

Estudo experimental comparativo entre o butil-2-cianoacrilato, a mistura gelatina-resorcina-formaldeído e sutura na estabilização de enxertos de cartilagem em coelhos

Heloisia Juliana Zabeu Rossi Costa¹, Profa. Dra. Celina Siqueira Barbosa Pereira², Prof. Dr. Márcio Paulino Costa³, Fabrício Sanchez Soga Sanches Fabri⁴, Profa. Dra. Carmen Lúcia Penteado Lancellotti⁵, Prof. Dr. José Eduardo Lutaif Dolci⁶

Comparison of butyl-2-cyanocrylate, gelatin-resorcin-formaldehyde (GRF) compound and suture in stabilization of cartilage grafts in rabbits

Palavras-chave: butil-2-cianoacrilato, mistura gelatina-resorcina-formaldeído, enxertos, cartilagem, coelhos, cola tecidual.
Key words: butyl-2-cyanoacrylate, compound gelatin-resorcin-formaldehyde, GRF glue, grafts, cartilage, rabbits, tissue glue

Resumo / Summary

Os enxertos de cartilagem constituem-se em boa opção técnica para aprimoramento das rinoplastias. Procura-se um material para sua fixação que seja de simples manuseio, e que provoque mínima reação tecidual. **Objetivo:** Comparar o uso do butil-2-cianoacrilato, mistura gelatina-resorcina-formaldeído (GRF) e sutura na estabilização de enxertos de cartilagem em coelhos. **Forma de estudo:** Experimental. **Material e método:** Utilizaram-se 15 coelhos adultos da raça Nova Zelândia machos, de cujas orelhas foram ressecados 6 enxertos de cartilagem, fixados no periósteo da calvária e unidos dois a dois com sutura, GRF e cianoacrilato. Após 2, 6 e 12 semanas, grupos de 5 coelhos foram sacrificados e realizou-se avaliação da distância de deslocamento do enxerto e análise histológica do processo inflamatório tecidual e da adesão/deformidade das cartilagens. **Resultados:** Houve deslocamento menor nas fixadas com GRF do que com cianoacrilato e sutura. O processo inflamatório foi maior nos animais de 2 semanas, decaindo até restar pequeno grau de fibrose em 12 semanas, de modo semelhante nas 3 fixações. Não houve descolamento nem deformidade em nenhuma dupla de cartilagens fixada com sutura e o maior número de cartilagens descoladas e deformadas se deu com o cianoacrilato. O número de cartilagens deformadas foi diretamente proporcional ao número de descoladas. Os dados foram significativos estatisticamente ($p < 0,05$). **Conclusão:** A mistura gelatina-resorcina-formaldeído mostrou ser um método de estabilização de enxertos de cartilagem em coelhos superior ao butil-2-cianoacrilato em todas as fixações, e à sutura na fixação cartilagem-osso.

Cartilage grafting is an interesting option for rinoplasties refinements. **Aim:** to compare butyl-2-cyanocrylate, compound gelatin-resorcin-formaldehyde (GRF) and suture control to determine the efficacy of these tissue glue preparations in securing grafted cartilage. **Study Design:** Experimental. **Methods:** Fifteen male adult New Zealand rabbits were submitted to a surgical procedure to harvest 6 auricular cartilage grafts from each animal. 2 of these grafts in each animal were glued together with butyl-2-cyanocrylate, 2 with compound gelatin-resorcin-formaldehyde and 2 sewn together with nylon suture. These sandwich grafts were then glued or sewn to the periosteum of the calvaria. After 2, 6 and 12 weeks, groups of 5 animals were sacrificed and histological analysis for inflammation was performed. Cartilage graft migration, adhesion and deformities of the grafts were also evaluated. **Results:** there was less migration of the cartilages glued with GRF than with cyanoacrylate and suture. There was no statistical difference between the 3 materials of graft stabilization in relation to the inflammatory reaction in all evaluated periods. There wasn't detachment neither deformity in the cartilage sandwiches sewed with suture. The majority of detachment and deformed cartilages were found among those glued with cyanoacrylate. The number of deformed cartilages was directly related to the number of detached cartilages. The data were statistically significant ($p < 0.05$). **Conclusion:** the compound gelatin-resorcin-formaldehyde revealed to be a stabilization material for cartilage grafts in rabbits better than butyl-2-cyanoacrylate. The compound gelatin-resorcin-formaldehyde was also better than the suture when comparing it's fixation to the periosteum.

Trabalho premiado no IV Congresso Triológico de 2005

¹Especialista em ORL pela Sociedade Brasileira de ORL; Mestre em ORL pela FCM Santa Casa de São Paulo; Doutoranda do Depto. ORL da FCM Santa Casa de São Paulo; Professora Assistente do Hospital Universitário da Faculdade de Medicina da USP.

²Doutora em Medicina (Otorrinolaringologia) pela Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo, Professora assistente do Depto. de Morfologia da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo.

³Doutor em Medicina (Cirurgia Plástica) pela Faculdade de Medicina da USP, Professor assistente do Depto. de Cirurgia Plástica da Faculdade de Medicina da USP.

⁴Acadêmico do 5º ano da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo.

⁵Doutora em Medicina (Patologia) pela Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo, Professora adjunta do Departamento de Ciências Patológicas da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo.

⁶Doutor em Medicina (Otorrinolaringologia) pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, Professor adjunto do Depto. de Otorrinolaringologia da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo.

Santa Casa de Misericórdia de São Paulo.

Endereço para correspondência: Heloisia Juliana Zabeu Rossi Costa Rua Gabriel dos Santos 759 12º andar Higienópolis São Paulo SP 01231-011.
Tel. (0xx11) 3825-5946 / 9964-1683

Este trabalho teve auxílio financeiro do Programa Institucional de Bolsa de Iniciação Científica do CNPq (processo no 112711/2004-9IC).

Este artigo foi submetido no SGP (Sistema de Gestão de Publicações) da RBORL em 9 de setembro de 2005.

Artigo aceito em 9 de setembro de 2005.

INTRODUÇÃO

Os enxertos nasais constituem-se em opção técnica para aprimoramento das rinoplastias. Por outro lado, podem ser o único recurso para os casos em que se tem perda da estrutura, do arcabouço de sustentação nasal. Quando são utilizados para refinamento, deve-se ponderar a necessidade do uso do enxerto em contraposição às complicações inerentes a tal procedimento. O material mais utilizado para tal enxertia é a cartilagem autóloga, com pequeno índice de reabsorção, infecção, e extrusão¹. Porém, uma das principais complicações decorrentes de sua utilização é o deslocamento, já que, em muitas ocasiões, sua fixação intranasal é tecnicamente difícil². Por vezes, o processo inflamatório provocado pelo material de fixação do enxerto facilita a reabsorção e extrusão do mesmo³. Assim, procura-se um material para fixação que seja de simples manuseio, e que provoque mínima reação tecidual, características já presentes na cartilagem autóloga como material para enxertia.

