

HEMOCOMPATIBILIDADE DO ETIL-CIANOACRILATO

Alexandre Balbi Rodrigues¹, Carlos Eduardo Novellino², Olga Zuzuco Higa³, Marcelo Yoshimoto⁴.

¹Mestrando em BIODONTOLÓGIA, Universidade Ibirapuera, São Paulo (SP), Brasil

²Mestrando em BIODONTOLÓGIA, Universidade Ibirapuera, São Paulo (SP), Brasil

³Prof. Dr. do Curso de Mestrado em BIODONTOLÓGIA, Universidade Ibirapuera, São Paulo, Brasil

Prfa. Dra. Pesquisadora aposentada da Comissão Nacional de Energia Nuclear (IPEN), São Paulo, Brasil

E-mail: alexandrebalbi@uol.com.br

RESUMO

*Os adesivos teciduais sintéticos a base de cianoacrilatos vêm tomando notoriedade na Odontologia, principalmente no campo cirúrgico. Dentre suas aplicações estão o fechamento de feridas cirúrgicas, fixação de enxertos ósseos, fixação de membranas absorvíveis, selamento de restaurações dentárias além de seus efeitos bacteriostáticos e **hemostáticos**. Neste trabalho foram realizados testes de hemocompatibilidade em corpos de prova confeccionados em etil-cianoacrilato (Super Bonder®), utilizou-se o teste estático in vitro usando como parâmetro de avaliação a Adesão Plaquetária, com o objetivo de identificar e verificar o comportamento das plaquetas na amostra de sangue em contato com a superfície do corpo de prova. Através dos resultados encontrados conclui-se que a superfície do corpo de prova confeccionado em etil-cianoacrilato, mostra-se hemocompatível (não trombogênico) e por essa razão torna-se questionável seu efeito hemostático, estudos mais detalhados sobre a ação hemostática do etil-cianoacrilato devem ser realizados.*

Palavras-chaves: Hemocompatibilidade, Cianoacrilato, Hemostasia.

INTRODUÇÃO

Os adesivos a base de cianoacrilato vêm sendo utilizados em tecidos vivos desde 1962, inicialmente por INAU. São várias suas aplicações como fechamento de feridas cirúrgicas, fixação de enxertos ósseos, fixação de membranas absorvíveis, selamento de restaurações dentárias além de seus efeitos bacteriostáticos e **hemostáticos**.

Vários autores enaltecem a propriedade hemostática dos cianoacrilatos, mas a literatura é escassa sobre o assunto específico. Maia (2002), realizou um trabalho em cães para verificar a eficácia do uso de etil-cianoacrilato no tratamento de varizes esofagogástricas na prevenção de hemorragia digestiva e no seu tratamento pela esclerose ou obliteração venosa, como uma alternativa ao tratamento cirúrgico e conclui: "O etil-cianoacrilato em contato com a parede interna de veia superficial provoca obliteração da veia e lesão da parede venosa de cães".

Em um estudo comparando o uso de cola de fibrina e cianoacrilato em ferimento de fígado de ratos, observou-se que a hemostasia promovida pela cola de fibrina se dá por reproduzir os últimos passos da coagulação, representando um mecanismo fisiológico na hemostasia, o autor ao citar o efeito hemostático do cianoacrilato não relata nenhum evento bioquímico da coagulação, ele descreve que em contato com as proteínas orgânicas que funcionam como catalizadores, produzem uma reação exotérmica e deixa uma crosta na superfície da ferida (Fontes et. al, 2004).

Silveira (2005) realizou uma pesquisa comparando os efeitos da associação gelatina-resorcina-formaldeído e do n-butil-2-cianoacrilato na síntese do parênquima hepático de coelhos, uma das conclusões foi que o n-butil-cianoacrilato produziu hemostasia rápida e adequada.

Segundo Projeto de Diretrizes da Sociedade Brasileira de Endoscopia Digestiva, Gestão 2007-2008, o tratamento da ruptura das varizes esofágicas emergencial pode ser realizado com injeção de n-butil-2-cianoacrilato, pois apresenta solidificação instantânea em contato com o sangue. Esta substância detém instantaneamente as hemorragias ativas em 100% dos casos com uma única injeção intravasal, obliterando a luz da variz de maneira permanente por funcionar como um corpo estranho.

