

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE PELOTAS**  
Programa de Pós-graduação em Veterinária



Dissertação

**Avaliação da histotoxicidade e de alterações metabólicas após o uso do etil-cianoacrilato e n-butil cianoacrilato em camundongos**

**Caroline Ferreira Simon**

Pelotas, 2011

**CAROLINE FERREIRA SIMON**

**AVALIAÇÃO DA HISTOTOXICIDADE E DE ALTERAÇÕES METABÓLICAS APÓS  
O USO DO ETIL-CIANOACRILATO E N-BUTIL CIANOACRILATO EM  
CAMUNDONGOS**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Veterinária da Universidade Federal de Pelotas, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Ciências (área do conhecimento: Sanidade Animal – Clínica Médica de Pequenos Animais).

Orientadora: Márcia de Oliveira Nobre

Pelotas, 2011

**Dados de catalogação na fonte:**  
**(Marlene Cravo Castillo – CRB-10/744)**

S594a Simon, Caroline Ferreira

Avaliação da histoxicidade e de alterações metabólicas após o uso do etil-cianoacrilato e N-butil-cianoacrilato em camundongos / Caroline Ferreira Simon ; orientador Márcia de O. Nobre. - Pelotas, 2011.-40f. ; il.- Dissertação ( Mestrado ) –Programa de Pós-Graduação em Veterinária. Faculdade de Veterinária .Universidade Federal de Pelotas. Pelotas, 2011.

1.Cianoacrilatos 2.Adesivos 3.Toxicidade 4. Camundongos I.Nobre, Márcia de O.(orientador) II .Título.

CDD 615.9

**Banca examinadora:**

Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Cristina Gevehr Fernandes - UFPel

Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Mariangela da Costa Allgayer - ULBRA

Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Marlete Brum Cleff - UFPel

Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Márcia de Oliveira Nobre - UFPel (Orientadora)

## **Agradecimentos**

Agradeço a Deus por me amparar nos momentos difíceis e sempre suprir todas as minhas necessidades.

Aos meus pais Levino e Mariley, minha irmã Roberta, pelo apoio incondicional e pelo estímulo para que mais esta etapa fosse concretizada.

Ao meu namorado Cristiano, pelo companheirismo, incentivo e pela compreensão nos inúmeros momentos dedicados a este trabalho.

À minha orientadora, Márcia de Oliveira Nobre pela compreensão, amizade e pelo conhecimento compartilhado.

À amiga Anelize Campello, pela grande ajuda desde o início até o fim deste trabalho. E ao colega Samuel, pelos auxílios prestados durante o experimento.

Ao grupo Clinpet, por ser composto de pessoas dedicadas em sempre ajudar, em especial à Mariana Tillmann, Eduardo Negri Mueller e Patrícia Ferreira.

Aos meus amigos que próximos ou à distância, sempre foram o meu refúgio para boas risadas e desabaços, não poderia deixar de citar minhas queridas amigas Isabel Cristina Pereira, Graziela Wilhelm e Patrícia Lisiane.

Ao Laboratório de Análises Clínicas do Hospital Veterinário da ULBRA, em especial à Prof<sup>ª</sup> Mariangela Allgayer, à residente Tatiane Chao Furtado e à funcionária Fabiana Silveira pelo apoio neste experimento, pelo grande carinho e amizade com que sempre fui recebida.

Ao professor William Peres, pelas importantes sugestões que tornaram este trabalho mais completo.

À professora Fabiane Grecco, pela disponibilidade em auxiliar nos exames histopatológicos.

Aos animais, por serem o principal motivo de ter escolhido esta profissão.

## Resumo

SIMON, CAROLINE: 2011. **Avaliação da histotoxicidade e de alterações metabólicas após o uso do etil-cianoacrilato e n-butil cianoacrilato em camundongos**. 2011.40f Dissertação (Mestrado) - Programa de Pós-Graduação em Veterinária. Universidade Federal de Pelotas, Pelotas.

Os derivados dos cianoacrilatos têm sido muito utilizados como adesivos teciduais em feridas. Dentre os adesivos mais utilizados encontram-se o n-butil-cianoacrilato, o qual é um composto de cadeia longa e o etil-cianoacrilato que é um éster do ácido cianoacrílico de cadeia curta. O objetivo deste estudo foi avaliar a toxicidade hepática, renal e cutânea dos adesivos etil-cianoacrilato e n-butil cianoacrilato, em camundongos. Foram utilizados 84 camundongos da linhagem swiss albino e divididos em três grupos, cada um com 28 animais. Foi efetuada uma incisão longitudinal de três centímetros no dorso de cada camundongo. Nestes animais, foi depositado no tecido subcutâneo o adesivo etil-cianoacrilato (grupo A), n-butil cianoacrilato (grupo B). No grupo C, considerado grupo controle, foi realizada apenas sutura com fio de náilon monofilamentar. Foram coletadas amostras aos 7, 15, 30 e 45 dias após os tratamentos. Para análise bioquímica, foram avaliados os níveis séricos de Alanina aminotransferase (ALT), Aspartato aminotransferase (AST), fosfatase alcalina, creatinina e uréia. Para o exame histopatológico foi coletado fígado, rins e pele dos animais, os quais foram processados e analisados em microscopia. Durante o experimento houve diferença significativa entre os grupos nos valores médios de ALT aos 30 ( $p=0,039$ ) e 45 dias ( $p=0,0391$ ), AST aos 45 dias ( $p=0,0000$ ) e creatinina aos 15 ( $p=0,0169$ ) e 45 dias ( $p=0,0062$ ). No exame histopatológico, não foram observadas alterações indicativas de toxicidade a nível renal, hepático e cutâneo. Nas condições estudadas não foi demonstrado toxicidade renal ou hepática no uso do etil-cianoacrilato e n-butil cianoacrilato para síntese cutânea.

**Palavras-chave:** Cianoacrilatos. Adesivos. Toxicidade. Camundongos.

## Abstract

SIMON, CAROLINE: 2011. **Evaluated of histotoxicity and of metabolic changes after the use of ethyl-cyanoacrylate and n-butyl-cyanoacrylate in mouse.** 2011.40f. Dissertação (Mestrado) - Programa de Pós-Graduação em Veterinária. Universidade Federal de Pelotas, Pelotas.

The cyanoacrylate derivatives have been extensively used as tissue adhesives in wound. Among the most widely used adhesives are the n-butyl cyanoacrylate, which is a compound of long chain and the ethyl-cyanoacrylate which is an acid cyanoacrilic ester of short chain. The objective of this study was evaluated the hepatic, renal and cutaneous toxicity of ethyl-cyanoacrylate and n-butyl cyanoacrylate in mouse. 84 mouse of swiss albino strain were used and divided in three groups, each with 28 animals. A longitudinal incision was made to three centimeters on the back of each mouse. In these animals, the syntheses was realized with ethyl-cyanoacrylate (group A), with n-butyl cyanoacrylate (group B) and suture with náilon monofilament yarn (group C), the control group. Sample were collected at 7, 15, 30 and 45 days after treatment for biochemical examination of alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), alkaline phosphatase, creatinine, urea and for histopathological examination was collected liver, kidneys and animals skin. During the experiment was significant difference between groups in mean of ALT at 30 ( $p=0,039$ ) and 45 days ( $p=0,0391$ ), AST at 45 days ( $p=0,0000$ ) and creatinine at 15 ( $p=0,0169$ ) and 45 days ( $p=0,0062$ ). In the histopathological examination were not observed changes in toxicity indicatives in the kidneys, liver, skin. In the studied condition not been demonstrated kidney or liver toxicity in the use of ethyl-cyanoacrylate and n-butyl cyanoacrylate for skin syntheses.

**Keywords:** Cyanoacrylates. Adhesives. Toxicity. Mouse.

## Lista de Figuras

- Figura 1** - Valores médios de Alanino aminotransferase (ALT) em camundongos tratados com etil cianoacrilato (grupo A), n-butil cianocrilato (grupo B) e o náilon monofilamentar 5-0 (grupo C) nos dias 7, 15, 30 e 45 após o procedimento. Com diferença significativa entre os grupos aos 30 ( $p=0,039$ ) e 45 dias ( $p=0,0391$ ).....30
- Figura 2** - Valores médios de Aspartato aminotransferase (AST) em camundongos tratados com etil cianoacrilato (grupo A), n-butil cianocrilato (grupo B) e o náilon monofilamentar 5-0 (grupo C) nos dias 7, 15, 30 e 45 após o procedimento. Com diferença significativa entre os grupos aos 45 dias ( $p=0,0000$ ).....31
- Figura 3** - Valores médios de creatinina em camundongos tratados com etil cianoacrilato (grupo A), n-butil cianocrilato (grupo B) e o náilon monofilamentar 5-0 (grupo C) nos dias 7, 15, 30 e 45 após o procedimento. Com diferença significativa entre os grupos aos 15 ( $p=0,0169$ ) e 45 dias ( $p=0,0062$ ).....32

## Sumário

<b>Agradecimentos</b> .....	3
<b>Resumo</b> .....	4
<b>Abstract</b> .....	5
<b>Lista de figuras</b> .....	6
<b>1. Introdução</b> .....	8
<b>2 Revisão Bibliográfica</b> .....	10
<b>2.1 Cianoacrilatos</b> .....	10
<b>2.1.1 Etil-cianoacrilato</b> .....	13
<b>2.1.2 N-Butil Cianoacrilato</b> .....	14
<b>2.2 Avaliação Metabólica</b> .....	15
<b>2.2.1 Avaliação Bioquímica Hepática</b> .....	15
<b>2.2.2 Avaliação Bioquímica Renal</b> .....	16
<b>2.3 Histotoxicidade</b> .....	17
<b>3 Artigo Científico - Avaliação da histotoxicidade e de alterações metabólicas após o uso do etil-cianoacrilato e n-butil cianoacrilato em camundongos</b> .....	19
<b>4 Conclusões</b> .....	33
<b>Referências</b> .....	34

## 1 Introdução

Os adesivos sintéticos são utilizados como substitutos de suturas convencionais. O mecanismo de adesão dos adesivos dá-se por penetração da película monomérica no tecido, onde ocorre atração eletrostática por meio de pontes de hidrogênio e por atração geral das massas, ou força de Wan der Waals. A utilidade do adesivo em cirurgia é determinada pelo comportamento físico-químico que deve ajustar-se aos parâmetros biológicos (MORANDINI; ORTIZ, 1993).

