

Adesivos de cianoacrilato para fixação de xenoenxertos

Cyanoacrylate Adhesives for Fixation of Xenografts

Recebido em 15/07/2008
Aprovado em 09/09/2008

Sybele Saska^I
Érica Thais Rossi^{II}
Nicolau Conte Neto^{III}
Soraia Figueiredo de Souza^{IV}
Marisa Aparecida Cabrini Gabrielli^V
Eduardo Hochuli-Vieira^V

RESUMO

O objetivo deste trabalho foi o de avaliar histologicamente os adesivos à base de etil-cianoacrilato e de butil-2-cianoacrilato na fixação de enxertos ósseos bovinos, em osso parietal de coelho. Vinte coelhos adultos receberam enxerto de osso bovino inorgânico liofilizado em bloco, sobre osso parietal. Previamente, foram realizadas osteotomias no osso bovino, com uma trefina de 6 mm. Os enxertos foram fixados com etil-cianoacrilato no grupo I (GI) e, com butil-2-cianoacrilato, no grupo II (GII). Após 5, 15, 30, 60 e 120 dias, os animais foram sacrificados, e as peças foram processadas segundo técnica histológica para coloração em H.E. Em 15 dias, em GI e GII, foram observadas discreta reação inflamatória. Notou-se presença de neoformação óssea adjacente ao enxerto em 30 dias, no GI e aos 60 dias, no GII. Aos 120 dias, tecido conjuntivo no interior do enxerto, pontos de neoformação óssea, presença de adesivo e os enxertos não se apresentaram incorporados ao leito receptor em todos os espécimes (GI e GII). Concluímos 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, no entanto uma avaliação adicional a longo prazo é necessária para verificar a degradação completa dos adesivos.

Descritores: Implantes Experimentais. Transplante Heterólogo. Adesivos Teciduais. Cianoacrilatos. Fixação Interna de Fraturas.

ABSTRACT

The aim of this study was to histologically evaluate ethyl-cyanoacrylate and butyl-2-cyanoacrylate adhesives for fixation of bovine bone grafts on parietal bone of the rabbit. Twenty adult rabbits received a graft of freeze-dried inorganic bovine bone on parietal bone. Prior to the graft, osteotomies were performed on bovine bone with a 6mm-trephine. The grafts were fixed with ethyl-cyanoacrylate in group I (GI) and with butyl-2-cyanoacrylate in group II (GII). The animals were sacrificed after 5, 15, 30, 60 and 120 days and the specimens submitted to the routine laboratory procedures for H.E. staining. At 15 days, a slight inflammatory reaction was observed in both GI and GII. The presence of new bone formation around the graft was noted at 30 days in GI and at 60 days in GII. After 120 days, there was connective tissue within the graft, regions of new bone formation and presence

^I Cirurgiã-dentista, Aluna de Mestrado em Biotecnologia – Instituto de Química de Araraquara – UNESP / Brasil.

^{II} Estagiária do Serviço de Cirurgia e Traumatologia Buco-Maxilo-Facial – Faculdade de Odontologia de Araraquara – UNESP / Brasil.

^{III} Residente do Serviço de Cirurgia e Traumatologia Buco-Maxilo-Facial – Faculdade de Odontologia de Araraquara – UNESP / Brasil.

^{IV} Aluna de Doutorado em Cirurgia Veterinária – Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias de Jaboticabal – UNESP / Brasil.

^V Professor (a) Assistente Doutor (a) da Disciplina de CTBMF - Departamento de Diagnóstico e Cirurgia – Faculdade de Odontologia de Araraquara – UNESP / Brasil.

of adhesive, none of the grafts being incorporated into the host bed in either GI or GII. We concluded that both ethyl-cyanoacrylate and butyl-2-cyanoacrylate were biocompatible and both adhesives fixed the xenografts, providing adequate stability for new bone formation inside the graft and on the graft/host bed interface. However, an additional evaluation long-term is necessary to verify the complete degradation of the adhesives.

Keywords: Implants, Experimental. Transplantation, Heterologous. Tissue Adhesives. Cyanoacrylates. Fracture Fixation, Internal.

INTRODUÇÃO

A enxertia óssea é amplamente utilizada em reconstruções e aumento do esqueleto craniofacial e em ortopedia, devido à perda óssea por processos fisiológicos ou por trauma local que, pelo tamanho do defeito ósseo, não ocorre a reparação do tecido. Atualmente, os ossos autólogos são considerados "padrão-ouro" para reconstrução do esqueleto e para regeneração óssea guiada, devido a suas propriedades osteocondutivas, osteogênicas e osteoindutivas, além da ausência de rejeição imunológica, entretanto a utilização destes resulta em: algumas desvantagens: 1. quantidade e áreas doadoras limitada; 2. o potencial de morbidade da área doadora; 3. considerável reabsorção; 4. viabilidade limitada por causa devido à escassez de vascularização; 5. tempo cirúrgico adicional¹. Contudo, as desvantagens dos autoenxertos levaram a engenharia tecidual e a biotecnologia a desenvolverem novos biomateriais e metodologias promissoras para reparação dos tecidos, principalmente para tecido ósseo. Com isso, os substitutos ósseos, sintéticos e/ou processados biotecnologicamente tornaram-se biomateriais potenciais para aplicações clínicas nas diversas áreas da saúde.