De acordo com a literatura **3 fases** são cruciais para que a hemostasia ocorra, a primeira delas é a resposta vascular que consiste na **constrição do vaso** com intuito de diminuir o fluxo sanguíneo, a segunda é chamada de **hemostasia primária**, responsável pela formação do tampão plaquetário, três eventos resultam na hemostasia primária:

- 1 – Adesão plaquetária.
- 2 – Secreção.
- 3 – Agregação plaquetária.

A terceira fase é a **hemostasia secundária** que consiste em uma série de reações em cascata cujo o resultado é a formação de trombina em quantidades suficientes para a conversão do fibrinogênio em fibrina, estas formam uma rede que retém células sanguíneas e plaquetas, formando o coágulo (Figura 1).

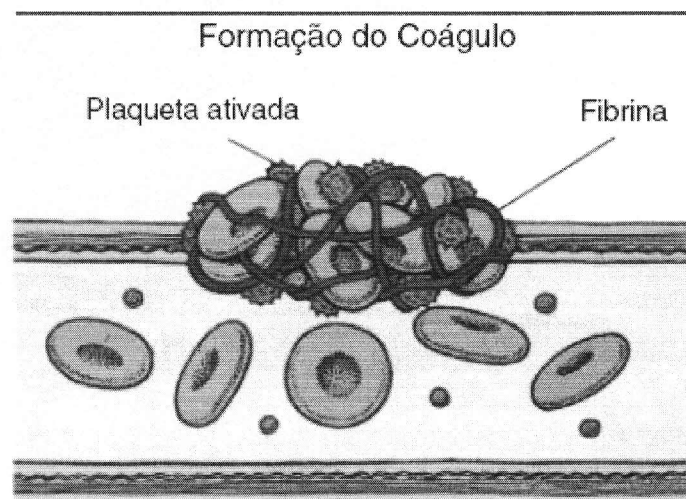


Figura 1: desenho esquemático da formação do coágulo.

Fonte: http://mmspf.msdonline.com.br/pacientes/manual_merck/secao_14/images/cap155_fig2.jpg

A ativação da cascata de coagulação se dá por duas vias que são concomitantes e terminam em uma via comum:

- Via Extrínscica : inicia-se quando o sangue entra em contato com a parede do vaso lesado, neste ato há a liberação de vários fatores desencadeantes à coagulação denominados de fator tecidual. A ativação ocorre por elementos presentes no sangue e no tecido vascular.
- Via Intrínscica : A ativação desta via ocorre exclusivamente por elementos presentes no sangue.
- Via Comum : Se dá com a ativação da trombina, a partir da protrombina e formação da fibrina a partir do fibrinogênio. Por fim para que ocorra um equilíbrio fisiológico da coagulação a fibrinólise se faz presente, evento que consiste na degradação da fibrina pela plasmina, para que se promova a dissolução do coágulo, evitando a formação de trombos na circulação.

Proposição

O objetivo desse trabalho é verificar a hemocompatibilidade do etil-cianoacrilato através de teste estático *in vitro* com corpo de prova de etil-cianoacrilato (Super Bonder[®]) usando como parâmetro de avaliação da Adesão Plaquetária, conseqüentemente sua trombogenicidade.

Materiais e métodos

Foram confeccionadas três corpos de prova de etil-cianoacrilato medindo cerca de 1 cm² cada por 0,3 cm de altura (somente uma das amostras foi utilizada).

Para confecção foram utilizados os seguintes materiais:

- Tubo plástico de cone de guta-percha com perfil quadrado.
- Recipiente plástico com tampa medindo cerca de 6 cm de comprimento, 3cm de profundidade e 0,5 cm de altura.
- Placa de vidro e espátula de manipulação (estéreis)
- Xantopren[®] VL plus (Heraeus Kulzer) – material elastômero à base de silicone de condensação, para impressão de precisão.
- Ativador catalisador Optosil, Xantopren Universal (Heraeus Kulzer).
- Super Bonder (Locacite[®]) – etil-cianoacrilato

Para a confecção dos corpos de prova foi realizada uma mistura na mesma proporção de Xantopren e Ativador catalisador. Essa mistura preencheu o recipiente plástico. Antes que esse material tomasse presa, foram feitas três impressões com o fundo do tubo de cone de guta-percha.