Os cianoacrilatos são adesivos sintéticos, líquidos, transparentes, com alguma atividade antimicrobiana, que quando em contato com superfícies úmidas, polimerizam em poucos segundos estabelecendo o processo adesivo (BRAGA, 2007).

Estes adesivos apresentam graus variados de histotoxicidade de acordo com a quantidade de adesivo dispensada para o procedimento e com o número de carbonos presentes em sua fórmula, demonstrando que quanto maior o número de carbonos, menor a toxicidade (ELLIS; LEVINE, 1963; GARRIDO, 1999).

O etil-cianoacrilato (Super Bonder®) é um éster do ácido cianoacrílico com dois carbonos em sua cadeia lateral, que se degrada rapidamente em cianoacetato e formaldeído. Estes subprodutos, tóxicos, acumulam-se nos tecidos produzindo inflamação aguda e crônica (TROTT, 1997; BARBOSA, 2007).

Atualmente, a cola Vetbond® composta por n-butil cianoacrilato, está sendo bastante utilizada na medicina veterinária brasileira, como auxiliar para a aproximação de tecidos em cortes superficiais, esfoliação, remoção de unhas, extrações de dentes, entre outros (ISHIZAKI et al., 2005). O n-butil cianoacrilato é um composto de cadeia longa que sofre degradação mais lenta, resultando em menor toxicidade (TORIUMI et al., 1990; WATTÉ et al., 2004).

Há poucos resultados avaliando as alterações metabólicas causadas pelos cianoacrilatos, em estudos na espécie humana relataram a ausência de efeitos tóxicos do cianoacrilato de cadeia longa (quatro ou mais carbonos no radical alcóxicarbonil). Embora não existam dados ou informações de pacientes que utilizaram este adesivo em longo prazo, o que não permite ainda chegar a uma

conclusão definitiva a esse respeito (QUINN et al., 1997; BROMBERG, 2002).

Com o objetivo de reduzir a toxicidade, foram promovidas diversas alterações na composição do cianoacrilato substituindo-se o radical metil por etil, butil, hexil e até dexil (SUPPERS; FOGLEMAN, 1973; TROTT, 1997). Porém, estas alterações de grupamento fizeram diminuir a adesividade, já que, quanto maior a cadeia lateral, menor a adesividade. No entanto, isto trouxe vantagens como menor intensidade da reação exotérmica e conseqüentemente, menos lesão tecidual e toxicidade por liberar pequenas quantidades de produtos de degradação, como formaldeídos e cianoacetatos, quando comparado com o metil- cianoacrilato, que possui o radical com menor cadeia (PAPATHEOFANIS; BARMADA, 1993).

Em relação a toxicidade cutânea, Shimizu et al. (2003) compararam a cola n-butil cianoacrilato com o fio de náilon 4-0 na fixação de retalho cutâneo em ratos e, concluíram que a cola de n-butil cianoacrilato comportou-se de forma semelhante à sutura, não apresentando toxicidade tecidual.

Em medicina veterinária são escassos estudos avaliando a toxicidade dos cianocrilatos no fígado e rins. Apenas um estudo realizado por Samet et al. (2006) avaliou as alterações histológicas e bioquímicas (renal e hepática) causadas pelo n-butil-2-cianoacrilato em camundongos no período de 65 dias. Com esta pesquisa objetivamos avaliar o potencial de toxicidade hepática, renal e cutânea dos adesivos etil-cianoacrilato e n-butil cianoacrilato.

## **2 Revisão Bibliográfica**

### **2.1 Cianoacrilatos**

Os derivados de cianoacrilatos não substituem as suturas, mas oferecem uma alternativa à síntese tecidual em determinadas situações. Em ferimentos cutâneos, tais como: incisões ou lacerações, possibilitam a posição das bordas do ferimento, sem necessidade de curativos oclusivos. Atualmente, cirurgiões plásticos têm utilizado os cianoacrilatos em múltiplas situações, principalmente, em procedimentos de cirurgias estéticas, em pequenos cortes ou em reaproximação de lacerações, com suporte de suturas (HARVEY 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 a necessidade de adição de catalisadores ou de solventes (GASSET et al., 1970).

Estudos com in-butil-2-cianoacrilato (PEREZ et al., 2000), isobutil- cianoacrilato (JAVELET et al., 1985), etil-cianoacrilato (LACAZ et al., 1986) e 2-octil-cianoacrilato (QUINN et al., 1997), demonstram que, após a polimerização, os adesivos atuam na proteção da ferida, dispensando a necessidade de curativos, além de que estes adesivos apresentam uma excelente resistência à tensão e eliminam cuidados com a ferida no pós operatório. Estudos clínicos e histológicos preconizaram o uso do cianoacrilato em relação à sutura, sendo que esta desencadeou uma agressão e irritação maior que o adesivo, aumentando a inflamação, devido ao traumatismo da agulha, causando maior risco de feridas suturadas se infectarem (NASCIMENTO et al., 1996; QUINN et al., 1997).

O cianoacrilato, nas suas mais diversas apresentações, vem sendo bastante utilizado na medicina veterinária. Segundo Nelson (1998), os cianoacrilatos como: n-butil e isobutil-cianoacrilato podem ser empregados para aderência tecidual durante alguns procedimentos, como remoção de dedo de Ergot, caudectomia e plástica auricular. Também se destacam o uso em cirurgias palpebrais em cães e gatos (WATTÉ et al., 2004), anastomose intestinal em suínos (TEBALLA et al., 1995),

síntese cutânea em gatos (QUEIROZ et al., 2000), anastomose vesico-uretral em cães (GRUMMET et al., 2002), e tuba uterina de coelhas (RIVOIRE, 2006).

Em humanos, procedimentos utilizando cianoacrilatos se destacam ao longo dos anos, com indicação para nefrectomia (MATSUMOTO et al., 1967), reconstituição de ossículos do ouvido (HOHMANN; KARL, 1974), reparo de tendões (POWELL et al., 1989), cirurgias de próteses ortopédicas (BORGES et al., 1992), sistema digestório (BIONDO-SIMÕES et al., 1992) e na odontologia (HEROD, 1992).

Sachs et al. (1984), citam que os cianoacrilatos são hábeis para colar em tecidos úmidos. Fazem imediata hemostasia e podem ser usados em sutura, além de serem bacteriostáticos e biodegradáveis. Durante a guerra do Vietnã, eram usados para fechar feridas primárias e provaram ser altamente eficientes como agentes hemostáticos instantâneos quando aplicados em aerossol (HARARI, 1993).

Os cianoacrilatos são contraindicados em feridas infectadas e/ou profundas, e também não devem ser usados em sangramento excessivo de artérias, porque apesar de cicatrizante o adesivo pode não ser capaz de estancar totalmente o sangramento (BARBOSA, 2003). Em tecido muscular provoca intensa reação irritante no local e calcificação dos vasos, e na medula óssea, ocorre necrose intensa e efeito pirogênico (SILVA, 1998; TUCK et al., 2000).

Com o uso dos cianoacrilatos, especialmente os de cadeia curta, foram demonstrados a ocorrência local de inflamação aguda e crônica, seroma, necrose tecidual, citotoxicidade *in vitro* e dermatite de contato (CALOI et al., 2005; LEGATT et al., 2007).

Clinicamente, observa-se um grau de toxicidade relacionado com surgimento de processo inflamatório e necrose tecidual no local da aplicação do etil-cianoacrilato, além de eventos trombo-embolíticos (KIM et al, 1995; PAPTATHEOFANIS, 1988). Foi observada, ainda, a presença de calcificações e histotoxicidade em alguns estudos (TORIUMI et al., 1991; AGARWAL et al., 1998).

Metabolicamente, ainda não há informações que contemplem os efeitos *in vivo* do uso do etil-cianoacrilato (LEGATT et al., 2007). Layden et al. (2007), relatam a ocorrência de leucemia linfoblástica aguda em um paciente que estava sendo submetido a tratamento odontológico com o uso de cianoacrilato, sugerindo que a exposição a este composto estaria ligado ao desenvolvimento da doença.

Foram encontrados efeitos mutagênicos e carcinogênicos do metil-2-

cianoacrilato em ensaio de mutagenicidade microsossomal em *Salmonella in vitro*, mas são raros estudos *in vivo* relacionados com exposição a médio e longo prazo aos demais cianoacrilatos (LEGATT et al., 2007).

A toxicidade do adesivo quando implantado em áreas subcutâneas está relacionada aos produtos da degradação do cianoacetato e do formaldeído. Estes subprodutos, acumulam-se nos tecidos produzindo inflamação aguda e crônica (TROTT, 1997). Porém, os cianoacrilatos de cadeia longa, apresentam menor toxicidade tendo em vista que estes se degradam mais lentamente do que os de cadeia curta. Quando não utilizados topicamente, os cianoacrilatos agem como corpos estranhos podendo induzir a inflamação, necrose tecidual e a infecções (REECE et al., 2001).

Os cianoacrilatos 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 (TROTT, 1997).

Dentre os subprodutos, encontra-se o formaldeído, o qual a sua toxicidade tem sido muito estudada, mas nenhum estudo comprovou sua ação carcinogênica no homem, sendo apenas descrito como altamente suspeito de ser um composto carcinogênico. Sua ação citotóxica e genotóxica têm sido atribuídas a ataques nucleofílicos a grupos aminos e sulfidrilas presentes em muitas biomoléculas (WILSON et al., 1991).

Em relação à cicatrização, no estudo comparativo entre o n-butil cianoacrilato, etil-cianoacrilato e fio de náilon monofilamentar 5-0 no processo de cicatrização de feridas cirúrgicas do conduto auditivo externo de coelhos, apresentou um bom processo cicatricial entre os tratamentos utilizados, havendo, entretanto, uma tendência a melhor evolução no processo cicatricial do etil-cianoacrilato (CIMA et al., 2010).