OBJETIVO

Comparar o uso de butil-2-cianoacrilato, mistura gelatina-resorcina e formaldeído (GRF), e sutura na estabilização de enxertos de cartilagem em coelhos, em relação ao deslocamento, ao grau de processo inflamatório tecidual e à adesão/deformidade entre as cartilagens.

MATERIAL E MÉTODO

O presente estudo foi submetido e aprovado pela Comissão de Ética Médica para procedimentos em animais de experimentação da Santa Casa de São Paulo.

Foram utilizados 15 coelhos adultos da raça Nova Zelândia machos, com peso médio de 4Kg, de cujas orelhas foram ressecados 6 enxertos de cartilagem, circulares, de 5mm de diâmetro. Os enxertos foram dispostos dois a dois, unidos entre si e fixados ao perióstio da calvária, cada par, com sutura ou uma mistura gelatina-resorcina e formaldeído (GRF), o Colagel®, ou com butil-2-cianoacrilato⁴, o Histoacryl®, sendo (figura 1). Após 2, 6 e 12 semanas, grupos de 5 coelhos foram sacrificados, e realizou-se análise macroscópica quantitativa da migração do enxerto de cartilagem a partir do local inicial de implantação, e análise histológica semi-quantitativa na qual observou-se infiltrado celular inflamatório, angiogênese e fibrogênese, além do grau de adesão entre as cartilagens, e a deformidade destas.

Procedimentos adotados

1. Cirurgia

- Anestesia: os animais foram anestesiados com cloridrato de tiletamida+cloridrato de zolazepam (Zoletil®) na dose de 0,4mg/kg, e citrato de fentanila+droperidol

(Inoval®) na dose de 0,3mg/kg, aplicados por via intramuscular. Procedeu-se então à tricotomia da orelha direita e escalpo, posicionamento do animal na mesa operatória, anti-sepsia e assepsia. Por vezes, no intra-operatório, foi necessária a aplicação adicional de metade da dose de anestésico utilizada durante a indução. Não foi necessária intubação orotraqueal de nenhum dos animais, que ventilaram espontaneamente durante o procedimento cirúrgico.

- Técnica cirúrgica: foi realizada incisão de aproximadamente 2cm de extensão na região ventral da orelha direita, com descolamento da pele e pericôndrio para exposição da cartilagem. A seguir, fez-se ressecção de 6 fragmentos da cartilagem auricular, circulares, de 5mm de diâmetro, e fechamento da incisão. As cartilagens foram agrupadas duas a duas, sendo que cada conjunto de duas cartilagens foi unido com um tipo de material diferente (sutura, GRF e cianoacrilato). Posteriormente, foi feita incisão em “T” no escalpo, expondo a intersecção das suturas sagital e coronal do crânio. Os “sanduíches” de cartilagem foram fixados ao perióstio do osso craniano, a 1cm das referidas suturas, um em cada quadrante, com o mesmo material de fixação usado anteriormente para confeccioná-los. Assim, no quadrante inferior esquerdo fixou-se o grupo em que se utilizou GRF, no quadrante inferior direito o grupo do cianoacrilato e no quadrante anterior esquerdo, o grupo da sutura. Para os enxertos suturados, foi utilizado fio mononylon 5.0, por um ponto em “U” e depois o conjunto foi fixado ao perióstio por outro ponto em “U”, sendo que os nós localizaram-se superiormente às cartilagens (Figuras 1 e 2).

- Cuidados: realizou-se antibioticoterapia profilática com penicilina G procaína (dose diária de 0,1ml/kg, com início no pós-operatório imediato, por 3 dias), e analgesia com dipirona até o PO3. Os animais foram alimentados e limpos pelos funcionários do biotério da Santa Casa de São Paulo.

- Seguimento: o tempo de seguimento para o sacrifício dos animais ficou estabelecido em 2, 6 e 12 semanas.

2. Análise macroscópica quantitativa do grau de migração dos enxertos

A análise de migração dos enxertos foi determinada pelo grau de deslocamento em relação às linhas de sutura cranianas. Cada enxerto foi fixado a 1mm das suturas cranianas. A medição do deslocamento foi feita traçando-se uma linha imaginária do ponto central do enxerto à sutura craniana, perpendicular a esta, e medindo-se da borda do enxerto à sutura. Da medida encontrada, subtraiu-se 1mm correspondente à medida do local de fixação inicial (Figuras 2 e 3).

3. Ressecção do material para estudo histológico

- Tempo: 2, 6 e 12 semanas após o procedimento cirúrgico.

Técnica cirúrgica: foi feita nova incisão em “T” na pele do escalpo do animal e removido o osso cortical com os enxertos e o periósteo, utilizando-se osteótomo e martelo. O material foi imerso em solução de formaldeído por 48 horas (Figuras 4 e 5).

4. Preparo e estudo histológico de peça anatômica

- Preparo: as peças foram descalcificadas em solução de ácido nítrico a 10% por aproximadamente 6 dias. A solução foi trocada diariamente. Foram então seccionadas, processadas e embebidas em parafina. Realizaram-se cortes de 5 micrômetros corados com hematoxilina-eosina.

- Análise histológica semi-quantitativa: foram avaliados os seguintes parâmetros relacionados à resposta inflamatória - infiltrado celular por neutrófilos e células mononucleadas, angiogênese e fibrogênese. Estes achados histológicos foram graduados com escore de 0 a 3, conforme a intensidade da resposta inflamatória tecidual (0= ausente; 1= leve; 2= moderada; 3= severa). Foi avaliada também a adesão entre as bolachas de cartilagem entre

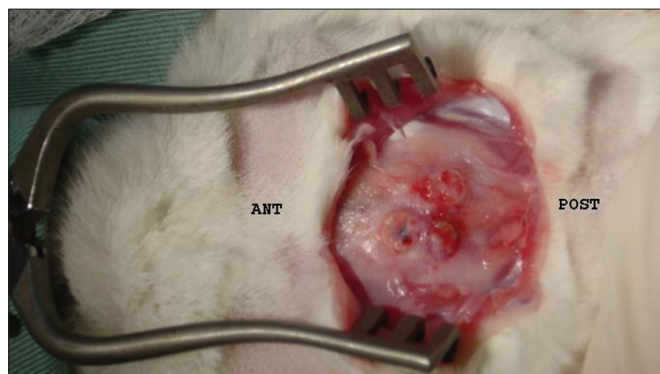


Figura 1. Posição dos enxertos em relação ao animal.

