóides) e peptídica (citocinas, fatores de crescimento e neuropeptídeos). O próprio trauma ou a ativação celular leva a alteração da composição físico-química do ambiente (baixa tensão de O₂, queda do PH, presença de espécies reativas de nitrogênio e oxigênio) sendo processos de sinalização que ativam o reparo tissular (BALBINO, 2005)

Pesquisas envolvendo técnicas de fechamento de feridas tem evoluído muito nos últimos anos, levando ao surgimento de diversos trabalhos envolvendo suturas sintéticas e absorvíveis, uso de grampeadores, fitas entre outros métodos. O aparecimento dos adesivos cirúrgicos se enquadram nas novas formas de fechamento de feridas e vem sendo estudado há aproximadamente quatro décadas (SCHIVAMURTHY et al., 2010)

Faion et al. (2011) ao compararem fechamento de lesões em ceco de *Rattus Norvegicus Albinus* com etil-2-cianoacrilato e suturas convencionais, concluíram que a deposição de colágeno foi uniforme nos diferentes grupos estudados, formado uma cicatriz qualitativamente semelhante em todos os animais (FAION et al., 2011).

O processo de cicatrização é um processo dinâmico envolvendo eventos bioquímicos e fisiológicos a fim de garantir a reparação tissular. Dividido didaticamente em três fases, levando em conta seus aspectos macroscópicos e histológicos (BALBINO, 2005).

Constitui-se uma série de eventos químicos, físicos e biológicos que ocorre imediatamente após uma lesão de qualquer natureza, formada por várias fases que se superpõem e se relacionam, constituindo um processo único, contínuo e harmônico (FONTES et al., 2004).

Na fase inflamatória os eventos iniciais estão voltados para o tamponamento, iniciando com a deposição de plaquetas, formando um trombo rico em plaquetas que posteriormente é infiltrado por fibrina, formando um trombo fibrinoso que por sua vez é infiltrado por eritrócitos e se torna vermelho. O trombo vermelho é o principal responsável pela oclusão do vaso sanguíneo rompido. As plaquetas ativadas liberam fatores de crescimento como o fator de transformação do crescimento beta (TGF- β) e o fator de crescimento derivado de plaquetas humanas (PDGF), tromboxano e o fator ativador de plaquetas (PAF) formam um gradiente quimiotático ao se difundirem pela matriz provisória orientado a migração de células envolvidas com a instalação da fase inflamatória (MANDELBAUM et al., 2003; BALBINO, 2005).

A fase fibroblástica e de deposição de matriz extracelular (proliferativa) inicia-se com a presença local de macrófagos levando a migração acentuada de fibroblastos atraídos pelos mediadores químicos liberados pelos macrófagos, surgindo cerca de 48 horas após a lesão. Forma-se o tecido de granulação, fibroplasia e neoangiogênese. Nessa fase ocorre uma grande produção de colágeno o qual se torna o principal componente da cicatriz em formação (BALBINO, 2005; JÚNIOR; TORRES, 2012).

O colágeno é o grande responsável pela força e integridade de todos os tecidos, sendo que o tipo e a quantidade dessas fibras resulta também na força e integridade de um tecido em reparação. A fase inicial de produção se inicia no interior do fibroblastos onde se processam as hidroxilas de prolina e glicina formando a estrutura primária do colágeno. A estrutura secundária deve-se ao processamento da tropocolina, onde estão incluídos cerca de 1.000 aminoácidos dispostos em 3 cadeias, duas cadeias denominadas alfa 1 pela sua semelhança e uma alfa 2. As três cadeias se unem e formam uma grande molécula correspondente ao tropocolágeno ou estrutura terciária, essas por sua vez, sofrem polimerização fora do fibroblastos unindo várias cadeias, formando uma estrutura quaternária formando as fibras colágenas (FONTES et al., 2004; JÚNIOR; TORRES, 2012).

Durante o processo inflamatório a degradação do colágeno se inicia precocemente e é muito ativa, ocorrendo sua digestão em ambiente extracelular mediada por colagenases específicas. Quatro tipo principais são conhecidas atualmente, as séricas: Elastase, catepsina C, proteinase neutra e as metaloproteinases (CAMPOS et al., 2005).

A síntese de colágeno que começa a ser evidente na segunda fase do processo de cicatrização, se caracteriza por fibroplastia, angiogênese e reepitelização. O colágeno é uma fita tripla de cadeia helicoidal formada por três cadeias polipeptídicas, até o momento existem cerca de 20 tipos. Na matriz dérmica, há essencialmente dois tipos de colágenos: tipo I, que apresenta um diâmetro de cerca de 1 a 20µm e tipo III, com diâmetro de 0,5 a 2 µm, correspondendo respectivamente a cerca de 80-85% e 15-20% respectivamente do total dessa proteína. Na ferida, ao contrário da derme íntegra, há uma maior proporção de colágeno tipo III em relação ao tipo I. Os miofibroblastos alinham-se às fibras de colágeno de maior diâmetro puxando-as em direção a eles, sendo esse fenômeno responsável pela contração da ferida (ISAAC et al., 2010).

Fase de remodelamento inicia-se por volta do décimo dia após o leito da ferida estar totalmente preenchido por tecido de granulação o qual vai sendo infiltrado cada vez mais por colágeno, surgindo as primeiras fibras do tipo I. A resolução completa de uma ferida é considerada após a conclusão da maturação e remodelagem da matriz extracelular levando vários meses e até anos, mesmo assim uma cicatriz cutânea madura possui, geralmente, apenas 70% da resistência de uma pele normal (BALBINO, 2005).

Um método histológico para diferenciação de tipos de colágeno que é de grande utilidade na prática é a polarização com picrossírius. Quando ocorre a reação do corante F3AB, um ácido forte, com o colágeno sua birrefringência normal é aumentada devido suas moléculas serem paralelamente acopladas às fibrilas de colágeno, criando uma diferenciação com diferentes cores entre colágenos I, II ou III criando a possibilidade de diferenciação tecidual. O tipo I aparece como fibras mais espessas, amarelas ou vermelhas devido a sua forte birrefringência. As do tipo III aparecem com aspecto mais fino, com fraca birrefringência de coloração esverdeada (CAMPOS et al., 2007).

Cianoacrilatos são monômeros líquidos que polimerizam em uma reação exotérmica que em contato com a pele formam uma forte cola. O calor produzido por essa reação é inversamente proporcional ao tamanho do grupo alquil da molécula, por esse motivo, novos adesivos foram produzidos com cadeias alquil maiores, conseguindo assim retardar a degradação aumentando assim a resistência à tensão e diminuindo sua toxicidade (OLIVEIRA, 2010).

O fácil manuseio do CA tem despertado uma atenção especial para seu uso em cirurgia. O efeito adesivo na pele apresenta excelentes resultados sendo que os de cadeia mais longa demonstram uma maior adesividade, menor toxicidade sem prejudicar o efeito adesivo final (BORBA, 2000).

Os adesivos de CA são auto-esterilizáveis, produzem uma película adesiva que serve como barreira física contra invasão bacteriana, são também capazes de realizar hemostasia imediata e efetiva, suas propriedades bactericidas são decorrentes de seus produtos de degradação além de serem facilmente aplicados e possuir uma excelente adesão a tecidos moles e duros. Quanto a sua propriedade bactericida, foi documentado que não possuem efeito bacteriostático ou bactericida contra *S. mutans*, *S. Xylois* e *P. aeruginosa*, levando a indicação de manter a antibioticoprofilaxia quando necessária (SILVA et al., 2007; LINS et al., 2012).

Alguns estudos prospectivos tem sido feito utilizando adesivos de CA, demonstrando melhores resultados em relação a cicatrização da ferida e menor cicatriz em relação às suturas convencionais. Greene e cols. (1999), demonstraram em seu estudo, utilizando blefaroplastia em pálpebra superior, que a síntese com octil-2-cianoacrilato foi equivalente a sutura convencional, suportando a hipótese de que não há diferença na cura da ferida entre os dois métodos.

Os adesivos cirúrgicos à base de CA, apesar de já aparecerem no mercado por volta de 1940, foi à partir de 1960 que começaram a aparecer com boas perspectivas de resultados, por apresentarem uma boa adesão e serem bactericidas, sendo o primeiro a ser utilizado o metil-2-cianoacrilato, que apresentava propriedades tóxicas. Esse adesivo foi extensivamente estudado e posteriormente rejeitado para o seu uso cirúrgico devido a inflamação local extensa e reação de corpo estranho. Os grupos metil foram substituídos por etil, butil, hexil e até dexil, com o objetivo de diminuir a toxicidade (BORBA, 2000).

Os CA compreendem monômeros mono-funcionais puros, cujas bases são ésteres do ácido cianoacrílico. Em geral esses adesivos não possuem co-reagentes ou estabilizadores, por que contém propriedades de hemopolimerização rápida a temperatura ambiente. São contraindicados em feridas infectadas ou profundas e também não deve ser usado em sangramento excessivo de artérias porque, apesar de cicatrizantes, podem não ser capazes de estancar totalmente o sangramento (SILVA et al., 2007).

O adesivo ideal é aquele em que se tem segurança com uso tópico, facilmente aplicado, não necessitando de profissional capacitado para realizar o procedimento, apresenta rápida polimerização e também capaz de suportar forças de tensão mantendo as bordas da ferida coaptadas (SALE et al., 2003).

Os CA possuem vantagens óbvias com sua utilização quando comparado a métodos de sutura tradicionais. A aplicação geralmente é rápida, indolor, não é necessário uso de anestésicos locais. O desprendimento do adesivo ocorre com cerca de 5 a 10 dias da aplicação, não sendo necessário portanto a retirada de nenhum dispositivo, vantagem essa que se torna expressiva quando é usado em crianças, pois a retirada de pontos pode ser dolorosa e difícil nesses pacientes. Estudos tem sido realizado avaliando a relação custo benefício desse tipo de síntese e apesar dos adesivos possuírem preços maiores do que as suturas convencionais, quando se contabiliza o custo do material para realizar a sutura, o kit para realizar o procedimento, outro para a retirada dos pontos e material de proteção, os adesivos acabam por se mostrar um método mais econômico. Risco de acidentes associados a material perfuro cortante também é reduzido expressivamente com uso desse tipo de síntese além de prevenir o aparecimento de marcas na ferida proveniente dos fios. Possuem a vantagem de reduzir o tempo operatório, principalmente em feridas graves e lacerantes (SINGER et al., 2008).

A Manejo de feridas cirúrgicas em crianças difere da conduta em adultos, sendo, em alguns casos, mais difícil. Crianças de pouca idade não entendem a importância do manejo de uma ferida cirúrgica e a remoção manual pelo próprio paciente não é incomum, além de feridas em regiões de períneo e escroto serem facilmente contaminadas por fezes e urina. Adesivos cirúrgicos vem ganhando espaço com alternativa em diversas especialidades cirúrgicas (LEE et al., 2013).

Apesar da facilidade de aplicação e disponibilidade no mercado, esses adesivos não tem conquistado muita popularidade devido seu alto custo e possíveis efeitos tóxicos associados ao seu uso. Esses efeitos são associados aos produtos de degradação do polímero de CA (SALE et al., 2003).