Trott (1997) ressalta que a histotoxicidade dos cianoacrilatos também é dependente dos níveis de vascularização do tecido. Toriumi (1991) em estudo com humanos relatou que quando são implantados em tecidos pouco vascularizados como cartilagem e enxertos ósseos, determinam discreta reação inflamatória, enquanto que, em tecidos mais vascularizados como o tecido subcutâneo, há reação inflamatória mais intensa.

Harari (1993) destaca também que as feridas fechadas com cianoacrilato

apresentam maior firmeza nas 72 horas iniciais, comparando-se com feridas fechadas com suturas convencionais.

### **2.1.1 Etil-cianoacrilato**

O etil-cianoacrilato (Super Bonder®) é um éster do ácido cianoacrílico com dois carbonos em sua cadeia lateral, apresentando-se na forma líquida e transparente. Está indicado como adesivo instantâneo para colagem de couro, borrachas, porcelana, metal, madeira, cartolina, alguns tipos de plásticos, etc. Pode ser facilmente encontrado comercialmente e possui baixo custo (BARBOSA, 2003).

Os estudos utilizando etil-cianoacrilato ainda são bastante divergentes entre os autores (GARCIA, 2008) um estudo microbiológico avaliou o crescimento bacteriano em tubos contendo BHI (“Brain Hert Infusion”) e em placas de àgar sangue, chocolate e Sabouraud. Não senso observado crescimento de micro-organismos (UEDA et al., 2004).

Kaplan et al. (2004) compararam a sutura convencional com o etil-cianoacrilato quando usados nos tecidos vascular, pulmonar e cardíaco através de análise histopatológica dos tecidos, constatando não haverem diferenças histopatológicas significativa entre os tratamentos.

Souza et al. (2007) investigaram a biocompatibilidade do etil-cianoacrilato em fechamento de pele em ratos, concluindo que o mesmo foi bem mais tolerado sem induzir necrose, reações alérgicas e inflamação apresentando diversas vantagens em relação ao octil-cianoacrilato.

Amaral (2004), no procedimento de lesões corneais em coelhos, observou melhor epitelização, organização do colágeno e menor reação inflamatória com o etil-cianoacrilato, em comparação ao octil-cianoacrilato, no período de 45 dias.

Matsui et al. (1967), estudaram as reações teciduais dos cianoacrilatos em camundongos, comparando o etil-cianoacrilato e o metil-cianoacrilato. Apesar macroscopicamente, essas substâncias não terem provocado nenhuma alteração nos tecidos onde foram implantadas, na observação histológica verificou-se uma inflamação crônica persistente nos tecidos ao redor, e esta foi maior em relação ao metil quando comparado ao etil-cianoacrilato.

### 2.1.2 N-Butil Cianocrilato

O n-butil cianocrilato (Vetbond®) tem indicação na união dos tecidos em diversos procedimentos veterinários como pequenos cortes, esfoliações, fechamento de incisões cirúrgicas, remoção de unhas de gatos, extrações de dentes, aproximação dos tecidos entre os pontos, cortes em procedimentos de banho e tosa e outros. Seu uso está contraindicado na substituição de suturas, em todos os casos, devendo ser usado para aproximar os tecidos entre os pontos e também para evitar o curativo na remoção de unhas de gato. Vetbond tem sido utilizado entre os grampos de sutura, mas a aplicação do adesivo nos grampos poderá interferir na remoção dos mesmos (OSMOND et al., 1999).

Frye (1995), relata que o n-butil cianocrilato tem sido usado na Europa desde 1970 para uma variedade de aplicações cirúrgicas, incluindo cirurgias de conduto auditivo médio, ossos e enxertos cartilagosos, reparos de vazamento de fluídos cérebro-espinhal e fechamento de pele.

O n-butil cianocrilato tem limitações, porque, após a polimerização, o adesivo se torna quebradiço e pode fragmentar-se quando flexionado em uma prega de junção. No momento da aplicação, sua resistência é de 10 a 15% quando comparado a sutura com fio monofilamentar de náilon 5-0, apesar de igualar-se à resistência de uma sutura com 5 a 7 dias de pós-operatório. Devido a essas limitações, o composto butil tem sido usado para ferimentos em áreas que não cruzam pregas e para feridas de menor extensão (OSMOND et al., 1999). Em contrapartida, Shimizu et al. (2003) apontam que a cola de n-butil cianocrilato quando aplicada na superfície interna das bordas de feridas, comporta-se de forma semelhante à sutura, na síntese de retalhos cutâneos de pedículo único em ratos.

Elmasalme et al. (1995) recomendam a aplicação de camada fina de adesivo n-butil cianocrilato, porque seu uso excessivo pode resultar em dano térmico aos tecidos circundantes. Ressaltam ainda que, tais adesivos não causam reação alérgica.

Amarante et al. (1995), ao compararem a cola de n-butil cianocrilato com placas e parafusos mantendo contato com a cartilagem hialina da tróclea na fixação de fragmentos ósseos do esqueleto crânio facial de suínos, concluíram que ambos os métodos foram efetivos, apesar de ocorrer reação de corpo estranho na área

circundada pela cola.

## **2.2 Avaliação Metabólica**

Existem poucas informações sobre as alterações metabólicas causadas pelo uso dos cianoacrilatos. No estudo realizado por Samet et al. (2006), foram avaliadas as alterações metabólicas hepáticas e renais, utilizando o n-butil-2-cianoacrilato na mucosa oral de ratos, durante 65 dias, as quais não apresentaram toxicidade.

### **2.2.1 Avaliação Bioquímica Hepática**

As análises das enzimas aminotransferases séricas Alanino aminotransferase (ALT), Aspartato aminotransferase (AST) e da fosfatase alcalina são importantes indicadores de lesões nas células hepáticas (MARTIN et al., 1981).

Uma droga não provoca dano algum no fígado sem interferir com a atividade normal dessas enzimas (VIJAYALAKSHMI; MUTHULAKSHMI; SACHDANANDAM, 2000). Entretanto, a atividade da ALT sérica é provavelmente o parâmetro enzimático mais utilizado para avaliar a toxicidade hepática em animais de laboratório (PLAA; CHARBONNEAU, 1994).

Hipóxia, alterações metabólicas que ocasionam acúmulo de lipídeos nos hepatócitos, toxinas bacterianas, inflamação, neoplasia hepática, medicamentos e substâncias químicas tóxicas podem causar lesão de hepatócitos e consequente extravasamento de ALT (THRALL, 2007). Segundo Harvey e Bruss (1997), os níveis séricos de ALT aumentam quando ocorrem alterações na permeabilidade ou injúria nos hepatócitos, já a AST tem uma isoenzima mitocondrial e não é liberada tão rapidamente quanto a ALT, que é essencialmente citoplasmática.

Queda nos valores séricos destas enzimas quando há diminuição do potencial de síntese hepática como foi verificado por Noguchi et al. (2002) que ao administrar óleo de copaíba em ratos constatou que os níveis de ALT e AST diminuiram indicando congestão hepática ou obstrução do fluxo biliar causada por este fitoterápico.

Em um estudo realizado por Silva et al. (2005) baseado na administração subcrônica do extrato hidroalcoólico preparado de flores de *Calendula officinalis* em

ratas *Wistar* adultas demonstrou aumento significativo de ALT, embora não tenha produzido efeitos tóxicos sobre os a maioria dos parâmetros hepáticos, como AST e Fosfatase alcalina, sugerindo que mesmo na ausência de toxicidade, uma possível sobrecarga hepática pode causar uma elevação desta enzima.

A fosfatase alcalina é uma enzima fosfohidrolase, encontrada em vários tecidos, com maiores concentrações no fígado, no epitélio do trato biliar e nos ossos. No fígado, a fosfatase alcalina é secretada pelos hepatócitos e pelas células da mucosa do trato biliar. Geralmente qualquer hepatopatia ativa pode aumentar seus valores, mas as maiores elevações nos níveis da enzima ocorrem nos casos de obstrução do trato biliar. Nos casos de drogas hepatotóxicas, as elevações da enzima são menores (VASCONCELOS et al., 2007).

A fosfatase alcalina é o indicador mais usado para colestase e sua elevação ocorre por maior produção e regurgitação pelos hepatócitos na vigência de obstrução biliar, cujas causas podem ser intra ou extra-hepáticas. Estudo realizado por Lima et al. (2001) investigando o comportamento da fosfatase alcalina sobre o fígado cirrótico, foi possível associar a presença de colestase ao aumento sérico da enzima em ratos com cirrose.

### **2.2.2 Avaliação Bioquímica Renal**

Na função renal, engloba a análises de vários parâmetros sanguíneos, mas os níveis de uréia e creatinina séricas servem como principais marcadores de possível alteração na taxa de filtração glomerular (DUNCAN et al., 1994).

A concentração de creatinina plasmática é influenciada por poucas variáveis extrarrenais e a creatinina não é reabsorvida pelos túbulos renais, a sua concentração serve como melhor índice de taxa de filtração glomerular que a uréia plasmática, sendo, portanto um indicador mais sensível e um melhor indicador prognóstico que a uréia. Os valores de creatinina não são afetados pela dieta ou qualquer outro fator que afete o metabolismo hepático ou o ciclo da uréia. Em um estudo realizado em camundongos por Guedes et al. (2000), demonstrou que a produção de creatinina é proporcional a massa muscular, pois o tecido muscular contém fosfocreatina, que sofre ciclização espontânea com perda de fosfato inorgânico para formar creatinina. Podendo influenciar nos valores séricos de

creatinina. Porém, Thrall (2007) relata que estudos em humanos demonstraram que a idade e o sexo influenciam sua concentração sérica e não a massa muscular.