Vários materiais aloplásticos vêm sendo usados para reconstrução de estruturas tridimensionais do esqueleto, tais como: biocerâmicas à base de fosfato de cálcio (β -trifosfato de cálcio, fosfato de cálcio bifásico e hidroxiapatita), biovidros, polímeros (celulose bacteriana, colágeno, ácido polilático e poliglicólico, polietileno poroso de alta densidade) e osso bovino poroso desmineralizado e liofilizado²⁻¹¹.

No entanto, os xenoenxertos de osso bovino

liofilizados têm sido uma opção para reconstruções e aumento do esqueleto craniofacial¹². Mas para isso, é necessário minimizar os riscos de transmissão de infecção e de ativação do sistema imunológico do hospedeiro, que pode levar à rejeição do implante. Para tanto, é realizado o processo de liofilização¹³, sendo que o material para xenoenxerto pode ser de osso não descalcificado ou descalcificado e liofilizado¹⁴. Enquanto o primeiro funciona apenas como uma superfície para crescimento do osso neoformado (material osteocondutor), o osso descalcificado induz à diferenciação de células mesenquimais do hospedeiro em osteoblastos, estimulando a neoformação óssea (material osteoindutor). Essa indução ocorre, porque a desmineralização expõe as proteínas indutoras (proteínas morfogenéticas do osso) presentes na matriz orgânica do tecido ósseo¹⁵.

Adesivos químicos à base de cianoacrilatos, desde a sua descoberta¹⁶, vêm sendo estudados e utilizados para aproximação de tecidos e síntese óssea, pois apresentam propriedades únicas, como: 1. efeito bacteriostático¹⁷; 2. efeito hemostático¹⁸⁻²⁰; 3. biodegradável²¹⁻²³; 4. biocompatíveis^{17,19, 22-27}, exceto o metil-cianoacrilato²⁸; 5. fácil manuseio.

A toxicidade destes adesivos está relacionada a sua velocidade de degradação, e ao tamanho da cadeia, ou seja, quanto maior for a cadeia lateral, menor a velocidade de degradação, e menor a histotoxicidade, e também, quanto maior a cadeia lateral, maior tempo de cura^{25, 29}. Os enxertos ósseos e sínteses ósseas fixados com adesivo à base de cianoacrilato vêm apresentando resultados mais satisfatórios do que fragmentos ósseos fixados com placas e parafusos, pois os adesivos proporcionam

melhor adesão, consequentemente melhor estabilidade e incentivo para promoção de nova formação óssea^{24, 25, 30-32}.

A adesão entre o osso e o adesivo pode ser promovida com a presença de um filme fino de sangue ou soro entre o cianoacrilato e o osso, pois os cianoacrilatos na presença de umidade se polimerizam rapidamente, promovendo uma fixação adequada do enxerto²⁵.

Os adesivos à base de etil-cianoacrilato, além de apresentarem fácil manuseio e boa estabilidade de fragmentos ósseos, não promovem reação inflamatória^{33, 34}. A ausência de reação inflamatória, usando etil-cianoacrilato (Super Bonder®), também foi observada por Azevedo e Marques²⁷, Saska, et al.^{22, 23} e Arenhart e Weismann³⁵.

O Histoacryl® (butil-2-cianoacrilato), quando comparado a Krazy Glue (etil-cianoacrilato) em enxertos ósseos sobre cartilagem, apresentou melhor compatibilidade tecidual que o etil-cianoacrilato, embora ainda houvesse presença do Histoacryl® no pós-operatório de 1 ano³⁶. Quando comparado às técnicas de suturas convencionais, o Histoacryl® promove uma cicatrização mais rápida, sem complicações em relação às suturas convencionais, reduz o tempo cirúrgico e elimina a necessidade de remoção de sutura no pós-operatório. Além disso, possui efeito bacteriostático e efeito hemostático melhor do que a sutura^{20, 37-41}.

Davini, et al.⁴² tratou lesões cranianas de 30 pacientes com mistura de osso autógeno particulado e butil-2-cianoacrilato e concluíram que a mistura promoveu estabilidade e completa aderência do enxerto à superfície óssea.

Contudo, o Super Bonder® (etil-cianoacrilato) em relação aos demais adesivos da família dos cianoacrilatos é um dos adesivos de menor cadeia, o que pode proporcionar uma maior força adesiva, segundo Weber e Chapman²⁹, também por não apresentar reação inflamatória em tecido ósseo^{22, 23, 33-35}. Outro fator que pode ser levado em consideração

é que este material é de fácil aplicação e de fácil disponibilidade no mercado brasileiro, apesar de não ser indicado para fins médicos ou odontológicos. Já o Histoacryl® (butil-2-cianoacrilato) é uma cola cirúrgica amplamente estudada em aplicação em procedimentos cirúrgicos médicos e odontológicos, apesar de possuir uma cadeia mais longa, o que proporciona uma menor força adesiva²⁹.