A toxicidade associada aos ésteres de CA está associado com os produtos de degradação dos seus monômeros, após sua aplicação ocorre liberação de gás cianeto, formação de formaldeído e alquil-cianoacetato que são subprodutos tóxicos. Os cianoacrilatos de cadeia curta degradam-se mais rapidamente do que os de cadeia longa, produzindo maior quantidade de subprodutos tóxicos e reação

inflamatória mais intensa. A toxicidade tecidual deve ser lembrada especialmente quando se faz uso de metil e propilcianoacrilato e quando presente se caracteriza por inflamação, necrose tecidual, formação de granulomas por corpo estranho e ainda afastamento das bordas da ferida. A citotoxicidade depende da quantidade utilizada e da vascularização tecidual, portanto a aplicação de pequenos volumes não implicam em risco de intoxicação (DEBONO, 1997; GUÉRIOS, 2000).

Em tecidos com vascularização abundante há relatos de desenvolvimento de reação inflamatória leve, moderadas ou severas, já em locais menos vascularizados como cartilagem e ossos não são observadas lesões teciduais. A degradação do polímero de CA varia de acordo com o tamanho da cadeia de carbonos do éster de cianoacetato, quanto maior a cadeia, menor a velocidade de degradação (TROTT, 1997; LINS, 2012).

O metil-2-cianoacrilato, assim como outros CA de cadeias curtas estimulam reação inflamatória severa, apresentando propriedades necrotizante e também piogênica quando aplicado a superfície hepática, no tecido subcutâneo, no músculo e na medula óssea, promovendo reação intensa com apenas 6 horas de aplicação. Posteriormente forma-se tecido de granulação envolvendo o polímero de CA e em aproximadamente 63 dias, parte do adesivo desaparece e não se observa mais fagocitose no local. No tecido hepático foi observada resposta semelhante, só que com 63 dias após a aplicação do cianoacrilato constatou-se a presença de uma fina cicatriz fibrosa no local (GUERIOS, 2000).

O processo inflamatório que pode ser causado pela liberação de subprodutos tóxicos liberados após o desprendimento do cianoacrilato, desencadeia a liberação de inúmeras proteínas capazes de acusar o evento lesivo quando pesquisado e quantificado no sangue. Esses marcadores são apontados como marcadores precoces do processo inflamatório. A proteína C reativa (PCR), um reagente da fase aguda produzida no fígado, tem sido empregada na prática clínica com importante respaldo científico (GOMES et al., 2009).

Os leucócitos são ativados por leão tecidual, iniciando uma resposta com produção de diferentes citocinas e interleucinas. A interleucina 6 (IL-6) estimula os hepatócitos a produzir RNAm para a produção de proteínas de fase aguda (fibrinogênio, PCR, amilóide sérico A). A PCR tem sido também observada através de técnicas de imunohistoquímica em tecidos inflamados. Seu papel biológico não está totalmente esclarecido, mas sabe-se que ela é capaz de ativar o sistema de

complemento relacionado ao estímulo da síntese de fator tecidual pelos monócitos (efeito pro coagulante) e aos estágios iniciais da formação de placa aterosclerótica (SANTOS et al., 2003).

A IL-6 é uma citocina com atuação tanto na resposta imune inata como na adaptativa. Ela é sintetizada por células endoteliais, monócitos, fibroblastos e outras células em resposta a microrganismos e também é estimulada por outras citocinas, principalmente interleucina-1 (IL-1) e fator de necrose tumoral (TNF-alfa). A IL-6 está entre os mediadores mais potentes da resposta aguda ao trauma, ela participa de uma cascata de reações que inicia com o dano tecidual que objetiva, em última instância, a restauração do tecido. A IL-6 se constitui em importante marcador inflamatório, é envolvida numa série de atividades imunológicas, em especial a síntese de substâncias de fase aguda pelo fígado, estando envolvida na regulação metabólica da própria PCR. Tal como o seu receptor (gp130), é amplamente expressa durante a reação inflamatória, produzindo efeitos indesejáveis em vários órgãos. A IL-6 normalmente é expressa em níveis baixos, exceto durante infecção, trauma ou outros fatores estressantes (SILVA et al., 2007; GOMES et al., 2009).

O Formaldeído é um dos principais subprodutos da degradação do cianoacrilato, é considerado um produto tóxico quando ingerido, inalado ou quando entra em contato com a pele, por via intravenosa, intraperitoneal ou subcutânea. Em altas concentrações causa irritação, é considerado um produto carcinogênico (INCA, 2013).

As enzimas aminotransferases estão amplamente distribuídas nos tecidos humanos e seus níveis aumentam consideravelmente nas lesões ou processos infecciosos no miocárdio, fígado, músculos esqueléticos, rins, pâncreas, baço, cérebro, pulmões etc. Nas desordens hepatocelulares causadas por intoxicações e viroses também há aumento das enzimas alanina (ALT-TGP) e aspartato (AST-TGO). ALT é uma enzima específica do tecido hepático e tem como função auxiliar em diagnósticos de patologias associadas ao fígado, quando seus valores se encontram elevados ou inibidos podem indicar necrose hepatocelular ou icterícia (BARBIERI et al., 2010).

Muito se tem discutido na literatura científica em relação ao real malefício causado pelo formaldeído a órgãos e sistemas. Vários estudos apresentando resultados conflitantes. Podemos citar o trabalho de Coon et al., que demonstrou o desenvolvimento de mudanças inflamatórias crônicas em coração e rins de ratos

expostos ao formaldeído através da inalação, porém outro estudo de Heck et al., ressaltam que é remota a possibilidade de toxicidade do formaldeído em sítios distantes (PRZYBYSZ et al., 2009; BARBIERI et al., 2010).

Embora os adesivos de CA tenham inúmeras vantagens em potencial, também possuem algumas desvantagens notáveis quando comparados com outros métodos de síntese. Por exemplo, eles não são tão fortes quando comparados a fios 3-0 ou 4-0, quando usados isoladamente tem um risco maior de deiscência em feridas de alta tensão (SINGER et al., 2008).

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo Geral

- Estudar os efeitos da síntese cutânea com adesivo cirúrgico composto de N-2-Butilcianoacrilato em ratos Wistar (*rattus norvegicus albinus*).

3.2 Objetivos Específicos

- Avaliar quantitativamente o colágeno tipo I e tipo III da cicatriz cirúrgica.
- Avaliação tensiométrica da síntese cutânea em cada animal.
- Estudar parâmetros bioquímicos relacionados e inflamação sistêmica do cianoacrilato.
- Análise da função renal e enzimas hepática dos animais submetidos ao uso de cianoacrilato.

4 MATERIAIS E MÉTODO

Essa pesquisa foi avaliada pelo comitê de ética no uso de animais (CEUA) da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul e todos os procedimentos foram realizados de acordo com o Animal Experimentation Ethics Committee sob o protocolo número 520/2013.

4.1 Delineamento experimental

Foram utilizados 36 ratos wistar (*rattus Norvegicu salbinus*), machos, adultos, com peso entre 250 e 350g, procedentes do biotério central da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul.

Os ratos foram alojados em caixas de polipropileno, adequadas para a espécie (50X40 cm), com três animais por caixa; recebendo ração própria para a espécie (Nuvilab®, Nuvital Nutrientes Prod. Vet. LTDA – Curitiba – PR) e água à vontade. Permaneceram em ambiente controlado, em ciclos claro/escuro de 12 horas, com temperatura estável ($23\pm 1^{\circ}\text{C}$) mantida por ar condicionado sem restrições na movimentação. Os dejetos e as caixas dos animais foram substituídos a cada 48 horas.

Os animais foram identificados por pintura da cauda, utilizando combinação de três cores, azul, preto e verde com canetas de tinta permanente e em 3 grupos de 12 animais e foram alojados em caixa de polipropileno apropriadas para a espécie, com forração de maravalha.

As caixas receberam etiqueta adesiva externa com a identificação dos animais e foram depositadas, lado a lado, em estante metálicas com a prateleira inferior distando 1m do piso.

Em cada caixa foi instalado um bebedouro de vidro com bico de ponta reta, suspenso na grade metálica e o comprimento de sólidos preenchido com ração peletizada própria para a espécie.

Os animais foram distribuídos por sorteio em três grupos com 12 animais em cada um.

G I – Foi realizado tricotomia e confecção de uma incisão cutânea de 4cm em dorso e síntese cutânea utilizando octil-2-Cianoacrilato (Dermabond®).

G II – Foi realizado tricotomia e confecção de um incisão cutânea de 4 cm em dorso e síntese com adesivo cirúrgico composto de N-2-Butilcianoacrilato.

G III (controle) – Foi realizado tricotomia e confecção de um incisão cutânea de 4 cm em dorso e sutura com pontos simples com poliamida 6-0.

Após o procedimento os animais foram alojados novamente em caixas de polipropileno respeitando a separação dos grupo ficando o G-I com 12 animais e análise em 7 dias, G-II com 12 animais e análise em 7 dias e o G-III com 11 animais, pois um animal foi a óbito devido ao plano anestésico, com análise em 7 dias.

4.2 Procedimentos

Antes do início dos procedimentos operatórios no laboratório de técnica cirúrgica da UFMS, os animais foram isolados em caixas de polipropileno em sala anexa à operatória por um período de 3 horas, com objetivo de diminuir o estresse pré operatório.

Para a indução anestésica os animais foram pesados em balança eletrônica de precisão e anestesiados com injeção intraperitoneal de solução de 2:1 de Cloridrato de Cetamina (Cetamin®), 50mg/ml, e Cloridrato de Xilazina (Xilazin®), 20mg/ml, respectivamente, na dose de (0,1ml/100g).

Com tesoura foi feito o corte dos pelos do dorso seguida de limpeza mecânica com escova de cerdas macias embebida em polivinilpirrolidona iodo 1% e enxágue com solução de cloreto de sódio 0,9%.

Com os animais instalados em mesa operatória em decúbito ventral foi feita a antisepsia do dorso com solução de álcool iodado 2% e a colocação dos panos operatórios esterilizados, isolando-se a área depilada.

Com bisturi lâmina 15 foi feita uma incisão em pele e subcutâneo do dorso, com 4cm, em todos grupos, tendo como referência a última costela como margem caudal e a espinha para margem dorsal, a hemostasia foi feita por tamponamento.



FIGURA 1 - Aspecto da incisão cutânea realizado em dorso, Campo Grande 2013.

No grupo I, o defeito foi restaurado utilizando octil-2-cianoacrilato (Dermabond®), no grupo II o defeito foi restaurado utilizando N-2-Butilcianoacrilato, cujas margens foram aproximadas com o adesivo cirúrgico produzido pela Universidade Federal de Mato Grosso do Sul em parceria com empresa privada, depositado na superfície interna das bordas, no grupo III o defeito foi restaurado utilizando sutura com pontos simples utilizando poliamida 6-0 servindo como grupo controle. Foi feita a devolução dos animais às gaiolas utilizadas no pré-operatório, expostas à luz incandescente até a recuperação anestésica e foram mantidos com dieta à vontade.

