

**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA “JULIO DE MESQUITA FILHO”
FACULDADE DE CIÊNCIAS AGRÁRIAS E VETERINÁRIAS
CÂMPUS DE JABOTICABAL**

**EMPREGO DO ETIL-CIANOACRILATO OU DO
OCTIL-CIANOACRILATO NO PREENCHIMENTO DE LESÕES
CORNEAIS, APÓS CERATECTOMIA LAMELAR EM COELHOS**

Virginia Tessarine Barbosa

Orientador: Prof. Dr. José Luiz Laus

Dissertação apresentada à Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias – Unesp, Câmpus de Jaboticabal, como parte das exigências para obtenção do Título de Mestre em Cirurgia Veterinária.

**JABOTICABAL - SÃO PAULO - BRASIL
Fevereiro de 2007**

B238e Barbosa, Virginia Tessarine
Emprego do etil-cianoacrilato ou do octil-cianoacrilato no
preenchimento de lesões corneais, após ceratectomia lamelar em
coelhos / Virginia Tessarine Barbosa -- Jaboticabal, 2007
x, 58 f. : il. ; 28 cm

Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista,
Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias, 2007
Orientador: José Luiz Laus
Banca examinadora: Márcia Rita Fernandes Machado, Duvaldo
Eurides
Bibliografia

1. Córnea 2. Cianoacrilato. 3. Coelhos. I. Título. II. Jaboticabal-
Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias.

CDU 619:617.731:636.92

Ficha catalográfica elaborada pela Seção Técnica de Aquisição e Tratamento da Informação – Serviço Técnico de Biblioteca e Documentação - UNESP, Câmpus de Jaboticabal.

DADOS CURRICULARES DO AUTOR

VIRGINIA TESSARINE BARBOSA - nascida em 26 de fevereiro de 1977, em Espírito Santo do Pinhal, SP, é veterinária formada pela Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias – Campus de Jaboticabal – UNESP, em Dezembro de 2001. Participou do Programa de Aprimoramento em Medicina Veterinária do Hospital Veterinário “Gov. Laudo Natel” da Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias – Campus de Jaboticabal – UNESP, na área de Cirurgia de Pequenos Animais durante o período de Fevereiro de 2003 a Janeiro de 2005. Em Março de 2005 ingressou no Programa de Pós-Graduação em Cirurgia Veterinária da Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias – Campus de Jaboticabal – UNESP, sob orientação do Prof. Dr. José Luiz Laus.

"Cada momento da nossa vida é um ensaio para o que vem a seguir."

(Marcio Guilherme)

Dedico...

... primeiramente à minha querida mãe Neuzá (in memoriam),

pois estou certa da sua presença constante,

guiando os passos meus.

... ao meu pai Pedro,

exemplo de profissional e educador.

... ao meu amor Marco Augusto,

fonte de amor, carinho e apoio imensuráveis.

... à minha filha Maria Julia,

mais novo e maior motivo para seguir em frente.

... aos meus irmãos Camila e Luiz Gustavo,

inspiração e energia em minha vida.

Dedico, especialmente, este trabalho

aos queridos orludos,

meus amigos coelinhos,

com os quais aprendi muito.

Agradeça...

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

... ao querido Prof. Dr. Laus pela orientação e motivação desde o início desta jornada. Imagino que saiba da minha admiração e respeito pelo seu profissionalismo. Obrigada pelo exemplo que é para mim.

... à minha "amiga-mãe", Profª. Dra. Márcia, meu "porto seguro" em Jaboticabal. Nome que preenche as lacunas do tipo "Em caso de emergência avisar" (rs)... Obrigada pela força, por abrir as portas do Departamento de Fisiologia e Morfologia tantas vezes! Sabe o quanto é especial pra mim!

... à grande amiga Profª. Dra. Cintia, pela confiança em mim depositada há muito tempo, pela orientação fiel durante a residência, pelas oportunidades de aprendizado... Seu coração é do tamanho do mundo!

... ao Prof. Dr. Aureso, pela ajuda em desvendar os mistérios celulares em minhas lâminas e contribuição importante no momento da qualificação.

... à todos os demais professores do Departamento de Clínica e Cirurgia que de uma forma ou de outra me instruíram nesta caminhada.

... ao Prof. Dr. Duvaldo Eurides, pela disponibilidade de tempo e contribuição científica dispensados à este trabalho.

... ao Prof. Dr. Edson Soares, pela gentileza ao me receber e ao auxiliar com brilhantismo minhas avaliações histopatológicas.

... ao Prof. Dr. Antônio Augusto, pelo auxílio no delineamento experimental dos tantos projetos e pela confiança ao partilhar idéias juntamente comigo e com o Prof. Laus. Espero manter os laços desta nova equipe!

... ao Prof. Dr. Pedro Franklin, meu pai, pela incansável e eficientíssima ajuda na realização da análise estatística.

... ao meu grande amor, Marco Augusto, por cada minuto de auxílio e por fazer tanta questão em me ajudar em cada etapa desta jornada. É muito bom ter você! Te amo pra sempre.

... aos meus avós, Florinda (in memoriam) e Adeline, figurinhas imprescindíveis desde sempre e para sempre!

... à minha "segunda-mãe", Tia Uli, pela alegria de viver apesar de todos os percalços desta vida. Por me ensinar a "Sorris... quanto tudo terminar...".

... carinhosamente à amiga Janaina, companhia constante em São Carlos, pelas dicas e paciência no desenvolvimento de parte deste trabalho.

... aos meus demais familiares que, de uma forma ou de outra, participaram e torceram para que eu chegasse até aqui.

... à amiga Caroline, por dividir de forma tão saudável nossa casa e fazer parte da minha vida como uma irmã.

... à pequenina Nicole, pela motivação a cada dia, pelo carinho com meus colchinhos, pelas nossas longas e emocionantes conversas e, principalmente, pelas mil vezes que repetiu: "Vi, vai dar tudo certo!" Obrigada Ni!

... à *Tatiana e Marcy* pela convivência saudável e risadas. Vou sentir saudades!

... às minhas "super-amigas" *Priscila e Jane*, pelo companheirismo desde a residência e apoio infindável em todos os aspectos da minha vida.

... do fundo do meu coração ao grande amigo *Roberto (Betinho)*, responsável pela anestesia dos coelhos. Gostaria de deixá-lo "publicado" o quanto o admirei como profissional, desde a residência! Obrigada mesmo amiga!!!

... à minha "chefinha" *Bianca*, pelo exemplo de profissional que é, por toda ajuda e "chopinhos" desde meu ingresso na Oftalmologia. Você sabe o quanto gosto de você!

... ao colega *Alexandre ("Dedo")*, por dividir comigo a ideia deste trabalho e pela ajuda durante a execução dele.

... à querida *Letícia*, tão confiante em meu desenvolvimento. Obrigada por me apresentar ao Prof. Edson. Sabe o quanto isso foi importante.

... ao "colega" *Juan Pablo*, pelas dicas e fotos! Muito obrigada!

... aos demais colegas "ofilmicos", *Andréa ("Maluca")*, *Ângela*, *Denise*, *Luciana*, *Emílio* e *Fábio*, pelo convívio, apoio e ensinamentos.

... à amiga *Verônica*, por dispensar algumas horas de suas aulas para me ajudar na execução prática do experimento.

... a todos os meus amigos de *Jaboticabal* e aos colegas da *República Antra do HV*, pelo convívio e auxílio. Minha grande e linda família por aqui.

... à querida *Bruna*, dona das pequenas e carinhosas mãozinhas que ajudavam a cuidar dos orelhudos diariamente! Imprescindível!

... à *Arétuga* e *Claudinei*, por guiar minhas visitas ao Laboratório de Técnicas Morfológicas. Aprendi bastante!

... a todos os funcionários e amigos do Hospital Veterinário "Gov. Laudo Naitel" e do Departamento de Morfologia e Fisiologia Animal pelo auxílio.

... ao zootecnista *Renato*, fornecedor dos coelhos, pela disposição ao me atender sempre que necessitei e por reforçar a ideia de que devemos viver cada dia de uma vez!

... ao *CNPq* pelo financiamento da minha bolsa de estudo durante estes meses.

... à *Cidaca* pelo cafezinho aos sábados de manhã e ajuda a manter meu cantinho limpo e organizado!

... ao meu querido cãozinho *Simba*, pela companhia persistente e olhinhos atentos a cada movimento durante os dias de "hospedagem" dos amigos coelhinhos em nosso quintal.

A todos que a emoção não me permite lembrar neste momento, mas que fizeram parte deste trabalho de alguma forma, o meu mais sincero **MUITO OBRIGADA!**

SUMÁRIO

	Página
RESUMO.....	1
ABSTRACT.....	2
INTRODUÇÃO.....	3
REVISÃO DA LITERATURA.....	4
Córnea.....	4
Adesivos teciduais.....	6
Cianoacrilatos.....	7
Cianoacrilatos em Oftalmologia.....	9
Cianoacrilatos avaliados neste estudo.....	11
Etil-cianoacrilato.....	11
Octil-cianoacrilato.....	12
MATERIAL E MÉTODOS.....	14
Animais.....	14
Grupos Experimentais.....	14
Procedimentos Cirúrgicos.....	15
Avaliação clínica.....	18
Colheita do Material.....	19
Avaliação à microscopia de luz.....	19
Análise à estatística.....	20
RESULTADOS.....	22
Achados clínicos e à estatística.....	22
Atitude, consumo de alimento e consumo de água.....	22
Teste lacrimal de Shirmer.....	22
Blefarospasmo, secreção, hiperemia, quemose e blefarite.....	23
Edema Corneal.....	26
Uveíte anterior.....	27

Teste da fluoresceína.....	28
Tempo de permanência do adesivo.....	29
Achados à histopatologia.....	31
Três dias de pós-operatório.....	31
Sete dias de pós-operatório.....	33
Quatorze dias de pós-operatório.....	35
Vinte e um dias de pós-operatório.....	37
Trinta dias de pós-operatório.....	39
Sessenta dias de pós-operatório.....	41
DISCUSSÃO.....	43
Aplicação, aquisição e custos.....	43
Achados clínicos e à estatística.....	43
Achados à histopatologia.....	47
CONCLUSÕES.....	50
REFERÊNCIAS.....	51

**EMPREGO DO ETIL-CIANOACRILATO OU DO
OCTIL-CIANOACRILATO NO PREENCHIMENTO DE LESÕES
CORNEAIS, APÓS CERATECTOMIA LAMELAR EM COELHOS**

RESUMO – São diversas as indicações para o emprego de adesivos derivados do cianoacrilato na área médica. Em oftalmologia humana, há décadas, estes biomateriais são utilizados com resultados satisfatórios. Entretanto, em veterinária, ainda são escassos o conhecimento de suas propriedades e a sua aplicação. Considerando o interesse em se avaliar o comportamento do etil-cianoacrilato, comparativamente ao octil-cianoacrilato, clínica e histopatologicamente, em córneas de coelhos, empregaram-se 36 animais, nos quais, após ceratectomia lamelar de 3 mm de diâmetro, os adesivos foram aplicados e recobertos por uma fina película acelular. No pós-operatório, foram realizadas avaliações gerais (dias 1 a 10), exames oftálmicos (dias 0, 1, 3, 5, 7, 10, 14, 21, 30, 44 e 60) e estudos histopatológicos (períodos 3, 7, 14, 21, 30 e 60). Consideraram-se, ainda, os custos e disponibilidade dos adesivos. Clinicamente, houve diferença significativa para as variáveis, consumo de água, atitude, blefarite, edema corneal, teste da fluoresceína e tempo de permanência dos adesivos. À histopatologia, para o etil-cianoacrilato, já nos primeiros períodos de avaliação, observou-se epitelização corneal, organização do colágeno e moderada reação inflamatória. Para o octil-cianoacrilato, constatou-se a permanência do adesivo até as fases mais tardias, sob o qual, mais lentamente os eventos de reepitelização e organização do colágeno ocorreram com reação inflamatória discreta. Os custos e disponibilidade de aquisição do etil-cianoacrilato foram mais acessíveis do que os do octil-cianoacrilato.

Palavras-chave: córneas, cianoacrilatos, coelhos.

**EMPLOYMENT OF ETHYL-CYANOACRYLATE OR THE
OCTHYL-CYANOACRYLATE FOR FULFILLING
CORNEAL LESIONS, AFTER LAMELAR KERATECTOMY IN REBBITS**

ABSTRACT – There are several indications for the employment of adhesives derived from the cyanoacrylate in the medical area. In human ophthalmology, from decades, the cyanoacrylates have been used with satisfactory results. However, in veterinary medicine, there is a scarcity of knowledge of its properties and applications. Considering the objective of evaluating the behavior of the ethyl-cyanoacrylate, comparatively to octhyl-cyanoacrylate, clinically and histopatologically, in rabbit corneas, there were used 36 animals. After lamellar keratectomy with 3 mm of diameter the adhesives was applied and recovered with a fine pellicle. In the post operative period general (days 1 to 10), ophthalmic (days 0, 1, 3, 5, 7, 14, 21, 30, 44 and 60) and hystopathologic (periods 3, 7, 14, 21, 30 and 60) exams was performed. There was also considered the costs and accessibility of the adhesives. Clinically, there were significant differences for the variables water consumption, attitude, blepharitis, corneal edema, fluorescein test and adhesive permanence time. With respect to the histopathological evaluation, for the treatment with ethyl-cyanoacrylate, there was observed already in the very first periods of evaluation, corneal epitelization, collagen organization and moderate inflammatory reaction. For the octhyl-cyanoacrylate treatment, there was observed the adhesive permanence until later phases, under which more vagarously the events of reepithelization and collagen organization occurred with a discrete inflammatory reaction. The ethyl-cyanoacrylate presented minor costs and more facility to acquire.

Key-words: corneas, cyanoacrylate, rabbits.

1. INTRODUÇÃO

A córnea, por sua importante função, tanto na proteção ocular como na refração da luz, compõe o grupo das estruturas mais estudadas quando se considera o aparelho da visão. Inúmeros estudos têm sido conduzidos visando a possibilitar a manutenção da integridade (forma e função) deste tecido, após a ocorrência de lesões.

As ulcerações profundas e perfurações traumáticas pertencem ao grupo de enfermidades oftálmicas mais comuns.

Em virtude da necessidade de se empregarem equipamentos específicos, de profissionais capacitados e de treinamento em micro-cirurgia, a aplicação de técnicas oferecidas na literatura se limita a centros especializados. Assim, estudar e desenvolver procedimentos simples, eficientes e de fácil execução são desafios cotidianos.

Os adesivos teciduais, estudados desde a década de 60, passaram por aperfeiçoamentos e, atualmente, apresentam excelente biocompatibilidade e eficiência. Sua aplicação, em situações como as supramencionadas, pode representar a recuperação visual de um paciente. Sabe-se que a biocompatibilidade dos cianoacrilatos está fortemente relacionada ao número de carbonos presentes em sua cadeia lateral. Quanto maior este valor, menor será a reação tecidual.

Em oftalmologia humana, são inúmeros os relatos versando sobre a aplicação prática dos adesivos, com resultados satisfatórios. Entretanto, em veterinária, o desconhecimento técnico sobre os produtos, a inexperiência relacionada à aplicação e o elevado custo dos materiais limitam a sua utilização.

Ao se conceber este estudo, buscou-se a comparação quanto a custos, facilidade de aquisição, resultados clínicos e à histopatologia, entre o etil-cianoacrilato (Super Bonder®) e o octil-cianoacrilato (Dermabond®), aplicados sobre lesões corneais em coelhos.

2. REVISÃO DA LITERATURA

2. 1 Córnea

A córnea representa um quinto da túnica fibrosa do bulbo do olho. Suas principais funções incluem oferecer suporte às estruturas intra-oculares, refração e transmissão da luz. Relativamente à sua espessura, existem diferenças relacionadas às espécies, entretanto, o valor máximo não ultrapassa um milímetro. O filme lacrimal, o epitélio, o estroma, a membrana de Descemet e o endotélio correspondem às camadas que a compõem (SAMUELSON, 1999).

A camada superficial externa do filme lacrimal se constitui de fosfolípidios provenientes das glândulas tarsais e tem como função limitar os efeitos da evaporação sobre a camada aquosa. A camada média, ou aquosa, compõe-se, principalmente, de água derivada das glândulas lacrimais e tem por funções a limpeza do saco conjuntival, a lubrificação do epitélio, permear a passagem de oxigênio, de células e de algumas imunoglobulinas para a córnea, além de propiciar superfície corneal regular. A camada interna ou mucóide consiste de mucoproteínas derivadas das células caliciformes da conjuntiva, que sustentam a camada aquosa e mantém a superfície óptica regular (SAMUELSON, 1999). A mensuração quantitativa da produção lacrimal, realizada pelo teste de Shirmer, pode ser útil no diagnóstico de enfermidades que causem irritação ocular ou estejam relacionadas ao sistema lacrimal em diversas espécies (ABRAMS et al., 1990).