Desta forma, este trabalho teve como objetivo a avaliação histológica dos adesivos à base de etil-cianoacrilato (Super Bonder®) e de butil-2-cianoacrilato (Histoacryl®) na fixação de enxertos ósseos bovinos onlay, em osso parietal de coelho.

METODOLOGIA

A amostra consistiu de 20 coelhos (*Oryctolagus cuniculus*), adultos, machos os quais receberam anestesia geral através de administração intramuscular de 25mg de cloridrato de quetamina (10mg/kg) e 10mg de cloridrato de xilanzina (5mg/Kg). Dosagem, a qual foi suficiente para 30 minutos de anestesia. Todos os procedimentos cirúrgicos foram realizados sob rigoroso protocolo asséptico. Protocolo aprovado pelo Comitê de Ética na Experimentação Animal da Faculdade de Odontologia de Araraquara – UNESP.

Após ter sido realizada a anestesia e a tricotomia na região do osso parietal, os coelhos foram acomodados em decúbito ventral e, então, receberam uma incisão sagital, de aproximadamente 20 milímetros, sobre a sutura interparietal, seguida de divulsão dos tecidos até a exposição dos ossos parietais. Com a utilização de uma trefina de 6 milímetros de diâmetro interno (3 I Innovation Implantes - Brasil) para baixa rotação, foram realizadas osteotomias em osso bovino inorgânico liofilizado em bloco (Gen-Ox® – Baumer S.A - Brasil), os quais e sob forma circular foram fixados na região parietal (Figura 1). No grupo I, os enxertos ósseos foram fixados com adesivo etil-cianoacrilato (Super Bonder® - Loctite - Brasil), e, no grupo II, os enxertos foram fixados com cola cirúrgica butil-2-cianoacrilato (Histoacryl® - B.Braun

- Alemanha). Sendo utilizado aproximadamente 2 gotas de cada adesivo entre a superfície do enxerto e a calota craniana, para a fixação dos xenoenxertos ósseos. A sutura foi realizada através de pontos contínuos com Mononylon 4-0 (Ethicon- Johnson & Johnson - Brasil).



Figura 1. Após a osteotomia do osso bovino em bloco com trefina, estes enxertos foram fixados, do lado direito, com Super Bonder®, e do lado esquerdo, com Histoacryl®.

No pós-operatório imediato, os animais receberam administração subcutânea de 100mg de Ampicilina Benzatina (30mg/Kg) e dipirona sódica 0,1ml de 6 em 6 horas durante, 3 dias por via intramuscular.

Após 5, 15, 30, 60 e 120 dias do pós-operatório, foi realizada a eutanásia dos animais, sendo cada grupo constituído de 4 animais.

Depois de realizada a eutanásia, as peças foram reduzidas de forma que a calota craniana foi removida, preservando os tecidos moles supra periosteais como também a dura-máter e parte do encéfalo as quais foram encaminhadas para processamento histotécnico de rotina. As peças foram fixadas com formol 10% e, posteriormente, foram lavadas em água corrente e, em seguida, descalcificadas em solução de Morse [partes iguais de citrato de sódio a 20% (p/v) e ácido fórmico a 50% (v/v)], seguido de várias lavagens em solução tampão fosfato de sódio (pH 7.0) para inclusão em parafina. Portanto, depois deste processo, foram obtidos cortes semi-seriados de 6 micrômetros de espessura, os quais foram corados por hematoxilina-eosina para análise de microscopia de luz. Os cortes foram analisados e fotografados no microscópio (Olympus X51) acoplado à câmera

digital (Olympus DP71 - 12.5 MPixels) do Departamento de Morfologia da Faculdade de Odontologia de Araraquara.

RESULTADOS

5 dias

Aos 5 dias, Grupo I (Super Bonder®), observou-se o leito receptor com osteócitos com vitalidade. O adesivo penetrou no interior dos poros do xenoenxerto ósseo. No interior dos poros do enxerto, pôde-se observar também moderado infiltrado inflamatório com células mononucleares e poliformonucleares e coágulo sanguíneo. Nesse período, notou-se a presença de espaço ocupado pelo adesivo entre o enxerto e o leito receptor. No Grupo II (Histoacryl®), também se observou adesivo no interior dos poros do enxerto ósseo bem como presença de tecido conjuntivo no interior do enxerto. Presença de intenso infiltrado inflamatório com células mononucleares e poliformonucleares e coágulo sanguíneo. O espaço entre o enxerto e o leito receptor também foi observado neste grupo, e o leito receptor apresentou-se com vitalidade.