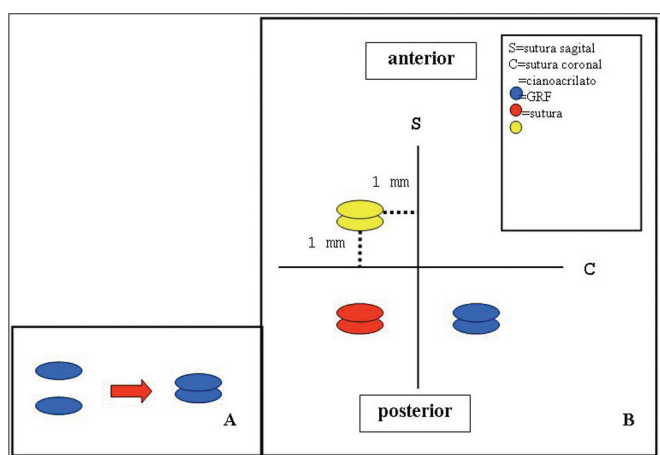


Figura 2. A- união entre as 2 bolachas de cartilagem; B- posição de fixação dos enxertos de cartilagem auricular de coelho na calvária, em relação às linhas de sutura cranianas.

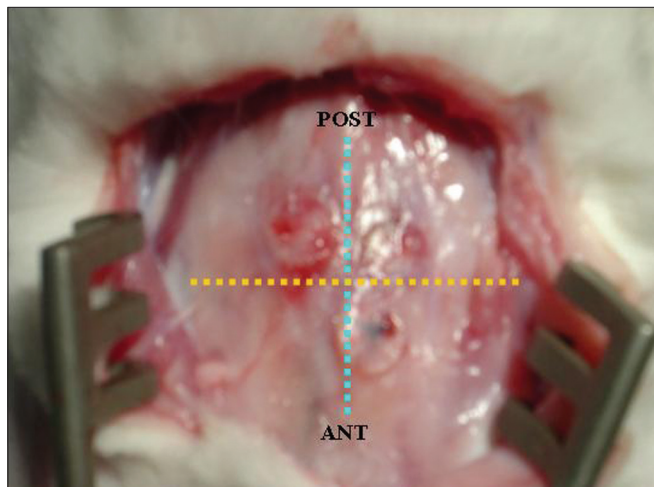


Figura 3. Enxertos em relação às linhas de sutura cranianas (PO 12 semanas).

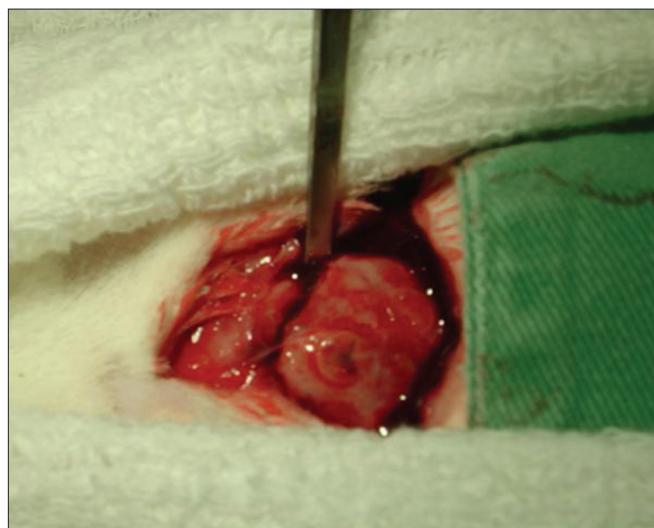


Figura 4. Ressecção em bloco dos enxertos, periósteo e córtex com osteótomo.



Figura 5. Peça anatômica para estudo histológico.

si, e entre estas e o osso craniano, e sua forma (igual à forma original ou diferente desta).

5. Análise Estatística

Foram realizadas análises comparativas pelos testes Exato de Fisher, Qui-quadrado e Kruskal-Wallis, sendo significativo um $p < 0,05$.

Para análise do deslocamento foi considerado positivo o deslocamento horizontal medial e negativo o deslocamento vertical central. Foi calculada a média da distância de deslocamento pela fórmula:

$$D = \sqrt{(\text{distância da cartilagem à sutura sagital} + \text{distância da cartilagem à sutura coronal})^2}$$

RESULTADOS

Os animais mantiveram-se saudáveis durante o estudo, não tendo sido observada infecção das feridas cirúrgicas.

1. Deslocamento (migração) dos enxertos

A avaliação da distância de deslocamento dos enxertos encontra-se especificada no Quadro 1 e no Gráfico 1.

Observou-se que o padrão de deslocamento das cartilagens ocorreu de maneira concêntrica (os enxertos tenderam a direcionar-se à intersecção das suturas crânicas sagital e coronal). O número de cartilagens deslocadas foi bem menor nas fixadas com GRF do que com cianoacrilato e sutura ($p = 0,0004$ de acordo com o teste Qui-quadrado). Não houve diferença estatística entre cianoacrilato e sutura em relação ao número de enxertos deslocados.

Comparando-se a média de distância de deslocamento entre os três tipos de fixação, verificou-se que esta foi menor nos enxertos fixados com GRF do que com os outros materiais (estatisticamente significativo de acordo com o teste de Kruskal-Wallis, sendo $p = 0,0003$).

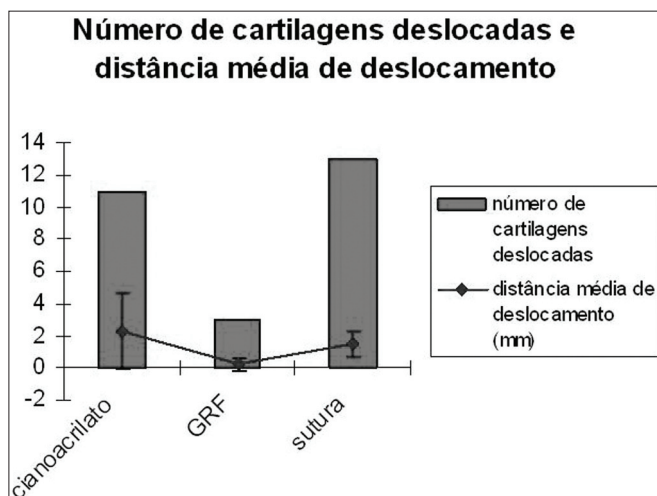


Gráfico 1. Comparação entre cianoacrilato, GRF e sutura em relação a número de cartilagens deslocadas e distância média de deslocamento.

Notou-se que, apesar de haver mais cartilagens deslocadas fixadas com sutura, estas tiveram uma distância de deslocamento pequena, de até 2mm, e as fixadas com cianoacrilato, embora em menor número, deslocaram-se bastante (até 6mm). Porém não houve diferença estatística entre cianoacrilato e sutura com relação à distância de deslocamento.

Não houve diferença estatística entre o deslocamento dos enxertos em relação ao tempo de permanência dos mesmos. Pôde-se observar que o deslocamento dos enxertos fixados com GRF iniciou-se mais tardiamente, por volta da sexta semana, porém não houve significância estatística com relação a este dado.

2. Análise histológica

A análise histológica verificada no local da enxertia encontra-se especificada no Quadro 2 e nas Figuras 6 a 10.