A uréia é sintetizada no fígado pelo dióxido de carbono e amônia, que são formados como produtos finais do catabolismo protéico. Após a síntese, a uréia é transportada pelo sangue para os rins, onde é filtrada pelos glomérulos. Portanto, os níveis de uréia sanguínea são uma indicação da função renal e servem como um índice da velocidade de filtração glomerular, a taxa de filtração glomerular pode alterar os valores da uréia sanguínea, no entanto esses valores também podem ser influenciados pela taxa de produção hepática de uréia, pela taxa de excreção renal e extrarrenal (MOTTA, 1989).

Hartmann et al. (2000) têm associado o aumento das concentrações de uréia com o aumento do catabolismo protéico e da gliconeogênese em resposta ao exercício intenso. Assim, quando há uma doença hepática, a insuficiência renal concomitante pode se tornar obscura, pois não há produção de uréia suficiente para que ocorra um acúmulo anormal de uréia na presença de diminuição da taxa de filtração glomerular (REBAR, 2004).

Sugere-se que os sinais clínicos (presença de uremia) na insuficiência renal podem ser melhores correlacionados com o nível de uréia do que com o de creatinina, enquanto que a azotemia está melhor correlacionada à creatinina (FINCO, 1995).

### **2.3 Histotoxicidade**

Os danos teciduais causados pela histotoxicidade dos cianoacrilatos são decorrentes do calor produzido durante a sua polimerização (ALEO; DE RENZIS, 1975).

Segundo Toriumi et al. (1990), Elmasalme et al. (1995), uma camada contínua de cola bloqueia o trajeto para crescimento de vasos. Além disso, quando aplicada em excesso, causa dano térmico as células epiteliais dispostas sobre tecidos circundantes podendo provocar algumas complicações teciduais como: necrose tecidual, formação de abscesso, seqüestro ósseo, rejeição de enxerto, edema persistente e fibrose intensa.

No estudo experimental realizado por Forrest (1974) utilizando três cães, foi

comparada a mudança histológica associada com o uso de butil cianoacrilato e sutura com fio de seda em áreas próximas, na cirurgia periodontal, no período de uma a três semanas. Histologicamente observou-se menores distúrbios teciduais com cianoacrilato após uma semana, entretanto, com três semanas a histologia foi similar. Porém Santos et al. (2004) avaliaram histologicamente o uso da cola n-butil cianoacrilato na sulcoplastia de recessão em coelhos, concluindo que, apesar de a cola não ter induzido o aparecimento de processo inflamatório acentuado e reação do tipo corpo estranho, ela retardou o processo cicatricial.

Borba et al. (2000) compararam a síntese com fio monofilamentar de náilon 5-0 com adesivo etil-2-cianoacrilato (SuperBonder®) e com butil-2-cianoacrilato (Histoacryl®), com avaliações no 7º e 14º dias, quanto a aspectos macroscópicos e histológicos na síntese de feridas de pele de ratos, observando quanto presença de fibrose, reação do tipo corpo estranho, tecido de granulação e reação inflamatória aguda. Segundo estes autores, não foram observadas alterações significantes nos achados macroscópicos, contudo, na avaliação histológica, observaram que o butil-2-cianoacrilato e o fio de náilon apresentaram menor presença de tecido de granulação e menor reação inflamatória do que o etil-2-cianoacrilato.

### **3 Artigo Científico**

**Avaliação da histotoxicidade e de alterações metabólicas após o uso  
do etil-cianoacrilato e n-butil cianoacrilato em camundongos**

(Formatado para publicação segundo as normas da Revista Ciência Rural)

**Avaliação da histotoxicidade e de alterações metabólicas após o uso do etil-cianoacrilato e n-butil cianoacrilato em camundongos**

*(Evaluated of histotoxicity and of metabolic changes after the use of ethyl- cyanoacrylate and n-butyl-cyanoacrylate in mouse)*

Caroline Simon<sup>1</sup>; Anelize de Oliveira Campello Félix<sup>1</sup>; Eduardo Negri Mueller<sup>1</sup>; Mariana Teixeira Tillmann<sup>1</sup>; Andréia Nobre Anciuti<sup>1</sup>; Débora Zatt Reckziegel<sup>1</sup>; Fabiane Borelli Grecco<sup>1</sup>; Tatiane Chao Furtado<sup>2</sup>; Mariangela Allgayer<sup>2</sup>; Márcia de Oliveira Nobre<sup>1</sup>

1. Faculdade de Veterinária – Universidade Federal de Pelotas.
2. Faculdade de Veterinária – Universidade Luterana do Brasil.

**Autor para correspondência:**

CAROLINE SIMON

Faculdade de Veterinária, Campus Universitário Capão do Leão, CEP 96010- 900

**Telefone:** 32757472

**Email:** [simon.caroline@gmail.com](mailto:simon.caroline@gmail.com)

## RESUMO

Os derivados do cianoacrilatos têm sido muito utilizados como adesivos teciduais em feridas. Dentre os adesivos mais utilizados encontram-se o n-butil cianoacrilato, o qual é um composto de cadeia longa e o etil-cianoacrilato que é um éster do ácido cianoacrílico de cadeia curta. O objetivo deste estudo foi avaliar a toxicidade hepática, renal e cutânea dos adesivos etil-cianoacrilato e n-butil cianoacrilato, em camundongos. Foram utilizados 84 camundongos da linhagem swiss albino e divididos em três grupos, cada um com 28 animais. Foi efetuada uma incisão longitudinal de três centímetros no dorso de cada camundongo. Nestes animais, foi depositado no tecido subcutâneo o adesivo etil cianoacrilato (grupo A), n-butil cianoacrilato (grupo B) e a síntese das margens cirúrgicas foi realizada com sutura do tipo contínua utilizando náilon monofilamentar 5-0. No grupo C, considerado grupo controle, foi realizada apenas sutura com fio de náilon monofilamentar. Foram coletadas amostras aos 7, 15, 30 e 45 dias após os tratamentos. Para análise bioquímica, foram avaliados os níveis séricos de Alanina aminotransferase (ALT), Aspartato aminotransferase (AST), fosfatase alcalina, creatinina e uréia. Para o exame histopatológico foi coletado fígado, rins e pele dos animais, os quais foram processados e analisados em microscopia. Durante o experimento houve diferença significativa entre os grupos nos valores médios de ALT aos 30 ( $p=0,039$ ) e 45 dias ( $p=0,0391$ ), AST aos 45 dias ( $p=0,0000$ ) e creatinina aos 15 ( $p=0,0169$ ) e 45 dias ( $p=0,0062$ ). No exame histopatológico, não foram observadas alterações indicativas de toxicidade a nível renal, hepático e cutâneo. Nas condições estudadas não foi demonstrado toxicidade renal ou hepática no uso do etil-cianoacrilato e n-butil cianoacrilato para síntese cutânea.

**Palavras-chave:** cianoacrilatos, adesivos, toxicidade, camundongo

## ABSTRACT

The cyanoacrylate derivatives have been extensively used as tissue adhesives in wound. Among the most widely used adhesives are the n-butyl cyanoacrylate, which is a compound of long chain and the ethyl-cyanoacrylate which is an acid cyanoacrylic ester of short chain. The objective of this study was evaluated the hepatic, renal and cutaneous toxicity of ethyl-cyanoacrylate and n-butyl cyanoacrylate in mouse. 84 mouse of swiss albino strain were used and divided in three groups, each with 28 animals. A longitudinal incision was made to three centimeters on the back of each mouse. In these animals, the syntheses was realized with ethyl-cyanoacrylate (group A), with n-butyl cyanoacrylate (group B) and suture with náilon monofilament yarn (group C), the control group. Sample were collected at 7, 15, 30 and 45 days after treatment for biochemical examination of alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), alkaline phosphatase, creatinine, urea and for histopathological examination was collected liver, kidneys and animals skin. During the experiment was significant difference between groups in mean of ALT at 30 ( $p=0,039$ ) and 45 days ( $p=0,0391$ ), AST at 45 days ( $p=0,0000$ ) and creatinine at 15 ( $p=0,0169$ ) and 45 days ( $p=0,0062$ ). In the histopathological examination were not observed changes in toxicity indicatives in the kidneys, liver, skin. In the studied condition not been demonstrated kidney or liver toxicity in the use of ethyl-cyanoacrylate and n-butyl cyanoacrylate for skin syntheses.

**Key words:** cyanoacrylates, adhesives, toxicity, mouse

## **INTRODUÇÃO**

O uso de adesivos teciduais tem se tornado uma prática comum, em procedimentos cirúrgicos. Estes adesivos são bastante utilizados para fechamento de feridas principalmente, pelo fato de ser um método indolor, rápido, de fácil execução, e proporcionam mínima cicatriz (MATTICK, 2002)

A utilização do cianoacrilato como adesivo tecidual apresenta algumas vantagens relevantes, tais como: atividade hemostática (EKELUND & KENT, 1974) bacteriostática, fácil aplicação, maior segurança, consome menos tempo durante os procedimentos cirúrgicos e apresenta custo baixo em relação aos materiais de sutura usados nas técnicas convencionais (HUNTER, 1976), embora já tenham sido demonstrado histotoxicidade (TORIUMI et al., 1991). Porém limitações ainda existem exigindo pesquisas e observações no que diz respeito à toxicidade dos adesivos (MAIA et al., 2002).

Derivados mais antigos, que possuem cadeias laterais curtas, como o etil-cianoacrilato, que contém dois carbonos em suas cadeias laterais, degradam-se rapidamente em cianoacetato e formaldeído. Estes subprodutos, tóxicos, acumulam-se nos tecidos (TROTT, 1997). O adesivo n-butil cianoacrilato (Vetbond<sup>®</sup>) é um composto de cadeia longa que sofre degradação mais lenta, resultando em menor toxicidade (WATTÉ et al., 2004). Este adesivo tem sido muito usado na medicina veterinária como auxiliar para a aproximação de tecidos em cortes superficiais, esfoliações, remoção de unhas, extrações de dentes, entre outros (ISHIZAKI et al., 2005)

Devido à crescente utilização destes adesivos a base de cianoacrilato em cirurgias humanas e veterinárias, este estudo objetivou avaliar a toxicidade hepática, renal e cutânea dos adesivos etil-cianoacrilato e n-butil cianoacrilato em camundongos.