Após a mistura tomar presa, as três impressões foram preenchidas com etil-cianoacrilato (Super Bonder[®]). Para que este tomasse presa, sem que houvesse formação de bolhas em sua superfície, a tampa do recipiente foi fechada. Após esses procedimentos os corpos de prova foram removidos (figura 2), limpos e encaminhados ao laboratório.

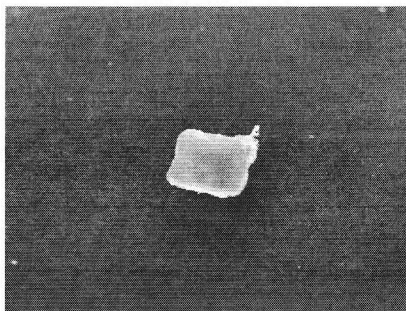


Figura 2: Corpo de prova pronto.

Relação dos materiais usados na fase laboratorial:

- Corpo de prova de etil-cianoacrilato
- Placa de Petri
- 10 ml de sangue venoso fresco de bovino saudável.
- Anticoagulante (EDTA e citrato de sódio 3,2%).
- Solução salina (0,9%).
- Glutaraldeído 2,5%.
- Etanol 50%.
- Etanol 75%.
- Etanol 95%.

Para o teste foi utilizado sangue venoso proveniente de um bovino saudável (animal pertencente à Faculdade de Medicina Veterinária – FMVZ.USP), coletado através do sistema a vácuo (Vacutainer[®] - BD), acondicionado em tubo de ensaio estéril com EDTA e citrato de sódio 3,2%. Após a coleta o sangue foi encaminhado imediatamente ao laboratório para o início do teste.

O modelo de ensaio que utilizado foi o teste estático *in vitro*. O corpo de prova foi acondicionado em placa de petri sobre filtro de papel umidecido com água destilada, o conjunto foi mantido por 15 minutos em estufa à 37°, estes procedimentos tiveram a finalidade de manter a umidade e a temperatura adequadas ao teste.

O corpo de prova foi exposto e totalmente submerso ao sangue (10 ml) (Figura 3), na placa de Petri por 3 minutos, após a exposição o conjunto foi então lavado com solução salina à 0,9% até que o sangue fosse totalmente substituído e o líquido se tornasse totalmente transparente e incolor.

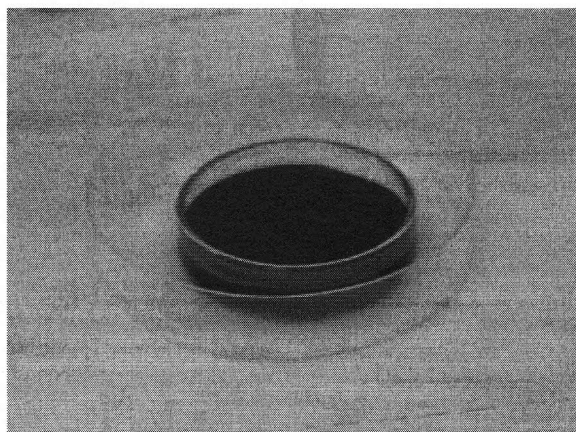


Figura 3: Corpo de prova submerso no sangue bovino.

Em seguida o conjunto foi fixado em glutaraldeído 2,5% por 10 min. em temperatura ambiente.

Após esgotamento do glutaraldeído o conjunto passou a ser desidratado com as seguintes soluções: etanol 50% por 5 min. e retirado, em seguida com etanol 75% por 10 min. e retirado, por fim etanol 95% por 15 min. e retirado.