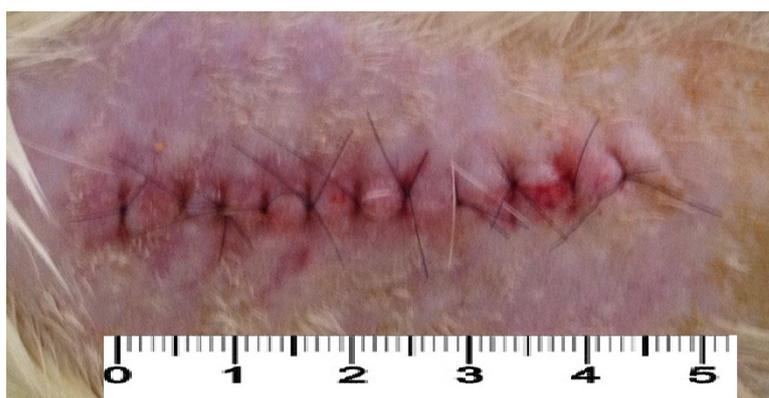


FIGURA 2 - Aspecto da sutura com poliamida 6-0 em dorso, Campo Grande 2013.



FIGURA 3 - Aspecto da síntese cutânea com Dermabond®, Campo Grande 2013.



FIGURA 4 - Aspecto da síntese com N-2-Butilcianoacrilato, Campo Grande 2013.

Decorrido o período de observação de 7 dias (Grupos GI-7, GII-7 e GIII-7) os animais foram submetidos a eutanásia por aprofundamento do plano anestésico.

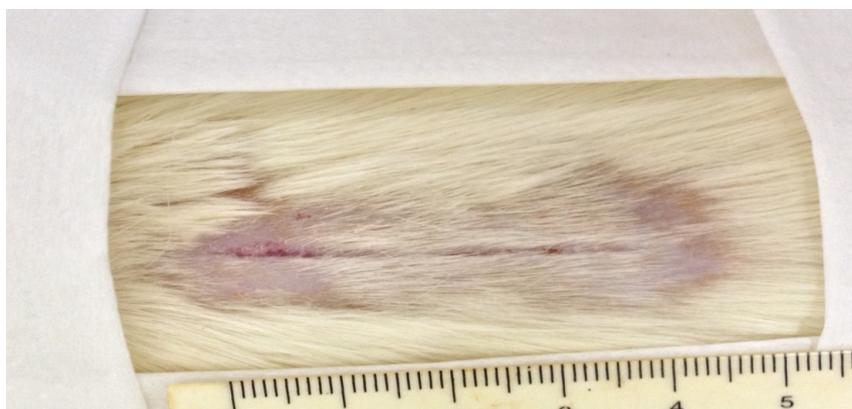


FIGURA 5 - Aspecto da síntese com N-2-Butil cianoacrilato após 7 dias, Campo Grande 2013.

A seguir, cada rato foi imobilizado na mesa cirúrgica, efetuando-se a retirada da sutura mecânica no grupo controle, nos demais grupos não houve a necessidade pois foram submetidos a síntese com adesivo cirúrgico. Foi retirado um segmento de pele e tecido celular subcutâneo de aproximadamente 5x3cm, onde a região central do retalho foi utilizada para realização do teste de força de ruptura e a região lateral da cicatriz utilizada para análise do colágeno.

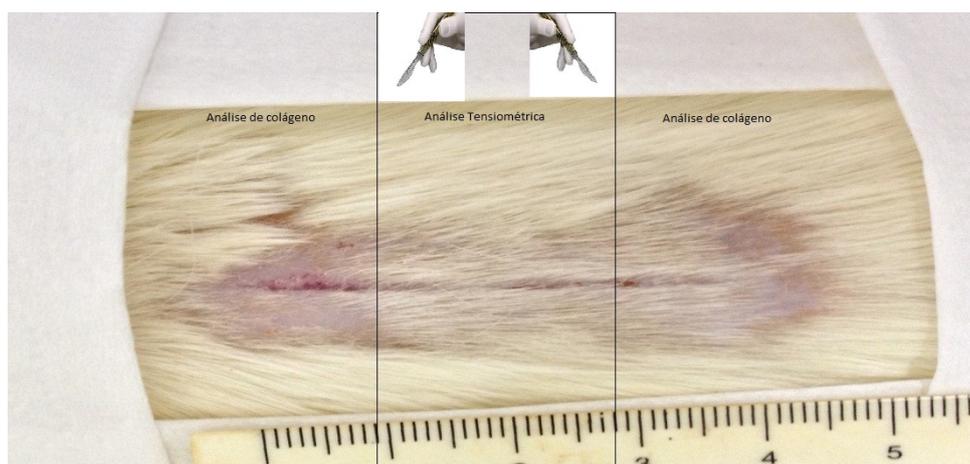


FIGURA 6 - Esquema de divisão do retalho para testes tensiométricos e análise do colágeno.

Uma parte foi levada diretamente a freezer a uma temperatura de -20°C para posteriormente ser submetida a estudo da força de ruptura e outra fixada imediatamente em formol tamponado 10% para análise histológica (TOGNINI et al., 2000).

Dessa maneira, aleatoriamente, para cada rato um segmento de pele e tecido celular subcutâneo do dorso foi preparado para exame histológico e outro para avaliação de força de ruptura.

Em 1853, Paget, introduziu o conceito de medição de força tênsil ao seccionar e reparar tendões de coelhos, observando que este segmento ganhava força ao longo do período pós operatório. Em 1929 Howesetal sistematizaram a técnica de medida de força tênsil através de um tensiômetro, dispositivo mecânico para aferição da força tênsil (CAMPOS, 2007).

A maneira de avaliar as técnicas de síntese neste experimento foi realizar estudo da força de ruptura da síntese cutânea dorsal mediante ao uso de

tensiômetro e estudo quantitativo de colágeno na cicatrização, realizando uma medida quantitativa de colágeno existente na linha de síntese.

As amostras para o estudo de força de ruptura foram levadas congeladas para à submissão ao teste de resistência à tensão no laboratório de ensaio mecânico (Serviço Nacional de Aprendizagem Industrial - SENAI, Teresina - PI), por meio da máquina de ensaio DL 20000 (EMIC- equipamentos e sistemas de ensaio Ltda, Brasil, calibrada em 22/05/13 com certificado de nº463/13) com garras de preensão ajustáveis manualmente e sistema eletrônico de aquisição de dados com *software Tescversão 3.04*.

Os segmentos da linha de cicatrização foram presos a garras de alumínio paralelamente a linha de síntese e essas garras conectadas ao aparelho que exerceu a força de tensão no sentido perpendicular à sutura. Os valores foram fornecidos em quilograma força e transformados em grama força. A força de ruptura corresponde ao maior valor de força necessário durante a tração da amostra, ou seja, o maior valor de resistência da amostra para que se atinja a ruptura. A tração ocorreu em uma velocidade de 50mm/min e a força de tração constantemente mensurada automaticamente.



FIGURA 7 – Tensiômetro utilizado para realização deste experimento, Teresina 2013.



FIGURA 8 - Data de calibragem do tensiômetro utilizado neste experimento – Teresina 2013.

Os seguimentos destinados para histologia foram desidratados em álcool 80%, seguido de 95% e 100% na sequência, foram fixados em formol a 10% por 24 horas, posteriormente passados em xilol P.A para em seguidas serem levados ao banho de parafina a 60°C chamado de impregnação. Próximo passo foi a inclusão em moldes ou blocos de parafina, levados ao micrótomo com navalha descartável para a realização de cortes transversais de 5 micrômetros, foram novamente passados em xilol para remoção da parafina e em seguida corados com coloração histoquímica especial chamada de Picrosirius Red, totalizando 1 lâminas para cada segmento.

O Critério adotado para o estudo microscópico foi a avaliação quantitativa de colágeno existente na síntese cutânea observado na coloração de Picrosirius Red, assim como a classificação quanto a maturação (tipo I e Tipo III). Utilizando-se de um microscópio da marca Zeiss com objetiva de 40 vezes e um microcomputador com programa Proc_image para quantificar o colágeno em porcentagem, baseados nos princípios de espectrofotometria, sendo que os valores refletiram uma relação da quantidade de colágeno num máximo de 100 pontos, levando-se em consideração 20 campos de 25 Hitz. Os valores foram submetidos a análise estatística (TOGNINI et al., 2000).

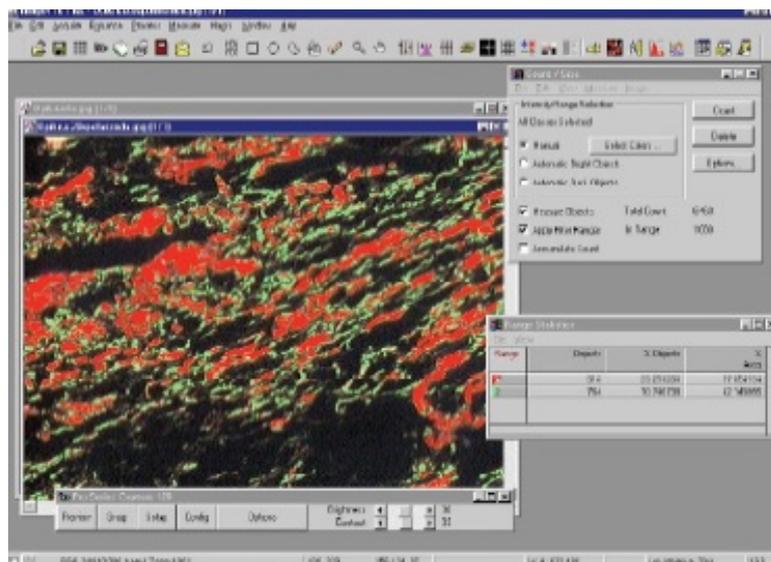


FIGURA 9 – Aplicativo utilizado para análise quali-quantitativa de colágeno, Campo Grande 2013.

Fonte: CAMPOS, 2007.

Para a análise dos parâmetros bioquímicos do cianoacrilato foram colhidos, após 7 dias, 10 mililitros de sangue de cada animal por punção direta na veia cava. Foram dosados laboratorialmente em cada animal, as enzimas hepáticas (AST, ALT), ureia e creatinina. Para análise da resposta inflamatória foi dosado laboratorialmente a proteína C reativa (PCR) e a produção sérica de interleucina-6 (IL-6). Todos os testes foram realizados no laboratório da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul e com controle de qualidade da Sociedade Brasileira de Análises Clínicas (SABC) e Sociedade Americana de Patologia (SAP).

4.3 Análise estatística

Para análise estatística foi realizado uma análise descritiva dos resultados encontrados para os valores séricos de ureia, creatinina, AST, ALT, Proteína C Reativa e Interleucina-6 além da análise por postos de Kruskal-Wallis e Brown-Forsythe, com o objetivo de comparar os 3 grupos (sutura com poliamida, síntese com Dermabond® e síntese com N-2-Butilcianoacrilato)

Uma análise descritiva foi realizada para demonstrar a quantidade de colágeno tipo I e tipo III encontrada nesse experimento. Para análise estatística foi utilizado teste 2-way ANOVA, complementado pelo teste de Turkey.

Para análise e comparação da força de ruptura encontradas em cada grupo foi aplicado o teste de Tukey para comparações múltiplas.

5 RESULTADOS

5.1 Evolução clínica

Dos 36 ratos utilizados, um morreu nas primeiras 24 horas após o procedimento, sendo excluído da análise dos critérios avaliados após 7 dias. Nos animais do grupo controle não foram observadas deiscência de suturas. Nos animais do grupo I observamos um total 33,3% de deiscência da sutura e no grupo II um total de 41,6% de deiscência.