## **MATERIAL E MÉTODOS**

Foram utilizados 84 camundongos da linhagem *Swiss albino*, com 60 dias de idade e

peso em média de 30 gramas, provenientes do Biotério Central da Universidade Federal de Pelotas. Os animais foram mantidos de acordo com as normas de bem estar animal, durante o período experimental de 45 dias, sendo dividido aleatoriamente em três grupos, cada um com 28 animais. O grupo A tratado com adesivo etil-cianoacrilato (Super Bonder®), o grupo B com adesivo n-butil cianoacrilato (Vetbond®) e o grupo C com náilon monofilamentar 5-0.

No dia 0, todos os animais foram submetidos ao protocolo anestésico com atropina 0,04 mg/kg e anestesia por associação de quetamina (15mg/kg) e xilazina (3mg/kg) por via intramuscular (SCHANAIDER & SILVA, 2004). Foi realizada tricotomia com auxílio de máquina na área central do dorso e antissepsia do campo operatório com álcool 70% e realização de incisão de 3cm, em sentido longitudinal em relação ao corpo do animal. Antes da coaptação das incisões, o tecido conjuntivo foi divulsionado lateralmente.

Nas feridas cirúrgicas no grupo A foram depositadas 15 gotas de adesivo a base de etil-cianoacrilato no tecido subcutâneo e a síntese das margens cirúrgicas foram feitas com sutura do tipo contínua utilizando náilon monofilamentar 5-0. No grupo B, foram depositadas 15 gotas de adesivo a base de n-butil cianoacrilato no tecido subcutâneo e a ferida cirúrgica foi suturada da mesma maneira que no grupo A. No grupo C foi realizada apenas a síntese com fio de náilon monofilamentar 5-0. Em nenhum dos grupos foi realizada limpeza das feridas cirúrgicas durante o experimento. Foi realizada eutanásia de sete animais de cada grupo nos dias 7, 15, 30 e 45, seguindo recomendações da Resolução nº 714, de 20 de junho de 2002 do CFMV.

Para avaliação do metabolismo hepático e renal foram coletadas amostras de sangue sem anticoagulante para dosagens de Alanina aminotransferase (ALT), Aspartato aminotransferase (AST), fosfatase alcalina, uréia e creatinina. As amostras foram acondicionadas em microtubos de 2 ml e centrifugadas para a extração do soro, que foi congelado a -20°C e posteriormente analisadas no Laboratório de Análises clínicas do Hospital Veterinário da Universidade Luterana do Brasil (ULBRA – Canoas), através de

método cinético-colorimétrico em aparelho espectrofotômetro, utilizando kits ALT/GTP Liquiform®, AST/GOT Liquiform®, Fosfatase Alcalina Liquiform®, Creatinina® e Uréia UV® da Labtest Diagnóstica S/A®. Ao final do experimento todos os animais foram necropsiados, sendo coletado rins, fígados e pele do local da incisão para estudo histopatológico. Os órgãos foram fixados em formol a 10% e posteriormente cortados com 5 micras de espessura e corados por hematoxilina e eosina e visualizados em microscópio 400x no Laboratório de Histoquímica da Faculdade de Veterinária da Universidade Federal de Pelotas. Na análise histopatológica buscou-se avaliar resposta inflamatória celular e a presença de lesões relacionadas à toxicidade como nefrose tubular, necrose hepática, hepatite, necrose profunda das camadas da pele ou processos inflamatórios acentuados e profundos no tecido subcutâneo.

A análise estatística foi realizada por comparação entre as médias dos níveis das enzimas de cada grupo em cada dia de coleta utilizando o teste Kruskal-Wallis.

## **RESULTADOS E DISCUSSÃO**

Nas análises realizadas neste experimento, não foram observadas lesões indicativas de toxicidade frente ao uso dos adesivos testados. Porém, foi possível observar diferença na resposta entre os grupos.

Na avaliação bioquímica, os níveis de fosfatase alcalina permaneceram dentro dos valores fisiológicos (66-262UI/L) o conforme citado por THRALL (2007) durante todo o período avaliado, apresentando as seguintes médias nos grupos A, B e C respectivamente, aos 7 dias, 160,3; 185 e 167,9 UI/L, 15 dias, 178; 178,5 e 167,7 UI/L, aos 30 dias com 66,3; 67,2 e 68,7 UI/L e 45 dias com 70,3; 92 e 94,1UI/L, não demonstrando diferença significativa entre os grupos durante o experimento.

Aos 30 dias, houve uma diminuição significativa ( $p=0,039$ ) dos níveis de ALT (fig.1) nos grupos tratados com etil-cianoacrilato (grupo A) e n-butil cianoacrilato (grupo B),

respectivamente com os seguintes valores médios 46,2 e 56,5 UI/L quando comparada ao grupo controle (76,6 UI/L). Os resultados obtidos até os 30 dias no exame histopatológico da pele, foram caracterizados pela ausência ou presença de infiltrado inflamatório discreto com predominância de polimorfonucleados.

Aos 45 dias ocorreu uma elevação significativa ( $p=0,0391$ ) da ALT nos tratamentos com etil-cianoacrilato (grupo A) e n-butil cianoacrilato (grupo B) em relação ao grupo controle, com as seguintes médias 58,1; 62,9 e 47 UI/L. Na análise histopatológica da pele aos 45 dias, o grupo A (etil-cianoacrilato) e grupo B (n-butil cianoacrilato) apresentaram reação inflamatória de grau moderado com infiltrado inflamatório predominantemente de células polimorfonucleares (neutrófilos) quando comparado ao grupo controle que não apresentou resposta celular. Neste estudo, não foram encontradas alterações indicativas de toxicidade a nível cutâneo, o mesmo observado por SASKA et al. (2009) ao comparar o uso dos adesivos etil-cianoacrilato e butil cianoacrilato com o náilon monofilamentar na reparação de incisões em dorso de ratos, e após 120 dias não foram observadas alterações cutâneas indicativas de histotoxicidade. Foi demonstrado que o adesivo etil-cianoacrilato promoveu uma reação inflamatória de menor intensidade no tecido subcutâneo de ratos quando comparada a resposta obtida pelo butil-cianoacrilato durante 65 dias.

As variações observadas nos valores de ALT aos 30 e 45 dias podem ser atribuídas a resposta cicatricial diferente destes adesivos em relação ao grupo controle. Desta forma sugerindo que a diminuição desta enzima pode estar relacionada a baixa resposta inflamatória observada no exame histopatológico da pele até os 30 dias. No entanto, a elevação enzimática observada aos 45 dias demonstra uma resposta celular mais intensa, como consequência de um infiltrado inflamatório maior, como observado no histopatológico, fazendo com que ocorra uma maior mobilização dos aminoácidos (BAHMAN, 2006).

Os níveis séricos de AST (fig. 2) no tratamento do n-butil cianoacrilato (grupo B) também aumentaram com médias 130,3 e 267,7UI/L significativamente ( $p=0,000$ ) em relação

ao grupo controle 79,6 UI/L. Embora a AST esteja distribuída em outros tecidos, como músculo esquelético e cardíaco, esta enzima está presente em maior quantidade a nível hepático (THRALL, 2007). Com isso, o aumento dos níveis de AST pode estar relacionado com a elevação de ALT aos 45 dias, como uma resposta inflamatória maior ao dano celular causado pelo tratamento com o adesivo n-butil cianoacrilato. Porém estas alterações nos níveis de ALT e AST, não são indicativas de toxicidade, pois não foram observadas no exame histopatológico hepático presença de necrose (SUPPERS, 1973). Estes resultados foram similares aos obtidos por SAMET et al. (2006) em estudo da toxicidade do n-butil-2-cianoacrilato, onde não foram observadas alterações indicativas de toxicidade nos valores de ALT, AST, proteína total, amilase e bilirrubinas, assim como na análise histopatológica hepática durante o período de 65 dias.

Quanto a avaliação renal, os níveis séricos de creatinina (fig.3) diminuíram significativamente ( $p=0.0169$ ) aos 15 dias nos tratamentos com etil-cianoacrilato (grupo A) e n-butil cianoacrilato (grupo B), respectivamente 0,5 e 0,47mg/dL quando comparado ao grupo controle 0,7 mg/dL. Aos 45 dias apenas o grupo tratado com n-butil cianoacrilato (grupo B) foi estatisticamente ( $p=0,0062$ ) menor 0,27 em relação ao grupo controle 0,47 mg/dL. Os resultados obtidos aos 15 dias podem ter sido ocasionados pela redução da mobilidade do animal causada pela resistência do adesivo, levando a uma diminuição da alimentação e/ ou aumento do sedentarismo, com isso, ocorre um aumento do catabolismo tecidual ocasionando a liberação de aminoácidos da musculatura esquelética, como a creatinina é produzida pelo músculo esquelético, este aumento do catabolismo faz com que os níveis de creatinina diminuam na circulação diferindo do controle. Aos 45 dias, essa alteração ainda persistiu no grupo B. Embora a resposta inflamatória seja similar no grupo A com padrão histopatológico com infiltrado inflamatório moderado e predominância de células polimorfonucleares, o n-butil cianoacrilato demonstrou ser mais resistente devido a sua polimerização, estimulando assim o catabolismo tecidual para a resposta celular no processo cicatricial, com conseqüente

diminuição dos níveis séricos de creatinina.

Os valores séricos de uréia foram semelhantes entre todos os grupos, os quais permaneceram dentro dos valores fisiológicos (21-26 mg/dL) conforme citado por THRALL (2007) apresentando respectivamente as seguintes médias nos grupos A, B e C, aos 7 dias, 23,8; 24,9 e 24,2 mg/dL, 15 dias, 23,7; 23,5 e 23,4 mg/dL, 30 dias, 25,6; 21,2 e 22,8 mg/dL e 45 dias com 20,3; 23 e 24,1 mg/dL. Estes valores indicam que os subprodutos liberados pelos cianoacrilatos neste estudo não alteraram o fluxo tubular, embora seja necessária uma redução de quatro vezes na taxa de filtração glomerular antes que seja detectado um aumento nos valores de uréia plasmática (FINCO, 1976). Apesar de relatos da excreção do etil-cianoacrilato na urina em humanos após administração na pele e via oral (SUPPERS & FOGLEMAN, 1973). Durante o período analisado não foram observadas toxicidade metabólica e histopatológica a nível renal. Os resultados obtidos foram similares aos descritos por SAMET et al. (2006) ao utilizar n-butil-2-cianoacrilato para fechamento de incisões na cavidade oral de ratos, no período de 65 dias, pois não foram encontradas lesões indicativas de toxicidade nos valores de creatinina, uréia e na análise histopatológica renal.