Os três parâmetros de processo inflamatório tecidual foram mais intensos nos animais sacrificados com 2 semanas, e a intensidade da reação foi decrescendo até restar apenas discreto grau de fibrose nos animais de 12 semanas. Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos de animais de 2, 6 e 12 semanas em relação ao infiltrado inflamatório, angiogênese e grau de fibrose, quando comparados os diferentes tipos de fixação (teste Qui-quadrado). Aparentemente, houve maior grau de processo inflamatório relacionado à sutura, e menor grau no cianoacrilato em relação aos outros, porém não houve significância estatística em tal observação (Gráficos 2, 3 e 4).

3. Adesão entre cartilagens e deformidade das mesmas

Em relação à adesão entre as bolachas de cartilagem, demonstrada no Gráfico 5, não houve descolamento de

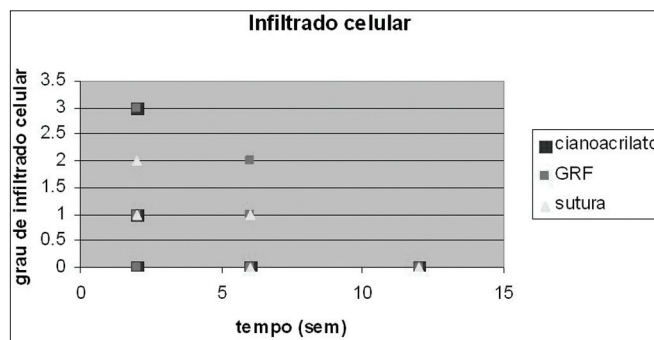


Gráfico 2. Grau de infiltrado celular inflamatório nas fixações com cianoacrilato, GRF e sutura nos tempos de 2, 6 e 12 semanas.

Quadro 1. Grau de deslocamento (em milímetros) dos enxertos auriculares em relação às suturas cranianas dos animais.

animais	cianoacrilato (+) medial (mm)	cianoacrilato (-) anterior (mm)	GRF (+) medial (mm)	GRF (-) anterior (mm)	sutura (+) medial (mm)	sutura(-) posterior(mm)
12A	1,5	2	0	0	0	0
12B	6	2,5	0	0	1	0
12C	0	0	0	0	1,5	1,5
12D	0	0	1	0	1	2
12E	6	2,5	0	0	1	0
6A	2	2,5	0	0	1	0
6B	2	1	0	0	0	1
6C	2	0	0	0	0	2
6D	0	0	1	0	0	2
6E	2	1	0	1	1	1
2A	0	6	0	0	0	2
2B	0	1	0	0	0	0
2C	0	0	0	0	1	2
2D	1	0	0	0	1	1
2E	1	0	0	0	2	2

mm= milímetros. + = deslocamento horizontal (medial ou lateral); - = deslocamento vertical (anterior ou posterior). 2 A-E = coelhos de 2 semanas; 6 A-E= coelhos de 6 semanas; 12 A-E = coelhos de 12 semanas.

Quadro 2. Graduação histológica da resposta inflamatória tecidual no local da fixação dos enxertos com cianoacrilato, GRF e sutura, e avaliação do grau de deformidade e adesão entre as cartilagens.

	Infiltrado inflamatório	Angiogênese	Fibrose	Comentários	
2A	sutura	2	1	1	aderidas
	GRF	0	0	0	aderidas
	cianoacrilato	1	2	2	aderidas
2B	sutura	1	1	3	aderidas
	GRF	1	0	2	descoladas
	cianoacrilato	1	1	3	descoladas
2C	sutura	1	1	3	aderidas
	GRF	1	1	2	aderidas
	cianoacrilato	1	1	1	descoladas e deformadas
2D	sutura	2	2	1	aderidas
	GRF	3	3	2	aderidas
	cianoacrilato	3	2	0	aderidas e deformadas
2E	sutura	2	2	3	aderidas
	GRF	1	1	1	aderidas
	cianoacrilato	0	1	1	descoladas
6A	sutura	0	1	1	aderidas
	GRF	0	0	0	aderidas
	cianoacrilato	0	0	0	descoladas
6B	sutura	1	1	1	aderidas
	GRF	1	1	1	aderidas
	cianoacrilato	0	1	1	descoladas e deformadas

Quadro 2. Graduação histológica da resposta inflamatória tecidual no local da fixação dos enxertos com cianoacrilato, GRF e sutura, e avaliação do grau de deformidade e adesão entre as cartilagens (continuação).

		Infiltrado inflamatório	Angiogênese	Fibrose	Comentários
6C	sutura	0	1	1	aderidas
	GRF	0	1	1	aderidas
	cianoacrilato	0	1	0	descoladas e deformadas
6D	sutura	0	1	1	aderidas
	GRF	2	1	2	descoladas e deformadas
	cianoacrilato	0	0	0	aderidas
6E	sutura	0	1	2	aderidas
	GRF	1	1	1	aderidas
	cianoacrilato	0	0	0	descoladas e deformadas
12A	sutura	0	1	1	aderidas
	GRF	0	0	0	descoladas
	cianoacrilato	0	0	0	descoladas
12B	sutura	0	0	1	aderidas
	GRF	0	0	1	descoladas
	cianoacrilato	0	0	1	descoladas e deformadas
12C	sutura	0	0	0	aderidas
	GRF	0	0	0	descoladas e deformadas
	cianoacrilato	0	0	0	aderidas
12D	sutura	0	0	0	aderidas
	GRF	0	0	1	descoladas
	cianoacrilato	0	0	0	aderidas
12E	sutura	0	0	1	aderidas
	GRF	0	0	1	aderidas
	cianoacrilato	0	0	1	descoladas

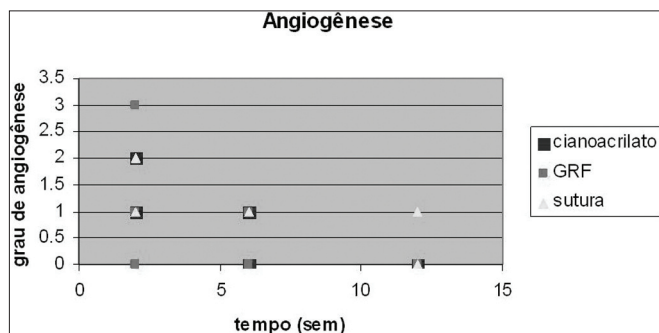


Gráfico 3. Grau de angiogênese nas fixações com cianoacrilato, GRF e sutura nos tempos de 2, 6 e 12 semanas.

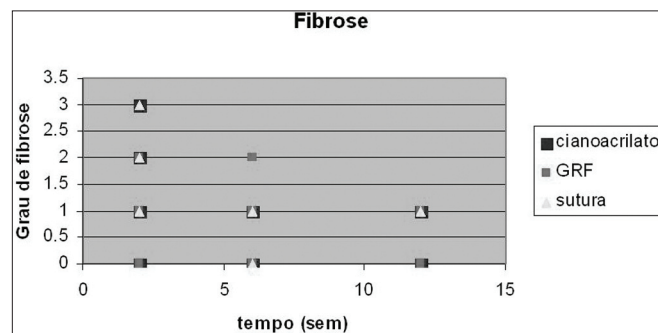


Gráfico 4. Grau de fibrose nas fixações com cianoacrilato, GRF e sutura nos tempos de 2, 6 e 12 semanas.