15 dias

Nesse período, no Grupo I (GI), observou-se tecido conjuntivo penetrando no interior do enxerto, discreta reação inflamatória, exceto em um espécime que apresentou reação inflamatória moderada, leito receptor com vitalidade. O tecido conjuntivo adjacente ao adesivo apresentou-se com características de normalidade com vasos sanguíneos em estase vascular. Observou-se também espaço entre o enxerto e o leito receptor (Figura 2a). No Grupo II (GII), observou-se discreta reação inflamatória no tecido conjuntivo adjacente ao adesivo e ao coágulo sanguíneo. Presença de tecido conjuntivo no interior do enxerto. O leito receptor adjacente ao adesivo com vitalidade e o espaço ocupado pelo adesivo permanecem entre o enxerto e o leito receptor (Figura 2b).

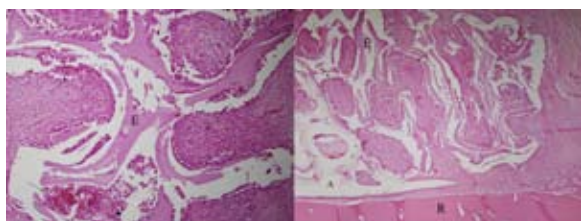


Figura 2. Período 15 dias: 2a - Grupo I – Observam-se enxerto (E), tecido conjuntivo penetrando no interior do enxerto com presença de células inflamatórias e coágulo sanguíneo (setas). H.E. 176x. 2b – Grupo II – Observam-se leito receptor (R), enxerto (E), adesivo (A) e presença de tecido conjuntivo penetrando no interior do enxerto, com moderada reação inflamatória (setas). H.E. 68,5x.

30 dias

Decorridos 30 dias, o Grupo I apresentou tecido conjuntivo no interior do enxerto mais organizado em relação ao período anterior e, em alguns pontos, observou-se diferenciação do tecido conjuntivo em matriz óssea bem como início de neoformação óssea em forma de “ilhas”. Notou-se tecido conjuntivo adjacente ao adesivo com características de normalidade e com vasos sanguíneos em estase vascular. Ainda nesse período, observou-se grande quantidade de adesivo entre o enxerto e o leito receptor, este se apresentando com vitalidade; ausência de reação inflamatória (Figura 3a). Grupo II, neste período, os resultados observados são semelhantes ao do GI, mas, com exceção, a neoformação óssea no interior do enxerto que não foi notado nesse período (Figura 3b).

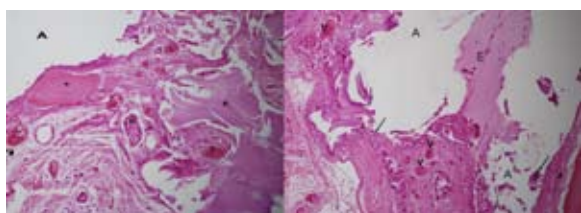


Figura 3. Período de 30 dias: 3a - Grupo I - Enxerto ósseo com tecido conjuntivo em seu interior (E) com vasos sanguíneos em estase vascular (v); pontos de neoformação óssea em forma de “ilhas” (*); espaço ocupado pelo adesivo (A). H.E. 176x. 3b - Grupo II - Enxerto ósseo com tecido conjuntivo em seu interior (E) com vasos sanguíneos em estase vascular (v); espaço ocupado pelo adesivo (A); presença de células mononucleares e polimorfonucleares no tecido conjuntivo adjacente ao adesivo (setas). H.E. 176x.

60 dias

Em 60 dias, o Grupo I apresentou enxerto ósseo envolvido por tecido conjuntivo, e, em algumas regiões, notou-se diferenciação do tecido conjuntivo em matriz óssea e com alguns pontos de neoformação óssea. Abaixo do enxerto, ainda havia grande quantidade de adesivo junto ao leito receptor. Observou-se o tecido conjuntivo adjacente ao enxerto ósseo com características de normalidade e com vasos sanguíneos em estase vascular (Figura 4a). No Grupo II, os resultados foram semelhantes ao GI, embora a neoformação óssea menos expressiva por iniciar-se posteriormente ao GI, e o tecido conjuntivo no interior do enxerto apresentou-se menos organizado em relação ao GI (Figura 4b).

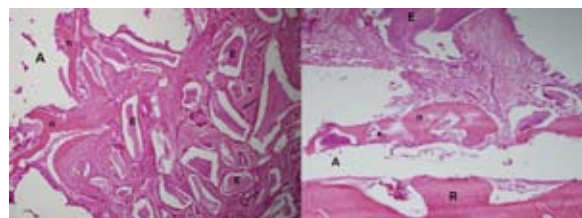


Figura 4. Período de 60 dias: 4a - Grupo I - Observa-se tecido conjuntivo fibroso no interior dos poros do enxerto ósseo; enxerto ósseo (E); pontos de neoformação óssea adjacente ao adesivo (n); espaço ocupado pelo adesivo (A); matriz óssea (setas). H.E. 176x. 4b - Grupo II - Leito receptor com vitalidade (R); pontos de neoformação óssea adjacente ao adesivo (n); enxerto ósseo (E); espaço ocupado pelo adesivo (A). H.E. 176x.