## **CONCLUSÃO**

Através dos resultados obtidos neste experimento concluímos que o uso de até 15 gotas dos adesivos etil-cianoacrilato e n-butil cianoacrilato no tecido subcutâneo de camundongos não foram tóxicos ao metabolismo e o padrão histopatológico no fígado, rins e pele no período de 45 dias.

## **AGRADECIMENTOS**

Ao CNPq pelo financiamento do projeto 481605/2010-0. A CAPES pelo apoio financeiro. Ao professor William Peres pelas sugestões neste trabalho.

## REFERÊNCIAS

BURTIS, C.A.; ASHWOOD, E.R. (eds.) **Clinical chemistry in Tietz Textbook of Clinical Chemistry**. Philadelphia: Saunders Company, 1994. p.1311-1313

CARLTON, W.W.; McGAVIN, M.D. **Patologia veterinária especial de Thomson**. 2.ed. Porto Alegre: Artmed, 1998.

COTRAN, R.S. et al. **Patologia Estrutural e Funcional**. 6.ed. São Paulo: Guanabara Koogan, 2000. p.79-100.

EKLUND, M.K.; KENT, J.N. The use of isobutyl 2 cyanoacrylate as a postextraction dressing in humans. **Oral surgery, oral medicine and oral pathology**, v.32, p.264-268, 1974.

FINCO, D.R. Kidney function. In: KANECO, J.J. et al. **Clinical Biochemistry of Domestic Animals**. 5.ed. San Diego: Academic Press, 1997. p. 441-484.

HUNTER, K.M. Cyanoacrylate tissue adhesive in osseous repair. **British Journal of Oral Surgery**, v.14, n.1, p.80-86, 1976.

ISHIZAKI, M.M. et al. O n-butil cianoacrilato na lobectomia pulmonar parcial em felinos. Estudo experimental. **Ciência Rural**, v.35, n.1, p.109-115, 2005.

MAIA, C.C. et al. Efeitos do etil-cianoacrilato na parede venosa de cães. **Acta Cirurgia Brasileira**, v.17, n.7, p.234-265, 2002.

MATTICK, A. Use of tissue adhesives in the management of pediatric lacerations. **Emergency Medicine Journal**, v.19, p.382-385, 2002.

REECE, T.B. et al. A prospectus on tissue adhesives. **American Journal Surgery**, v.182, n.2, s.1, p.40-44, 2001.

SAMET, I. et al. Biochemical and histopathological findings of N-Butyl-2- Cyanoacrylate in oral surgery: an experimental study. **Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology and Endodontics**, v.102, p.14-17, 2006.

SASKA, S. et al. Adesivos à base de cianoacrilato para síntese de tecido mole. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v.84 n.6, 2009.

SCHANAIDER, A.; SILVA, P.C. Uso de animais em cirurgia experimental. **Acta Cirúrgica Brasileira**, v.19, n.4, p.441-447, 2004.

SUPPERS, L.; FOGLEMAN, R. Acute oral toxicity in rats with DEPEND, Princeton, NJ. **Affiliated Medical Research Inc.**, 1973.

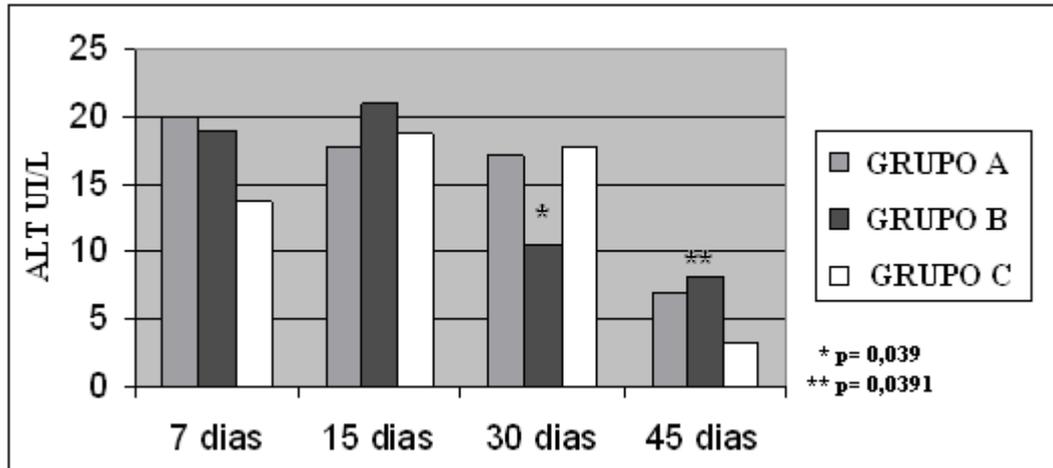
THRALL, M.A. **Hematologia e bioquímica clínica veterinária**. São Paulo: Roca, 2007.

TORIUMI, D.M. et al. Variable histotoxicity of Histoacryl when used in a subcutaneous: an experimental study. **Laryngoscope**, v.101, p.339-343, 1991.

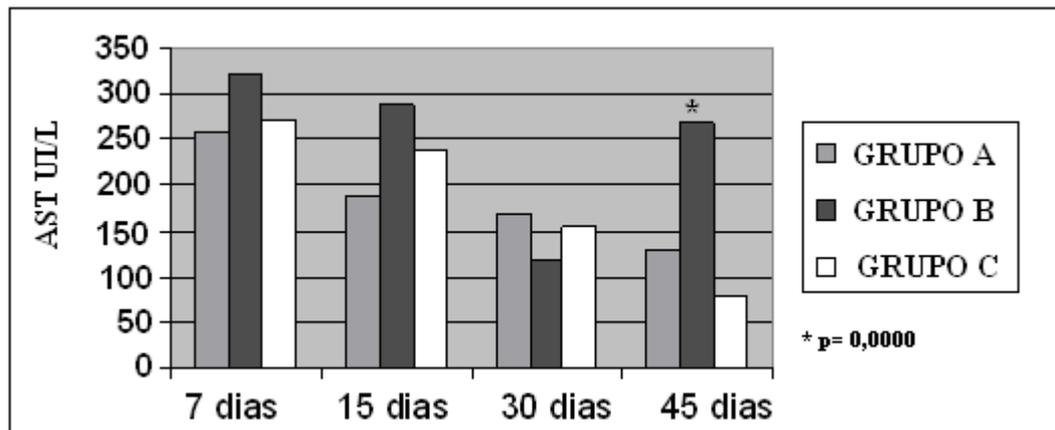
TROTT, A.T. Cyanocrylate tissue adhesives: an advance in wound care. **Journal of the American Medical Association**, v.277, n.19, p.1559-1560, 1997.

WATTÉ, C.M. et al. 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.

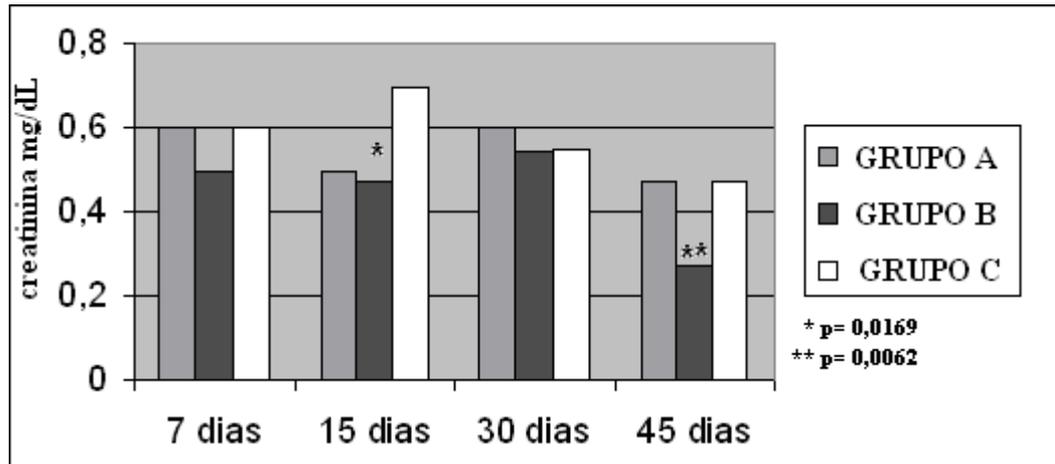
## ANEXOS



**Figura 1** - Valores médios de Alanino aminotransferase (ALT) em camundongos tratados com etil cianoacrilato (grupo A), n-butil cianoacrilato (grupo B) e o náilon monofilamentar 5-0 (grupo C) nos dias 7, 15, 30 e 45 após o procedimento. Com diferença significativa entre os grupos aos 30 ( $p=0,039$ ) e 45 dias ( $p=0,0391$ ).



**Figura 2** - Valores médios de Aspartato aminotransferase (AST) em camundongos tratados com etil cianoacrilato (grupo A), n-butil cianocrilato (grupo B) e o náilon monofilamentar 5-0 (grupo C) nos dias 7, 15, 30 e 45 após o procedimento. Com diferença significativa entre os grupos aos 45 dias (p=0,0000).



**Figura 3** - Valores médios de creatinina em camundongos tratados com etil cianoacrilato (grupo A), n-butil cianoacrilato (grupo B) e o náilon monofilamentar 5-0 (grupo C) nos dias 7, 15, 30 e 45 após o procedimento. Com diferença significativa entre os grupos aos 15 ( $p=0,0169$ ) e 45 dias ( $p=0,0062$ ).