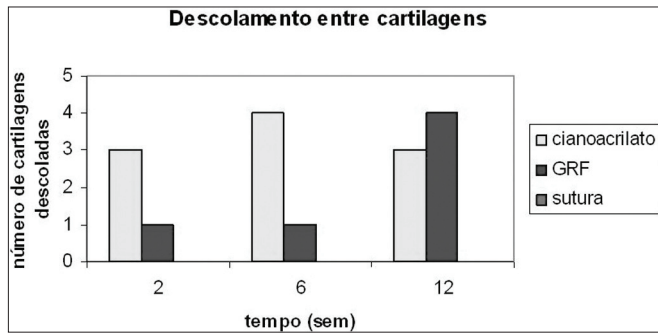


Gráfico 5. Comparação entre cianoacrilato, GRF e sutura em relação a número de cartilagens descoladas entre si nos tempos de 2, 6 e 12 semanas.

nenhuma dupla de cartilagens fixada com sutura, e o maior número de descolamentos se deu com o cianoacrilato (dados estatisticamente significativos nos animais de 6 - $p=0,02$ - e de 12 - $p=0,03$ - semanas). Com relação ao tempo de descolamento, nos animais fixados com cianoacrilato já com 2 semanas observou-se um grande número de cartilagens descoladas ($p=0,09$), e nas fixadas com GRF isto só ocorreu após 12 semanas ($p=0,05$).

A relação entre adesão e deformidade observada na análise histológica das bolachas de cartilagem fixadas previamente com cianoacrilato, GRF e sutura encontra-se expressa no Gráfico 6.

Não se observou deformidade em nenhuma cartilagem fixada com sutura, e houve aparentemente maior número de cartilagens deformadas na fixação com cianoacrilato, porém sem diferença estatística entre os três grupos e nos três tempos.

Nos 16 grupos de cartilagens descoladas, 7 estavam deformadas, enquanto que nos 29 grupos de cartilagens que se encontravam aderidas, só uma se deformou. Pelo Teste Exato de Fisher, houve significância estatística na relação adesão x deformidade ($p=0,0016$).

DISCUSSÃO

A despeito de inúmeras tentativas de utilização de materiais sintéticos para reparo de deformidades, o enxerto autólogo tem se mostrado o mais eficaz, com menor índice de reabsorção, infecção e extrusão. Porém ele ainda apresenta como complicação relativa a mobilização, devendo ser fixado sempre, ou colocado numa área onde houver pouco descolamento tecidual². Nas rinoplastias, o campo cirúrgico para fixação dos enxertos com sutura muitas vezes é bem reduzido, e procura-se um material de fixação que seja de fácil manuseio, baixo custo, e de

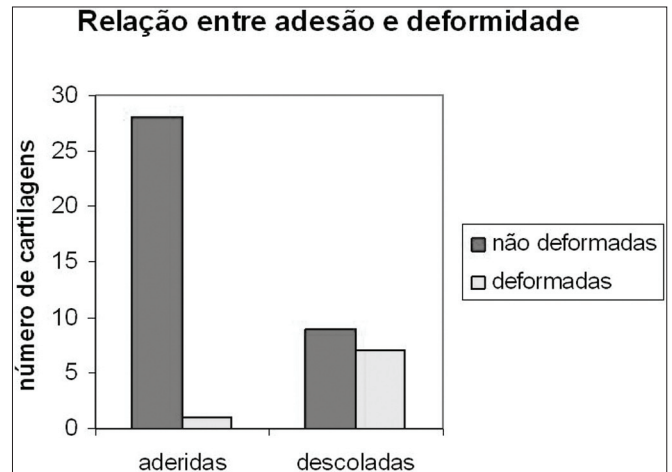


Gráfico 6. Relação entre adesão e deformidade observada na análise histológica das bolachas de cartilagem fixadas previamente com cianoacrilato, GRF e sutura.

eficácia semelhante ou superior aos fios de sutura.

Os adesivos cirúrgicos são usualmente polímeros constituídos por processo de adição ou condensação simples e compostos que possuem pesos moleculares pequenos, conhecidos como monômeros⁵.

O adesivo à base de gelatina, resorcina e formaldeído (GRF) é formado por duas partes: uma viscosa (gelatina) e outra líquida (polimerizante), e possui as características de polimerização em aproximadamente dois minutos. Além de baixo custo, tem flexibilidade, baixa toxicidade após polimerizado, e biodegradabilidade. Mas seus inconvenientes são baixa transparência e a necessidade do uso do formaldeído livre para a polimerização⁵.

Atualmente, o GRF é largamente utilizado na medicina, na área de cirurgia vascular^{6,7} e tem mostrado sucesso na fixação de osso dentário⁸. Porém, provou não ser tão eficaz para reparo tecidual em oftalmologia, conforme estudos experimentais^{5,9,10}.

Outro tipo de adesivo cirúrgico bastante utilizado são os polímeros à base de cianoacrilato.

Em 1949, foram sintetizados os ésteres alquílicos do ácido cianoacrilato e, 10 anos depois, acidentalmente descobriram o poder de adesão desta substância. Surgiu então a sua primeira denominação comercial, o "Eastman 910 Monomer"¹¹.

Os derivados de cadeia longa do cianoacrilato, tais como o butil-2-cianoacrilato (Histoacryl®) e o n-butil cianoacrilato (Nexaband®) são degradados em cianoacetato e formaldeído de maneira suficientemente lenta para minimizar bastante seus efeitos histotóxicos¹².

A polimerização do cianoacrilato provoca o endurecimento dos ésteres ciano-alquílicos, do que decorre sua capacidade adesiva e sua pouca elasticidade. A adesividade aos tecidos se dá por mecanismo aniônico desencadeado