O epitélio da córnea se compõe por células pavimentosas estratificadas simples não-queratinizadas, dispostas sobre a lâmina basal do epitélio, a qual se apresenta aderida ao estroma corneal por hemidesmossomos (SAMUELSON, 1999).

O estroma representa 90% da espessura corneal e possui metuculoso arranjo de fibras colágenas. Onze tipos (I, II, III, IV, V, VI, VII, VIII, IX, XII e XVII) já foram descritos em córneas de vertebrados. A regulação precisa do diâmetro e orientação destas fibras, bem como do espaço interfibrilar, estão diretamente ligados à manutenção da

transparência corneal (CINTRON et al., 1978; ROBERT et al., 2001; MEEK & BOOTE, 2004).

Além das fibras colágenas, o estroma é composto por uma matriz celular, linfócitos, macrófagos, neutrófilos ocasionais e por ceratócitos (SLATTER, 1990). Os ceratócitos, além da síntese de colágeno, são responsáveis pela expressão seletiva de proteoglicanos e de glicosaminoglicanos durante a estruturação estromal. Sua forma difere dos fibroblastos da pele, por serem poligonais e por apresentarem prolongamentos citoplasmáticos que mantêm as células unidas (ROBERT et al., 2001).

A membrana de Descemet compõe-se por fibras delgadas de colágeno que formam uma barreira interna protetora. Alguns a consideram como a membrana basal do endotélio. O endotélio é formado por uma única camada de células poligonais e situa-se posterior e adjacente à membrana de Descemet. A ação sincronizada do epitélio e do endotélio, por meio de transporte ativo (bomba de Na-K), mantêm o estado de deturgescência necessário à transparência corneal (SAMUELSON, 1999).

O suprimento nervoso sensorial deste tecido advém do nervo ciliar longo, um ramo do nervo oftálmico, procedente do trigêmio. As ramificações nervosas adentram no estroma pelo limbo, distribuem-se radialmente constituindo, no epitélio, terminações nervosas amielínicas livres (DYCE et al., 2005).

O arranjo preciso das fibras colágenas, a ausência de vasos sangüíneos, a presença de um fino epitélio e de fibras nervosas amielínicas, bem como o relativo estado de deturgescência, oferecem transparência corneal (SAMUELSON, 1999).

Das afecções que acometam esse segmento especializado da túnica fibrosa, merecem destaque as ceratites ulcerativas, caracterizadas por perdas do epitélio e exposição do estroma, em área e espessura variáveis. Dentre as causas mais freqüentes, sobressaem-se as ulcerações decorrentes de traumas, anormalidades palpebrais, dos cílios e do aparelho lacrimal, infecções, deficiências nutricionais, alterações neurotróficas, queimaduras, estresse e outras de origens menos comuns. Os sinais clínicos gerais, habitualmente notados, se caracterizam por fotofobia, blefarospasmo e descarga ocular (SLATTER, 1990).

Nas lesões superficiais, há grande capacidade de regeneração. Mecanismos de deslizamento centrípeto de células localizadas às margens da lesão e mitoses ocorrem a fim de reparar a área desnuda. Entretanto, quando tais mecanismos não são capazes de atenuar o processo lítico, que não raro se instala, ensejado por infecção secundária, a enfermidade torna-se grave, podendo evoluir para perfuração da córnea (SLATTER, 1990).

Em virtude da pluralidade de causas, condutas terapêuticas diversas têm sido propostas a fim de se aliviar a dor, de se prevenirem descemetoceloses, perfurações e, principalmente, de se restaurar a anatomia da córnea. Nas ceratites ulcerativas profundas, o tratamento cirúrgico é compulsório. Recomendam-se as tarsorrafias, os recobrimentos conjuntivais, as suturas diretas, os retalhos conjuntivais, os enxertos (autógenos, alógenos ou xenógenos), a utilização de biomateriais (implantes sintéticos ou biológicos), dentre outros procedimentos (SLATTER, 1990).

2. 2 Adesivos Teciduais

O termo biomaterial é aplicado para se designar qualquer substância ou a combinação delas, de origem natural ou sintética, idealizada para ser implantada ou incorporada a tecidos, com a finalidade de substituir matéria viva, podendo ou não servir como veículo, matriz ou suporte para estimular a gênese de um novo tecido (WILLIAMS, 1987).

Os adesivos teciduais constituem um grupo de biomateriais definidos como substâncias polimerizáveis, através das quais busca-se manterem os tecidos unidos ou a promoção de barreira contra extravasamentos. Dentre as características desejáveis necessárias destacam-se: permanecer no local de aplicação pelo período necessário para atuação efetiva e, em seguida, degradar-se sem permitir ocorrência de fragmentos; possuir ação localizada e, principalmente, ser seguro (REECE et al., 2001).

Para DONKERWOLCKE et al. (1998) os adesivos teciduais necessitam se aderir às superfícies à temperatura corpórea, permitir tempo hábil para sua aplicação, originar uma ponte forte e flexível, suportar umidade e ter capacidade de se espalhar.

Hemostasia, adesão tecidual e fornecimento de substâncias exógenas são algumas das finalidades práticas destes produtos. Dentre os adesivos teciduais comercialmente disponíveis, sobressaem os selantes de fibrina, os compostos à base de albumina, os cianoacrilatos, os hidrogéis e os compostos à base de colágeno (REECE et al., 2001).

2. 2. 1 Cianoacrilatos

Cianoacrilatos são ésteres do ácido cianoacrílico com uma cadeia alquil lateral. Seus monômeros líquidos se solidificam por polimerização aniônica após o contato com uma base fraca liberando pouco calor (WATTÉ et al., 2004).

A principal característica dos adesivos teciduais derivados do cianoacrilato, é que eles se polimerizam, à temperatura ambiente, imediatamente após serem aplicados entre duas superfícies aderentes, sem adição de catalisadores ou de solventes (GASSET et al., 1970).

A cadeia alquil lateral pode ser modificada, alterando o número de moléculas de carbono, produzindo diferenças quanto à sua aderência e toxicidade (WOODWARD et al., 1965; PANI, et al., 1968; DELLEVIGNE et al., 1971; TROTT, 1997; VOTE & ELDER, 2000).

Derivados mais antigos, que possuem cadeias laterais curtas, por exemplo, o metil e o etil-cianoacrilato, que contém, respectivamente, um e dois carbonos em suas cadeias laterais, degradam-se rapidamente em cianoacetato e formaldeído. Estes subprodutos, tóxicos, acumulam-se nos tecidos produzindo inflamação aguda e crônica (TROTT, 1997).

Os cianoacrilatos de cadeia mais longa, atualmente disponíveis, por exemplo, o 2-octil-cianoacrilato, possuem degradação mais lenta, limitando o acúmulo de subprodutos tóxicos a quantidades que podem ser eficientemente eliminadas pelo organismo (PANI et al., 1968; VOTE & ELDER, 2000). Segundo TROTT (1997), a histotoxicidade dos cianoacrilatos também é dependente dos níveis de vascularização do tecido.

Estudos visando a se conseguir menor toxicidade e maior capacidade de adesão passaram a ser realizados em grande escala (REFOJO et al., 1968; ARONSON et al., 1970; SANI & REFOJO, 1972; ROBIN et al., 1989; OLLIVIER et al., 2001). A partir de então, os cianoacrilatos têm sido utilizados em cirurgias abdominais, ginecológicas, ortopédicas, neurológicas, plásticas, urogenitais, vasculares, torácicas e bucomaxilofaciais, dentre outras (DONKERWOLCKE et al., 1998).

Investigações avaliando a degradação do butil-cianoacrilato após a sua implantação subcutânea em ratos, mostraram que a sua permanência por até cinco meses em 90% dos casos (PANI et al., 1968). Quando não utilizados topicamente, os cianoacrilatos agem como corpos estranhos podendo induzir a inflamação, necrose tecidual e a infecções (REECE et al., 2001).

A injeção intravascular do butil-cianoacrilato suscita moderada inflamação eosinofílica, após 24 horas, mas mínima decorridos sete dias (SUGA et al., 2002). O material tem sido empregado na escleroterapia de varizes esofágicas e gástricas em endoscopias. O 2-octil-cianoacrilato, aprovado para dermorrafia de ferimentos superficiais, tem sido amplamente utilizado. Este biomaterial apresenta elevado potencial para ser empregado na liberação lenta e localizada de medicamentos analgésicos, antibióticos, quimioterápicos e fatores de crescimento, dentre outros (RYOU & THOMPSON, 2006).

Em veterinária, existem relatos empregando os cianoacrilatos em anastomose intestinal (MATERA, 1975), hemostasia de úlceras gástricas experimentais em cães (PROTEL et al., 1978), esofagoplastia cervical em coelhos (FERRIGNO, 1995), cicatrização de ferimentos cutâneos por queimadura em suínos (SINGER et al., 2000), ferimentos cutâneos experimentalmente infectados em cobaias (QUINN et al., 1997), síntese cutânea em gatos (QUEIROZ et al., 2000), reparação da veia jugular externa em coelhos (FERRIGNO, 2000), anastomose vesico-uretral em cães (GRUMMET et al., 2002), e tuba uterina de coelhas (RIVOIRE, 2006), dentre outros.

2. 2. 2 Cianoacrilatos em oftalmologia

Em oftalmologia, desde a década de 30, estudos sobre a utilização dos adesivos teciduais comprovaram os benefícios do metil-cianoacrilato para uso em procedimentos de superfície (ELLIS & LEVINE, 1963; BLOOMFIELD et al., 1963). Desde então, tais materiais têm sido aplicados em seres humanos, no tratamento de úlceras, perfurações e “melting” corneais, com resultados satisfatórios (BORUCHOFF et al., 1969; HIRST et al., 1982; TARAVELLA & CHANG, 2001; KORN & KORN, 2005; SETLIK et al., 2005).

A deposição direta dos adesivos no leito de úlceras corneais, seguida da colocação de lentes de contato terapêuticas, mostrou-se efetiva no controle do “melting” estromal (FOGLE et al., 1980). Acredita-se que tal decorra da inibição de leucócitos com atividade colagenolítica e proteolítica (VOTE & ELDER, 2000).

A irritação conjuntival mecânica a corpos estranhos presentes na córnea (fios de sutura, adesivos, biomembranas, dentre outros), causando blefarospasmo, hiperemia e quemose em graus variados, foi observada em inúmeros estudos (LAUS et al., 1993, BARROS et al., 1997; LAUS et al., 2000; MOTA et al., 2004). Fatores como toxicidade, tamanho e flexibilidade do material utilizado, interferem diretamente na presença e graus destes sinais, os quais podem ser minimizados quando se faz uso de lentes de contato terapêuticas durante o período pós-operatório (GASSET, et al., 1970).

GASSET et al. (1970) avaliaram, clínica e histologicamente, a tolerância intracorneal, subconjuntival e intra-ocular entre o isobutil, o hexil, o octil, e o decil-2-cianoacrilato em coelhos, e não encontraram diferença significativa entre os materiais. À histopatologia, nas porções mais superficiais, observaram migração epitelial separando o adesivo do estroma subjacente. Polimorfonucleares e *debris* foram observados adjacentes ao adesivo. Mais profundamente, as lamelas de colágeno encontravam-se escavadas pelo aspecto contorcido do adesivo, sem evidências de danos ou necrose.

Em estudo comparando a síntese corneal com fio de sutura poliglactina-910 ou com butil-cianoacrilato verificou-se, à histopatologia, reparação completa do epitélio e

estroma corneais, sem presença de células inflamatórias, aos 30 dias de pós-operatório nos animais do grupo butil-cianoacrilato (MOTA et al., 2004).

Relativamente à aplicação corneal, o emprego dos cianoacrilatos de cadeias mais longas, exige monitoramento, porquanto infecções e infiltrados corneais, notadamente nos casos em que o adesivo permanece por mais de seis semanas, são de ocorrência freqüente (VOTE & ELDER, 2000).

Segundo MESKIN et al. (2005), a facilidade na aplicação do octil-cianoacrilato, somada à mínima ocorrência de efeitos colaterais, torna-o uma excelente opção para o selamento de incisões em “córnea clara” nas facectomias.

A injeção estromal e deposição do butil-cianoacrilato após ceratectomia lamelar em coelhos, induziram a leve resposta inflamatória e não interferiu com a reparação tecidual. Algum grau de desconforto ocular, em virtude das irregularidades decorrentes da polimerização, foi notado, principalmente no primeiro dia de pós-operatório (OLLIVIER et al., 2001). Estes sinais, possivelmente, podem ser reduzidos valendo-se da mínima quantidade necessária para o preenchimento da lesão (REFOJO et al., 1968; OLLIVIER et al., 2001). A aplicação do adesivo com um bastão adaptado, segundo VOTE & ELDER (2000), minimiza os riscos de complicações relacionadas ao espriamento deste sobre a superfície ocular. Em virtude dos monômeros do cianoacrilato serem líquidos e possuírem algum grau de dificuldade para seu manuseio, em veterinária, a execução deste procedimento requer anestesia geral e algum grau de magnificação (WATTÉ, 2004).

O emprego dos adesivos teciduais em oftalmologia pode ser admitido como um procedimento tectônico temporário, isolando o conteúdo intra-ocular do meio extra-ocular e prevenindo o desenvolvimento de endoftalmites e de outras complicações como, por exemplo, o glaucoma. Uma segunda intervenção pode ser realizada visando a restabelecer a capacidade funcional. Não obstante, em alguns casos, a aplicação única do adesivo pode lograr bons resultados, dispensando a execução de procedimentos adjuntos (FELBERG et al., 2003).

O cianoacrilato deve permanecer na superfície corneal até que a reparação tenha se desenvolvido de modo a que a córnea possa sustentar-se de “per se”. Pode

haver desprendimento espontâneo ou a necessidade de remoção (FELBERG et al., 2003). O tempo de permanência médio, em coelhos tratados com butil-cianoacrilato (Vetbond®) após ceratectomia lamelar, foi de $14,5 \pm 3,5$ dias para OLLIVIER et al. (2001).

Em estudo retrospectivo de 39 lesões corneais em cães e gatos, tratadas com butil-cianoacrilato, WATTÉ et al. (2004) reportaram 89% de sucesso após uma única aplicação do adesivo. Em 48% dos casos o tempo de permanência variou entre duas a quatro semanas e em 29% dos casos foi menor do que duas semanas.

A aplicação do isobutil-cianoacrilato para tratamento de úlceras refratárias em cães logrou resultados satisfatórios em 100% dos casos com média de remissão da enfermidade de 3,4 semanas. Desconforto ocular em intensidade variada foi reportado, apresentando melhora dentro de três dias (BROMBERG, 2002).

Embora o cianoacrilato seja indicado para o tratamento de úlceras e de perfurações corneais em pequenos animais (KERN, 1990; WILKIE & WHITTAKER, 1997; WARD, 1999; BROMBERG, 2002; WATTÉ et al., 2004), existem ainda, poucos relatos científicos versando sobre suas reais eficácia e segurança em espécies domésticas.

2.2.3 Cianoacrilatos avaliados neste estudo

2.2.3.1 Etil-cianoacrilato

O etil-cianoacrilato (Super Bonder®) é um éster do ácido cianoacrílico com dois carbonos em sua cadeia lateral (Figura 1-A). Está indicado como adesivo instantâneo para colagem de couro, borrachas, porcelana, metal, madeira, cartolina, alguns tipos de plásticos, etc. Apresenta-se na forma líquida, transparente e em frascos contendo 1,5g do produto. Pode ser facilmente encontrado comercialmente e possui baixo custo.

Apesar de não ser comercializado para finalidades médicas, tem sido utilizado com eficácia na oftalmologia humana (UEDA & OTTAIANO, 2004; FELBERG et al., 2003).

Em estudo comparando custos com material para reparações de perfurações corneais (com até 2,5 mm de diâmetro) realizado com Super Bonder® ou com suturas, excluindo despesas referentes ao procedimento anestésico e com internação, concluiu-se que, com suturas ele é de, aproximadamente, sete vezes mais oneroso (UEDA & OTTAIANO, 2004).