120 dias

Neste período, pôde-se observar, no Grupo I, infiltrado inflamatório moderado com células mononucleares e polimorfonucleares no tecido conjuntivo adjacente aos fragmentos de enxerto ósseo (em dois espécimes) bem como pontos de neoformação óssea mais expressiva no interior do enxerto, em todos os espécimes em relação ao período anterior. Notou-se presença de células gigantes adjacentes aos fragmentos do enxerto e de adesivo entre o enxerto e o leito receptor em grande quantidade o tecido conjuntivo adjacente ao adesivo com características de normalidade e enxerto ósseo ainda não

incorporado ao leito receptor (Figura 5a). No Grupo II, observaram-se resultados similares em relação ao Grupo I bem como a moderada reação inflamatória (dois espécimes) e células gigantes adjacentes aos fragmentos de enxerto e somente em um espécime apresentou o tecido conjuntivo mais organizado no interior do enxerto com vários pontos de neoformação óssea (Figura 5b).

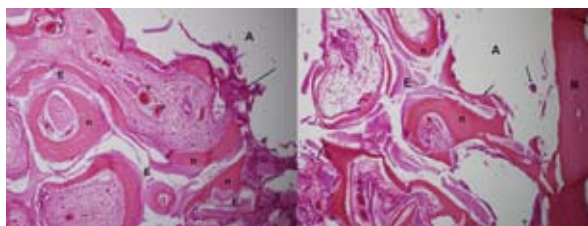


Figura 5. Período de 120 dias: 5a - Grupo I - Enxerto ósseo envolvido por tecido conjuntivo (E) com vários pontos de neoformação óssea adjacente ao enxerto (n) e vasos sanguíneos em estase vascular (v); presença de reação inflamatória adjacente aos fragmentos do enxerto ósseo (seta). Espaço ocupado pelo adesivo (A). H.E. 176x. 5b – Grupo II - Leito receptor (R); espaço ocupado pelo adesivo (A); enxerto ósseo (E); pontos de neoformação óssea adjacente ao adesivo e ao enxerto (n); presença de células gigantes (setas). H.E. 176x.

DISCUSSÃO

A variável e inconstante perda de volume dos enxertos é devido a sua reabsorção que pode ser agravada pela instabilidade do enxerto ao leito receptor, portanto a fixação dos enxertos é de fundamental importância para diminuição deste processo. Alguns estudos suportam que a fixação interna rígida com parafuso melhora a sobrevivência dos enxertos ósseos onlay quando comparado com enxertos sem fixação ou com fixação com fio de aço, principalmente em áreas de maior movimento^{43,44}. Contudo, em relação à fixação de xenoenxertos ósseos, utilizando o etil-cianoacrilato e o butil-2-cianoacrilato comparado à fixação rígida, nenhum trabalho foi encontrado. Já com o uso de butil-2-cianoacrilato, a literatura relata trabalhos que mostraram que as fixações dos autoenxertos ósseos onlay com o adesivo apresentaram estabilidade tão eficaz quanto a fixação rígida^{25,31}.

Entretanto, este estudo avaliou a resposta

celular aos adesivos etil-cianoacrilato (Super Bonder®) e butil-2-cianoacrilato (Histoacryl®), e também ao enxerto de osso esponjoso bovino liofilizado em bloco (Gen-Ox®) quanto à biocompatibilidade desses materiais após os enxertos serem fixados com respectivos adesivos no osso parietal de coelho.

Os xenoenxertos em blocos de osso esponjoso bovino liofilizado são exemplos de scaffolds (arcabouço tridimensional), os quais apresentam características físico-químicas adequadas a um scaffold, ou seja, além da porosidade de superfície superior a 80% e grande quantidade de poros do em seu interior, também são biocompatíveis e absorvíveis, com degradação lenta e controlável, e suas propriedades físico-químicas de superfície favorecem a adesão e proliferação celular. Contudo, com estas características, este tipo de enxerto permite uma proliferação celular e vascular e a formação de tecido de granulação no seu interior. Como observado neste estudo, a partir do quinto dia, em todos os espécimes tanto do GI (etil-cianoacrilato), quanto do GII (butil-2-cianoacrilato) foi observado proliferação celular e formação de tecido de granulação no interior dos poros do enxerto, portanto os respectivos adesivos não impediram a proliferação celular nos espécimes analisados.

Os resultados mostraram que, no período de 5 dias do GI, apresentou uma reação inflamatória aguda moderada na região do leito receptor adjacente ao xenoenxerto. Contudo, no GII, todos os espécimes apresentaram uma reação inflamatória aguda intensa. Aos 15 dias, a reação inflamatória mostrou-se discreta tanto no GI quanto no GII. No período de 5 dias de pós-operatório, em ambos os grupos, a reação inflamatória aguda em tecido conjuntivo é causada pelas injúrias sofridas pelo tecido durante o trauma cirúrgico. Já a presença de células inflamatórias observadas em 15 dias (GI e GII), ao redor dos adesivos e aos xenoenxertos, nos sugere, em primeiro lugar, ser devido à degradação dos adesivos em cianoacetato e formaldeído liberados

durante a sua polimerização, a qual foi diminuindo com o passar dos períodos^{25, 29}; em segundo lugar, a reação ao redor do enxerto ósseo pode ser promovida pelo próprio material de enxertia. Segundo Weber e Chapman²⁹, quanto menor a cadeia do éster maior seria sua histotoxicidade, mas neste trabalho pode-se observar que o Super Bonder[®] não provocou, em nenhum período, uma reação inflamatória maior, ao contrário promoveu uma resposta inflamatória de menor intensidade em relação ao Histoacryl[®].