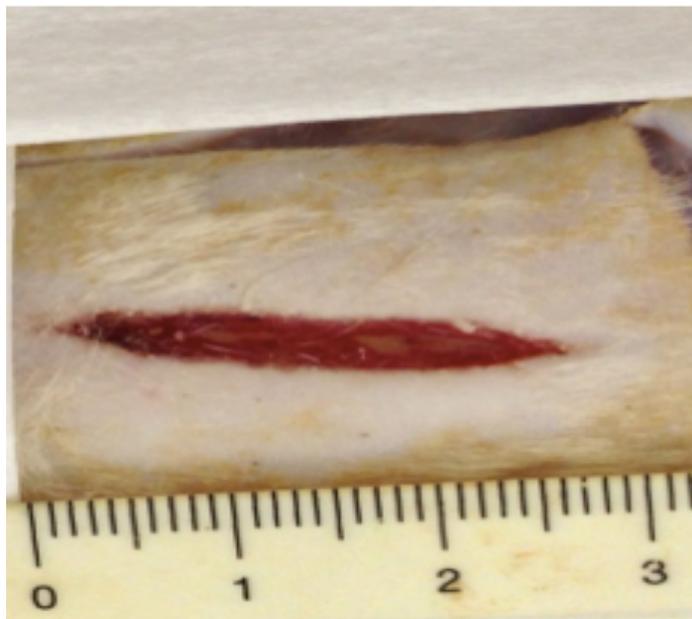


FIGURA 10 - Aspecto macroscópico da deiscência de sutura e retração cicatricial observados com utilização de CA, Campo Grande 2013.

5.2 Parâmetros bioquímicos

5.2.1 Análise descritiva

A Tabela 1 traz os resultados da análise descritiva dos parâmetros estudados em cada grupo, com exceção do colágeno representado em uma tabela à parte.

Tabela 1 - Resultados encontrados para os valores séricos de ureia, creatinina, AST, ALT, PCR, IL-6 e tensão de ruptura após 7 dias da realização da síntese cutânea.

	Grupos		
	Grupo I	Grupo II	Grupo III
Ureia (mg/dL)	48,3 ± 7,8	47,8 ± 2,9	48,6 ± 2,7
Creatinina (mg/dL)	0,39 ± 0,03	0,38 ± 0,04	0,39 ± 0,03
AST (U/L)	127,2 ± 35,9	145,1 ± 31,3	170,4 ± 72,2
ALT (U/L)	50,67 ± 8,5	54,27 ± 5,7	53,42 ± 5,7
PCR (mg/dL)	0,20 ± 0,15	0,19 ± 0,18	0,18 ± 0,11
IL-6 (pg/mL)	1,51 ± 0,03	1,51 ± 0,03	1,51 ± 0,03
Tensão de ruptura (g)	849,6 ± 403,3	799,4 ± 303,4	1508,1 ± 353,6

5.2.2 Ureia

O teste de normalidade indicou uma distribuição gaussiana dos dados que, entretanto, careciam de homoscedasticidade (teste de Brown-Forsythe, $p = 0,032$). Por conseguinte, foi aplicado o teste não-paramétrico de Kruskal-Wallis, que apontou similaridade estatística entre os três grupos ($p = 0,613$).

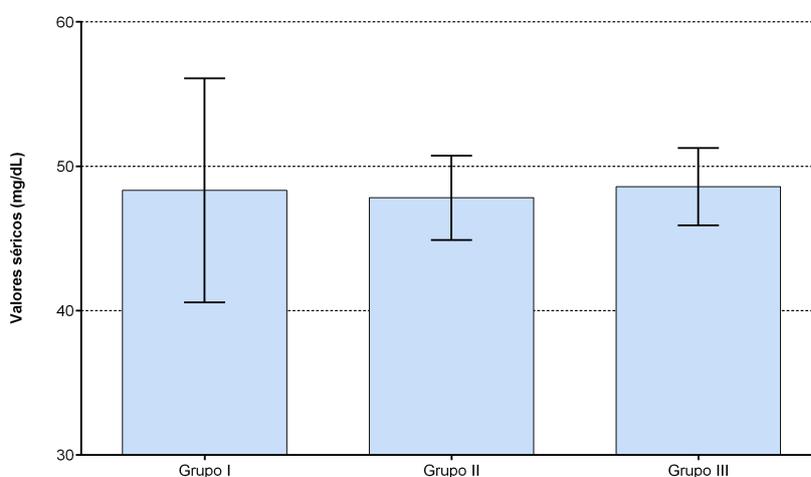


Figura 11 – Média dos valores séricos de ureia encontrados nos grupos experimentais.

5.2.3 Creatinina

O teste de normalidade indicou uma distribuição não-paramétrica dos dados. As tentativas de transformação foram infrutíferas, razão pela qual optou-se pelo teste de Kruskal-Wallis, que revelou não haver diferenças entre os grupos experimentais ($p=0,704$).

A figura 12 ilustra estes achados.

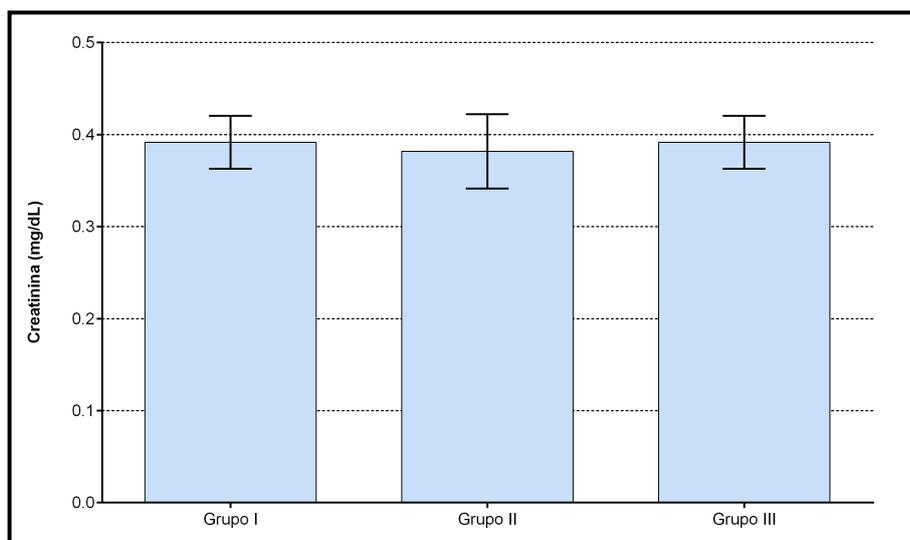


Figura 12 – Média dos valores séricos de creatinina encontrados nos grupos experimentais.

5.2.4 Aspartato amino transferase (AST)

O teste de normalidade indicou uma distribuição não-paramétrica dos dados, razão pela qual optou-se pelo teste de Kruskal-Wallis. Este revelou não haver diferenças entre os grupos experimentais ($p=0,124$).

A figura 13 ilustra estes achados.

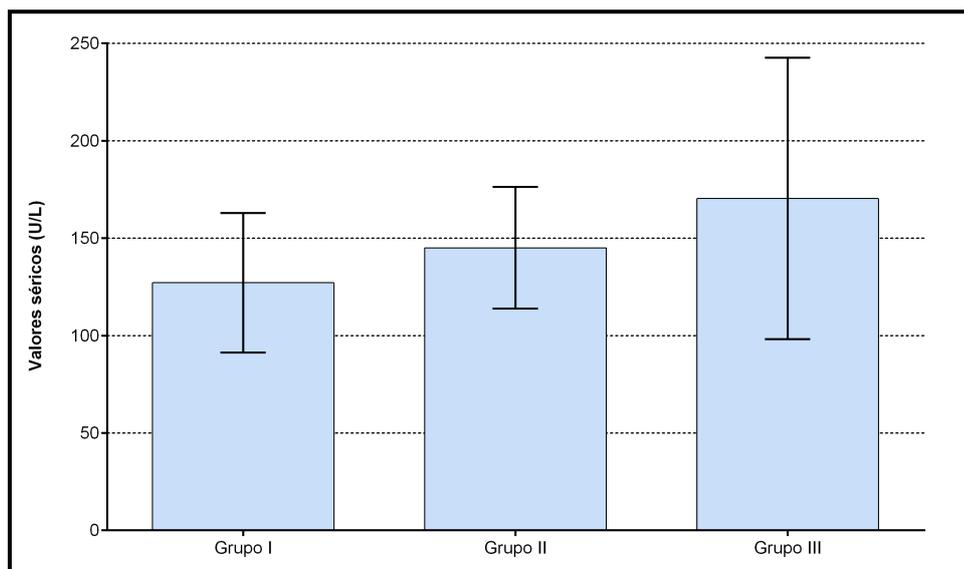


Figura 13 – Média dos valores séricos de AST encontrados nos grupos experimentais.

5.2.5 Alanina Aminotransferase (ALT)

O teste de normalidade indicou uma distribuição gaussiana dos dados, com variâncias semelhantes entre os grupos experimentais, razão pela qual optou-se pela análise de variância para detecção de diferenças entre os grupos experimentais. O teste revelou similaridade estatística entre os grupos ($p=0,416$).

A figura 14 ilustra estes achados.

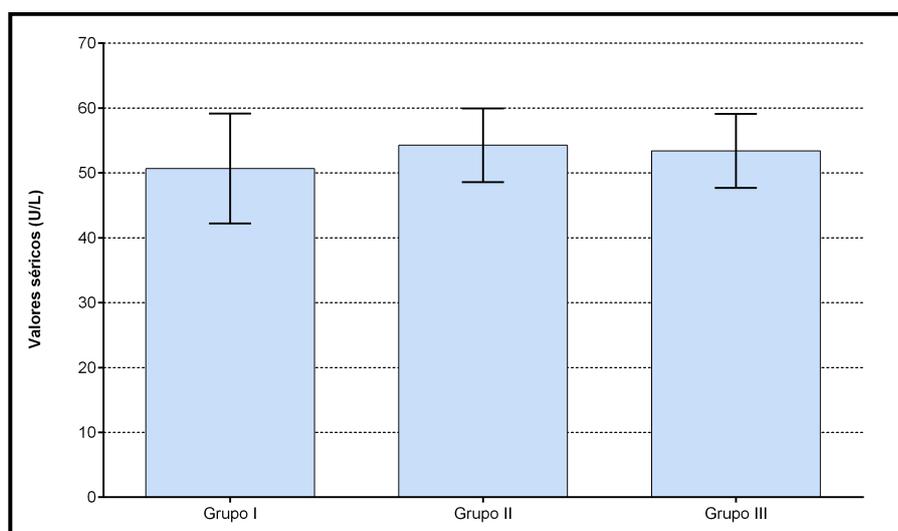


Figura 14 - Média dos valores séricos de ALT encontrados nos grupos.

5.2.6 Proteína C Reativa (PCR)

O teste de normalidade indicou uma distribuição paramétrica dos dados, razão pela qual optou-se pela análise de variância. Este teste revelou não haver diferenças entre os grupos experimentais ($p=0,963$).

A figura 15 ilustra estes achados.