Em virtude de não apresentar, em sua embalagem, indicação de esterilidade, estudo à microbiologia avaliou-o com relação ao crescimento bacteriano em tubos contendo BHI (“Brain Hert Infusion”) e em placas de agar sangue, agar chocolate e agar Sabouraud. Os resultados revelaram o não crescimento de microrganismos (UEDA et al., 2004).

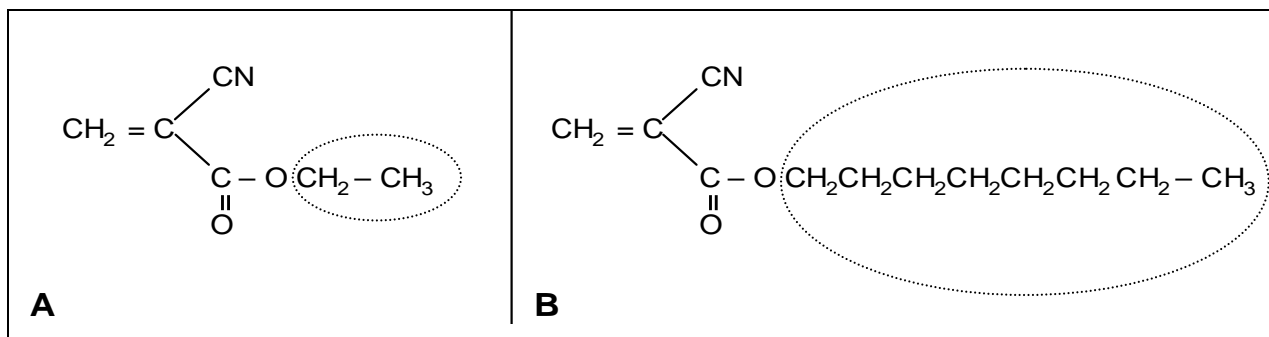


Figura 1. **A** - Fórmula estrutural química do etil-cianoacrilato (Super Bonder®), destacando (elipse) cadeia alquil lateral contendo dois carbonos. **B** - Estrutura química do octil-cianoacrilato (Dermabond®), destacando (elipse) cadeia alquil lateral contendo oito carbonos.

2.2.3.2 Octil-cianoacrilato

O octil-cianoacrilato (Dermabond®), um éster do ácido cianoacrílico com oito carbonos em sua cadeia lateral (Figura 1-B), é um adesivo concebido para uso em pele. Líquido, esterilizado e de coloração violeta claro, está aprovado para fins médicos pela “Food and Drug Administration” (FDA). Apresenta-se na forma de ampolas com ponta apropriada para uso ou na forma de canetas aplicadoras, contendo 25 ou 50 µL. Após o emprego sobre a superfície, o líquido torna-se viscoso e polimeriza-se em minutos. É um produto de aquisição autorizada apenas para profissionais da área médica e

apresenta custo cerca de 20 vezes maior do que o do etil-cianoacrilato. Está indicado para manterem unidas bordas facilmente aproximáveis de feridas cirúrgicas ou de feridas traumáticas simples. O produto é contra-indicado em casos de feridas com infecção ativa, gangrenas ou úlceras de apoio, superfícies mucosas ou junções mucocutâneas e em pacientes que apresentem hipersensibilidade ao cianoacrilato ou ao formaldeído (DERMABOND, 2000).

3. MATERIAL E MÉTODOS

O estudo foi conduzido no Hospital Veterinário Governador “Laudo Natel” da Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias (FCAV) - Câmpus de Jaboticabal / UNESP e no Laboratório de Citopatologia da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (FMRP) - Câmpus de Ribeirão Preto / USP.

Cuidados bioéticos, relativamente às normas da *Association for Research in Vision and Ophthalmology - ARVO (National Institutes of Health Publications No 85-23: Revised 1985)* e do Comitê de Ética e Bem Estar Animal da Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias (FCAV) - Câmpus de Jaboticabal – UNESP, foram obedecidos.

3. 1 Animais

Foram utilizados 36 coelhos, machos, da raça Nova Zelândia, brancos, com peso médio de 3,00 kg e 120 dias de idade. Após exame clínico, para exclusão de alterações orgânicas concorrentes, os animais foram mantidos em gaiolas apropriadas, em ambiente ventilado, limpo, seco e protegido. Como alimento, forneceram-se ração comercial¹ e água potável *ad libitum*.

3. 2 Grupos Experimentais

O adesivo foi implantado no olho direito dos animais, que foram equanimente separados em grupo Super Bonder® e grupo Dermabond®. Cada grupo foi igual e aleatoriamente dividido em seis subgrupos de três animais para diferentes intervalos de avaliação das córneas após a implantação dos adesivos (3, 7, 14, 21, 30 e 60 dias).

¹ Ração Nutri Coelho® (Purina, Brasil)

3. 3 Procedimentos cirúrgicos

Previamente aos procedimentos cirúrgicos, os animais foram submetidos a exame oftálmico, no qual se realizaram o teste lacrimal de Shirmer², a biomicroscopia com lâmpada em fenda³ e a prova da fluoresceína⁴.

As ceratectomias foram levadas a efeito nas dependências do Serviço de Oftalmologia do Hospital Veterinário Governador “Laudo Natel” da Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias (FCAV) - Câmpus de Jaboticabal - UNESP.

A indução da anestesia foi realizada pela associação de quetamina⁵ e midazolam⁶, na dose de 40 e 0,2 mg/kg respectivamente, administrada por via intramuscular. Para a sua manutenção utilizou-se anestesia inalatória com halotano,⁷ fornecido com máscara facial, diluído em 100% de oxigênio em circuito com reinalação parcial de gases, dotado de vaporizador universal. Imediatamente antes das ceratectomias, instilou-se uma gota de colírio anestésico de tetracaína com 0,1% de fenilefrina⁸, visando à dessensibilização da superfície corneal.

As intervenções cirúrgicas foram efetuadas com auxílio de microscópio cirúrgico⁹, em aumento de 10 vezes. Após medidas rotineiras de anti-sepsia, proteção do campo operatório, blefarostase e fixação do bulbo do olho com fio monofilamentar encastado de fábrica¹⁰, criou-se, com auxílio de um trépano¹¹ de 3 mm de diâmetro, um botão lamelar compreendendo epitélio e cerca de metade da espessura do estroma na região central da córnea.

A retirada da lamela corneal foi realizada por dissecação com lâmina de bisturi angulada¹². Após secagem da região com hastes absorventes estéreis, o adesivo foi

² Teste da Lágrima de Schirmer (Ophthalmos, Brasil)

³ Slit Lamp SL-14 (Kowa Company, USA)

⁴ Fluoresceína strips (Ophthalmos, Brasil)

⁵ Cetamin® (Syntec, Brasil)

⁶ Dormire® (Cristália, Brasil)

⁷ Tanohalo® (Cristália, Brasil)

⁸ Anestésico® (Allergan, Brasil)

⁹ M-9 (DF Vasconcelos, Brasil)

¹⁰ Nylon 4-0 (Bioline, Brasil)

¹¹ Trépano para córnea com medidor de profundidade (Steel Inox, Brasil)

¹² CM Phaco Slit Blade Angled 5,2mm; 45 Deg.; Bevel up. (EAGLE, USA)

cuidadosamente depositado com seringa¹³ conectada a agulha hipodérmica¹⁴. Aplicou-se a quantidade mínima necessária para o preenchimento completo da lesão, em sua extensão e profundidade. O adesivo foi coberto com uma fina película sintética estéril¹⁵ de 3 mm de diâmetro, visando a obtenção de uma superfície lisa, em substituição ao emprego de lente de contato terapêutica, que inviabilizaria a execução dos exames oftálmicos.

A superfície ocular, findados os tempos operatórios, foi cuidadosamente irrigada com solução fisiológica e os pontos de fixação conjuntival soltos.

As etapas que compreenderam os procedimentos cirúrgicos encontram-se registradas nas Figuras 1 e 2.

No pós-operatório, empregou-se tobramicina¹⁶ a 0,3%, em instilações intercaladas de 6 horas por 10 dias consecutivos e analgesia sistêmica com buprenorfina¹⁷ na dose de 0,02 mg/kg, por via subcutânea, duas vezes ao dia, durante cinco dias consecutivos. Colocou-se colar do tipo Elizabethano para se evitar o auto-traumatismo.

¹³ 1 mL/cc insulina U-100 (Injex, Brasil)

¹⁴ 0,70x25 22 G1 (BD, Brasil)

¹⁵ Bionext® (Bionext Produtos Biotecnológicos Ltda., Brasil)

¹⁶ Tobramicina 0,3% Solução Oftálmica 5ml (Cristália, Brasil)

¹⁷ Tengesic® (Shering Plough, Brasil)

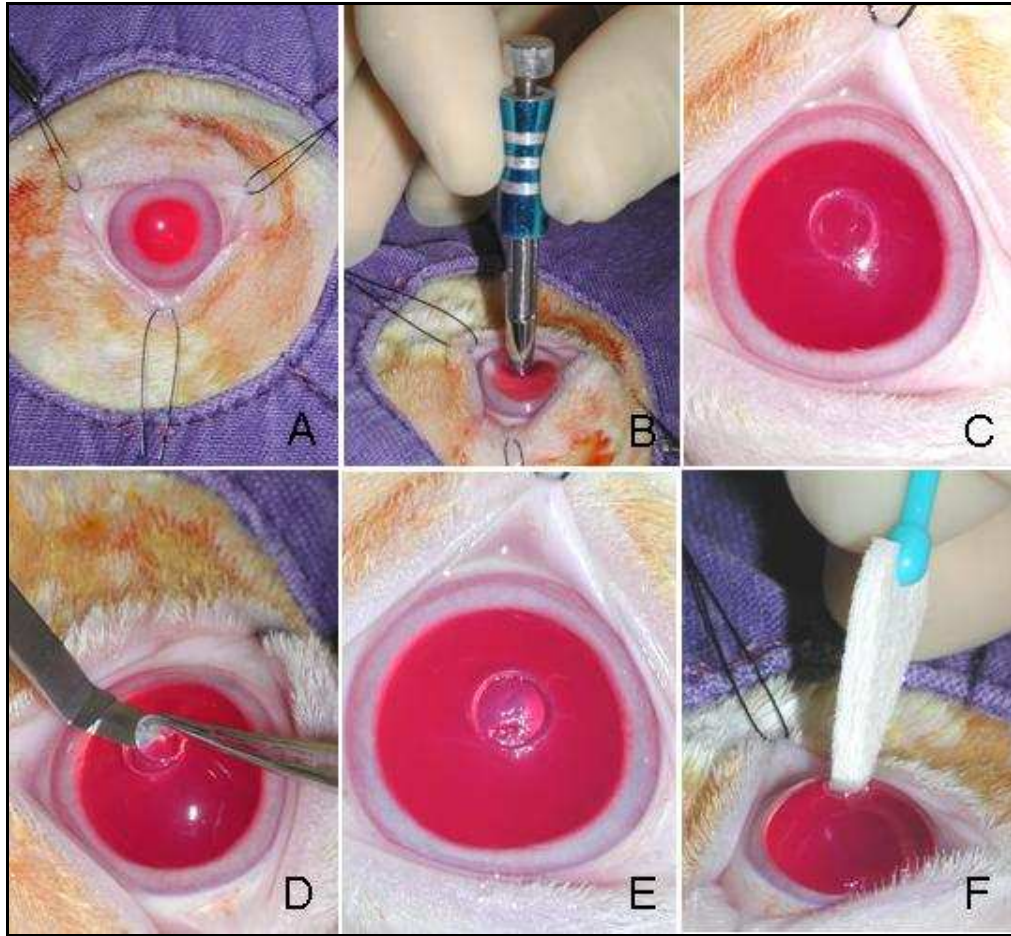


Figura 1. Imagens fotográficas ilustrando a seqüência de procedimentos da ceratectomia lamelar em coelho. **A** - Posicionamento e blefarostase ocular. **B e C** - Execução da ceratotomia por trépano. **D** - Retirada de lamela corneal com lâmina angulada. **E** - Aspecto corneal após ceratectomia. **F** - Secagem da região com haste absorvente.

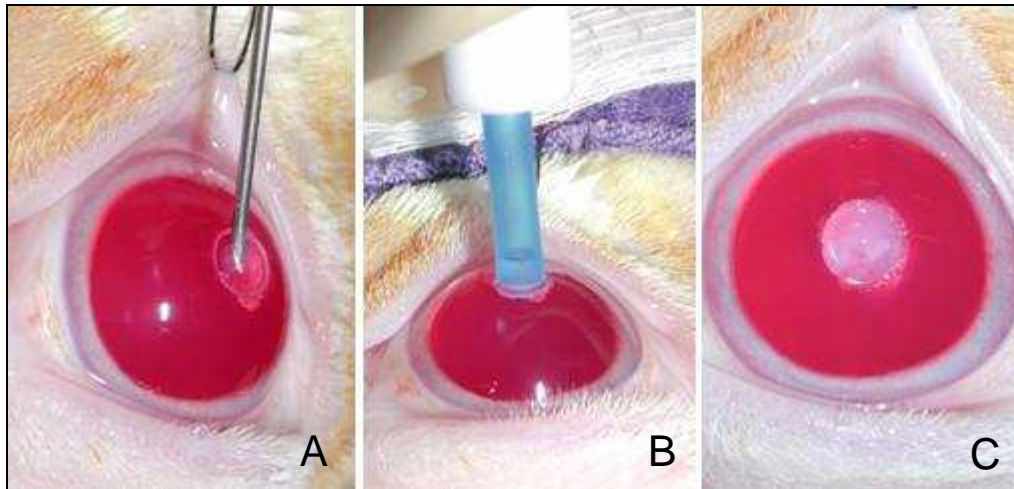


Figura 2. Imagens fotográficas ilustrando aplicação do adesivo na córnea de coelho após ceratectomia lamelar. **A** - Aplicação do adesivo utilizando agulha de insulina, com preenchimento de toda lesão. **B** - Aplicação da película protetora sobre a cola, com auxílio de bastão plástico. **C** - Aspecto final.

3. 4 Avaliação clínica

No pós-operatório, as avaliações foram realizadas nos dias 1, 3, 5, 7, 10, 14, 21, 30, 45 e 60, à noite, e consistiram na realização do teste lacrimal de Shirmer, na observação dos graus de blefarospasmo, secreção, hiperemia conjuntival, quemose e teste da fluoresceína. Parâmetros relacionados à condição corneal (edema, vascularização e pigmentação) e úvea anterior foram igualmente considerados usando-se biomicroscópio com lâmpada de luz em fenda. Adjunto, diariamente, pela manhã, nos primeiros 10 dias do período pós-operatório, observaram-se a atitude dos animais, o consumo de água e de alimento.

Para determinação do tempo de permanência do adesivo na córnea, realizou-se avaliação diária, pela manhã, até o término do período considerado para cada grupo.

Para compilação dos dados e estudo à estatística, foram estipulados escores, relativamente a cada evento avaliado (Tabela 1).

Tabela 1. Escores estabelecidos para observações realizadas durante as avaliações clínicas em coelhos. FCAV - UNESP – Jaboticabal, 2007.

Observação	Escore
Atitude	1 = apático 2 = alerta
Consumo de água	25, 50, 75 ou 100 %
Consumo de alimento	25, 50, 75 ou 100 %
Teste de Shirmer	0 a 25 mm/min
Blefarospasmo	
Secreção	0 = ausente
Hiperemia	1 = discreto (a)
Quemose	2 = moderado (a)
Blefarite	3 = intenso (a)
Uveíte anterior	
Teste da Fluoresceína	1 = positivo 0 = negativo
Tempo de permanência do adesivo	número de dias

3. 5 Colheita do Material

Ao fim dos períodos próprios, os animais foram sacrificados (eutanásia ativa) empregando-se quetamina¹⁸ por via intramuscular e tiopental sódico¹⁹ por via intravenosa.

Realizou-se enucleação subconjuntival e olhos foram colocados em solução fixadora de Karnovsky modificada, composta por 10% de solução de formaldeído, 12% de solução de glutaraldeído e 78% de solução tampão fosfato (PBS). Posteriormente, eles foram encaminhados para processamento e avaliação histopatológica.

3. 6 Avaliação à microscopia de luz

Os estudos à microscopia de luz foram conduzidos no Laboratório de Citopatologia do Departamento de Patologia da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto – USP.

¹⁸ Cetamin® (Syntec, Brasil)

¹⁹ Thiopentax® (Cristália, Brasil)

Inicialmente, as córneas foram isoladas dos bulbos oculares, colocadas individualmente em compartimentos plásticos e identificadas. Em seguida, o material foi processado, emblocado em parafina e cortado de forma semi-seriada à espessura de 5µm. Empregaram-se as colorações Hematoxilina-Eosina (HE) e Tricrômico de Masson (TM).