A partir dos 30 dias, observou-se ausência de reação inflamatória em todos os espécimes de ambos os grupos devido à intensa vascularização. A reduzida presença de células mono e polimorfonucleares em todos os períodos indicaram a boa aceitação biológica dos respectivos adesivos e do xenoenxerto. Resultados semelhantes foram encontrados na literatura quando utilizado etil-cianoacrilato para fixação de autoenxerto ósseo, os quais demonstraram que este adesivo promove ausência de reação inflamatória na fixação dos autoenxertos ósseos, além de boa estabilidade do enxerto^{33, 34}. Segundo Mehta et al.²⁴, Amarante, et al.³¹ e Shermak et al.²⁵, autoenxertos fixados com butil-2-cianoacrilato também apresentam boa estabilidade e ausência de reação inflamatória. Outros dados da literatura corroboram a biocompatibilidade do Super Bonder[®] ^{22, 35} e do Histoacryl[®] ²⁴ em tecido ósseo.

Devido às características intrínsecas do material de enxertia, observou-se, em ambos os grupos, início do processo de angiogênese aos 15 dias de pós-operatório e foi notado um progresso da angiogênese durante o decorrer dos períodos experimentais.

No grupo com fixação por meio de Super Bonder[®] (GI), após 30 dias, foram observados pontos de neoformações ósseas em formatos de "ilhas ósseas", no interior do enxerto e na interface enxerto e leito receptor, e, no grupo com Histoacryl[®] (GII), a neoformação óssea iniciou-se somente após 60 dias, demonstrando que a fixação com os adesivos

promoveu estabilidade, proporcionando a neoformação óssea. E a absorção dos enxertos ocorreu concomitantemente à proliferação celular de seu interior. Ao longo dos períodos analisados, observou-se o crescimento da população de macrófagos que, ao se fusionarem, originavam as células gigantes, e não devido a uma instabilidade dos enxertos.

Contudo, duas hipóteses devem ser consideradas em relação à neoformação óssea mais expressiva no grupo fixado com etil-cianoacrilato:

1. devido a este adesivo possuir uma menor cadeia lateral, promove uma melhor força adesiva, portanto uma estabilidade mais adequada ao enxerto, quando comparado ao butil-cianoacrilato e consequentemente promovendo uma neoformação óssea mais precoce que o GII;
2. outra hipótese: pelo etil-cianoacrilato se degradar antes do butil-cianoacrilato promove uma maior penetração do tecido conjuntivo nos períodos de pós-operatório iniciais, assim sendo a diferenciação celular desses tecidos se inicia antes neste grupo. Relatos da literatura afirmam que para ocorrer a reparação óssea completa, existe a necessidade de o adesivo degradar-se, assim obtendo resultados semelhantes com o da fixação interna rígida convencional^{25, 30, 31}. Os resultados corroboram a literatura, já que, nos períodos analisados, também foi observado que para haver reparação completa, há necessidade da degradação do adesivo, pois, em 120 dias (16 semanas) ainda foi observado presença de ambos os adesivos, embora os enxertos fixados com Histoacryl[®] apresentassem uma interface maior entre o enxerto e o leito receptor. E nestes locais onde havia presença do polímero, não houve incorporação do enxerto ao leito receptor, tanto no GI quanto no GII.

Toriumi et al.³⁶ relataram que os cianoacrilatos devem ser usados em pequenas quantidades, pois grandes quantidades podem levar ao acúmulo de calor, o qual se dissipa durante a polimerização, causando danos teciduais. Com pequenas quantidades, o enxerto se adere ao leito receptor, e a sobrevida

do enxerto é elevada, com mínima resposta celular e ausência de necrose tecidual. Com pequena quantidade de adesivo utilizado neste trabalho, pode-se confirmar que os enxertos ósseos se aderiram ao leito receptor, proporcionando estabilidade adequada aos enxertos e ausência de supuração e necrose tecidual. A ausência de necrose pôde ser observada histologicamente em todos os períodos de ambos os grupos devido presença de vitalidade dos osteócitos no leito receptor, ausência de lacunas vazias e também, às características de normalidade do tecido conjuntivo adjacente e clinicamente ausência de supuração e extrusão do enxerto ósseo.

CONCLUSÕES

Com base na metodologia empregada neste estudo, pode-se concluir que tanto Super Bonder® quanto Histoacryl® demonstraram ser biocompatíveis com as estruturas analisadas histologicamente, e não foram observadas diferenças relevantes entre uso de Super Bonder® e Histoacryl®. Ambos os adesivos fixaram os enxertos de osso bovino inorgânico liofilizado (Gen-Ox®), promovendo estabilidade adequada para neoformação óssea. É necessário um maior tempo de pós-operatório para verificar a degradação completa dos adesivos, e, também a incorporação dos enxertos ao leito receptor.