Após o término da desidratação o conjunto foi levado a um dessecador ligado ao vácuo por 24 horas, onde permaneceu até ser submetido à microscopia eletrônica de varredura (MEV) para observação da ação das plaquetas na superfície do corpo de prova. Posteriormente classificadas de acordo com o índice de trombogenicidade, variando de 0 a 4, segundo à ISO 10993, parte 4 adaptada (1992):

- 0 – 1 Não trombogênico (Ausência de plaquetas ou plaquetas não rompidas).
- 2 – 3 Levemente trombogênico (plaquetas rompidas, porém sem formação de trombos).
- 3 – 4 Trombogênico (Formação de trombo plaquetário (Figura 4))

4 – Severamente trombogênica (Formação de trombo plaquetário com rede de fibrina)

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Após análise do corpo de prova em MEV (microscópio eletrônico de varredura) podemos constatar ausência de plaquetas rompidas em sua superfície, classificando-o em 0 – 1 (não trombogênico – ausência de plaquetas ou plaquetas não rompidas), segundo a classificação de trombogenicidade da ISO 10993, parte 4 adaptada (1992) (Figura 5).

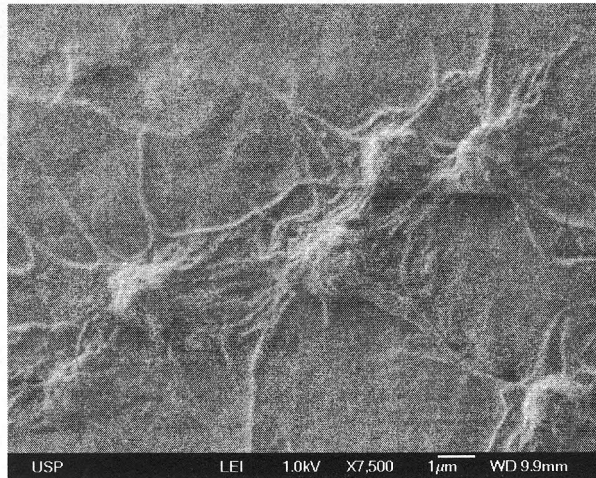


Figura 4: Superfície trombogênica, mostrando as plaquetas rompidas.
Fonte: Fotos cedidas pela Prof. Dra. Olga Zazuco Higa

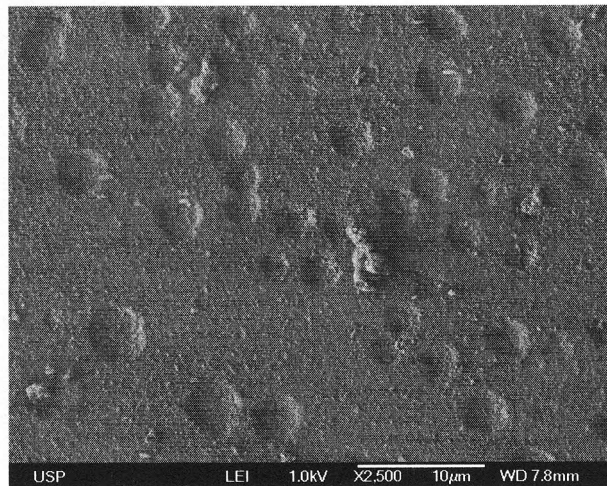


Figura 5 : Superfície do corpo de prova com um aumento de 2500 vezes, mostrando a ausência de plaquetas.

O fato de o corpo de prova de etil-cianoacrilato receber a classificação 0-1, ou seja, não trombogênico, pode ser um forte indício que o mesmo possa não ter ações hemostáticas propriamente ditas. Coelho (2001) deixa claro que as plaquetas são sem dúvidas componentes indispensáveis à formação do trombo.

Fontes (2004) ao citar a ação hemostática da cola de fibrina em ferimento de fígado de ratos, lembra que a fibrina reproduz os últimos passos da coagulação (rede de fibrina), ação fisiológica do processo de hemostasia, onde as plaquetas estão envolvidas neste processo. O

autor ao citar a cola de cianoacrilato, não menciona nenhuma ação bioquímica da mesma, cita a reação exotérmica e a produção de uma crosta na superfície da ferida. Apesar de não ser citado no artigo mencionado, pode-se pensar que a reação exotérmica poderia causar uma lesão no vaso em contato. Esse contato poderia ativar a via extrínseca da coagulação, onde há liberação de fatores desencadeantes à coagulação denominados fator tecidual, essa ativação ocorre por elementos presentes no sangue e no tecido vascular (Coelho, 2001).