As preparações foram analisadas e os eventos mais importantes documentados em fotomicroscópio²⁰.

3. 7 Análise à estatística

O delineamento experimental usado baseou-se no arranjo fatorial de 2 tratamentos x 6 períodos com 3 repetições (36 animais). Os diferentes parâmetros estudados foram analisados por análise de variância (ANOVA) e as médias foram comparadas pelo Teste t, ao nível de 5% de probabilidade (SAMPAIO, 2002), utilizando-se o Generalized Linear Models (GLM) e o Qui-quadrado (CHISQ) do programa SAS – Statistical Analysis System (SCHLOTZHAUER & LITTELL, 1997). Os resultados obtidos encontram-se apresentados na forma de tabelas e de figuras.

As variáveis de distribuição contínua (Shirmer e tempo de permanência do adesivo) foram analisadas pelo método dos quadrados mínimos, sem transformação.

Quando os dados são constituídos por números inteiros de pequeno valor (até 10, por exemplo) e incluem zeros eles seguem a distribuição de Poisson, na qual a média e a variância são iguais (STEEL & TORRIE, 1980). A análise de tais dados deve ser feita por meio da transformação de cada observação, pela sua raiz quadrada, adicionando-se uma constante (0,5 ou 1,0), quando há zeros. Por esta razão, as variáveis blefarospasmo, secreção, hiperemia conjuntival, quemose, blefarite e uveíte anterior foram analisadas utilizando-se a transformação $(x + 0,5)^{1/2}$, onde x = valor de cada observação.

²⁰ DM 5000B® (Leica, Germany).

As características observadas nas avaliações presença/ausência do adesivo e positivo/negativo para o teste da fluoresceína, foram analisadas ao teste de qui-quadrado, comparando-se as frequências observadas e esperadas das combinações tratamentos x períodos de avaliação, ao nível de 5% de probabilidade, supondo a hipótese nula de que não há diferença entre os adesivos.

4. RESULTADOS

4.1 Achados clínicos e à estatística

O estudo clínico possibilitou o acompanhamento da evolução pós-operatória das ceratoplastias em coelhos. Não foram verificadas alterações sistêmicas. As observações clínicas e os resultados à estatística encontram-se agrupados e descritos a seguir.

4.1.1 Atitude, consumo de alimento de água

Foram encontradas diferenças significativas quanto ao consumo de água e à atitude. Para o tratamento com o Dermabond®, os coelhos mostraram-se mais alertas e consumiram mais água que aqueles que receberam o Super Bonder® (P<0,05). Na Tabela 2, são apresentadas as médias estimadas das variáveis atitude, consumo de alimento e de água, de acordo com os tratamentos, em coelhos.

Tabela 2. Médias estimadas das variáveis atitude, consumo de alimento de água, de acordo com os tratamentos, em coelhos. FCAV - UNESP – Jaboticabal, 2007.

Tratamentos	Variáveis		
	Atitude	Consumo de alimento (%)	Consumo de água (%)
Dermabond®	1,78 ^a	80,62 ^a	66,14 ^a
Super Bonder®	1,63 ^b	76,83 ^a	58,19 ^b

a,b – Médias seguidas de letras iguais não diferem entre si ao nível de 5% de probabilidade pelo teste t.

4.1.2 Teste lacrimal de Shirmer

A avaliação quantitativa da produção lacrimal, foi realizada nos dias 0, 1, 3, 5, 7, 10, 14, 21, 30, 44 e 60 do pós-operatório. O valor basal (dia 0) médio para os coelhos foi de 6,2 ± 0,6 mm/min. Não foi observada diferença significativa entre os tratamentos.

Na Tabela 3 são apresentadas as médias da variável, de acordo com os tratamentos, em coelhos.

Tabela 3. Médias estimadas da variável teste lacrimal de Shirmer, de acordo com os tratamentos, em coelhos. FCAV - UNESP – Jaboticabal, 2007.

Tratamentos	Teste lacrimal de Shirmer (mm/min)
Dermabond®	9,04 ^a
Super Bonder®	8,55 ^a

a – Médias seguidas de letras iguais não diferem entre si ao nível de 5% de probabilidade pelo teste t.

4.1.3 Blefarospasmo, secreção, hiperemia conjuntival, quemose e blefarite

Sob a evolução pós-operatória, alicerçada no estudo dos graus de blefarospasmo, secreção, hiperemia conjuntival e quemose, não foram encontradas diferenças significativas entre os tratamentos. Na Tabela 4 são apresentadas as médias estimadas das variáveis blefarospasmo, secreção, hiperemia conjuntival e quemose, de acordo com os tratamentos, em coelhos.

Tabela 4. Médias estimadas das variáveis blefarospasmo, secreção, hiperemia conjuntival e quemose, de acordo com os tratamentos, em coelhos. FCAV - UNESP – Jaboticabal, 2007.

Tratamentos	Variáveis			
	Blefarospasmo	Secreção	Hiperemia conjuntival	Quemose
Dermabond®	1,02 ^a	0,99 ^a	1,07 ^a	0,87 ^a
Super Bonder®	1,00 ^a	1,00 ^a	1,07 ^a	0,89 ^a

a – Médias seguidas de letras iguais não diferem entre si ao nível de 5% de probabilidade pelo teste t.

Quanto à avaliação temporal (0, 1, 3, 5, 7, 10, 14, 21, 30, 44 e 60 dias) das médias observadas constatou-se aumento significativo no primeiro dia para todas elas, com tendência à normalização no transcorrer do pós-operatório e retorno aos valores basais a partir do 44^o dia (Figuras 3, 4, 5 e 6). Secreção ocular, predominantemente dos tipos seromucóide e mucóide foi observada em todos os animais, com maior intensidade nos dias um e três do pós-operatório (Figura 4).

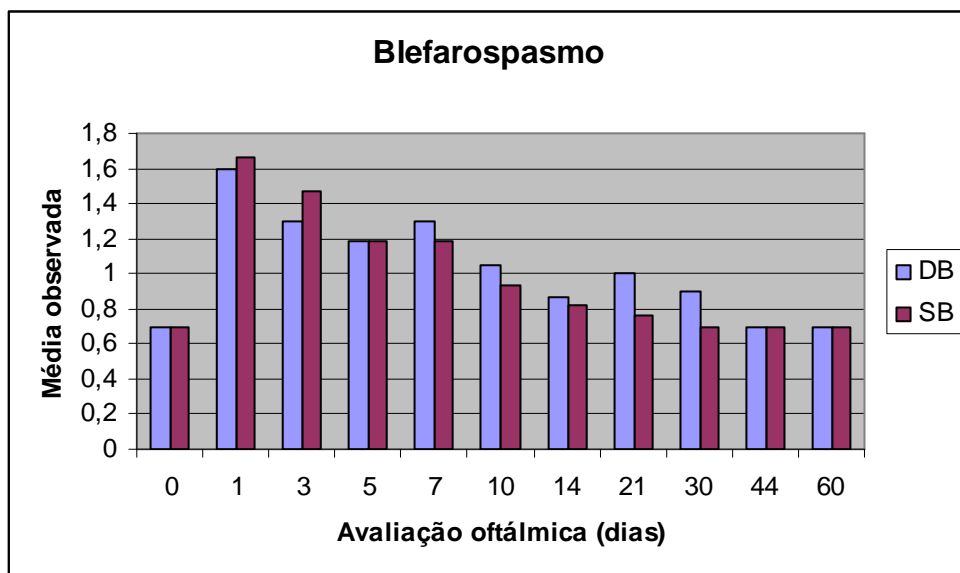


Figura 3. Representação gráfica das médias observadas para a variável blefarospasmo em coelhos após ceratoplastia com Dermabond® (DB) ou Super Bonder® (SB).

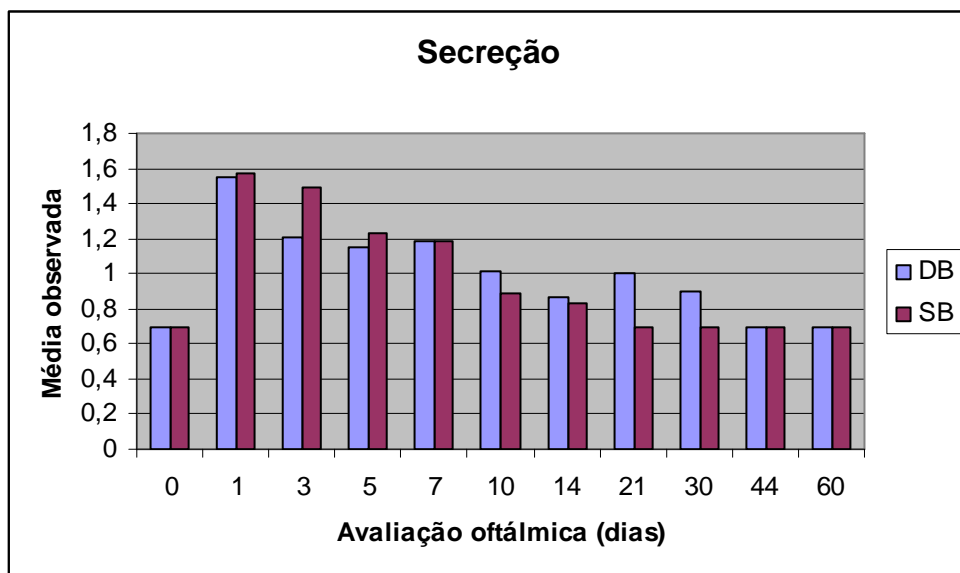


Figura 4. Representação gráfica das médias observadas para a variável secreção em coelhos após ceratoplastia com Dermabond® (DB) ou com Super Bonder® (SB).

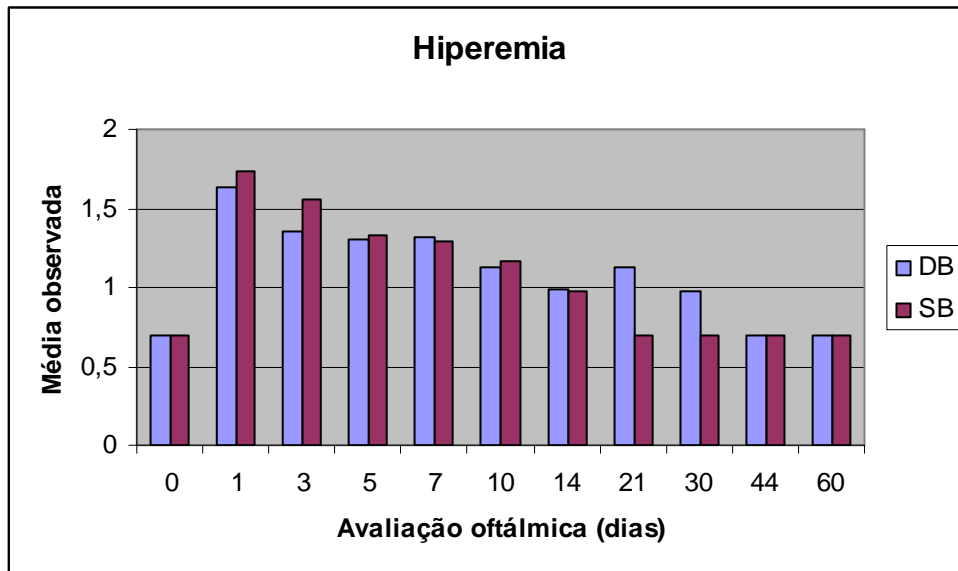


Figura 5. Representação gráfica das médias observadas para a variável hiperemia em coelhos após ceratoplastia com Dermabond® (DB) ou com Super Bonder® (SB).

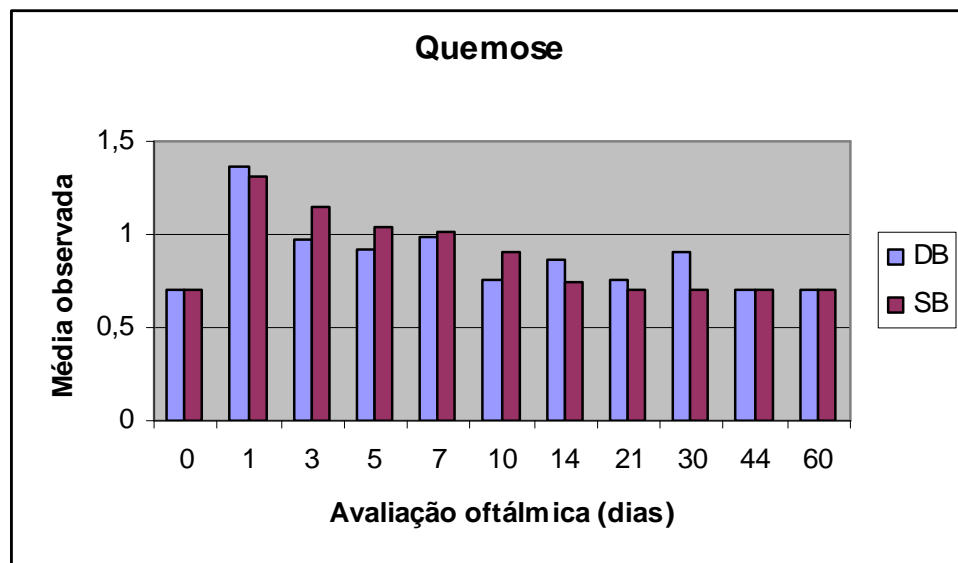


Figura 6. Representação gráfica das médias observadas para a variável quemose em coelhos após ceratoplastia com Dermabond® (DB) ou com Super Bonder® (SB).

Informações compiladas, quanto à ocorrência de blefarite, mostraram diferença significativa entre os tratamentos. Os coelhos que receberam o Dermabond® apresentaram menor grau de blefarite, quando comparados aos do grupo Super Bonder® (P <0,05). Na Tabela 5, são apresentadas as médias da variável, de consoante com os tratamentos impostos.

Tabela 5. Médias estimadas da variável blefarite, de acordo com os tratamentos, em coelhos. FCAV - UNESP – Jaboticabal, 2007.

Tratamentos	Blefarite
Dermabond®	0,82 ^a
Super Bonder®	0,88 ^b

a,b – Médias seguidas de letras iguais não diferem entre si ao nível de 5% de probabilidade pelo teste t.

4.1.4 Edema corneal

Sua ocorrência foi unicamente peri-lesional (Figura 7). No primeiro dia do pós-operatório, 61% dos coelhos que receberam o Super Bonder® apresentaram edema corneal. Aos três dias, 11% dos animais deste grupo ainda manifestavam-no.

Quanto ao tratamento com Dermabond®, o evento foi verificado em 16% dos indivíduos e apenas no primeiro dia do pós-operatório.

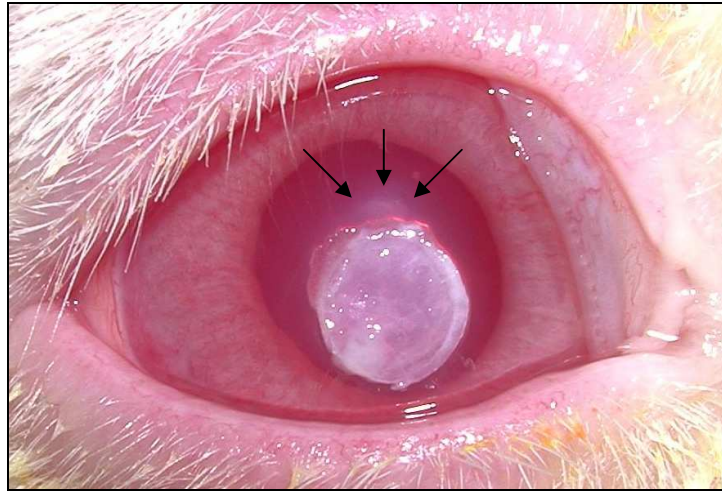


Figura 7. Imagem fotográfica de olho de coelho submetido à ceratectomia superficial, tratado com Super Bonder®, no primeiro dia de pós-operatório. Notar edema corneal focal peri-lesional (setas).

4.1.6 Uveíte anterior

Uveíte anterior foi notificada em escores ausente, discreta, moderada e severa. Para os animais que receberam o Super Bonder®, 16% apresentaram uveíte anterior discreta no primeiro dia de avaliação, 55% a apresentaram no terceiro dia. Destas, 80% o foram em grau leve e 20% em grau moderado. Nos dias 5, 7 e 10 do pós-operatório, 11% dos animais apresentaram-na em grau discreto. Nos dias subseqüentes, não mais se constatou a ocorrência do evento.