AGRADECIMENTOS

- À Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo - FAPESP, pela concessão da bolsa de iniciação científica, número processo: 200600290-5.
- A BAUMER S.A., pelo material Gen-Ox® gentilmente cedido.

REFERÊNCIAS

1. Buchardt, H. The biology of bone repair. *Clin Orthop Relat Res.* 1983;174:28-42.
2. Burstein FD, Williams JK, Hudgins R, Boydston W, Reisner A, Stevenson, K, et al. Hydroxyapatite cement in craniofacial reconstruction: experience in 150 patients. *Plast Reconstr Surg.* 2006;118:484-9.
3. Ozturk S, Sengezer M, Isik S, Turegun M, Deveci M, Cil Y. Long-term outcomes of ultra-thin porous polyethylene implants used for reconstruction of orbital floor defects. *J Craniofac Surg.* 2005;16:973-7.
4. Klein M, Glatzer C. Individual CAD/CAM fabricated glass-bioceramic implants in reconstructive surgery of the bony orbital floor. *Plast Reconstr Surg.* 2006;117:565-70.
5. Magarelli N, Savastano MA, Palmieri D, Zappacosta R, Lattanzio G, Salini V, et al. Poly-l-lactic acid beta-tetracalcium phosphate screws: a preliminary in vivo biocompatibility study. *Int J Immunopathol Pharmacol.* 2007;20:207-11.
6. Merten HA, Wiltfang J, Grohmann U, Hoenig JF. Intra-individual comparative animal study of alpha- and beta-tricalcium phosphate degradation in conjunction with simultaneous insertion of dental implants. *J Craniofac Surg.* 2001;12:59-68.
7. Takata T, Wang HL, Miyauchi M. Migration of osteoblastic cells on various guided bone regeneration membranes. *Clin Oral Implants Res.* 2001;12:332-8.
8. Ohsawa K, Neo M, Okamoto T, Tamura J, Nakamura T. In vivo absorption of porous apatite- and wollastonite - containing glass-ceramic. *J Mater Sci Mater Med.* 2004;15:859-64.
9. Czaja WK, Young DJ, Kawecki M, Brown RMJr. The future prospects of microbial cellulose in biomedical applications. *Biomacromol.* 2007;8:1-12.
10. Le Guéhennec L, Layrolle P, Daculsi G. A review of bioceramics and fibrin sealant. *Eur Cell Mater.* 2004;13:1-10.

11. Duskova M, Leamerova E, Sosna B, Gojic O. Guided tissue regeneration, barrier membranes and reconstruction of the cleft maxillary alveolus. *J Craniofac Surg.* 2006;17:1153-60.
12. Aichelmann-Reidy HE, Yukna RA. Bone replacement grafts. The bone substitutes. *Dent Clin North Am.* 1998;42:491-503.
13. Quattlebaum JB, Mellonig JT, Hensel NF. Antigenicity of freeze-dried cortical bone allograft in human periodontal osseous defects. *J Periodontol.* 1998;41:394-7.
14. Brunsvold HA, Mellonig JT. Bone grafts and periodontal regeneration. *Periodontol* 2000. 1993;1:80-91.
15. Goldberg VM, Stevenson S. Natural history of autografts and allografts. *Clin Orthop Relat Res.* 1987;225:7-16.
16. Coover HW, Joyner FB, Shearer Jr, NH, Wicker Jr, TH. Chemistry and performance of cyanoacrylate adhesive. *J Soc Plast Eng.* 1959;15:413-7.
17. Bhaskar SN, Frisch J, Margetis PM, Leonard F. Oral surgery – oral pathology conference no. 18, Walter Reed Army Medical Center. *Oral Surg.* 1966;22:526-35.
18. Al-Belasy FA, Amer MZ. Hemostatic effect of n-butyl-2-cyanoacrylate (Histoacryl) glue in warfarin-treated patients undergoing oral surgery. *J Oral Maxillofac Surg.* 2003;61:1405-09.
19. Haper MC, Ralston M. Isobutyl-2-cyanoacrylate as an osseous adhesive in the repair of osteochondral fractures. *J Biomed Mater Res.* 1983;17:167-77.
20. Pérez M, Fernández I, Márquez D, Bretaña RMG. Use of n-butyl-2-cyanoacrylate in oral surgery: biological and clinical evaluation. *Artif Organs.* 2000;24:241-3.
21. Tkachenko SS, Rutski VV. Osteosynthesis with methylmethacrylate and cyanoacrylate adhesives (A review of the domestic and foreign literature). *Vestn Khir Im I I Grek.* 1969;103:135-40.
22. Saska S, Roslindo EB, Bolini PDA, Minarelli-Gaspar AM. Uso do adesivo à base de etil-cianoacrilato na reparação óssea. *Rev Bras Ortop.* 2004;39:461-7.
23. Saska S, Minarelli-Gaspar AM. Análise comparativa na coaptação de tecido periodontal entre adesivo à base de cianoacrilato (Super Bonder) e fio de sutura. *Rev FOA.* 2006;8:7-9.
24. Mehta MJ, Shah KH, Bhatt RG. Osteosynthesis of mandibular fractures with n-butyl cyanoacrylate: a pilot study. *J Oral Maxillofac Surg.* 1987;45:393-6.
25. Shermak MA, Wong L, Inoue W, Crain BJ, Im MJ, Chao EY, et al. Fixation of the craniofacial skeleton with butyl-2-cyanoacrylate and its effect on histotoxicity and healing. *Plast Reconstr Surg.* 1998;102:309-18.
26. Thumwanit V, Kedjarune U. Cytotoxicity of polymerized commercial cyanoacrylate adhesive on cultured human oral fibroblasts. *Australian Dental J.* 1999;44:248-52.
27. Azevedo CL, Marques MM, Bombana AC. Cytotoxic effects of cyanoacrylates used as retrograde filling materials: an in vitro analysis. *Pesqui Odontol Bras.* 2003;17:113-8.
28. Bhaskar SN, Jacoway JR, Margetis PM, Leonard F, Pani KCI. Oral tissue response to chemical adhesives (cyanoacrylates). *Oral Surg.* 1966;22:394-404.