## 4 Conclusões

Os resultados permitiram concluir que:

- 1) as enzimas Alanina aminotransferase (ALT) e Aspartato aminotransferase (AST) mantiveram-se dentro dos padrões fisiológicos, não demonstrando toxicidade hepática;
- 2) os níveis séricos de creatinina e uréia mantiveram-se dentro dos padrões fisiológicos, não demonstrando toxicidade renal;
- 3) não foram observadas no exame histopatológico do fígado, rins e da pele alterações compatíveis com toxicidade; e
- 4) no que se refere a toxicidade é possível afirmar que o uso de até 15 gotas no tecido subcutâneo dos adesivos etil-cianoacrilato e n-butil cianoacrilato é seguro.

## Referências

- AGARWAL, A.; VARMA, A.; SARKAR, C. Histopathological changes following the use of biological and synthetic glue for dural grafts: an experimental study. **Brazilian Journal Neurosurg**, v.12, p.213-216, 1998.
- ALEO, J.J.; DE RENZIS, F.A. On the possible mechanism of cyanoacrylate histotoxicity. **Symposium of the Pharmacology, Therapeutics and Toxicology Group, International Association for Dental Research**, v.2, p.21-24, 1975.
- AMARAL, T.A. Estudo morfológico das enteroanastomoses com suturas em pontos separados complementados com adesivo sintético ou biológico em coelho. **Acta Cirúrgica Brasileira**, v.19, n.4, p.393-405, 2004.
- AMARANTE, M.T.J.; CONSTANTINESCU, M.A.; O'CONNOR, D.; YAREMCHUK, M.J. Cyanoacrylate fixation of the craniofacial skeleton: An experimental study. **Plastic and reconstructive surgery**, v.95, n.4, p.639-646, 1995.
- BARBOSA, V.T. Effects of ethyl-cyanoacrylate and octyl-cyanoacrylate on experimental corneal lesions in rabbits. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia** 2009, v.61, n.5, 2007.
- BINNIE, W.H.; FORREST, J.O. A study of tissue response to cyanoacrylate adhesive in periodontal surgery. **Journal of Periodontology**, v.45, p.619, 1974.
- BORBA, C.C.; ROUBAUD NETO, E.; VAL, R.L.R.; BORBA JUNIOR, C.O.; SOUFEN, M.A.; FRANCISCO NETO, M.; SAKOTANI, A.Y. Uso do cyanoacrylate na síntese da pele de ratos: trabalho de pesquisa experimental. **Acta Cirúrgica Brasileira**, v.15, n.1, 2000.
- BORGES, A.P.B.; SAMPAIO, R.; POMPERMAYER, L.G.; OLIVEIRA, H.P.; REZENDE, C.M.F.; SANTOS, B.M. Emprego de adesivo butil-2-cianoacrilato na fixação de esquirolas em fraturas de fêmur de cães. Aspectos radiológicos. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, Belo Horizonte, v.44, n.1, p.29-41, 1992.
- BROMBERG, N.M. Cyanoacrylate tissue adhesive for treatment of refractory corneal ulceration. **Veterinary Ophthalmology**, v.5, n.1, p.55-60, 2002.

BURTIS, C.A.; ASHWOOD, E.R. (eds.) **Clinical chemistry in Tietz Textbook of Clinical Chemistry**. Philadelphia: Saunders Company, 1994. p.1311-1313.

CALOI, M.T.; MANGANELLO, S.L. C. Uso do cianoacrilato no fechamento cutâneo das queiloplastias primárias. **Revista Sociedade Brasileira de Cirurgia Plástica**, v.20, p.108-11, 2005.

CARLTON, W.W.; McGAVIN, M.D. **Patologia veterinária especial de Thomson**. 2.ed. Porto Alegre: Artmed, 1998.

COTRAN, R.S.; KUMAR V.; COLLINS, T. **Patologia Estrutural e Funcional**. 6.ed. São Paulo: Guanabara Koogan, 2000. p.79-100.

DUCAN, J.R.; PRASSE, K.W.; MAHAFFEY, E.A. Liver. In: \_\_\_\_\_. **Veterinary Laboratory Medicine**. Clinical Pathology. 3.ed. Iowa: State University, 1994. cap.7, p.130-151.

ELLIS, R.A.; LEVINE, A.M. Experimental sutureless ocular surgery. **American Journal of Ophthalmology**, v.55, p.733-741, 1963.

ELMASALME, F.N.; MATBOULI, S.A.; ZUBERI, M.S. Use of tissue adhesive in the closure of small incisions and lacerations. **Journal of Pediatric Surgery**, v.30, n.6, p.837-838, 1995.

FINCO, D.R. Kidney function. In: KANECO, J.J.; HARVEY, J.W.; BRUSS, M.L. **Clinical Biochemistry of Domestic Animals**. 5.ed. San Diego: Academic Press, 1997. p.441-484.

FORREST, J.O. A study of tissue response to cyanoacrylate adhesive in periodontal surgery. **Journal of Periodontology**, v.45, p.619, 1974.

GARRIDO, C. Cola terapêutica de cianoacrilato nas perfurações corneanas. **Arquivos Brasileiros de Oftalmologia**, v.62, n.6, 1999.

GASSET, A.R.; HOOD, C.I.; ELLISON, E.D.; KAUFMAN, H.E. Ocular tolerance to cyanoacrylate monomer tissue adhesive analogues. **Investigative Ophthalmology**, v.9, n.1, p.3-11, 1970.

GUEDES, P.D; ALPEN, E.L; THEIL, G.B. A clinical appraisal of the plasma concentration and endogenous clearance of creatinina. **American Journal of Medicine**, v.35, p.65-79, 2000.

HARARI, J. **Surgical complications and wound healing in the small animal practice**. Philadelphia: WB Saunders Company, 1993. p.370-371.

HARTMANN, I.J.C.; GROENEWEG, M.; QUERO, J.C.; BEIJEMAN, S.J.; DE MAN, R.A.; HOP, W.C.J.; SCHALM, S.W. The Prognostic Significance of Subclinical Hepatic Encephalopathy. **American Journal of Gastroenterology**, v.95, n.8, p.2029-2034, 2000.

HARVEY, J.W.; BRUSS, M.L. **Clinical biochemistry of domestic animals**. 5.ed. San Diego: Academic Press, 1997. p.441-484.

HEROD, E.L. Cyanoacrylates in dentistry: a review of the literature. **Journal of the Canadian Dental Association**, v.56, n.4, p.331-334.

HOHMANN, A.; KARL, H. **Reconstruction of ossicles by tissue glue (Histoacryl) in dogs**. Kansas: American Laryngological, Rhinological and Otological Society, 1974.

HUNTER, K.M. Cyanoacrylate tissue adhesive in osseous repair. **British Journal of Oral Surgery**, v.14, n.1, p.80-86, 1976.

ISHIZAKI, M.M.; FERREIRA, A.M.R., JUNIOR, E.S.; JÚNIOR, A.N.; FILHO, F.M. O n-butil cianoacrilato na lobectomia pulmonar parcial em felinos. Estudo experimental. **Ciência Rural**, v.35, n.1, p.109-115, 2005.

JAVELET, J.; TORABINEJAD, M.; DANFORTH, R. Isobutil cyanoacrylate: A clinical and histologic comparison with sutures in closing mucosal incisions in monkeys. **Oral Surgery**, v.59, n.1, p.91-94, 1985.

KANEKO, J.J.; HARVEY, J.W.; BRUSS, M.L. **Clinical biochemistry of domestic animals**. San Diego: Academic Press, 1997.

KAPLAN, M.; BOZKURT, S.; KUT, M.S.; KULLU, S.; MURAT, M. Histopathological effects of ethyl 2-cyanoacrylate tissue adhesive following surgical application: an experimental study. **European Journal of Cardio-thoracic Surgery**, p.167-172, 2004.

KIM, J.C.; BASSAGE, S.D.; KEMPSKI, M.H.; DEL CERRO, M.; PARK, S.B.; AQUAVELLA, J.V. Evaluation of tissue adhesives in closure of sclera tunnel incisions. **Journal of Cataract and Refractive Surgery**, v.21, p.320-325, 1995.

LACAZ NETTO, R.; MACEDO, N.L. Estudo clínico da reparação do enxerto livre de gengiva. **Revista da Associação Paulista de Cirurgiões Dentistas**, v.40, p.164-170.

LAYDEN, B.T.; JOSEPH, M.; TALLMAN, M.S.; PLATANIAS, L.C. Acute Lymphoblastic Leukemia in a patient with chronic cyanoacrylate exposure. **Acta Haematologica**, v.32, p.242-243, 2007.

LEGATT, P.A.; SMITH, D.R.; KEDJARUNE, U. Surgical applications of cyanoacrylates adhesives: a review of toxicity. **ANZ Journal of Surgery**, v.77, p.209-213, 2007.

LIMA, L.A.; RAMALHO, L.N.Z; ZUCOLOTO, S.; BAGNATO, V.S; JÚNIOR, O.C. Estudo do potencial de membrana mitocondrial em ratos cirróticos hepactomizados após aplicação de laser. **Acta Cirúrgica Brasileira**, v.16, 2001.

MAIA, C.C.; CRUZ FILHO, M.; ABRAHÃO, S.; BAPTISTA SILVA, J.C.C.; GOMES, P.O.; SOUFEN, M.A.; NOVO, N.F.; JULIANO, Y. Efeitos do etil-cianoacrilato na parede venosa de cães. **Acta Cirúrgica Brasileira**, v.17, n.7, p.234-265, 2002.

MALAFAIA, O. Uso do adesivo biológico em anastomoses intestinais: estudo experimental em cães. **Acta Cirúrgica Brasileira**, v.7, n.4, p.151-153, 1992.

MARTIN, D.W.; MAYES, P.A.; RODWELL, Y.W. In: **HARPER'S Review of Biochemistry**. California: Lange Medical, 1981

MATSUI, A.; BUONOCORE, M.; SARDA, O.; YAMAKI, M. Tissue reactions to methyl and ethyl-2- cyanoacrylate adhesives. **Journal of Dental Research**, Washington, v.46, n.2, p.389-394, 1967.