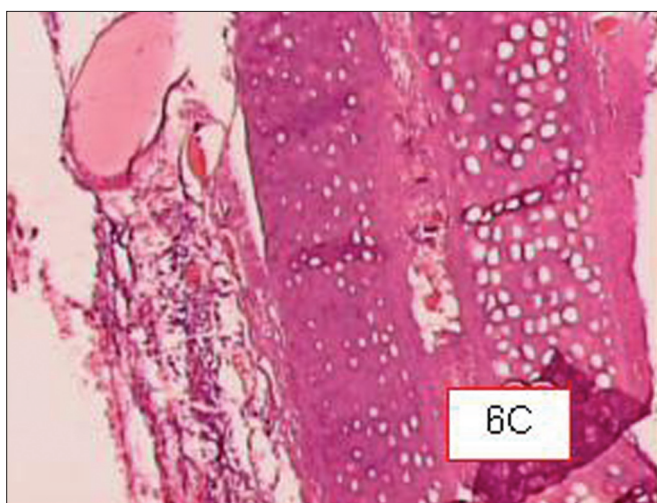
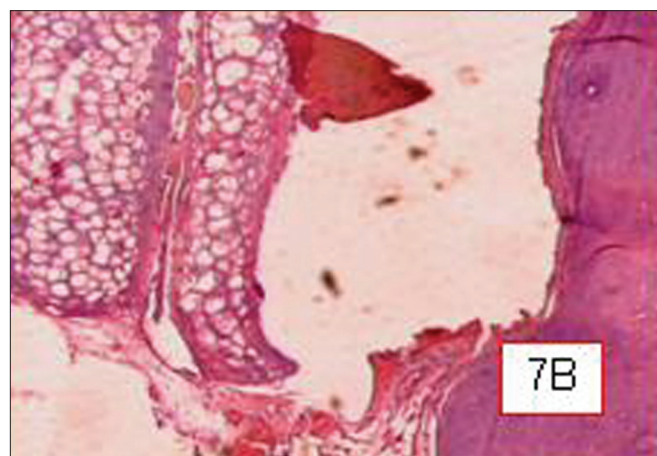
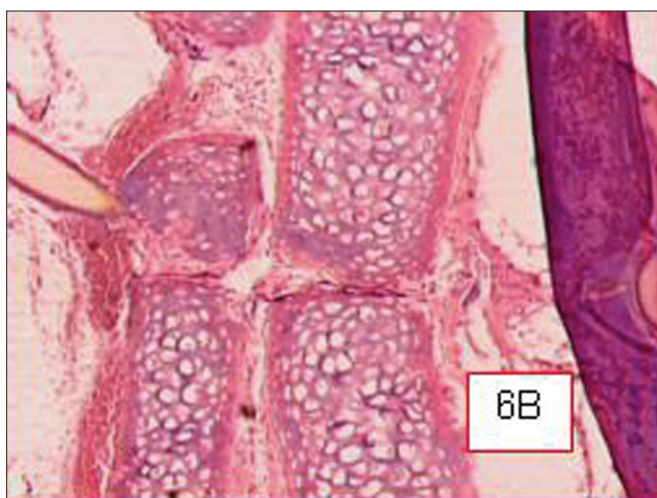
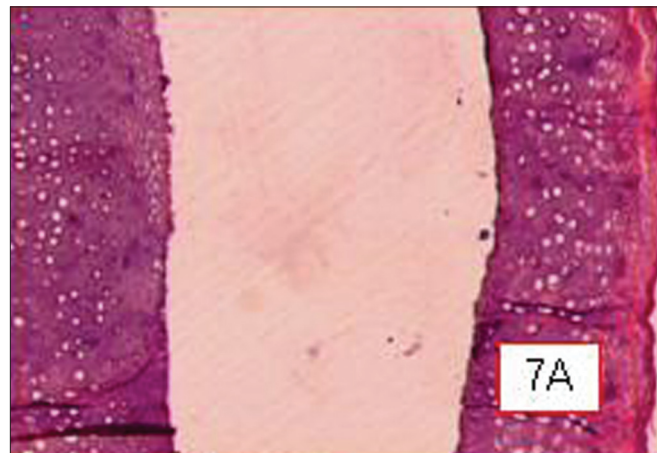
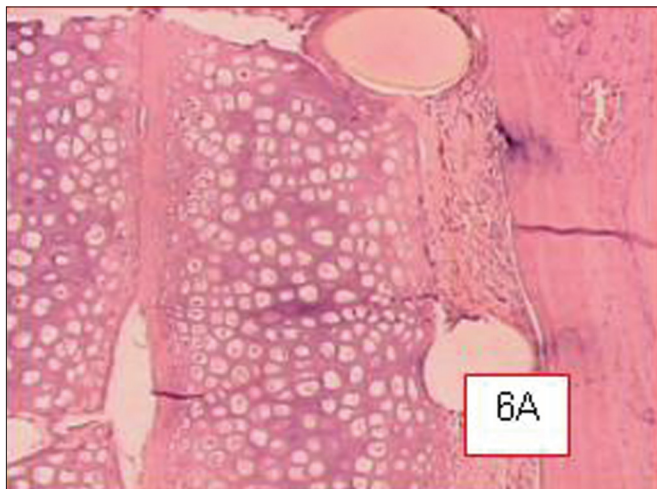


Figura 6. fragmentos de cartilagem unidos pelo método de sutura, em animais sacrificados com 2 (6A), 6 (6B), 12 (6C) semanas após o procedimento, respectivamente. Observa-se uma boa aderência entre as cartilagens e mínimo infiltrado inflamatório em todos os casos. HE 50X A.O.

Figura 7. fragmentos de cartilagem unidos pelo cianoacrilato, em animais sacrificados com 2 (7A), 6 (7B) e 12 (7C) semanas após o procedimento, respectivamente. Observa-se no caso 7A, com 2 semanas, o descolamento entre os fragmentos de cartilagem e, no caso 7B, o descolamento entre o “sanduiche” e o osso craniano. HE 50X A.O.

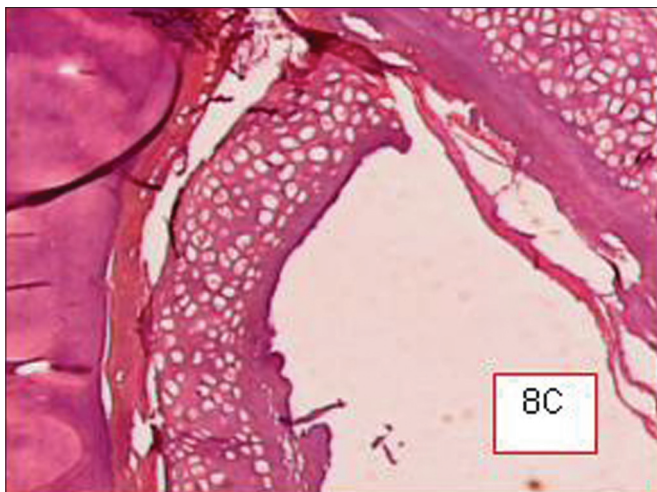
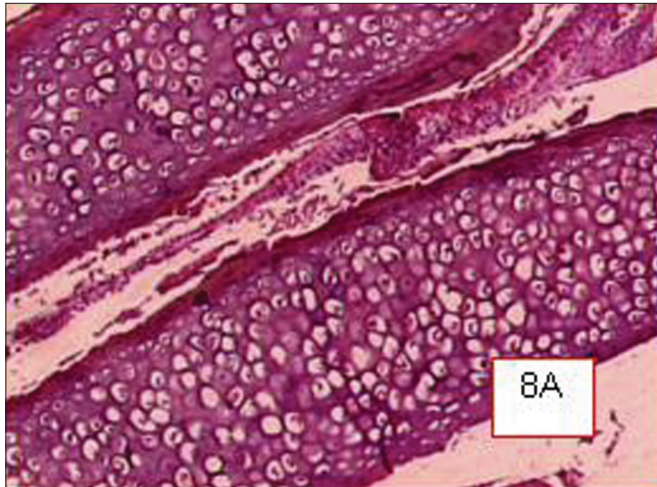


Figura 8. fragmentos de cartilagem unidos por GRF, em animais sacrificados com 2 (8A), 6 (8B) e 12 (8C) semanas após o procedimento, respectivamente. Observa-se uma boa aderência entre as cartilagens nos casos 8A e 8 B, porém, no caso sacrificado após 12 semanas, houve um descolamento e deformidade entre as cartilagens. Nota-se mínimo infiltrado inflamatório, principalmente no caso de 2 semanas (8C).
HE 50X A.O.