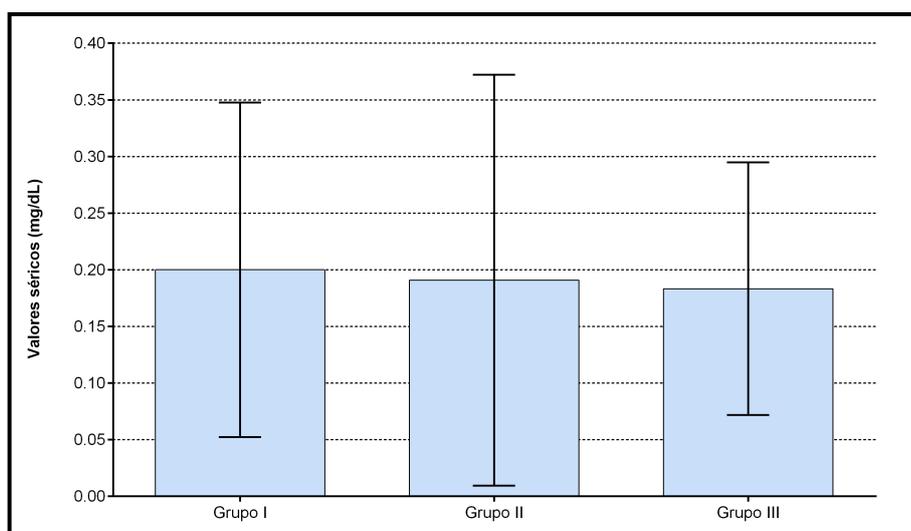


Figura 15 – Média dos valores séricos de PCR encontrados nos grupos. A linha vertical representa o desvio padrão.

5.2.7 Interleucina 6 (IL-6)

O teste de normalidade indicou uma distribuição não-paramétrica dos dados, razão pela qual optou-se pelo teste de Kruskal-Wallis. Este revelou não haver diferenças entre os grupos experimentais ($p=0,997$).

A figura 16 ilustra estes achados.

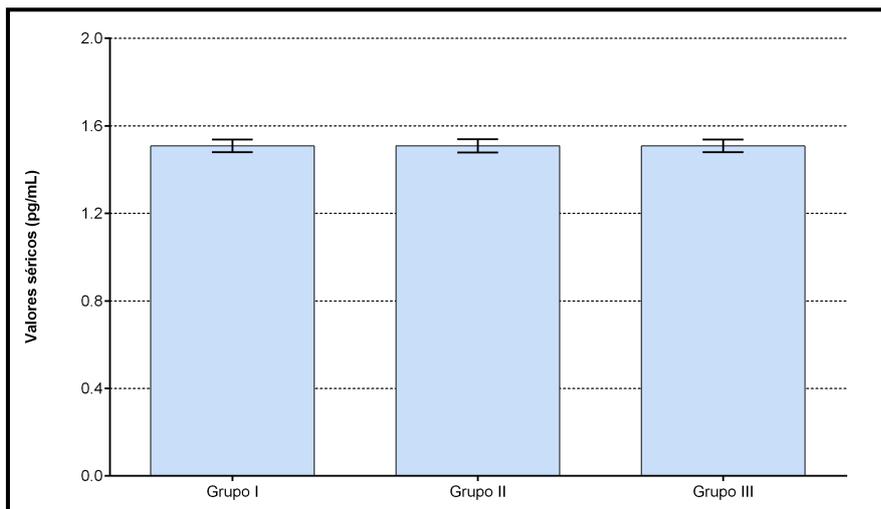


Figura 16 – Média dos valores séricos de IL-6 encontrados nos grupos. A linha vertical representa o desvio padrão.

5.3 Análise tensiométrica

O teste de normalidade indicou uma distribuição gaussiana dos dados, com respeito à homoscedasticidade entre os grupos, razão pela qual optou-se pela análise de variância. Foram encontradas diferenças significantes entre os grupos experimentais ($p < 0,001$), razão pela qual aplicou-se o teste de Tukey para comparações múltiplas.

O teste complementar indicou similaridades estatísticas entre os grupos I e II ($p > 0,05$), porém o grupo III mostrou-se diferente dos outros ($p < 0,001$).

A figura 17 ilustra estes achados.

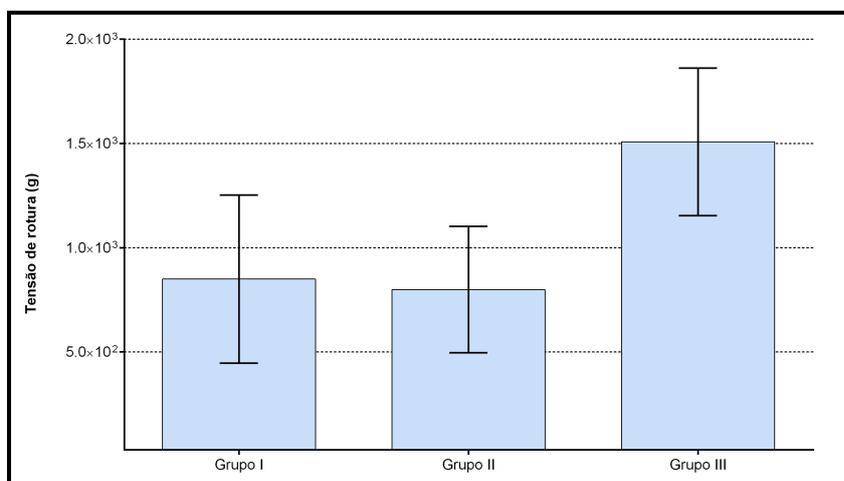


Figura 17 – Média dos valores de força de ruptura encontrado nos grupos. A linha vertical representa o desvio padrão.

5.4 Análise de colágeno tipo I e II

A Tabela 2 mostra os resultados encontrados para a quantidade de colágeno Tipo I (em porcentagem), enquanto o gráfico apresentado na Figura 18 ilustra estes achados.

Tabela 2 - Quantidade média de colágeno tipo I e III (em porcentagem) encontrada na derme dos animais testados.

Colágeno	GI (%)	GII (%)	Controle (%)
Tipo I	88,6 ± 3	87,7 ± 2,15	89,5 ± 2,05
Tipo III	11,4 ± 3	12,3 ± 2,15	10,5 ± 2,05

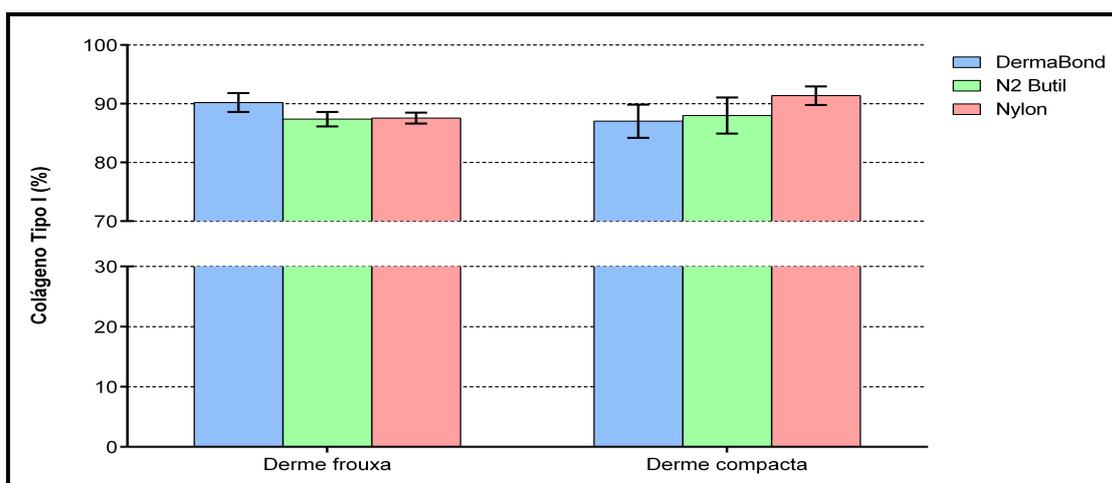


Figura 18 - Porcentagem de colágeno tipo I encontrada em derme frouxa e compacta dos animais submetidos a diferentes tipos de síntese.

Os resultados da análise estatística (2-way ANOVA complementado por teste de Tukey) indicam que, na derme frouxa, o grupo I promoveu maior formação de colágeno tipo I do que os outros métodos de síntese testados ($p < 0,01$), que apresentaram resultados semelhantes ($p = 0,97$).

Já na derme compacta, utilizando-se os mesmos testes estatísticos, temos o Nylon apresentando maior formação de colágeno tipo I ($p < 0,001$), com os outros 2 grupos apresentando resultados semelhantes entre si ($p > 0,49$).

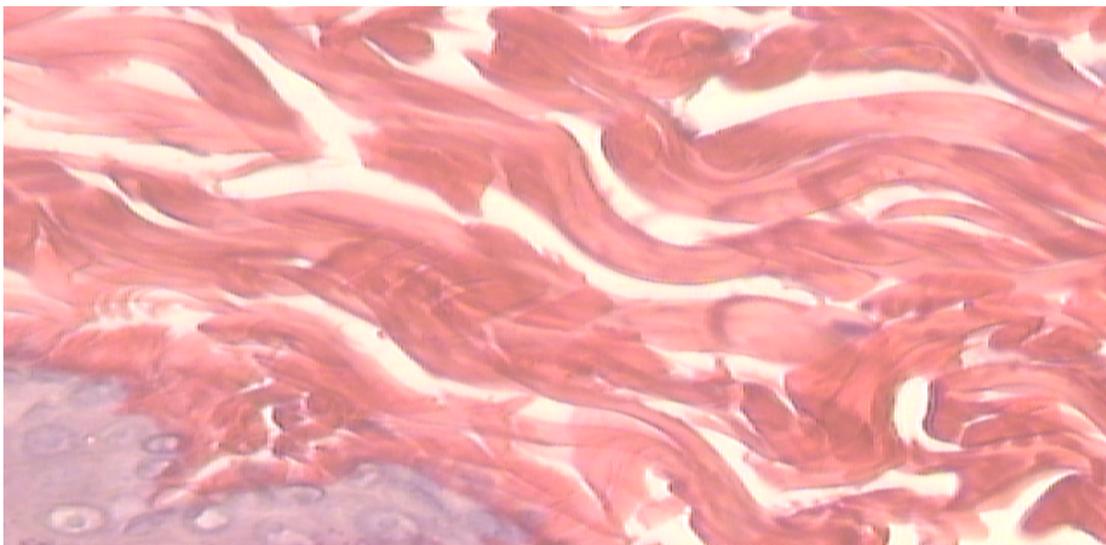


Figura 19 – Fotomicrografia da derme mostrando fibras colágenas espessas coradas pela coloração de Picrosirius Red – Grupo I.