No grupo que recebeu o Dermabond®, a condição deu-se de forma discreta em 11% dos animais nos dias um e três do pós-operatório. Nos dias 5, 7, 10 e 14, decorreu uveíte anterior em 5% dos indivíduos. Destes, 50% apresentaram intensidade discreta e 50% ela foi moderada. No dia 21 do pós-operatório, 5% dos animais apresentaram-na em grau moderado e nos dias 30 e 44, 5% ainda encontravam-se acometidos, porém de forma discreta.

A Figura 8 ilustra a manifestação do evento.

Na Tabela 6 são apresentadas as médias estimadas da variável, de acordo com os tratamentos. Não houve diferença significativa entre os tratamentos.

Tabela 6 Médias estimadas da variável uveíte anterior, de acordo com os tratamentos, em coelhos. FCAV - UNESP – Jaboticabal, 2007.

Tratamentos	Uveíte anterior
Dermabond®	0,75 ^a
Super Bonder®	0,76 ^a

a,b – Médias seguidas de letras iguais não diferem entre si ao nível de 5% de probabilidade pelo teste t.

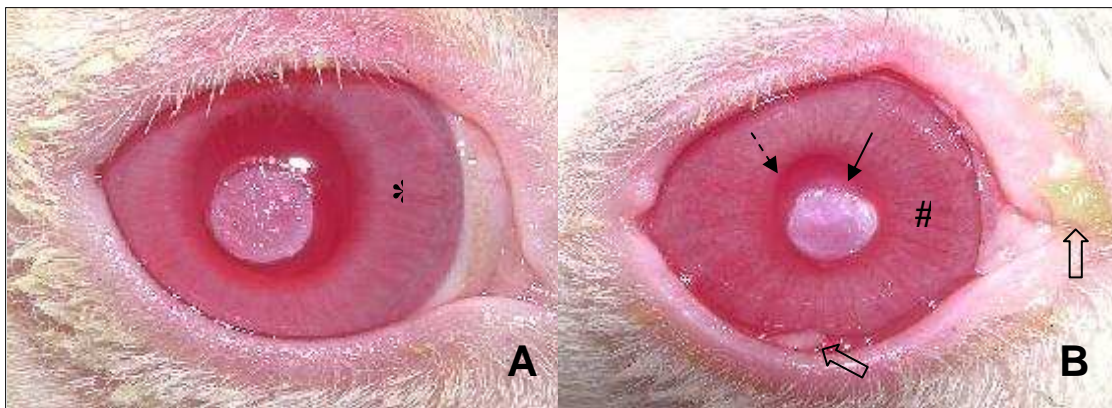


Figura 8. Imagens fotográficas de olhos de coelhos submetidos a ceratectomia superficial seguida da aplicação do adesivo etil-cianoacrilato. **A** – Olho ao primeiro dia de pós-operatório com uveíte considerada discreta; observar íris com leve hiperemia (*). **B** – Olho ao quinto dia de pós-operatório, com uveíte considerada moderada; íris hiperêmica e edemaciada (#), pupila em miose (seta pontilhada), edema corneal focal (seta cheia) e secreção ocular mucóide (setas vazadas).

4.1.6 Teste da fluoresceína

Houve positividade em 61% dos animais do grupo Super Bonder® no dia 1, 27% no dia 3, 22% nos dias 5 e 7 e 11% no dia 10. Nos demais dias, o evento não foi mais constatado nos animais do grupo.

Para o tratamento Dermabond®, 33% dos animais apresentaram positividade para o teste no primeiro dia do pós-operatório e 5% no segundo dia. Nos demais dias, não se encontrou positividade nos animais deste grupo.

Na Tabela 7, são apresentadas as médias estimadas da variável teste da fluoresceína, de acordo com os tratamentos. Para o teste da fluoresceína houve diferença significativa entre os tratamentos estudados ($P < 0,05$).

Tabela 7. Médias estimadas da variável teste da fluoresceína, de acordo com os tratamentos, em coelhos. FCAV - UNESP – Jaboticabal, 2007.

Tratamentos	Teste da fluoresceína
Dermabond®	0,72 ^a
Super Bonder®	0,79 ^b

a,b – Médias seguidas de letras iguais não diferem entre si ao nível de 5% de probabilidade pelo teste t.

4.1.7 Tempo de permanência do adesivo na córnea

Na Tabela 8 são apresentadas as médias estimadas da variável tempo de permanência do adesivo na córnea, relativamente aos períodos estudados e aos tratamentos. Houve diferença significativa entre os tratamentos, quanto ao tempo de permanência do adesivo na córnea ($P < 0,05$).

Relativamente às médias observadas, os valores são apresentados na Tabela 9.

Tabela 8. Médias estimadas da variável tempo de permanência do adesivo na córnea, relativamente aos períodos estudados, de acordo com os tratamentos, em coelhos. FCAV - UNESP – Jaboticabal, 2007.

Tratamentos	Tempo de permanência (dias)
Dermabond®	17,22 ^a
Super Bonder®	7,66 ^b

a,b – Médias seguidas de letras iguais não diferem entre si ao nível de 5% de probabilidade pelo teste t.

Tabela 9. Médias observadas e amplitude da variável tempo de permanência do adesivo na córnea, relativamente aos períodos estudados, de acordo com os tratamentos, em coelhos. FCAV - UNESP – Jaboticabal, 2007.

Período	Tratamentos	Tempo de Permanência (dias)	Amplitude (dias)
3 dias	Dermabond®	3 ^a	3 - 3
	Super Bonder®	3 ^a	3 - 3
7 dias	Dermabond®	7 ^a	7 - 7
	Super Bonder®	7 ^a	7 - 7
14 dias	Dermabond®	14 ^a	14 - 14
	Super Bonder®	8,3 ^b	3 - 12
21 dias	Dermabond®	21 ^a	21 - 21
	Super Bonder®	6,6 ^b	5 - 9
30 dias	Dermabond®	26 ^a	18 - 30
	Super Bonder®	9,3 ^b	3 - 15
60 dias	Dermabond®	32,3 ^a	17 - 41
	Super Bonder®	11,6 ^b	7 - 17

a,b – Médias seguidas de letras iguais não diferem entre si ao nível de 5% de probabilidade pelo teste t.

4.2 Achados à histopatologia

4.2.1 Três dias de pós-operatório

Verificou-se, para o tratamento Super Bonder®, rotura correspondente a um terço da espessura corneal, preenchida com material refringente fragmentado (adesivo), recoberto por camada acelular (película) sobre a qual se encontrava exudato neutrofílico; o estroma corneal, sob o adesivo, encontrava-se edemaciado (Figura 9).

Para o tratamento com o Demabond®, verificou-se rotura, cujo espaço, embora preenchido pelo adesivo, mostrava-se transparente, com saliências e reentrâncias em sua margem estromal, sugerindo possível penetração do biomaterial. Escasso exudato repousava sobre uma camada acelular (película), que recobria o biomaterial. Área reduzida de edema estromal foi verificada sob o adesivo (Figura 10).

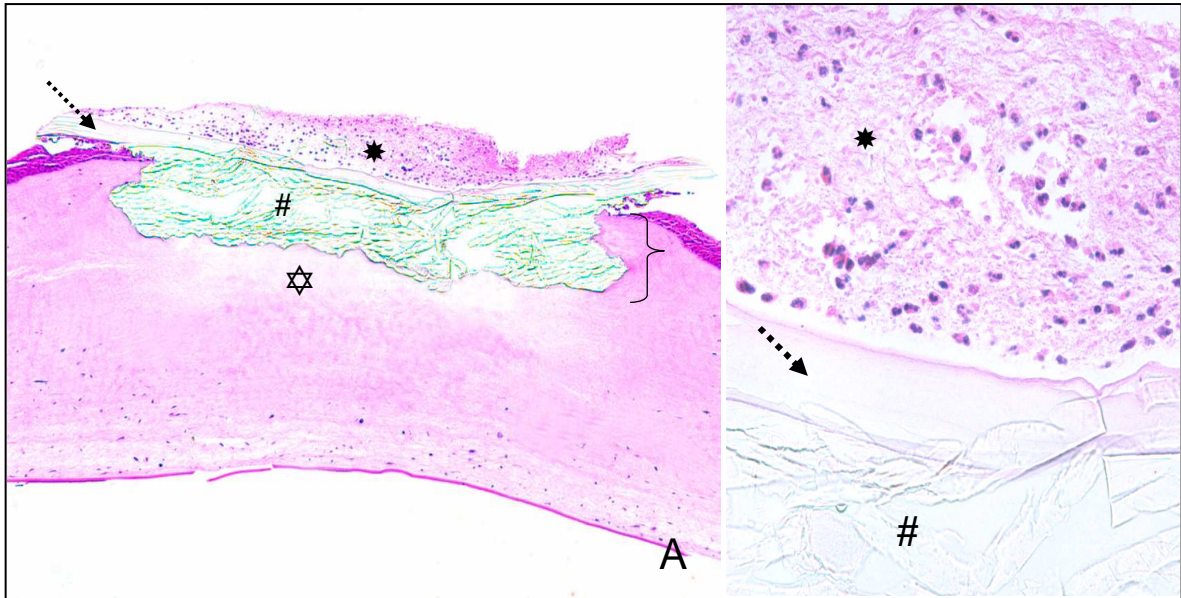


Figura 9. Fotomicrografias de cortes histológicos de córneas de coelhos submetidos à ceratoplastia com Super Bonder®, ao terceiro dia de pós-operatório. **A** - Notar rotura (}); material refringente (#); película acelular (seta pontilhada); exudato (*); região de edema estromal (☆). HE, 5X. **B** - Detalhe mostrando exudato essencialmente neutrofilico (*); área de refringência do adesivo (#); camada acelular (seta pontilhada). HE, 40X.

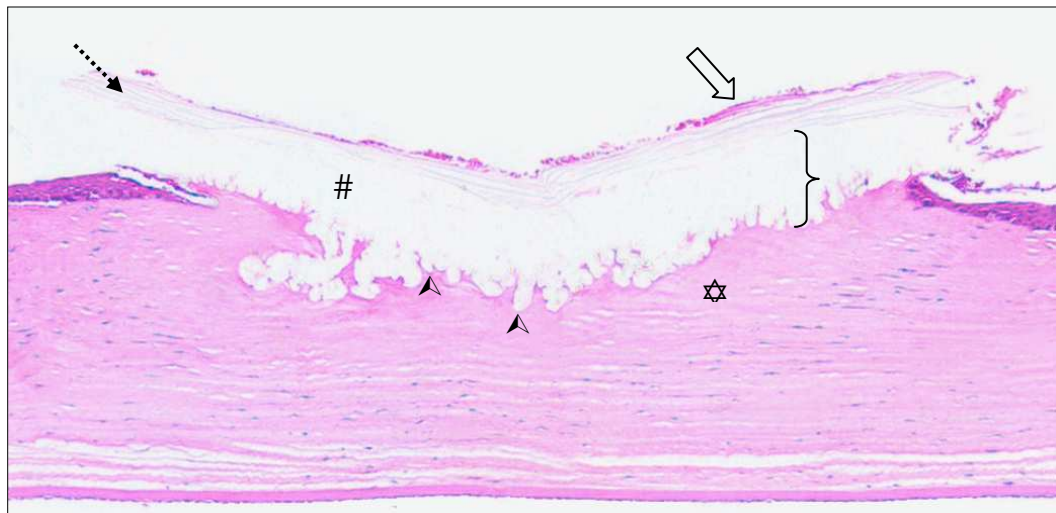


Figura 10. Fotomicrografia de corte histológico de córnea de coelho submetido à ceratoplastia com Dermabond®, ao terceiro dia de pós-operatório. Observar rotura preenchida pelo biomaterial (}); margem estromal com saliências e reentrâncias (▲); adesivo (#); película acelular (seta pontilhada); escasso exsudato (seta vazada) e reduzida região de edema estromal (☆). HE, 5X.

4.2.2 Sete dias de pós-operatório

Relativamente às córneas de coelhos submetidos à ceratoplastia com Super Bonder®, notaram-se hiperplasia e hipertrofia das células germinativas do epitélio na margem da lesão, que migravam sobre o estroma lesado. Pôde-se verificar infiltrado inflamatório misto representado por polimorfonucleares (neutrófilos) e células do sistema mononuclear fagocitário (Figura 11).

Quanto ao Dermabond®, constatou-se lesão em um terço da espessura corneal com migração das células epiteliais sobre o estroma, sem exudação inflamatória evidente. As saliências e reentrâncias na margem estromal caracterizam a presença do adesivo que não possui refringência. (Figura 12).

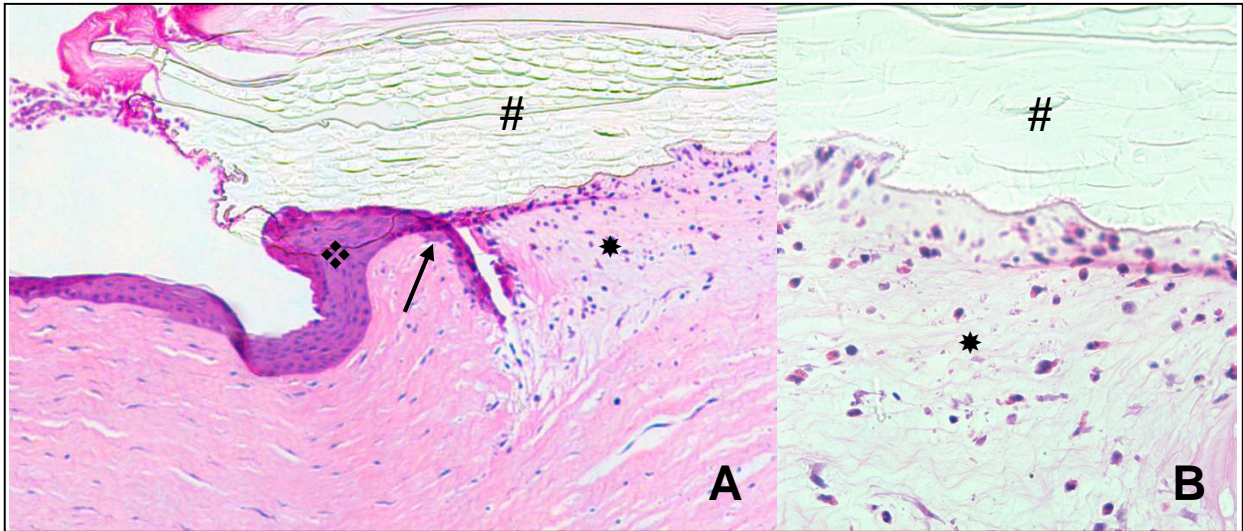


Figura 11. Fotomicrografias de cortes histológicos de córnea de coelho submetido à ceratoplastia com Super Bonder®, ao sétimo dia de pós-operatório. **A** - Observar hiperplasia e hipertrofia das células epiteliais (❖) migrando sobre o estroma (seta cheia). HE, 20X. **B** - Detalhe mostrando células inflamatórias entremeadas no estroma (*) e refringência do adesivo (#). 40X, HE.

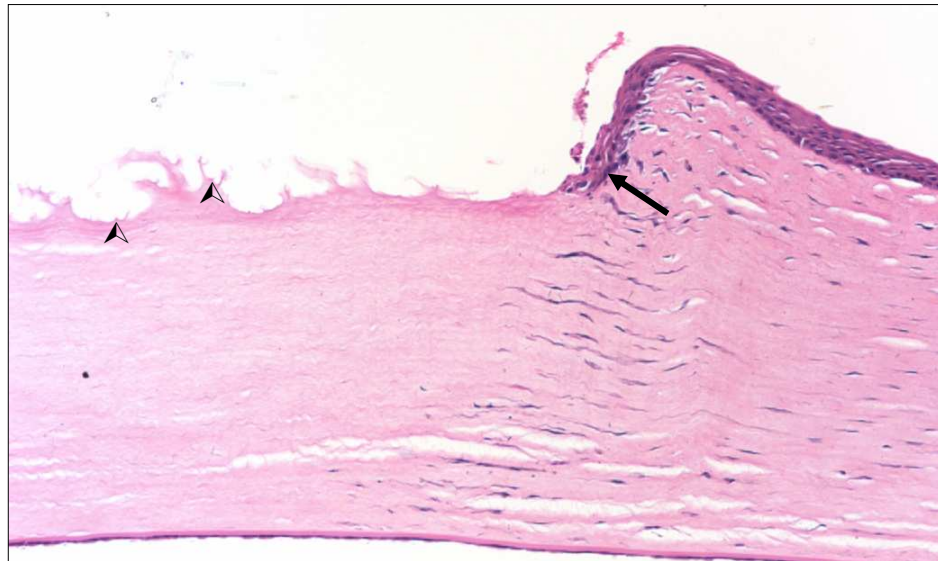


Figura 12. Fotomicrografia de corte histológico de córnea de coelho submetido à ceratoplastia com Dermabond®, ao sétimo dia de pós-operatório. Observar células epiteliais migrando sobre o estroma (seta cheia) e saliências e reentrâncias (△) na margem estromal, demarcando o adesivo que não possui refringência evidente. TM, 10X.