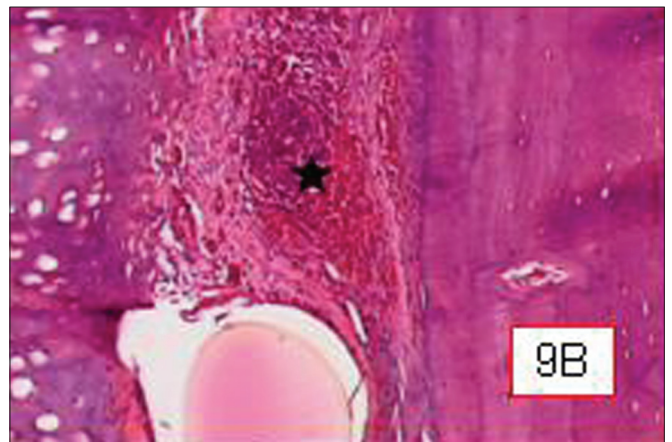
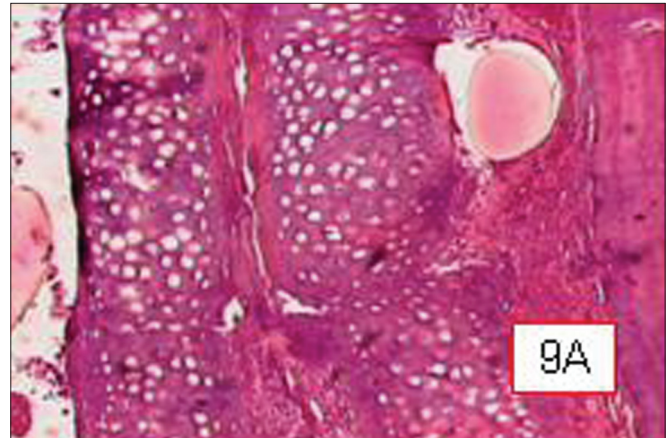


Figura 9. fragmentos de cartilagem unidos pelo método da sutura em animal sacrificado com 2 semanas. Notar a boa aderência entre os fragmentos de cartilagem, e entre o “sanduíche” e o osso craniano. No maior aumento (9B), presença de infiltrado inflamatório moderado, além de neoformação vascular ().
HE 50X e 100X A.O.

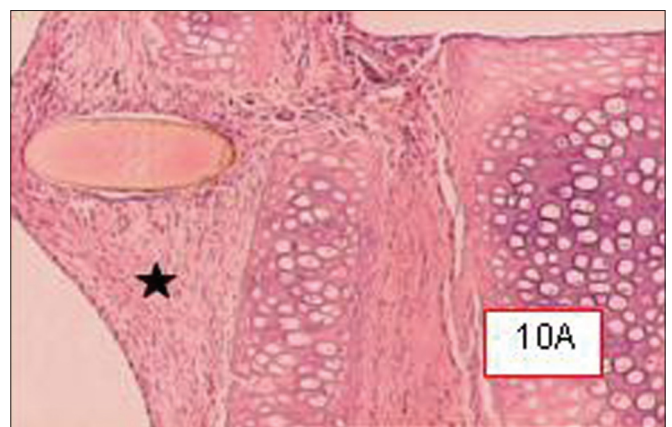


Figura 10. Observar o foco de fibrose localizado ao redor do fio de sutura, em casos com 2, 6, 12 semanas (10A, 10B e 10C respectivamente).
HE 50X A.O.

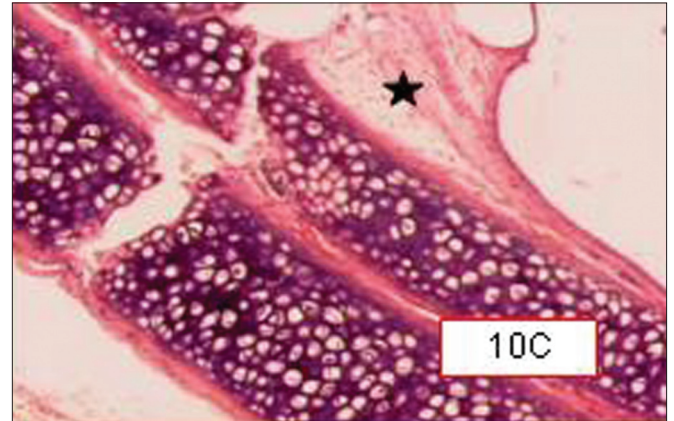
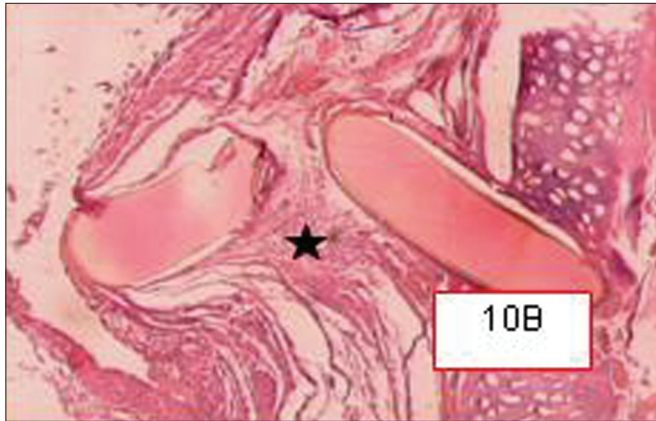


Figura 10. Observar o foco de fibrose localizado ao redor do fio de sutura, em casos com 2, 6, 12 semanas (10A, 10B e 10C respectivamente).
HE 50X A.O. (continuação)

pela água ou elétrons livres. Geralmente, a polimerização se completa decorridos 10 a 60 segundos^{13,14}.

A reação inflamatória inerente à utilização do cianoacrilato é causada por reações dependentes do oxigênio tecidual ao invés da teoria anterior de reação exotérmica pela polimerização, explicada pela transformação dos ácidos graxos polinsaturados da membrana celular em lipídeos hidroperóxidos, que aumentam o metabolismo do ácido araquidônico local, desencadeando a síntese de tromboxanos e prostaglandinas¹⁵.