Maia (2002) em um trabalho com cães onde usou o etil-cianoacrilato para prevenção de hemorragia digestiva, conclui que o etil-cianoacrilato em contato com a parede interna do de veia superficial provoca obliteração da veia e lesão da parede venosa de cães. Com essa conclusão o autor coloca o etil-cianoacrilato como material obliterador e não como um agente bioquímico hemostático, apesar de afirmar a lesão causada por ele na parede venosa. Neste caso também existe a possibilidade da lesão vascular causada pela exotermia do etil-cianoacrilato ativar a via extrínseca da coagulação.

A Sociedade Brasileira de Endoscopia Digestiva, gestão 2007 – 2008, em seu Projeto de Diretrizes no tratamento emergencial da ruptura das varizes esofágicas, tem a injeção de n-buti-2-cianoacrilato como um eficiente tratamento, pois, detém instantaneamente as hemorragias ativas em 100% dos casos, e conclui que a injeção oblitera a luz da variz de maneira permanente por funcionar como um corpo estranho.

CONCLUSÕES

- Há uma unanimidade entre os autores quanto a propriedade hemostática dos adesivos a base de cianoacrilato.
- Pelo presente estudo o etil-cianoacrilato é um material não tombogênico.
- Os cianoacrilatos podem promover a hemostasia por obliteração dos vasos.
- A exotermia liberada na reação de presa dos adesivos a base de cianoacrilatos podem causar lesões nos vasos sanguíneos, ocorrendo contato do sangue com área lesada pode-se ativar a via extrínseca da coagulação.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 – Greer RO. Studies concerning the histotoxicity of isobutyl-2-cyanoacrylate tissue adhesive when employed as an oral hemostasis. **Oral Surg.**, v.40, p.659-69, 1975.
- 2 - Fontes CER et. al.. Estudo comparativo do uso de cola de fibrina e cianoacrilato em ferimento de fígado de rato. **Acta Cirúrgica Brasileira** - Vol 19 (1) 2004.
- 3 – Silveira LMG et. al.. Comparação entre os efeitos da associação gelatinaresorcina-formaldeído e do n-butil-2-cianoacrilato na síntese do parênquima hepático de coelhos. **Braz. J. vet. Res. anim. Sci.**, São Paulo, v. 42, n. 4, p. 284-290, 2005
- 4 - http://www.sobed.org.br/web/arquivos_antigos/pdf/diretrizes/HDA_Varicosa.pdf
- 5 – Coelho TH, Moreira AL. função hemostática e sua avaliação. Faculdade de Medicina da Universidade do Porto Serviço de Fisiologia, texto de apoio, ano letivo 2001 / 02.

HEMOCOMPATIBILITY ETHYL-CYANOACRYLATE

Alexandre Balbi Rodrigues, Carlos Eduardo Novellino, Olga Zuzuco Higa, Marcelo Yoshimoto.

ABSTRAT:

Synthetic adhesives based on cyanocrylates is taken fame in dentistry, largely in the surgical field. Among its applications are the closure of surgical wounds, bony fixation of grafts, absorbable fixation of membranes, sealing of dental restorations, in addition to bacteriostatic and hemostatic effects. In this work, hemocompatibility tests were performed on a specimen prepared with ethil cyanocrylate (Super Bonder[®]). Used the static test in vitro using as parameter of evaluation platelet adhesion to identify and verify the behavior of platelets in the blood sample into contact with the surface of the specimen. About the results found it is concluded that the surface of the specimen prepared with ethyl cyanocrylate is shown hemo compatible , and for this reason the the hemostatic effect is questionable. More detailed studies of the hemostatic action of ethil cyanoacrylate showld be preformed.

Word keys: hemocompatible, cyanoacrylate, hemostasis