4.2.3 Quatorze dias de pós-operatório

Nos coelhos tratados com Super Bonder®, verificou-se o epitélio corneal reestruturado. As células basais ainda apresentavam algum grau de hiperplasia. Imediatamente abaixo do epitélio, as lamelas de colágeno, frouxamente dispostas, estavam entremeadas por diversos ceratócitos (Figura 13).

No grupo Dermabond®, havia hiperplasia e hipertrofia das células epiteliais, as quais mostravam notável migração sob o adesivo demarcado pelas saliências e reentrâncias. Sobre a camada acelular (película) e na região sob o adesivo, já destacado, havia quantidade moderada de células inflamatórias (neutrófilos) íntegras e em estado de degeneração. O estroma, sob o adesivo, apresentava-se organizado e permeado por ceratócitos (Figura 14).

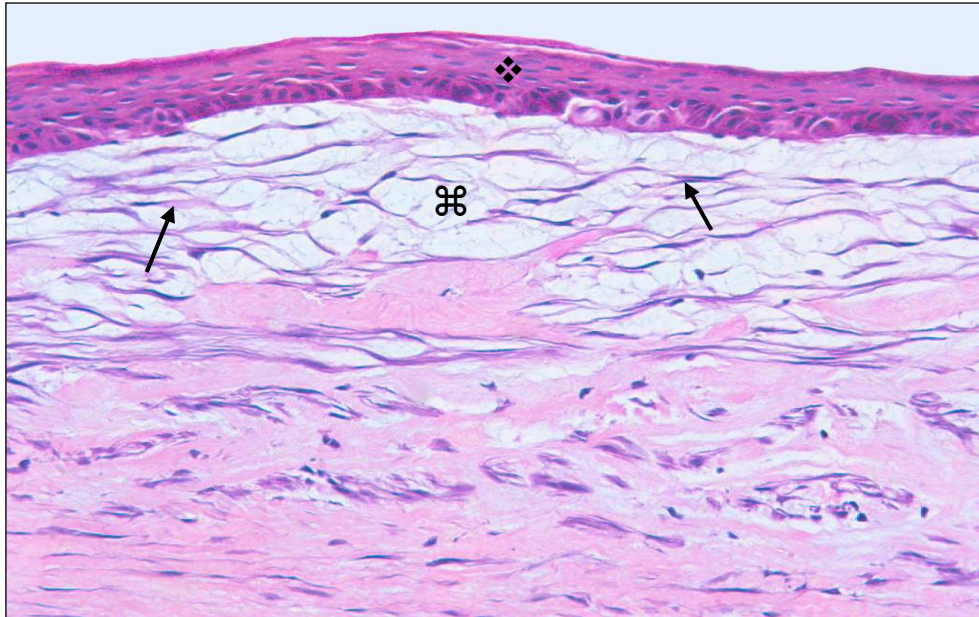


Figura 13. Fotomicrografia de corte histológico de córnea de coelho submetido à ceratoplastia com Super Bonder®, aos quatorze dias de pós-operatório. Observar epitélio reestruturado com hiperplasia das células basais (❖), fibras colágenas em organização (⌘) permeadas por diversos ceratócitos (setas cheias). HE, 20X.

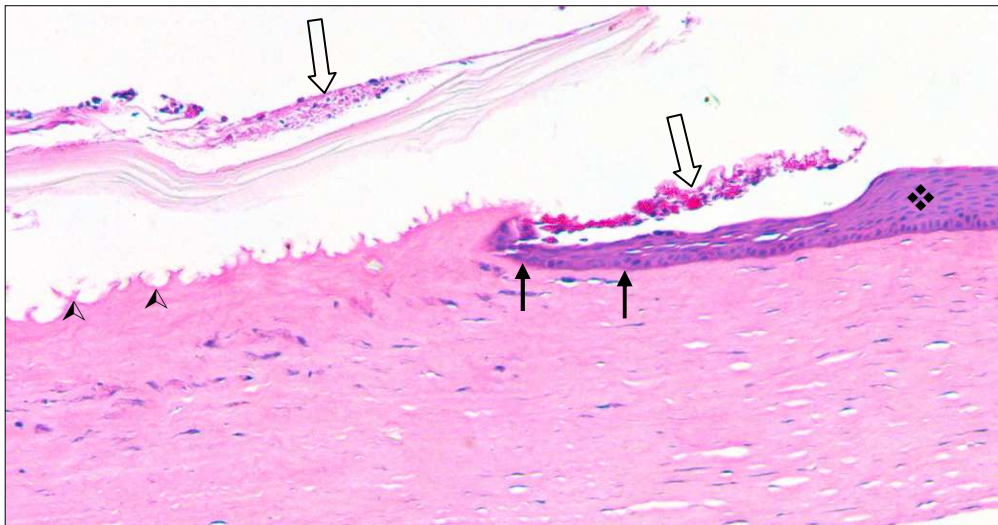


Figura 14. Fotomicrografia de corte histopatológico de córnea de coelho submetido à ceratoplastia com Dermabond®, ao 14º dia de pós-operatório. Observar hipertrofia e hiperplasia das células epiteliais (❖) migrando sobre o estroma (setas cheias); saliências e reentrâncias do adesivo junto à margem estromal (▲) e exsudato inflamatório sobre película acelular e sob porção já destacada do adesivo (setas vazadas). HE, 10X.

4.2.4 Vinte e um dias de pós-operatório

No grupo Super Bonder®, o epitélio mostrava-se reestruturado, com notável hiperplasia das células basais em algumas preparações histológicas. O estroma imediatamente abaixo do epitélio apresentava-se relativamente organizado, entretanto, haviam, ainda, diversos ceratócitos (Figura 15).

No grupo Dermabond® havia reepitelização em, aproximadamente, dois terços da lesão. O epitélio apresentava hiperplasia e o estroma permeado por ceratócitos. Denotaram-se debris sobre a porção epitelizada. Saliências e reentrâncias demarcavam as porções onde o adesivo ainda se mantinha aderido à córnea (Figura 16).

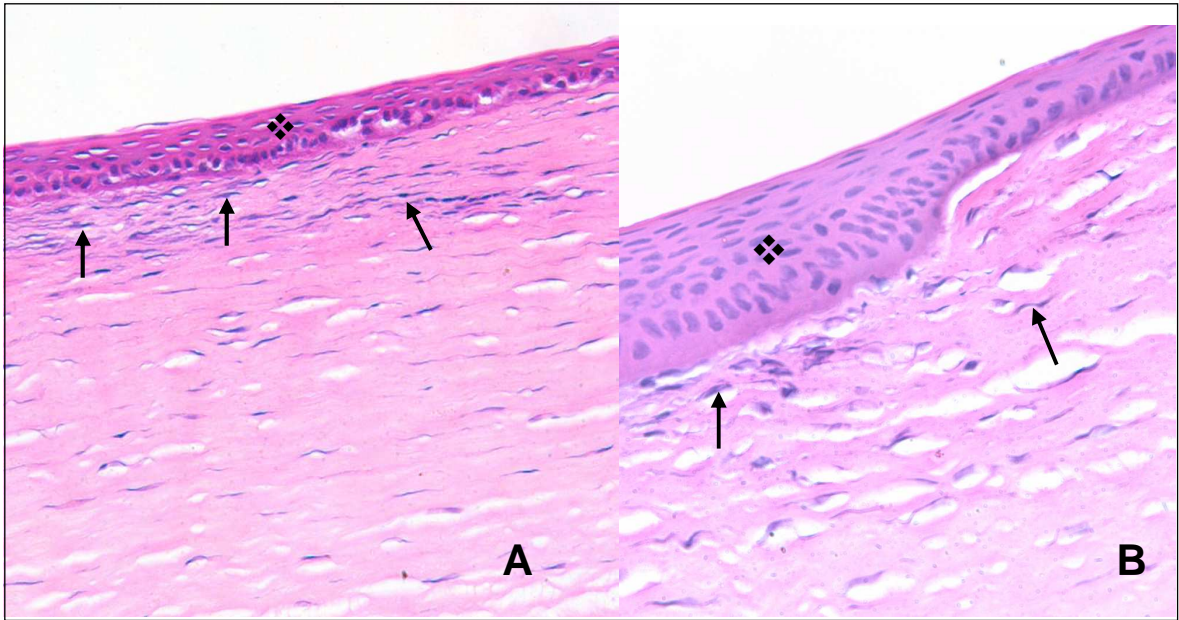


Figura 15. Fotomicrografias de cortes histológicos de córneas de coelhos submetidos à ceratoplastia com Super Bonder®, ao 21º dia de pós-operatório. **A** - Epitélio reestruturado (❖) e estroma em organização ainda permeado por diversos ceratócitos (setas cheias) HE, 20X. **B** - Observar hipertrofia e hiperplasia das células epiteliais (❖), fibras colágenas do estroma subjacente em organização, permeadas por diversos ceratócitos (setas cheias). HE, 40X.

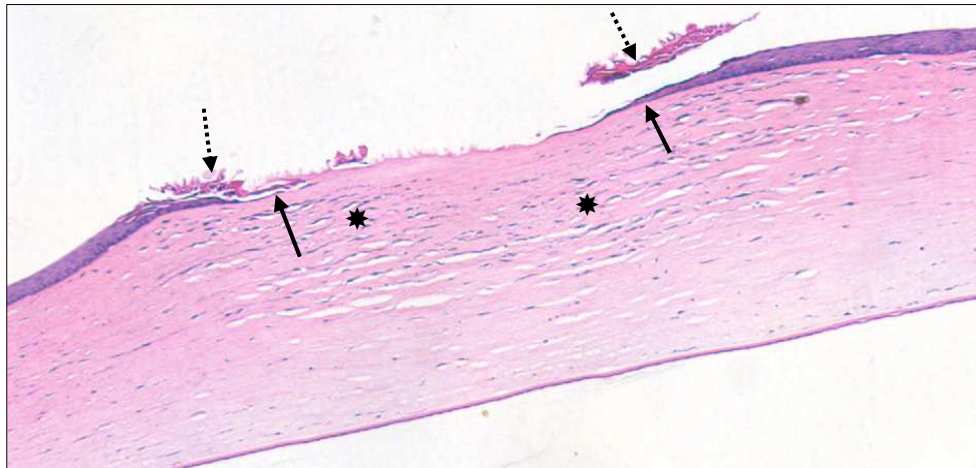


Figura 16. Fotomicrografia de corte histológico de córnea de coelho submetido à ceratoplastia com Dermabond®, ao 21º dia de pós-operatório. Observar epitélio migrando sobre o estroma (setas cheias); estroma em organização permeado por diversos ceratócitos (*) e debris celulares sobre porção já epitelizada (seta pontilhada). HE, 5X.

4.2.5 Trinta dias de pós-operatório

Para o grupo Super Bonder®, constatou-se integridade do epitélio corneal e organização do estroma com presença de ceratócitos na porção em reparo (Figura 17).

Relativamente ao Dermabond®, a epitelização não exibiu completude. Sob o adesivo, o qual se encontrava quase destacado da lesão, verificou-se coleção de células inflamatórias em degeneração e restos celulares. Pôde-se observar camada acelular recobrimo a porção transparente correspondente ao adesivo (Figura 18). No estroma subjacente à lesão foram identificados alguns ceratócitos e avançada organização das lamelas de colágeno (Figura 19).

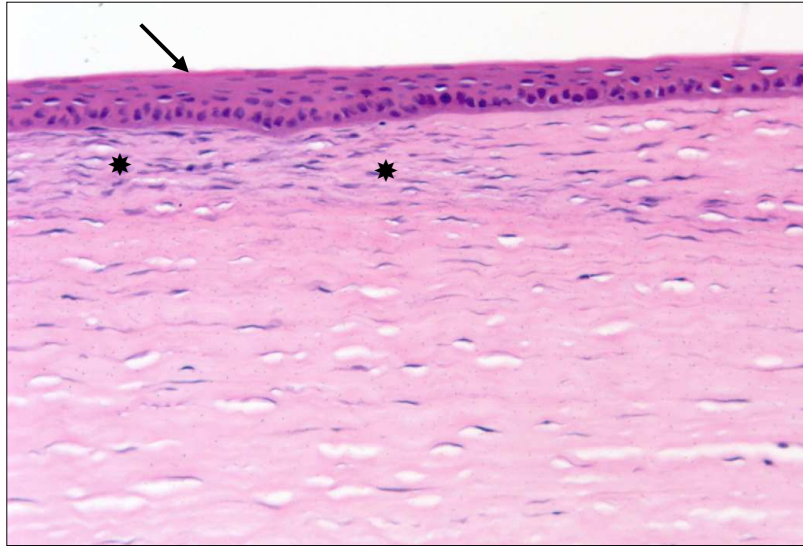


Figura 17 Fotomicrografia corte histológico de córnea de coelho submetido à ceratoplastia com Super Bonder®, ao 30° dia de pós-operatório. Notar epitélio reestruturado (seta cheia) e concentração de ceratócitos na porção de estroma em organização (*) TM, 20X.

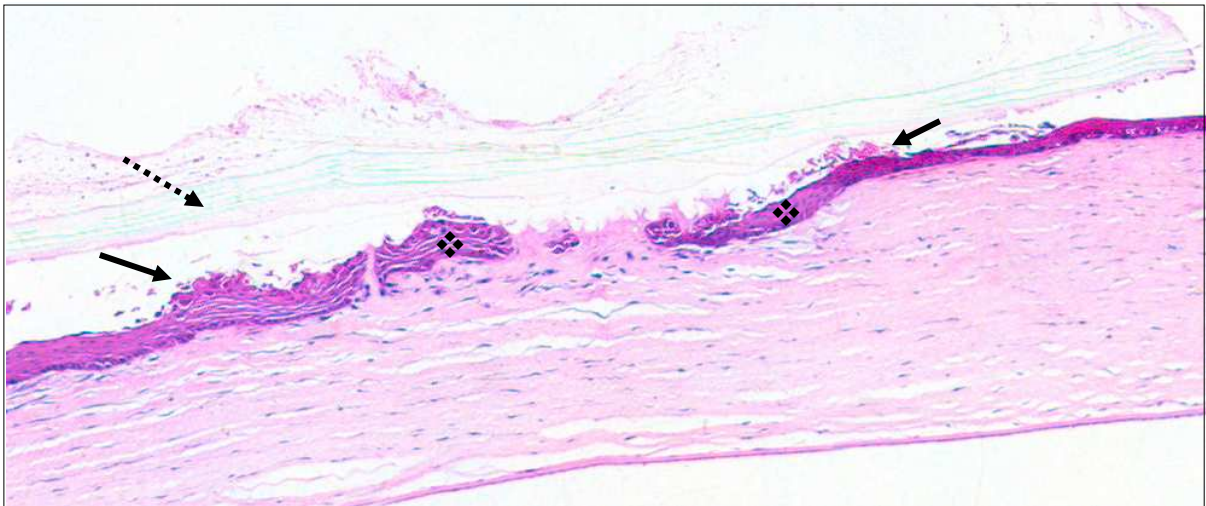


Figura 18. Fotomicrografia de corte histopatológico de córnea de coelho submetido à ceratoplastia com Dermabond®, ao 30° dia de pós-operatório. Epitélio recobrimo quase que completamente a região sob o adesivo (◆); *debris* celulares sobre o epitélio recém formado (setas cheias); camada acelular se destacando (seta pontilhada). HE, 5X.