MATSUMOTO, T.; HARDWAY, R.M.; PANI, K.C.; LEONARD, F.; HEISTERKAMP, C.A.; MARGETIS, P.M. Intestinal anastomosis with n-butyl cyanoacrylate tissue adhesive. **Surgery**, v.61, p.567-572, 1967.

MATTICK, A. Use of tissue adhesives in the management of pediatric lacerations. **Emergency Medicine Journal**, v.19, p.382-385, 2002.

MORANDINI, W.; ORTIZ, V. Adesivos biológicos em cirurgia. **Acta Cirúrgica Brasileira**, São Paulo, v.7, p.80-85, 1992.

MOTTA, V.T. Bioquímica clínica: técnica laboratorial. Porto Alegre: 2º ed.Médica Missau,1989.

NELSON, A.W. Sistema respiratório. In: SLATTER, D. **Manual de Cirurgia de Pequenos Animais**. 2.ed. São Paulo: Editora Manole, 1998. p.958-961.

NOGUCHI, A.; REIS, J.M.; DIAS, C.S.; EPAMINONDAS, W.A.; AZEVEDO, P.R.; BRITO, M.H. Níveis séricos de Aminotransferases, Bilirrubinas e Gama-glutamil transpeptidase após administração de óleo de copaíba em ratos. **Acta Cirúrgica Brasileira**, São Paulo, v.17, n.2, 2002.

OSMOND, M.H.; QUINN, J.V.; SUTCLIFFE, T.; JARMUSKE, M.; KLASSEN, T.P. A randomized, clinical trial comparing butylcyanoacrylate with octylcyanoacrylate in the management of selected pediatric facial lacerations. **Academic Emergency Medicine**, v.6, n.3, p.171-177, 1999.

PAPATHEOFANIS, F.J. Cytotoxicity of alkyl-2-cyanoacrylate adhesives. **Journal of Biomedical Materials**, v.23, p.661-668, 1988.

PAPATHEOFANIS, F.J.; BARMADA, R. The principles and applications of surgical adhesives. **Surgery Annual**, Norwalk, v.25, n.1, p.49-81, 1993.

PÉREZ, M.; FERNÁNDEZ, I.; MÁRQUEZ, D.; BRETANA, R.M.G. Use of n-butyl-2-cyanoacrylate in oral surgery: biological and clinical evaluation. **Artificial Organs**, v.24, p.241-243, 2002.

PLAA, L.G.; CHARBONNEAU, M. Detection and Evaluation of chemically Induced Liver Injury. In: **Principles and Methods of Toxicology**. 3.ed. New York: Raven Press, 1994.

POWELL, E.S.; TRAIL, I.A.; NOBLE, J. Non-suture repair of tendons. **Journal Biomedical Engineering**, Sichuan, v.11, n.3, p.215-218, 1989.

QUEIROZ, G.F.; PAULA, V.V.; REIS, R.K.; TABOSA, I.M. Estudo comparativo da utilização de adesivo de N-butil cianoacrilato e o fio de náilon na rafia de incisões de pele de felinos domésticos. In: **Congresso Brasileiro de Cirurgia e Anestesiologia Veterinária**, Goiânia: UFG, v.4, p.27, 2000.

QUINN, J; WELLS, G.; SUTCLIFFE, T.; JARMUSKE, M.; MAW, J.; STIELL, I.; JOHNS, P. A randomized trial comparing octylcyanoacrylate tissue adhesive and sutures in the management of lacerations. **Journal of American Medical Association**, v.277, n.19, p.1527-1530, 1997.

REBAR, A. Laboratory evaluation of renal function. In: THRALL, M.A.; BAKER, D.C.; CAMPBELL, R.W.; DENICOLA, D.; FETTMAN, M.J.; LASSEN, E.D.; REBAR, A.; WEISER, G. **Veterinary hematology and clinical chemistry**. Filadelfia: Lippincott Williams & Wilkins, 2004. cap.21, p.301-314.

REECE, T.B.; MAXEY, T.S.; KRON, I.L. A prospectus on tissue adhesives. **American Journal Surgery**, v.182, n.2, s.1, p.40-44, 2001.

RIVOIRE, H.C. Efeitos em longo prazo da aplicação de adesivos cirúrgicos na tubas uterinas de coelhas. **Brazilian Journal of Veterinary Research and Animal Science**, São Paulo, v.30, p.183-193, 2006.

SACHS, H.A.; FRNOUSH, A.; CHECCHI, L.; JOSEPH, C.E. Current status of periodontal dressings. **Journal of periodontology**, v.55, p.689, 1984.

SAMET, I.; NERGIZ, Y.; CEVAT, N.; TOLGA, G.; SAMSUN, T. Biochemical and histopathological findings of N-Butyl-2- Cyanoacrylate in oral surgery: an experimental study. **Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology and Endodontics**, v.102, p.14-17, 2006.

SANTOS, F.C.; RAHAL, S.C.; SEQUEIRA, J.L.; TORELLI, S.R.; GRASSIOTI, I.Q. Uso da cola n-butil cianoacrilato na sulcopatia de recessão em coelhos – avaliação histológica. **Ciência Rural**, Santa Maria, v.34, n.1, 2004.

SASKA, S.; GASPAR, A.M.; VIEIRA, E.H. Adesivos à base de cianoacrilato para síntese de tecido mole. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v.84, n.6, 2009.

SCHANAIDER, A.; SILVA, P.C. Uso de animais em cirurgia experimental. **Acta Cirúrgica Brasileira**, v.19, n.4, p.441-447, 2004.

SHIMIZU, R.K.; RAHAL, S.C.; SEQUEIRA, J.L. Emprego da cola n-butil cianoacrilato na fixação de retalho cutâneo em ratos. **Archives of Veterinary Science**, v.8, n.1, p.35-40, 2003.

SILVA, E.J.R.; AGUIAR, F.J.S.; GONÇALVES, E.S.; SOUSA, I.M.V.; DIMECH, G.S.; FRAGA, M.C.; COELHO, M.C.; ALMIR, G. Avaliação do tratamento subcrônico com o extrato hidroalcoólico de *Calendula officinalis* L. sobre os parâmetros bioquímicos e hematológicos em ratas Wistar. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v.15, n.2, 2005.

SILVA, L.S.; FIGUEIRA NETO, F.B.; SANTOS, A.L.Q. Utilização de adesivos teciduais em cirurgias. **Bioscience Journal**, Uberlândia, v.23, n.4, p.108-119, 1998.

SOUZA, S.C.; OLIVEIRA, W.L.; SOARES, D.F.O.S.; BRIGLIA, C.H.; ATHANAZIO, P.A.; CERQUEIRA, M.D. Comparative study of suture and cyanoacrylates in skin closure of rats. **Acta Cirúrgica Brasileira**, v.22, p.309-316, 2007.

SUPPERS, L.; FOGLEMAN, R. Acute oral toxicity in rats with DEPEND, Princeton, NJ. **Affiliated Medical Research Inc.**, 1973.

TEBALA, G.D.; KIRSF, F.E.; AMIM, R.V. The use of cyanoacrylate tissue adhesive in high-risk intestinal anastomoses. **Japan Journal of Surgery**, v.25, p.1069-1072, 1995.

THRALL, M.A. **Hematologia e bioquímica clínica veterinária**. São Paulo: Roca, 2007.

TORIUMI, D.M. Variable histotoxicity of Histoacryl when used in a subcutaneous site: an experimental study. **Laryngoscope**, v.101, p.339-343, 1991.

TROTT, A.T. Cyanocrylate tissue adhesives: an advance in wound care. **Journal of the American Medical Association**, v.277, n.19, p.1559-60, 1997.

TUCK, J.; PEARCE, I.; PANTELIDES, M. Chyluria after radical nephrectomy treated with n-butyl-2- cyanoacrylate. **Journal Urology**, Baltimore, v.164, n.3, p.778-779, 2000.

UEDA, E.L. Avaliação de um cianoacrilato quanto à esterelidade e atividade biocida. **Arquivo Brasileiro de Oftalmologia**, v.67, p.397-400, 2004.

VASCONCELOS, T.; CAVALCANTI, H. Estudo toxicológico pré-clínico agudo com o extrato hidroalcoólico das folhas de *Cissus sicyoides* L. (Vitaceae). **Revista Brasileira de Farmacognosia**, João Pessoa, v.17, n.4, 2007.

VIJAYALAKSHMI, T.; MUTHULAKSHMI, V.; SACHDANANDAM, P. Toxic studies on biochemical parameters carried out in rats with Serankottai nei, a siddha drug-milk extract of *Semecarpus anacardium* nut. **Journal of Ethnopharmacology**, v.69, p.9-15, 2000.

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.

WILSON, V.L.; FOILES, P.G.; CHUNG, F.L.; POVEY, A.C.; FRANK, A.A.; HARRIS, C.C. **Carcinogenesis**, v.2, n.11, 1991.



Pelotas, 18 de dezembro de 2010.

**De:** Prof. Dr. Orlando Antonio Lucca Filho

Pres. da Comissão de Ética e Experimentação Animal (CEEAA)

**Para:** Prof<sup>a</sup>. Márcia de Oliveira Nobre

Departamento de Clínicas Veterinárias

Faculdade de Veterinária

Senhora Professora:

A CEEAA analisou o projeto intitulado: **“Avaliação da histotoxicidade e de alterações metabólicas após o uso do etilcianoacrilato e n-butil-cianoacrilato em camundongos”**, processo nº 23110. 004658/2010-29, sendo de parecer **FAVORÁVEL** a sua execução considerando ser o assunto pertinente e a metodologia compatível com os princípios éticos em experimentação animal e com os objetivos propostos.

Solicitamos, após tomar ciência do parecer, reenviar o processo à CEEAA.

Salientamos também a necessidade deste Projeto ser cadastrado junto ao Departamento de Pesquisa para posterior registro no COCEPE (Código para Cadastro nº CEEAA 4658).

Sendo o que tínhamos para o momento, subscrevemo-nos.

Atenciosamente,

Prof. Dr. Orlando Antonio Lucca Filho

Presidente da CEEAA