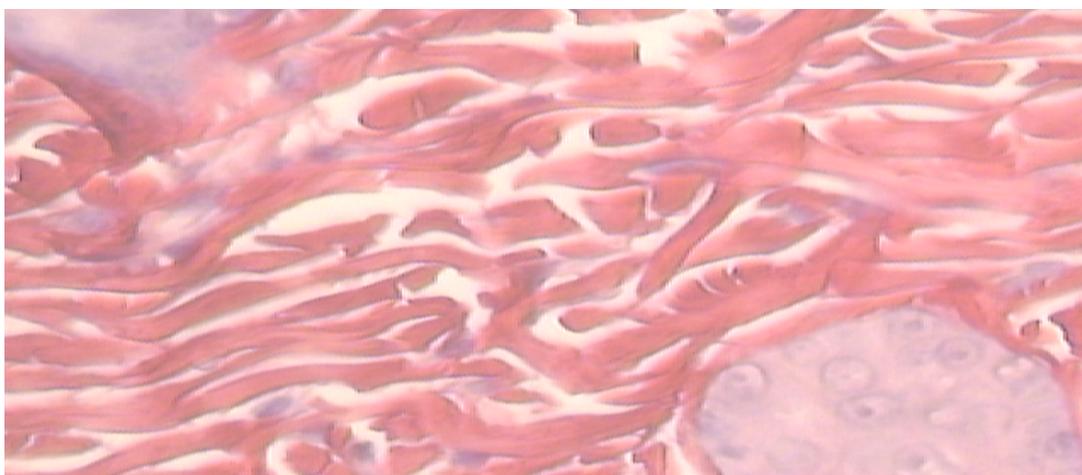


Figura 20 – Fotomicrografia da derme mostrando fibras colágenas espessas coradas pela coloração de Picrosirius Red – Grupo II.

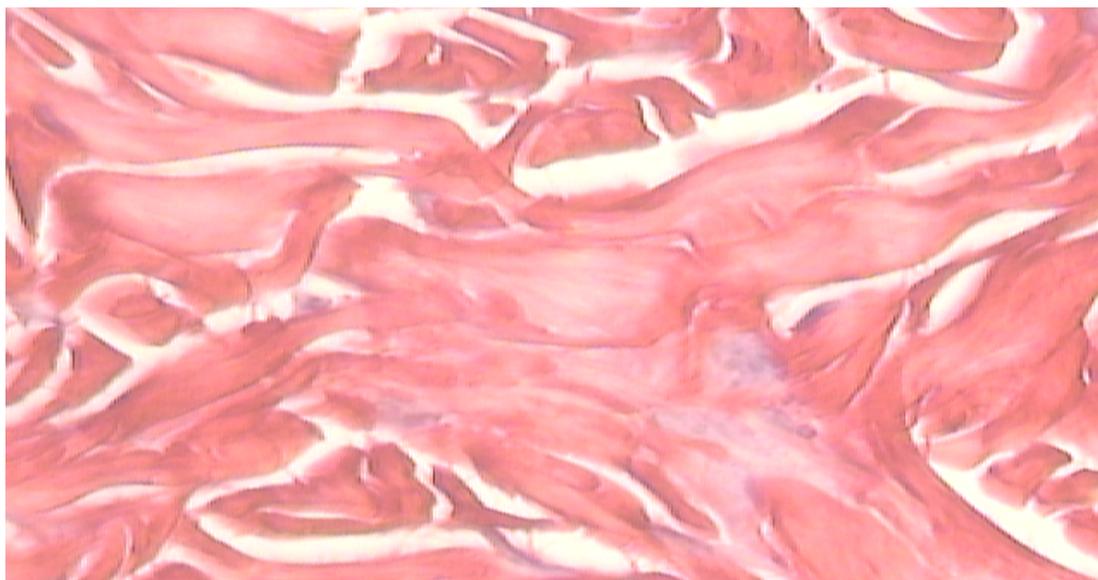


Figura 21 – Fotomicrografia da derme mostrando fibras colágenas espessas coradas pela coloração de Picrosirius Red – Grupo III.

6 DISCUSSÃO

O animal escolhido para esse estudo foi o rato devido às suas características semelhantes ao homem e seu metabolismo acelerado, podendo assim permitir uma análise tardia do processo de cicatrização e possíveis alterações hematológicas em tempo menor de observação (FONTES, 2004).

Nessa pesquisa foi constatado que não houve alteração na função renal quando se avaliou os níveis séricos de ureia ($p = 0,613$) e creatinina ($p = 0,704$), mostrando que não ocorreu disfunção renal segundo os parâmetros de normalidade para a espécie estudada (28,6 mg/dL– 55,3 mg/dL), (0,4mg/dL – 1 mg/dL), respectivamente (figura 11 e 12). O rim é um órgão de fundamental importância na homeostasia corpórea, recebendo aproximadamente 25% do débito cardíaco, a doença renal é definida como ocorrência de lesões morfológicas renais ou qualquer anormalidade bioquímica relacionada a função renal (VENIAL, 2013).

Coon et al. (2013) demonstraram o desenvolvimento de reações inflamatórias crônicas em coração e rins de ratos expostos ao formaldeído, se mostrando contrário ao resultado encontrado, onde não houve qualquer tipo de alteração renal, onde formaldeído liberado pelo despreendimento dos adesivos não causou agressão renal.

A creatinina é um produto de degradação não enzimática da fosfocreatinina no músculo, a produção diária de creatinina é determinada em grande parte pela massa muscular do indivíduo e não é afetada consideravelmente pela dieta. Alterações nos seus valores podem ser decorrentes de mudanças hemodinâmicas, catabolismo, aumento na produção e liberação por miócitos lesionados. Apesar de todos os animais serem submetidos a incisões em dorso, com algum grau de lesão muscular, isso não foi suficiente para alterar os níveis séricos de creatinina, mesmo nos grupos onde foi utilizado adesivo cirúrgico (VENIAL, 2013).

Na análise das enzimas hepáticas, apenas 2 animais do grupo I e 3 animais do grupo III obtiveram resultados acima dos níveis de normalidade dos parâmetros fisiológicos de AST para espécie (88,24 – 175,31) e nenhum animal obteve valores anormais de ALT após 7 dias (45,6-69,5), demonstrando que o adesivo não causou agressão hepática (Figuras 13 e 14) (LIMA, 2014).

A análise das enzimas aspartato aminotransferase (AST) e alanina aminotransferase (ALT) são importantes indicadores de lesões nas células

hepáticas. Uma célula não provoca dano algum no fígado sem interferir com a atividade normal dessas enzimas. Em estudo realizado por Simon et al. (2011) utilizando 84 camundongos não se observou alteração em enzimas hepáticas com 7, 15 e 30 dias após uso de etil-cinacrilato e n-butilcianoacrilato aplicado no tecido subcutâneo desses animais após incisão dorsal, sendo observadas alterações significativas nessas enzimas apenas após 45 dias (SIMON, 2011).

Nesse experimento observou-se um índice semelhante à literatura de deiscência a curto prazo, mostrando que o adesivo é menos eficiente em áreas de tensão que a sutura convencional, limitando seu uso isolado a áreas de baixa tensão (figura 10). Ao se analisar a força de ruptura de animais submetidos a síntese cutânea, viu-se que tanto no grupo I quanto no grupo II cicatrizes significativamente mais fracas com 7 dias de evolução em relação ao grupo controle ($p < 0,001$) demonstrando que para áreas de tensão o adesivo não deve ser utilizado isoladamente (figura 17). Ao se comparar ambos os grupos submetidos a síntese com adesivo de CA não houve diferença significativa entre as forças de ruptura ($P > 0,05$). Em um estudo Singer et al. (2008) analisaram 20 trabalhos e sugeriram a utilização concomitante de fitas adesivas porosas para facilitar a coaptação das bordas e reforçar a sutura (OLIVEIRA, 2010; HINES et al. 2012).

As amostras retiradas para análise de força de ruptura foram levadas imediatamente ao freezer na temperatura de -20°C e transportadas congeladas ao laboratório para realização do teste. De acordo com Tognini et al. (1994), a velocidade de congelação influencia diretamente na qualidade do material, devendo ser o mais rápido possível, reduzindo assim modificações microorgânicas e enzimáticas e não existe diferença significativa na força de ruptura e na deformação de segmentos ao se comparar métodos de armazenamento em ratos submetidos a laparotomia seguido de laparorráfia, quando comparado as forças de ruptura na cicatriz cirúrgica imediatamente após a eutanásia, após conservação por 20 dias em congelador a -17°C e após conservação em anidrido carbônico por 20 dias.

Esses adesivos demonstram apresentar vantagens em relação as suturas convencionais para pele e mucosas, sendo indicados para uma variedade de sínteses como para fechamentos de lesões gengivais, lacerações de pele e mucosa, com boa biocompatibilidade e pouca reação tecidual secundária, lesões essas de baixa tensão, não compatíveis com lesões em dorso de ratos como utilizadas nessa pesquisa, com tensão mais elevada (LINS et al., 2012).

As complicações pós-cirúrgicas do CA, tais como inflamação e deiscência, são semelhantes ao verificado com uso de sutura convencional em crianças submetidas a incisões cirúrgicas de baixa tensão. O adesivo quando aplicado de forma contínua nas bordas da ferida bloqueia o trajeto para crescimento de vasos e quando aplicada em excesso pode causar dano térmico aos tecidos circundantes. Vale salientar que as feridas induzidas nesse experimento foram submetidas, primeiramente, a aproximação manual de seus bordos para posterior colocação do adesivo cirúrgico (SHIMIZU, 2003).

Estudos revisados tem demonstrado bons resultados com o uso de colas à base de cianoacrilatos para sutura de pele em humanos, comparáveis aos métodos tradicionais de sutura. Estudos prospectivos tem sido feitos utilizando adesivos de CA, demonstrando melhores resultados em relação a cicatrização da ferida e menor cicatriz em relação às suturas convencionais (GREENE et al., 1999; OLIVEIRA, 2010).

O uso do adesivo deve ser limitado lesões não infectadas ou contaminadas, locais de baixa tensão, feridas traumáticas ou cirúrgicas, desde que não haja dificuldade para coaptação das bordas. Em regiões de pele frágil apresenta vantagens em relação aos fios pois não provoca lesão ou isquemia (OLIVEIRA, 2010).

Apesar das diversas vantagens documentadas pelos adesivos de CA, sua utilização se mantém restrita devido ao seu uso limitado em áreas de tensão. Utilizando animais do tipo *Cavia Porcellus*, Noordzij et al. (1994), encontraram uma diferença significativa na tensão da ferida operatória imediatamente após o reparo. No grupo da sutura, houve uma força de tensão 12 vezes maior que o grupo do adesivo, porém após 7 dias não houve mais diferença na força de ruptura. Pelo fato de o teste ter sido realizado imediatamente após o experimento, se testou na realidade os métodos de síntese, pois não houve tempo para que ocorresse um processo de cicatrização adequado com formação de colágeno e tecido cicatricial.

Bettes (2003) encontrou diferença nas forças de ruptura ao se comparar octil-cianoacrilato e suturas intradérmicas apenas com 14 a 21 dias de experimento, onde o grupo de sutura obteve força máxima de tensão com 21 dias. Nesse experimento encontrou-se cicatrizes mais resistentes no grupo controle com 7 dias de evolução comparado aos grupos I e II, mostrando que a sutura é mais adequada para áreas de tensão (Figura 17).

Os adesivos de CA são indicados para áreas cirúrgicas de baixa tensão e lacerações traumáticas onde as bordas da ferida são facilmente aproximadas. Há vários relatos do uso com sucesso desses adesivos no selamento de nefrostomias e vazamento de fluido cérebro espinhal. Devem ser evitados em áreas de mucosas e regiões com muita humidade ou atrito, a exposição contínua à água induz o desprendimento prematuro do adesivo. Não devem ser usados isoladamente para o fechamento de feridas com tensão elevada, porém podem ser usados nessa região quando associados a suturas para diminuir a tensão local ou em conjunto com fitas adesivas (SINGER et al., 2008).