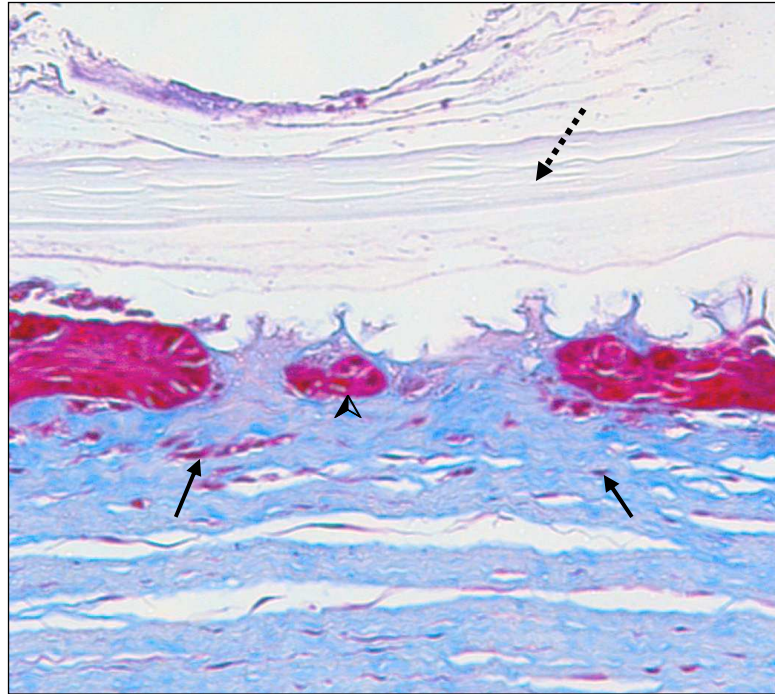


Figura 19. Fotomicrografia de corte histológico de córnea de coelho submetido à ceratoplastia com Dermabond®, ao 30º dia de pós-operatório. Notar bordas epitelia is quase se encontrando no centro da lesão, onde há um broto de epitélio (▲); lamelas de colágeno em organização permeadas por alguns ceratócitos (setas cheias); película acelular (seta pontilhada). TM, 40X.

4.2.6 Sessenta dias de pós-operatório

Nos indivíduos que receberam o tratamento Super Bonder®, a estrutura corneal mostrou-se reparada. Epitélio e estroma apresentavam-se sem alterações (Figura 20).

Relativamente ao Dermabond®, o epitélio, igualmente, encontrava-se completamente reparado e a porção estromal organizada (Figura 21).

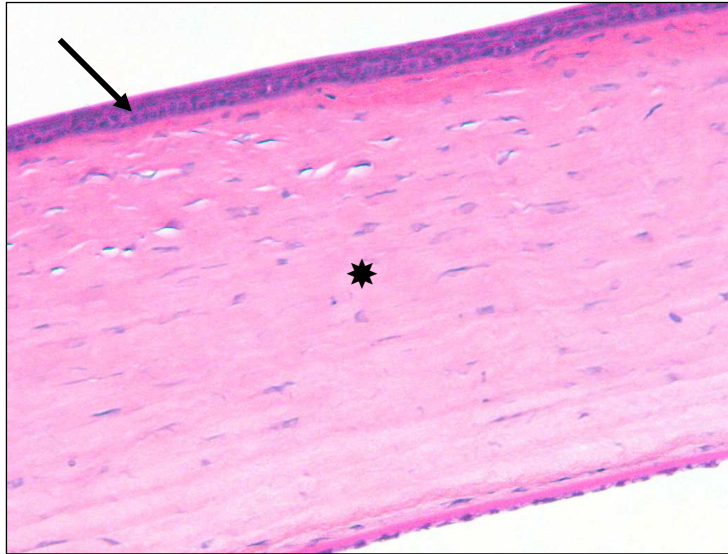


Figura 20. Fotomicrografia de corte histológico de córnea de coelho submetido à ceratoplastia com Super Bonder®, ao 60° dia de pós-operatório. Epitélio reestruturado (seta cheia) e estroma sem alterações (*). HE, 20X.

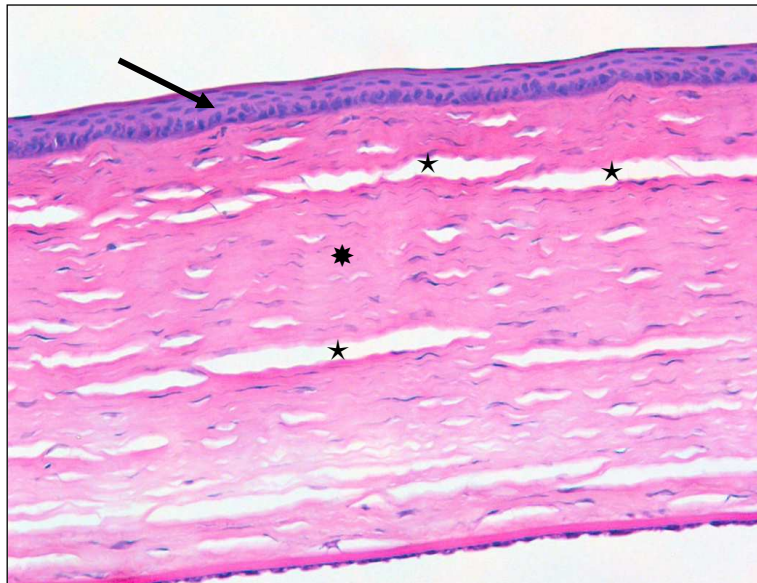


Figura 21. Fotomicrografia de corte histológico de córnea de coelho submetido à ceratoplastia com Dermabond®, ao 60° dia de pós-operatório. Estrutura corneal reparada. Epitélio (seta cheia) sem alterações e estroma organizado (*). Artefatos (*). HE, 20X.

5. DISCUSSÃO

5.3 Aplicação, aquisição e custos

Manuseio e técnica para aplicação destes adesivos sobre a superfície corneal, empreitavam treinamento prévio e magnificação da imagem para a certificação de que parâmetros como quantidade e localização adequados, estavam sendo respeitados. A aplicação com uso de seringa e agulha se mostrou mais exeqüível, notadamente para o direcionamento do adesivo sobre a lesão, comparativamente ao que fora descrito por VOTE & ELDER (2000), que empregaram bastão aplicador.

O custo e maior dificuldade de aquisição do Dermabond® tornam-no uma opção menos vantajosa, comparativamente ao Super Bonder®. Neste estudo, o seu custo foi 16 vezes maior que o do Super Bonder®. UEDA & OTTAIANO (2004), falaram de custos sete vezes mais elevados ao compararem suturas e o Super Bonder® em reparações corneais.

5.2 Achados clínicos e à estatística

As mensurações relativas ao consumo de alimento, consumo de água e atitude foram idealizadas com a finalidade de se verificar alguma correlação com o grau de algesia ocular no período pós-cirúrgico imediato, uma vez que a córnea possui inervação nociceptora de superfície (DYCE, 2005). Segundo FLECKNELL(1998), a ingestão de alimento, água e, conseqüentemente, o peso corporal, em geral tendem a diminuir, notadamente em casos de dor crônica, mas podem se desenvolver na dor aguda. Para JOHNSTON (2005), o indicador mais evidente de dor em coelhos é a anorexia. Contudo, ao se observarem as diferenças estatísticas referentes ao consumo de água e atitude entre os animais dos diferentes tratamentos, pode-se admitir que houve menor desconforto nos animais tratados com Dermabond®.

O valor médio basal obtido para o teste lacrimal de Shirmer foi de $6,2 \pm 0,6$ mm/min. Tais achados assemelham-se aos de de ABRAMS et al. (1990), que avaliaram

142 coelhos saudáveis e obtiveram média igual a $5,3 \pm 2,96$. O aumento observado em ambos os tratamentos sem, no entanto, haver diferença significativa entre eles, decorreu da irritação conjuntival e da corneal ensejadas pela presença do adesivo. Desconhecem-se informações sobre alterações nos valores do teste lacrimal de Shirmer após aplicação de adesivos teciduais em córneas de coelhos.

Com relação ao grau de blefarospasmo, secreção, hiperemia e quemose, os achados corroboram os resultados de OLLIVIER et al. (2001), que ao testarem o butil-cianoacrilato em córneas de coelhos, verificaram aumento significativo destes parâmetros no primeiro dia de pós-operatório, tendendo à diminuição e retorno aos índices normais, decorridos sete dias, sem, no entanto, haver diferença significativa entre os tratamentos empregados. Segundo os mesmos autores, tendência à normalização deve-se ao fato da superfície sobre o adesivo se tornar menos irregular com o passar dos dias, ensejando menor desconforto. O aumento nos graus destas variáveis nas avaliações aos 21 e 30 dias do pós-operatório, para o tratamento com o Dermabond®, admite-se como decorrente da proximidade do período observado para soltura do adesivo, que suscitaria tal intercorrência.

Em cães, após aplicação de butil-cianoacrilato, BROMBERG (2002) e WATTÉ et al. (2004) observaram discreto grau de blefarospasmo, que envolvia espontaneamente em 2 a 3 dias. Em alguns casos, WATTÉ et al. (2004) fizeram uso de lentes de contato terapêuticas, logrando sucesso no controle do desconforto.

A ocorrência de quemose e hiperemia conjuntival em seres humanos foi relacionada ao contato do adesivo, ainda em seu estado líquido (irritação química), com a conjuntiva (FELBERG et al., 2003). Entretanto, no presente experimento, a hipótese de irritação mecânica da conjuntiva pela manipulação cirúrgica, de acordo com BARROS et al. (1993), LAUS et al. (1993) e LAUS et al. (2000), é mais provável, uma vez que o adesivo foi aplicado na porção central da córnea, não havendo contato com a conjuntiva em qualquer dos momentos.

Em pacientes humanos, a utilização de lente de contato terapêutica reduziu a ocorrência de tais sinais por impedir o contato do material com a conjuntiva (TARAVELLA & CHANG, 2001; FELBERG et al., 2003; UEDA & OTTAIANO, 2004;

KORN & KORN, 2005; SETLIK, 2005 e MESKIN et al., 2005). A aplicação de uma película lisa de celulose sobre o adesivo, neste estudo, não eliminou a incidência de tais sinais.

A blefarite encontrada, em grande parte, relaciona-se ao desconforto ocular retromencionado, cujos sinais mais clássicos são o blefarospasmo, a hiperemia, a quemose e a secreção. Houve diferença significativa entre os grupos, onde o grupo Dermabond® apresentou-se acometido em menor frequência. Não foram encontrados dados na literatura que pudessem ser cortejados.

O edema corneal focal peri-lesional observado no primeiro dia de pós-operatório, em 61% dos animais tratados com o Super Bonder® e em 10% dos que receberam o Dermabond®, deveu-se ao influxo de água para o estroma, desestruturando as fibras colágenas. As observações sugerem que o Dermabond® induz a uma melhor impermeabilização da córnea quando comparado ao Super Bonder®. MOTA et al. (2004) constataram menor ocorrência do evento em lesões tratadas com butil-cianoacrilato, comparativamente à sutura corneal. Segundo os autores, o adesivo proporcionou melhor aposição entre as bordas da lesão, impermeabilizando-a e auxiliando na reorganização estromal.

Por ser um corante hidrofílico, a fluoresceína tem afinidade por moléculas de água presentes no estroma corneal. O principal objetivo, quando se utiliza um adesivo na córnea, é o de se promover a impermeabilização do leito da lesão até esta se repare (FELBERG et al., 2003). Neste estudo, verificou-se diferença significativa entre os tratamentos para o teste da fluoresceína. FELDBERG et al. (2003) fizeram uso do Super Bonder® em 22 pacientes humanos e houve a necessidade de uma segunda aplicação em 50% dos casos. Esta condição, somada às informações relativas ao edema corneal, permite admitir que o Dermabond® proporciona melhor plasticidade e aderência ao tecido receptor, quando comparado ao Super Bonder®.

A uveíte identificada em ambos os grupos, sem diferenças significativas, decorreu, reflexamente, da irritação corneal. GASSET et al. (1970) verificaram irite discreta após a aplicação intracorneal do butil-cianoacrilato em coelhos. Em seres

humanos, a utilização de lentes de contato terapêuticas no pós-operatório minimiza a irritação mecânica e, conseqüentemente, a uveíte reflexa.

No que diz respeito à função mecânica dos adesivos como procedimento tectônico temporário, ou seja, relativamente ao tempo de permanência dos materiais na córnea, houve diferença entre a média estimada, a qual envolve todos os períodos, e a média observada (média simples) para cada período em particular.

Para o Dermabond®, a média estimada foi igual a 17,22 dias e a média observada para o período 60 dias foi equivalente a 32 dias. Os achados são similares ao valor obtido por TARAVELLA & CHANG (2001), o adesivo em córneas de pacientes humanos. BROMBERG (2002) reportou-se à média de 24 ± 7 dias em estudo sobre o emprego do butil-cianoacrilato no tratamento de úlceras refratárias em cães.

Para o tratamento com Super Bonder®, a média estimada quanto ao tempo de permanência foi igual a 7 dias. Se considerado apenas o período de 60 dias, a média foi de 11,6 dias. Estes resultados confrontam-se com os de FELBERG et al. (2003), cuja variação foi de 3 dias a 5 meses, em pacientes humanos. A diferença entre as espécies, tamanho e profundidade das lesões, bem como a utilização de lentes de contato terapêuticas, que limitam o atrito das pálpebras sobre o adesivo, podem ter contribuído para ocorrência de tal.

Distinções entre dados experimentais e clínicos, em oftalmologia veterinária, ocorreram com o butil-cianoacrilato. OLLIVIER et al. (2001) reportam-se a 14,5 dias como o tempo médio de permanência do material em córneas de coelhos. WATTÉ et al. (2004), em condições de aplicação clínica em cães, encontraram valores variando de uma semana a seis meses. MOTA et al. (2004) não relataram desprendimento do butil-cianoacrilato por até 30 dias de observação, em coelhos.

Ao fazer uso de um adesivo corneal, almeja-se que o mesmo permaneça até que se complete a reparação tecidual. O fato do Dermabond® permanecer na superfície corneal por tempo, em média (estimada e observada), aproximadamente, 2,5 vezes maior do que o Super Bonder®, adjunto à diferença significativa quanto ao teste da fluoresceína, nos permite atribuir vantagens deste material, comparativamente ao Super Bonder®.

5.2 Achados à histopatologia

A presença de quantidade considerável de exsudato, predominantemente neutrofílico, sobre a película acelular ao terceiro dia pós-operatório, nos cortes histológicos das córneas dos animais tratados com Super Bonder®, decorreu de resposta inflamatória aguda da conjuntiva, em reflexo à irritação corneal suscitada pela presença do adesivo. O mesmo foi constatado, entretanto de maneira muito discreta, no grupo que recebeu o Dermabond®.

Diferenças foram encontradas no aspecto e refringência dos diferentes adesivos à microscopia de luz. O Super Bonder® mostrou-se com elevada refringência e em blocos, contrariamente a uma das principais características buscadas para um adesivo tecidual segundo REECE et al. (2001), qual seja degradar-se sem permitir ocorrência de fragmentos. O Dermabond® expressou mínima refringência. Não foram observados fragmentos e ele estava entremeado e fixo ao estroma corneal, com saliências e reentrâncias. Tais achados corroboram os de DONKERWOLCKE et al. (1998), que destacaram a importância de uma ponte forte e flexível, permitindo a migração tecidual. WOODWARD et al. (1965), igualmente, reportaram-se a condições distintas entre o metil-cianoacrilato e o heptil-cianoacrilato, após implantação subcutânea. Em seu estudo, ao terceiro dia pós-operatório, o primeiro dos materiais apresentava-se em placas fragmentadas e rugosas e o segundo, como uma massa amorfa irregular.

Hiperplasia e hipertrofia das camadas celulares epiteliais em migração, separavam o adesivo do estroma corneal, em ambos os tratamentos, já ao sétimo dia. Achados similares foram descritos por GASSET et al. (1970) e MOTA et al. (2004), em coelhos, após aplicação corneal de cianoacrilatos.

Para o mesmo período, infiltrado inflamatório contendo neutrófilos e alguns macrófagos na porção estromal subjacente foi encontrado no grupo Super Bonder®. Relativamente ao Dermabond®, não foi ensejada exudação inflamatória.

Infiltração de eosinófilos e de neutrófilos, *debris* celulares e necrose do músculo panículo cutâneo foram descritas por WOODWARD et al. (1965), às margens de implante subcutâneo de metil-cianoacrilato em ratos. Comparando o heptil-cianoacrilato,

os autores encontraram reação inflamatória discreta e transitória. Significativa reação tecidual foi relatada por PANI et al. (1968), em ratos, decorridas 72 horas da implantação subcutânea de butil-cianoacrilato.

A maior reação tecidual observada após implantação subcutânea de cianoacrilatos de cadeia curta deve-se à deposição de substâncias tóxicas resultantes da sua degradação, notadamente o cianoacetato e o formaldeído. Diferenças relativas à vascularização tecidual variável entre os tecidos, igualmente contribui para ocorrência dos eventos (TROTT, 1997).