29. Weber SC, Chapman MW. Adhesives in orthopedic surgery a review of the literature and in vitro bonding strengths of bone-bonding agents. *Clin Orthop*. 1984; 191:249-56.
30. Bonnette GH. Experimental fractures of the mandible. *J Oral Surg*. 1969;27:568-71.
31. Amarante MTJ, Constantinescu MA, O'Connor D, Yaremchuk MJ. Cyanoacrylate fixation of the craniofacial skeleton an experimental study. *Plast Reconst Surg*. 1995;95:639-46.
32. Ahn DK, Sims CD, Randolph MA, O'Connor D, Butler PEM, Amarante MJT, et al. Craniofacial skeletal fixation using biodegradable plates and cyanoacrylate glue. *Plast Reconst Surg*. 1997;99:1508-17.
33. Caroli A, Marcuzzi A, Limontini S, Maiorana A. An experimental study of a cyanoacrylate biological adhesive in view of its use in the fixation of various fractures of the fingers. *Ann Chir Main Memb Super*. 1997;16:138-45.
34. Gonzalez E, Orta J, Niemshik L, Galera R, Onay R, Rojas O. Ethyl-2-cyanoacrylate fixation of the cranial bone flap after craniotomy. *Surg Neurol*. 2000;53: 288-9.
35. Arenhart CH, Weismann R. Uso de etil-cianoacrilato como material de osteossíntese em fratura cirúrgica de fíbula de ratos. *Rev Odonto Cienc*. 1997; 24:109-17.
36. Toriumi DM, Raslan WF, Friedman M, Tardy E. Histotoxicity of cyanoacrylate tissue adhesives. A comparative study. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 1990;116:546-50.
37. Turkaslan T, Ozcan H, Dayicioglu D, Ozsoy Z. Use of adhesives in cleft palate surgery: a new flap fixation technique. *J Craniofac Surg*. 2005;16:719-22.
38. Ellis DA, Shaikh A. The ideal tissue adhesive in facial plastic and reconstructive surgery. *J Otolarygol*. 1990;19:68-72.
39. Craven NM, Telfer NR. An open study of tissue adhesive in full-thickness skin grafting. *J Am Acad Dermatol*. 1999;40:607-11.
40. Ozturan O, Miman MC, Aktas D, Oncel S. Butyl-cyanoacrylate tissue adhesive for columellar incision closure. *J Laryngol Otol*. 2001;115:535-40.
41. Goktas N, Karcioğlu O, Coskun F, Karaduman S, Menderes A. xComparison of tissue adhesive and suturing in the repair of lacerations in the emergency department. *Eur J Emerg Med*. 2002;9:155-8.
42. Davini V, Rivano C, Borzone M, Tercero E. Bone dust and adhesive material for closing bony breaches of the skull. A new method. *J Neurosurg Sci*. 1981; 25:117-9.
43. Phillips JH, Rahn BA. Fixation effects on membranous and endochondral onlay bone-graft resorption. *Plast Reconst Surg*. 1988;82:872-7.
44. Lin KY, Bartlett SP, Yaremchuk MD, Fallon M, Grossman RF, Whitaker LA. The effect of rigid fixation on the survival of onlay bone graft: An experimental study. *Plast Reconst Surg*. 1990;86:449-56.

ENDEREÇO PARA CORRESPONDÊNCIA

Sybele Saska

R. Francisco Degni s/n – Quitandinha – Araraquara, São Paulo. CEP: 14.800-900

Instituto de Química de Araraquara – UNESP – Departamento de Bioquímica e Tecnologia Química.

e-mail: sybele_saska@yahoo.com.br