Nesse experimento foi observado que não houve alteração nos marcadores inflamatórios estudados no grupo I, demonstrando não haver toxicidade do novo adesivo. Os valores para os marcadores nos grupos II e controle também mantiveram-se no limite inferior. Os padrões de PCR e IL-6 se mantiveram nos valores mínimos de leitura do aparelho sem ocorrer diferença significativa entre os três grupos ($p = 0,963$ e $p = 0,997$ respectivamente) (figura 15 e 16).

Os CA de cadeia curta degradam-se mais rapidamente do que os de cadeia longa, produzindo maior quantidade de subprodutos tóxicos. A citotoxicidade depende da quantidade utilizada e da vascularização tecidual, portanto a aplicação de pequenos volumes não implicam em risco de intoxicação (GUERIOS, 2000).

A coloração de Picrosirius Red se destaca pela sua maior seletividade para tecido conjuntivo e por ser mais adequada na leitura microscópica por luz polarizada. Nessa pesquisa essa foi a coloração de escolha por atender aos objetivos e pela rápida disponibilidade. Devido a birrefringência do colágeno corado por essa técnica, produz imagens claras capazes de diferenciar os tipos dessa substância (PAUL, 2011).

Demonstrou-se que com 7 dias de experimento, que os três grupos apresentavam uma maior concentração de colágeno tipo I em relação ao tipo III tanto na derme frouxa como na derme compacta, refletindo uma ferida com uma maior quantidade de colágeno maduro e resistente (figura 18).

Ao se comparar os 3 grupos apenas em relação ao colágeno tipo I, como exposto na tabela 1, o grupo I promoveu uma maior formação de colágeno maduro na derme frouxa do que os outros métodos de síntese ($p < 0,01$), que apresentaram um resultado semelhante ($p = 0,97$). Na derme compacta utilizando-se dos mesmos métodos estatísticos temos uma maior formação de colágeno tipo I no grupo

controle ($P < 0,01$), com os outros 2 grupos de colas apresentando um resultado semelhante entre si ($p > 0,49$).

A derme compacta se encontra abaixo da epiderme e é formada por tecido conjuntivo denso modelado, constituído por fibras colágenas espessas, onduladas e paralelas à superfície da epiderme. A derme frouxa se encontra a baixo da membrana basal com fibras colágenas mais finas e vasos sanguíneos. Nessa pesquisa observou-se que o grupo controle formou maior quantidade de colágeno tipo I na derme compacta, demonstrando uma cicatriz com colágeno mais resistente (SOUZA, 2003).

Resultados semelhantes foram encontrados a síntese cutânea em 36 ratos utilizando sutura intradérmica e octil-cianoacrilado em fechamento de feridas dorsais, onde encontrou-se valores ascendentes de colágeno tipo I até o 14 dia de experimento enquanto o colágeno tipo III apresentou queda nos seus valores percentuais com o passar dos dias de experimento tendendo a se estabilizar (BETTES, 2003).

Na cicatrização de feridas, destaca-se, após 48h de ocorrido a lesão, uma fase de fibroplasia que tem por característica a intensa invasão de fibroblastos e sua multiplicação, proliferação e produção de proteínas características do tecido em reparação. As primeiras fibras colágenas surgem com 4 a 5 dias provenientes de uma substância fundamental produzida pelas fibroblastos (amorfomucopolissacarídeos) que além de produzirem também orientam essas fibras. O uso da coloração Picrosirius Red foi de imensa relevância no sentido de mensurar a quantidade e o tipo de colágeno, maduro ou jovem ao colorir a proteína das fibras de vermelho quando maduras e verde quando jovens. (tipo I e III respectivamente) (figuras 19, 20 e 21) (FONTES et al., 2004).

Sutura com poliamida e síntese com CA não apresentaram diferenças significativas como verificado por Borba et al. (2000), em relação a aspectos macroscópicos e microscópicos. Não houve, também, diferença na substância fundamental nos diferentes grupos estudados (BORBA et al., 2000).

Ao comparar o N-Butil-2-cianoacrilato com suturas de ácido poliglicólico no fechamento de feridas dorsais em coelhos, Pelisser et al. (2001) demonstraram ao aplicar a cola na base e nas margens da ferida a persistência do filme de cianoacrilato na avaliação histológica após 2 semanas. Foi encontrado reação inflamatória aguda média e focal com edema difuso de células gigantes

multinucleadas semelhantes à reação de corpo estranho. No grupo sutura, ocorreu reação inflamatória média, com células gigantes ao redor do fio. Os autores concluíram que o n-butil-2-cianoacrilato não atrasou ou inibiu o processo de cicatrização ou sua qualidade, além da rapidez e facilidade de aplicação (PELISSIER, 2001; SHIMIZU, 2003).

O colágeno tipo I é o mais frequente, sintetizado pelas fibroblastos e é mais predominante em ossos e tendões, já o tipo III é mais comumente encontrado em vasos sanguíneos, derme e fáscia. A derme saudável possui cerca de 80% de colágeno tipo I e 20% de colágeno tipo III, Nesse experimento o colágeno tipo I predominou em todos os grupos tanto na derme frouxa como compacta com valores significativamente maiores do que a quantidade de colágeno tipo III (CAMPOS, 2005).

Fontes et al. Encontraram uma maior quantidade de fibras colágenas tipo I e III em ratos ao se comparar o uso de cianoacrilado com cola de fibrina na reparação tecidual (FONTES, 2004).

O uso de CA possui algumas desvantagens como seu alto custo, menor disponibilidade, menor resistência a tensão e a umidade. Nesse experimento foi utilizado um adesivo de N-2-Butilcianoacrilato produzido no laboratório de química da UFMS com boa disponibilidade para utilização local, facilitando o uso desses adesivos à prática médica (OLIVEIRA, 2010).

7 CONCLUSÃO

Adesivos de Cianoacrilato não interferem na produção de colágeno da ferida operatória, tanto no tipo de colágeno como em sua quantidade presente na cicatriz.

Adesivos de CA não causam alterações laboratoriais que indiquem reação inflamatória sistêmica.

Não causam alterações em função renal ou liberação de enzimas hepáticas.

Suturas com poliamida resultam em cicatrizes mais resistentes, porém ao se comparar os adesivos estudados não houve diferença na resistência das cicatrizes entre os 2 grupos de colas.

REFERÊNCIAS

ANDRADE, J.N.B.M., CUEVAS, S.E., MANISCALCO, C.L., STEFANES, S.A. Uso do etil-cianoacrilato na síntese da parede vascular em cães. **ARS Veterinária**, v.7, n.3, p.172-6, 2001.

BALBINO, C.A., PEREIRA, L.M., CURI, R. Mecanismos Envolvidos na Cicatrização: Uma Revisão. **Rev Bras de Ciências Farmacêuticas**. V.41, n.1, jan/mar, 2005.

BARBIERI, D.F., WISNIEWSKI, M.S.W., ROMAN, S.S., et al.. Toxicidade Animal por Formaldeído e complucad® em Ratos Wistar: Exposição Aguda. **Rev Int Est Exp**. v.10, n.4, p.114- 9, 2010.

BETTES, P.S.L. **Análise comparativa histológica e tensiométrica entre cicatrização de feridas cutâneas tratadas com o adesivo octil-2-cianoacrilato e com sutura intradérmica em ratos**. [Dissertação de Mestrado]. Curitiba: Universidade Federal do Paraná, 2003

BORBA, C.C., ROUBAUDNETO, R., DO VAL, R.L.R. et al. Uso do cianoacrilato na síntese da pele de ratos trabalho de pesquisa experimental. **Acta Cir Bras**. v.15, n.1, 2000.

BOZKURT, M.K., SAYDAM, L. The use of cyanoacrylates for wound closure in head and neck surgery. **Eur Arch Otorhinolaryngol**. v.265, n.3, p.331-5, 2008.

CAMPOS, E.C.L., PEREIRA, L.L., CURI, R. Mecanismos envolvidos na cicatrização: uma revisão. **RBCF** v.41, n.1, 2005.

CAMPOS, A.C.L., BRANCO, A.B., GROTH K.A. Cicatrização de feridas – artigo de revisão. **Arq Bras Cir Dig**, v.20, n.1, 2007.

COON, R.A. et. al. Formaldehyde (HCHO). **J Toxicol APPL Pharmacol**. v.16, p. 646-55, 2013. 1970 <NIOSH. <http://www.cdc.gov.NIOSH/>> acesso em: dez, 2015.

DEBONO, R. A simple inexpensive method tissue adhesive. **Plast Reconstr Surg** v.100, n.2, p.447-50, 1997.

FAION, A.G., DIOGO FILHO, A., ALCANTARA, T.M., FERREIRA, T.S.A. O Etil-2-cianoacrilato como selante após ressecção parcial do ceco em *rattusnorvegicusalbinos*. **Rev Col Bras Cir**. n.38, P.45-53, 2011.

FONTES, C.E.R., TAHA, M.O., FAGUNDES, J. et al.. Estudo comparativo do uso de cola de fibrina e cianoacrilato em ferimento de fígado de rato. **Acta Cir Bras**. v.19, n.1, 2004.

GOMES, M.A.M., MACEDO NETO, N.C., BISPO, I.G.A. Interleucina-6, moléculas de adesão intercelular-1 e microalbuminúria na avaliação da lesão endotelial: revisão de literatura. **SOCERJ** v.22, n.6, p.398-403, 2009.

GUÉRIOS, S.T. **Uso experimental de adesivo não cirúrgico de cianoacrilato nas hepatectomias parciais em cães**. [Dissertação de Mestrado]. Curitiba: Universidade Federal do Paraná, 2000.

GREENE, D., KOCH, R.J., GOODER. L. Efficacy of octyl-2-cyanoacrylate tissue glue in blepharoplasty. **Arch Fac Plast Surg**. n.1, p.292-6, 1999.

HERSON, M.R., KAMAMOTO, F., FERREIRA, M.C. Cicatrização de feridas. In: Rodrigues JJG. **Clínica cirúrgica**, São Paulo: Manoele 2008, p.121-9.

HINES, E.Q., KLEIN, L.B., COHEN, J.S. Glue adhesives for repairing minor skin lacerations, **Contemporary Pediatrics** 2012.

INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER - INCA. **Formol ou formaldeído**. 2013. Disponível em <http://www.inca.gov.br/conteudo_view.asp?ID=795> Acesso em: nov 2015.

ISAAC, C., LADEIRA, P.R.S., REGO, F.M.P. et al.. Processo de cura das feridas: cicatrização fisiológica. **Rev Med**. v.89, p.125-31, 2010.

JÚNIOR, R.J.M., TORRES, F.C. Princípios gerais da cicatrização das feridas e suturas de pele. In: Carreirão S. et al. **Cirurgia plástica para a formação do especialista**. São Paulo: Atheneu. 2012, p.3-14.

LEE, H.E., MIN, S.H., KIM, K.M.K. Analysis of octyl-2-cyanoacrylate as a dressing material after pediatric urological procedures. **J Korean Soc Pediatr**. n.16, p.115-20, 2013.