Decorridas duas semanas da aplicação dos adesivos, hipertrofia e hiperplasia celular foram ainda constatadas, em ambos os grupos. Para o tratamento com o Super Bonder®, a lesão se encontrava reepitelizada, estando o estroma subjacente com intensa fibroplasia e bastante desorganizado. No grupo Dermabond®, hiperplasia e hipertrofia com migração epitelial em intensidade consideravelmente menor, foi observada à microscopia de luz. Havia organização das fibras colágenas estromais, que se encontravam permeadas por novos ceratócitos. Estes achados ocorreram à similitude do que fora visto por VOTE & ELDER (2000) e SINGER et al. (2000), ao destacarem a lenta degradação do octil-cianoacrilato (Dermabond®).

Os eventos à histopatologia aos 21 e 30 dias pós-operatório, para o etil-cianoacrilato (Super Bonder®), caracterizam-se por organização estromal com decréscimo gradual na intensidade da hiperplasia e hipertrofia epiteliais, com ceratócitos permeando o estroma em reparo. Não foram evidenciadas células inflamatórias nestes períodos.

No grupo de animais que receberam o Dermabond®, aos 21 e 30 dias pós-operatórios, o quantitativo de células inflamatórias íntegras e em degeneração na interface entre o adesivo, já destacado, e o epitélio reestruturado, aviva a necessidade do monitoramento de indivíduos que receberam cianoacrilatos de degradação lenta em face à possibilidade de se desenvolverem infecções decorrentes. Tais ressalvas foram também lembradas por GASSET et al. (1970), VOTE & ELDER (2000) e BROMBERG (2002).

Reestruturação corneal, à histopatologia, foi observada aos 60 dias, em ambos os grupos, sem diferenças eloqüentes quanto ao padrão celular. GASSET et al. (1970) e OLLIVIER et al. (2001) reportaram-se a achados similares em estudos experimentais com cianoacrilatos.

6. CONCLUSÕES

Com base nos resultados da pesquisa, na forma como ela fora conduzida, permite-se admitir que:

- se comparadas as variáveis custo e disponibilidade, o Super Bonder® mostrou-se mais vantajoso que o Dermabond® para uso no reparo tectônico de córneas lesadas;

- se comparadas as variáveis quanto aos achados clínicos, à estatística e à histopatologia, o Dermabond®, mostrou-se mais vantajoso que o Super Bonder® para uso no reparo tectônico de córneas lesadas.

7. REFERÊNCIAS*

ABRAMS, K. L.; BROOKS, D. E.; FUNK, R. S.; THERAN, P. Evaluation of the Shirmer tear test in clinically normal rabbits. **American Journal of Veterinary Research**, Chicago, v. 51, p. 1912-1913, 1990.

ARONSON, S. B.; McMASTER, P. R. B.; MOORE, T. E. Toxicity of cyanoacrylates. **Archives of Ophthalmology**, Chicago, v. 84, p. 342-349, 1970.

BARROS, P. S. M.; SAFATLE, M. A. V.; RIGUEIRO, M. Uso de pericárdio de equino conservado em glicerina como enxerto penetrante da córnea de cães. Estudo experimental. **Brazilian Journal of Veterinary Research and Animal Science**, São Paulo, v. 34, p. 138-141, 1997.

BLOOMFIELD, S.; BARNERT, A. H.; KANTER, P. Use of Eastman-910 monomer as an adhesive in ocular surgery. **American Journal of Ophthalmology**, Chicago, v. 55, p. 742, 1963.

BORUCHOFF, S. A.; REFOJO, M.; SLANSKY, H. H. et al. Clinical applications of adhesives in corneal surgery. **Transactions of the American Academy of Ophthalmology and Otolaryngology**, Rochester, v. 73, p. 499-505, 1969.

BROMBERG, N. M. Cyanoacrylate tissue adhesive for treatment of refractory corneal ulceration. **Veterinary Ophthalmology**, Gainesville, v. 5, p. 55-60, 2002.

CINTRON, C.; HASSINGER, L. C.; KUBLIN, C. L. CANNON, D. J. Biochemical and ultrastructural changes in collagen during corneal wound healing. **Journal of Ultrastructural Research**, New York, v. 64, p. 13-22, 1978.

* ABNT NRB 6023, Ago/2002

DELLEVIGNE, W.; WOLFERTH, C. C.; JONES, N.; MATSUMOTO, T. Cyanoacrylate monomers as an adhesive. **Archives of Surgery**, Chicago, v. 102, p. 493-495, 1971.

DERMABOND: adesivo de uso tópico para a pele. Responsável técnico Nancy M. R. B. Lopes. São José dos Campos: Johnson & Johnson, 2000. 80 p. Bula de remédio.

DONKERWOLCKE, M.; BURNY, F.; MUSTER, D. Tissues and bone adhesives – historical aspects. **Biomaterials**, Surrey, v. 19, p. 1461-1466, 1998.

DYCE, K. M.; SACK, W. O.; WENSING, C. J. G. In:_____. **Tratado de Anatomia Veterinária**. 3. ed. São Paulo: Elsevier, 2005. 813p.

ELLIS, R. A.; LEVINE, A. M. Experimental sutureless ocular surgery. **American Journal of Ophthalmology**, Chicago, v. 55, p. 733, 1963.

FELBERG, S.; LAKE, J. C.; LIMA, F. A.; ATIQUE, D.; NAUFAL, S. C.; DANTAS, P. E. C.; NISHIWAKI-DANTAS, M. C. Adesivo de cianoacrilato no tratamento de afinamentos e perfurações corneais: técnica e resultados. **Arquivos Brasileiros de Oftalmologia**, São Paulo, v. 66, p. 345-349, 2003.

FERRIGNO, C. R. A. **Comparação entre os efeitos da mistura gelatina-resorcina-formaldeído (Colagel®) e do n-butil-2-cianoacrilato (Histoacryl®) na esofagoplastia cervical de coelhos (Oryctolagus cuniculus, Linnaeus, 1758). Estudo clínico e morfológico**. 1995. Dissertação (Mestrado) - Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias, UNESP, Jaboticabal, 1995.

FERRIGNO, C. R. A. **Comparação entre os efeitos da mistura gelatina-resorcina-formaldeído (Colagel®) e do N-butil-cianoacrilato (Histoacryl®) em angiografias de veia jugular externa de coelhos (Oryctolagus cuniculus; Linnaeus, 1758)**. 2000.

86f. Tese (Doutorado) – Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2000.

FLECKNELL, P. A. Analgesia in small mammals. **Seminars in Avian and Exotic Pet Medicine**, v. 7, p. 41-47, 1998.

FOGLE, J. A.; KENYON, K. R.; FOSTER, C. S. Stromal melting in the cornea. **American Journal of Ophthalmology**, Chicago, v. 89, p. 795-802, 1980.

GASSET, A. R.; HOOD, C. I.; ELLISON, E. D.; KAUFMAN, H. E. Ocular tolerance to cyanoacrylate monomer tissue adhesive analogues. **Investigative Ophthalmology**, Philadelphia, v. 9, p. 3-11, 1970.

GRUMMET, J.P.; COSTELLO, A. J.; SWANSON, D. A. et al. **Urology**, New York, v. 60, n. 5, p. 935-938, 2002.

HIRST, L. W.; SMIDDY, W. E.; STARK, W. J. Corneal perforations: changing methods of treatment, 1960-1980. **Ophthalmology**, Rochester, v. 89, p. 630-635, 1982.

JOHNSTON, M. S. Clinical approaches to analgesia in ferrets and rabbits. **Topics in Medicine Surgery**, v. 14, p. 229-235, 2005.

KERN, T. J. Ulcerative keratitis. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, Philadelphia, v. 20, p. 643-666, 1990.

KORN, B. S.; KORN, T. S. Cyanoacrylate repair of laser in situ keratomileusis corneal flap perforation by a snake bite. **Journal of Cataract & Refractive Surgery**, Fairfax, v. 31, p. 2224-2226, 2005.

LAUS, J.L.; ROSSI, M. A.; SOUZA, M. S. B.; BARROS, P. S. M.; MORALES, A. Avaliação dos efeitos de um novo adesivo para fins biológicos (colagel) na ceratoplastia experimental em cães. **Brazilian Journal of Veterinary Research and Animal Science**, São Paulo, v. 30, p. 183-193, 1993.

LAUS, J. L.; FERREIRA, A. L.; ANDRADE, A. L. The use of the sardine scale (*Sardinella brasiliensis* - STEIDACHNER, 1859), preserved in glicerine, in experimental lamellar keratoplasties in dogs. **Brazilian Journal of Veterinary Research and Animal Science**, São Paulo, v. 37, n. 1, 2000. Disponível em: <<http://www.scielo.br>>

MATERA, J. M. **Use of the cyanoacrilic acid esters in intestinal anastomosis and closure of skin wounds**. 1975. p. 55. Dissertation (Master) - Tierärztliche Hochschule, Hannover, 1975.

MEEK, K. M.; BOOTE, C. The organization of collagen in the corneal stoma. **Experimental Eye Research**, London, v. 78, p. 503-512, 2004.

MESKIN, S. W.; RITTERBAND, D. C.; SHAPIRO, D. E.; KUSMIERCZYK, J.; SCHNEIDER, S. S.; SEEDOR, J. A.; KOPLIN, R. S. Liquid bandage (2-octil cyanoacrylate) as a temporary wound barrier in clear corneal cataract surgery. **Ophthalmology**, Rochester, v. 112, p. 2015-2021, 2005.

MOTA, F. C. D.; EURIDES, D.; FREITAS, P. M. C.; BELETTI, M. E.; GOULART, M. R.; CUNHA, L. M. F.; SILVA, L. A. F.; FIORAVANTI, M. C. S. Use of the n-butyl cyanoacrylate adhesive and the polyglactine thread suture for corneal rhapsy in rabbit (*Oryctolagus cuniculus*). **Journal of Veterinary Science**, Suwon, v. 5, p. 267-270, 2004.

OLLIVIER, F.; DELVERDIER, M.; REGNIER, A. Tolerante of the rabbit cornea to an n-butyl-ester cyanoacrylate adhesive (Vetbond®). **Veterinary Ophthalmology**, Gainesville, v. 4, p. 261-266, 2001.

PANI, K. C.; GLADIEUX, G.; BRANDES, G.; KULKARNI, R. K.; LEONARD, F. The degradation of N-butyl-alpha-cianoacrolato tissue adhesive. **Surgery**, Saint Louis, v. 63, p. 481-489, 1968.

PROTEL, R. L.; SILVERSTEIN, F. E.; GULACSIK, C. et al. Failure of cyanoacrylate tissue glue to stop bleeding from experimental canine gastric ulcers. **American Journal of Digestive Diseases**, Fort Wayne, v. 23, p. 903-908, 1978.

QUEIROZ, G. F.; PAULA, V. V.; REIS, R. K.; TABOSA, I.M. Estudo comparativo da utilização de adesivo de N-butil cianoacrilato e fio de náilon na rafia de incisões de pele de felinos domésticos. In: CONGRESSO BRASILEIRO DE CIRURGIA E ANESTESIOLOGIA VETERINÁRIA, 4., 2000, Goiânia. **Anais...** Goiânia: UFG, 2000. p. 27.

QUINN, J.; MAW, J.; RAMOTAR, K.; WENCKEBACH, G; WELLS, G. Octhyl-cyanocrylate tissue adhesive versus suture wound repair in a contaminated wound model. **Surgery**, Saint Louis, v. 122, p. 69-72, 1997.

REECE, T. B.; MAXEY, T. S.; KRON, I. L. A prospectus on tissue adhesives. **The American Journal of Surgery**, New York, v. 182, p. 40-44, 2001.

REFOJO, M. F.; DOHLMAN, C. H.; AHMAD B. et al. Evaluation of adhesives for corneal surgery. **Archives of Ophthalmology**, Chicago, n. 80, p. 645-656, 1968.

RIVOIRE, H. C. **Efeitos em longo prazo da aplicação de adesivos cirúrgicos na perviedade de tubas uterinas de coelhas**. 2006. 155f. Tese (Doutorado) – Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, 2006.

ROBERT, L.; LEGEAIS, J. M.; ROBERT, A. M.; RENARD, G. Corneal collagens. **Pathologie Biologie**, Paris, v. 49, p. 353-363, 2001.

ROBIN, J. B.; LEE, C. F.; RILEY, J. M. Preliminary evaluation of two experimental surgical adhesives in the rabbit cornea. **Refractive and Corneal Surgery**, v. 5, p. 302-306, 1989.

RYOU, M.; THOMPSON, C. C. Tissue adhesives: a review. **Gastrointestinal Endoscopy**, Denver, v. 8, p. 33-37, 2006.

SAMPAIO, I. B. M. **Estatística aplicada à experimentação animal**. 2 ed. Belo Horizonte: Fundação de Ensino e Pesquisa em Medicina Veterinária e Zootecnia, 2002. 265p.

SAMUELSON, D. A. Ophthalmic Anatomy. In: GELATT, K. N. **Veterinary Ophthalmology**, 3. ed, Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins, 1999. cap. 2, p. 31-150.

SANI, B. P.; REFOJO, M. F. β -C-isobuthyl 2-cyanoacrylate adhesive. Determination of absorption in the cornea. **Archives of Ophthalmology**, Chicago, v. 87, p. 216-221, 1972.

SCHLOTZHAUER, S. D.; LITTELL, R. C. **SAS system for elementary statistical analysis**. 2. ed. Cary: SAS Institute, 1997. 440p.

SETLIK, D. E.; SELDOMRIDGE, D. L.; ADELMAN, R. A.; SEMCHYSHYN, T. M.; AFSHARI, N. A. The effectiveness of isobutyl cyanoacrylate tissue adhesive for the treatment of corneal perforations. **American Journal of Ophthalmology**, Chicago, v. 140, p. 920-921, 2005.

SINGER, A.J.; MOHAMMAD, M.; THODE, H. C.; McCLAIN S. A. Octyl-cyanoacrylate versus polyurethane for treatment of burns in swine: a randomized trial. **Burns**, Oxford, v. 26, p. 388-392, 2000.

SLATTER, D. Cornea and Sclera. In:_____. **Fundamentals of Veterinary Ophthalmology**. 2 ed. Philadelphia: WB Saunders, 1990. cap. 5, p.257-303.

STEEL, R. G. D.; TORRIE, J. H. **Principles and Procedures of Statistics: a biometrical approach**. New York: McGraw-Hill, 1980. 633p.

SUGA, T.; AKAMATSU, T.; KAWAMURAY. et al. Actual behavior of N-butyl-2-cyanoacrylate (Histoacryl®) in a blood vessel: a model of the varix. **Endoscopy**, Stuttgart, v. 34, p. 73-77, 2002.

TARAVELLA, M. J.; CHANG, C. D. 2-octilcyanoacrylate medical adhesive in treatment of a corneal perforation. **Cornea**, Philadelphia, v. 20, p. 220-221, 2001.

TROTT, A. T. Cyanoacrylate tissue adhesives – an advance in wound care. **Journal of American Medical Association**, Chicago, v. 277, p. 1559-1560, 1997.

UEDA, E. L.; HOFLING-LIMA, A. L.; SOUSA, L. B.; TONGU, M. S.; YU, M. C. Z.; LIMA, A. A. S. Avaliação de um cianoacrilato quanto à esterilidade e atividade biocida. **Arquivos Brasileiros de Oftalmologia**, São Paulo, v. 67, p. 397-400, 2004.

UEDA, E. L.; OTTAIANO, J. A. A. Comparação dos gastos com material para reparação de perfurações de córnea com cola de cianoacrilato e sutura de córnea. **Arquivos Brasileiros de Oftalmologia**, São Paulo, v. 67, p. 97-101, 2004.

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

WARD, D. A. Clinical ophthalmic pharmacology and therapeutics. Part 3. In: GELATT, K. N. **Veterinary Ophthalmology**, 3. ed., Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins, 1999. p. 336-354.

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

WILKIE, D. A. WHITTAKER, C. Surgery of the cornea. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, Philadelphia, v.27, p. 1067-1107, 1997.

WILLIAMS, D. F. Definitions in biomaterials. IN: CONFERENCE OF THE EUROPEAN SOCIETY FOR BIOMATERIALS, 4., 1986, Chester. **Proceedings...** New York: Elsevier, 1987.

WOODWARD, S.C.; HERRMAN, J. B.; CAMERON, J. L.; BRANDES, G.; PULASKI, C. E.; LEONARD, F. Histotoxicity of cyanoacrylate tissue adhesive in the rat. **Annals of Surgery**, Philadelphia, v. 162, p. 113 – 122, 1965.