LIMA, C.M. et. al. Valores de referência hematológicos e bioquímicos de ratos (*rattusnovergicus* linhagem *wistar*) provenientes do biotério da Universidade Tiradentes. **Scientia Plena**, v.10, n.3, 2014.

LINS, R.D.A.U., GOMES, R.C.B., SANTOS, K.S.A. et. al. Use of cyanoacrylate in the coaptation of edges of surgical wounds. **An Bras Dermatol**. v.12, n.6, p.871-6, 2012.

MANDELBAUM, S.H., DI SANTIS, E.P., MANDELBAUM, M.H.S. Cicatrização: conceitos Atuais e Recursos Auxiliares - Parte I. **An Bras Dermatol**. v.78, n.4, p. 393-410, 2003.

NOORDZIJ, J.P., FORESMAN, P.A., RODEHEAVER, G.T. et al. Tissue adhesive wound repair revisited. **J Emerg Med**. v.12, n.5, p.645-9, 1994.

OLIVEIRA, C.L. Utilização de adesivos de cianoacrilato em suturas de pele. **Rev Bras Cir Plast**. v.3, n.25, p.573-6, 2010.

PAUL, GM. **AnáliseQualitativa do Depósito de Colágeno emSutura de Bexiga de RatosTratadoscom a AssociaçãoTacrolimus e Micofenalato-Mofetil**.

[Dissertação de Mestrado]. Curitiba: Universidade Federal do Paraná, 2011.

PELISSER, O., CASOLI, V., LE BAIL, B., et al.. Internal use of n-butyl 2-cyano acrylate (Indermil®) for wound closure: an experimental study. **Plast Reconstr Surg** v.108, n.6, p.1661-66, 2001.

PEREIRA, P.R., FERREIRA, L.F.A. Fios de sutura. In: RODRIGUES, J.J.G. et al.. **Clínica cirúrgica**. São Paulo: Manole, 2008. p.94-106.

Przybysz, C.H., Scolin, E., Natali, M.R.M. Ação do formaldeído no esôfago de ratos: análise morfológica e morfométrica. **Rev F@pciência**, v.4, n.3, p.16-29, 2009.

SALE, Y., OMAR, M., OMAR, M.B.B. et al.. Tissue glue (Octyl-2-cyanoacrylate): A new tool in management of facial scar. **Egypt J Plast Surg**, v.27, n.2, p.287-93, 2003.

SANTOS, W.B., MESQUITA, E.T., VIEIRA, R.M.R. et al.. Proteína-c-reativa e doença cardiovascular: as bases da evidência científica. **Arq Bras Cardiol**. v.80, n.4, p.452-6, 2003.

SILVA, L.S., FIGUEIRA NETO, J.B, SANTOS, A.L.Q. Utilização de adesivos teciduais em cirurgias. **Biosci J**, v.23, n.4, p.108-19, 2007.

SIMON, C.F. **Avaliação da Histotoxicidade e de Alterações Metabólicas Após o Uso do Etil-Cianoacrilato e N-Butil Cianoacrilato em Camundongos**. [Dissertação de Mestrado]. Pelotas: Universidade Federal de Pelotas, 2011

SCHIVAMURTHY, D.M., SINGH, S., REDDY, S. Comparison of octyl-2-cyanoacrylate and conventional sutures in facial skin closure. **Natl J Maxillofac**. v.1, n.1, p.15-9, 2010.

SHIMIZU, R.K. et al.. Emprego da cola N-butil cianoacrilato na fixação de retalho cutâneo em rato. **Archi Veterinary Sci**, v.8, n.1, p.35-40, 2003.

SINGER, A.J., QUINN, V.J., HOLLANDER, J.E. The cyanoacrylate topical skin adhesives. **Am J Emer Med**. v.26, p.490-6, 2008.

SOUZA, M.L.R. et al.. Análise da pele de 3 espécies de peixes: histologia, morfometria e testes de resistência. **Rev Bras de Zootec**. v.32, n.6, p.1551-9, 2003.

TOGNINI , J.R.F., NEVES, D., SOUZA, A., AYDOS, R. Efeito da conservação por formas de congelamento na avaliação da força de rotura de cicatrizes da parede abdominal de ratos. **Acta Cir Bras.** v.13, n.4, p.256-9, 1994.

TOGNINI , J.R.F., FAGUNDES, D.J, NOVO, N.F, JULIANO, Y. Estudo biomecânico e morfológico da cicatrização da parede abdominal sob ação do meloxicam. **Acta Cir Bras.** v.15, n.3, 2000.

Trott, A.T. Cyanoacrylate tissue adhesives in advance in wound care. **J Am Med Assoc,** v.277, n.19, p.1559-60, 1997.

VENIAL, H.J. **Avaliação do perfil renal em ratos (rattus norvegicus) tratados com glicocorticóides.** [Dissertação de Mestrado]. Alegre: Universidade Federal do Espírito Santo, 2013.

ANEXOS

TABELAS

As tabelas 3, 4, 5, 6, 7, 8 e 9 representam os valores médios e desvios-padrão das análises bioquímicas de cada grupo após 7 dias de estudo. A análise da variância por postos de KRUSKAL - WALLIS mostrou que não houve diferença significativa entre os grupos.

Tabela 3 - Ratos dos grupos I, II e III segundo os valores séricos de ureia após 7 dias da realização da síntese cutânea de cada corpo de prova (CP).

	Grupo I	Grupo II	Grupo III
CP 1	42	46	48
CP 2	40	47	46
CP 3	55	51	49
CP 4	56	48	52
CP 5	44	44	43
CP 6	44	53	48
CP 7	66	47	52
CP 8	53	52	51
CP 9	46	46	46
CP 10	49	45	50
CP 11	41	47	50
CP 12	44		48
Media	47,818	49,909	48,636
Desvio Padrão	7,867	2,926	2,803

Tabela 4 - Ratos dos grupos I, II e III segundo os valores séricos de creatinina após 7 dias da realização da síntese cutânea de cada corpo de prova (CP).

	Grupo I	Grupo II	Grupo III
CP 1	0.4	0.4	0.4
CP 2	0.4	0.4	0.4
CP 3	0.4	0.3	0.3
CP 4	0.4	0.4	0.4
CP 5	0.4	0.4	0.4
CP 6	0.4	0.4	0.4
CP 7	0.4	0.4	0.4
CP 8	0.3	0.3	0.4
CP 9	0.4	0.4	0.4
CP 10	0.4	0.4	0.4
CP 11	0.4	0.4	0.4
CP 12	0.4		0.4
Média	0,391	0,382	0,391
Desvio Padrão	0,03	0,04	0,03

Tabela 5 - Ratos dos grupos I, II e III segundo os valores séricos de AST após 7 dias da realização da síntese cutânea de cada corpo de prova (CP).

	Grupo I	Grupo II	Grupo III
CP 1	201	171	158
CP 2	105	174	175
CP 3	87	161	219
CP 4	184	163	109
CP 5	141	149	151
CP 6	117	168	125
CP 7	110	170	145
CP 8	137	97	186
CP 9	117	84	95
CP 10	121	131	150
CP 11	129	128	374
CP 12	77		158
Média		145,091	171,545
Desvio Padrão	120,455 28,612	31,268	75,613

Tabela 6 - Ratos dos grupos I, II e III segundo os valores séricos de ALT após 7 dias da realização da síntese cutânea de cada corpo de prova (CP).

	Grupo I	Grupo II	Grupo III
CP 1	54	56	51
CP 2	43	52	62
CP 3	53	61	63
CP 4	46	53	46
CP 5	65	49	54
CP 6	45	59	45
CP 7	50	58	51
CP 8	62	44	53
CP 9	61	59	56
CP 10	38	59	50
CP 11	44	47	59
CP 12	47		51
Média		54,273	53,636
Desvio Padrão	50,364 8,812	5,676	5,938

Tabela 7 - Ratos dos grupos I, II e III segundo os valores séricos de PCR após 7 dias da realização da síntese cutânea de cada corpo de prova (CP).

	Grupo I	Grupo II	Grupo III
CP 1	0.2	0.6	0.2
CP 2	0.1	0.2	0.3
CP 3	0	0.3	0.2
CP 4	0.2	0.1	0.4
CP 5	0.5	0	0.2
CP 6	0.2	0	0.2
CP 7	0	0.3	0.2
CP 8	0.3	0.2	0.2
CP 9	0.4	0.3	0
CP 10	0.2	0	0
CP 11	0.1	0.1	0.1
CP 12	0.2		0.2
Média		0,191	0,182
Desvio Padrão	0,2 0,155	0,181	0,117

Tabela 8 - Ratos dos grupos I, II e III segundo os valores séricos de IL-6 após 7 dias da realização da síntese cutânea de cada corpo de prova (CP).

	Grupo I	Grupo II	Grupo III
CP 1	1.5	1.5	1.5
CP 2	1.5	1.5	1.5
CP 3	1.5	1.5	1.5
CP 4	1.6	1.5	1.6
CP 5	1.5	1.5	1.5
CP 6	1.5	1.5	1.5
CP 7	1.5	1.5	1.5
CP 8	1.5	1.6	1.5
CP 9	1.5	1.5	1.5
CP 10	1.5	1.5	1.5
CP 11	1.5	1.5	1.5
CP 12	1.5		1.5
Média		1,5	1,5
Desvio Padrão	1,5 0,00	0,00	0,00

Tabela 9 - Ratos dos grupos I, II e III segundo os valores de intensidade de força (em grama-força) necessária para romper a cicatriz obtida após 7 dias da realização da síntese cutânea de cada corpo de prova (CP).

	Grupo I	Grupo II	Grupo III
CP 1	637,21	700,93	1529,31
CP 2	509,77	892,1	1784,2
CP 3	764,66	382,33	1975,36
CP 4	573,49	892,1	1019,54
CP 5	828,38	382,33	1401,87
CP 6	446,05	1210,7	892,1
CP 7	1656,75	573,49	1146,98
CP 8	1019,54	700,93	1401,87
CP 9	446,05	764,66	1720,47
CP 10	1083,26	955,82	1975,36
CP 11	700,93	1338,15	1720,47
CP 12	1529,31		1529,31
Média	849,6	799,4	1508

CERTIFICADO DE APROVAÇÃO

Universidade Federal de Mato Grosso do Sul
Comissão de Ética no Uso de Animais / CEUA

C E R T I F I C A D O

Certificamos que o Protocolo nº 520/2013 do Pesquisador Wilson de Barros Canteiro, referente ao projeto de pesquisa "Utilização de adesivos cirúrgicos a base de cianoacrilato na síntese cutânea em ratos", está de acordo com os princípios éticos adotados pelo Conselho Nacional de Controle de Experimentação Animal (CONCEA), com a legislação vigente e demais disposições da ética em investigação que envolvem diretamente os animais e foi aprovado pela COMISSÃO DE ÉTICA NO USO DE ANIMAIS/CEUA/UFMS, em reunião ordinária do dia 18 de julho de 2013 .

Maria Araújo Teixeira
Coordenadora da CEUA/UFMS

Campo Grande, 22 de julho de 2013.

2ª. via emitida em 21/11/2013

Comissão de Ética no Uso de Animais/CEUA
<http://www.propp.ufms.br/ceua>
ceua@propp.ufms.br
fone (67) 3345-7184