O cianoacrilato mostrou ser um eficiente adesivo para vasos^{16,17}, córnea¹⁰, pele¹⁸, cartilagem-osso⁴ e outros órgãos.

Na análise do deslocamento das cartilagens em relação ao osso craniano, observou-se um padrão concêntrico de migração. Este pode estar relacionado à ação da musculatura seccionada, ou ao padrão de cicatrização tecidual, como observou Brown (1996)⁴, que utilizou o mesmo modelo experimental que o presente trabalho.

Os resultados de número de cartilagens deslocadas e média de distância de deslocamento demonstraram maior eficácia na fixação cartilagem-osso com GRF do que com os outros dois métodos. Não houve diferença entre o butil-2-cianoacrilato e a sutura na fixação cartilagem-osso, em concordância com Brown (1996)⁴.

A análise da reação inflamatória tecidual revelou um processo inflamatório moderado inicial com regressão até praticamente inexistente, nos animais de 12 semanas. Não houve diferença com relação ao grau de inflamação entre os três tipos de fixação, contrariando estudos que observaram maior reação tecidual com GRF supondo ser irritação causada pelo formaldeído^{5,12,17}. Aparentemente, a sutura provocou a maior reação (em volta do fio) e o cianoacrilato, a menor (sem significância estatística).

Com relação à adesão entre as bolachas de cartilagem, a sutura indubitavelmente mostrou ser o melhor método de fixação, não permitindo o descolamento de

nenhuma dupla de cartilagens. A GRF foi superior ao cianoacrilato também nesse aspecto, tendo menor número de cartilagens descoladas nos coelhos de 2 e 6 semanas. Um aspecto interessante foi a mudança de padrão da GRF no tempo de 12 semanas, com aumento considerável do número de cartilagens descoladas (de 1/5 em 2 e 6 semanas para 4/5 em 12 semanas), e assim mesmo não foi inferior ao cianoacrilato. Ferrigno (2003)¹⁷ verificou permanência da adesividade da GRF em um período de 30 dias em venorrafia de coelhos, mas não há estudos mais em longo prazo.

O número de cartilagens deformadas foi diretamente proporcional ao número de descoladas (nenhuma cartilagem fixada com sutura se deformou).

Considerando os aspectos estudados, e o fato de que o uso de adesivos é mais rápido e seguro que as técnicas tradicionais de sutura, sem uso de agulhas e de fácil manuseio em campos cirúrgicos pequenos, a mistura gelatina-resorcina-formaldeído mostrou ser um método de estabilização de enxertos de cartilagem em coelhos superior ao butil-2-cianoacrilato em todas as fixações, e à sutura na fixação cartilagem-osso. Na fixação cartilagem-cartilagem, provou boa adesão até 12 semanas. Futuros estudos clínicos permitirão comprovar a eficácia e segurança deste adesivo em rinoplastias, aumentos malares e outros procedimentos plásticos faciais.

CONCLUSÕES

1. O número de enxertos deslocados e a média de distância de deslocamento foi menor na fixação com GRF do que com butil-2-cianoacrilato e sutura.

2. A análise da reação inflamatória tecidual revelou um processo inflamatório moderado inicial com regressão até praticamente inexistente, nos animais de 12 semanas. Não houve diferença em relação ao grau de inflamação entre os três tipos de fixação.

3. Não houve descolamento de nenhuma dupla de cartilagens fixadas com sutura.

4. O número de cartilagens deformadas foi diretamente proporcional ao número de descoladas.

5. A mistura gelatina-resorcina-formaldeído mostrou ser um método de estabilização de enxertos de cartilagem em coelhos superior ao butil-2-cianoacrilato em todas as fixações, e à sutura na fixação cartilagem-osso.

AGRADECIMENTOS

A Eliana Neto de Oliveira, técnica de histologia do Departamento de Morfologia da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo, pelo preparo do material histológico.

A Ting Hui Ching, do Departamento de Bioestatística da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo, pelo auxílio na análise estatística.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Collawn SS, Fix RJ, Moore JR, Vasconez, LO. Nasal cartilage grafts: more than a decade of experience. *Plast Reconstr Surg* 1997;100:1547-52.
2. Vuyk HD, Adamson PA. Biomaterials in rhinoplasty. *Clin Otolaryngol* 1998;23:209-17.
3. Graham BS, Thiringer JK, Barrett TL. Nasal tip ulceration from infection and extrusion of a nasal alloplastic implant. *J Amer Acad Dermatol* 2001;44:362-4.
4. Brown PN, Mc Guff HS, Noorily AD. Comparison of N-octyl-cianoacrilato vs suture in the stabilization of cartilage grafts. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1996;122:873-7.
5. Grupenmacher F, Adib FC. Estudo experimental do colagel. *Novo adesivo biológico em córnea de coelho. An Oftalmol* 1990;9:46-50.
6. Matsuda K. Surgery of dissecting aortic aneurysm using GRF glue. *Nippon Geka Hokan* 1992;61(2):101-2.
7. Borst HG, Bühner B, Laas J. Efficient tissue gluing in aortic dissection. *Eur J Cardiothorac Surg* 1994;8(3):160-1.
8. González, P. A. H. et al. Avaliação da ação do colagel na migração do epitélio funcional em dentes reimplantados. Estudo histológico em ratos *Rev. Fac. Odont. Porto Alegre* 6:35, ref. 15f. Cod. E24.38.1 - 0797 - 7 C-2476.
9. Tonelli E, Almeida HC, Bambirra EA. Tissue Adhesives for a Sutureless Fadenoperation: An Experimental Study in a Rabbit Model. *Investigative Ophthalmology and Visual Science* 2004;45:4340-5.
10. Laus JL, Rossi MA, Souza MSB, Barros PSM, 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 Supl* 1993;30:183-93.
11. Cooper CW, Falb RD. Surgical adhesives. *Ann New York Acad Sci* 1968;146:214-24.
12. Toriumi DM, Raslan WF, Friedman M et al. Histotoxicity of cyanoacrylate tissue adhesives. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1990;116:646-550.
13. Tebela GD, Ceriati F, Ceriati E, Vecchioli A, Nori S. The use of cyanoacrylate tissue adhesive in high risk intestinal anastomoses. *Surg Today* 1995;25(12):1069-72.
14. Giele H. Histoacryl glue as a hemostatic agent in microvascular anastomoses. *Plastic Reconstr Surg* 1994;94(6):897.
15. Celik H, Caner K, Tahta H, Ozcan OE, Erbenli A, Onol B. Nonsuture closure of arterial defect by vein graft using isobutyl-2-cyanoacrylate as a tissue adhesive. *J Neurosurg Sci* 1991;35(2):83-7.
16. Middleton WG, Matthews W, Chiasson DA. Histoacryl glue in microvascular surgery. *J Otolaryngol* 1991;20(5):363-6.
17. Ferrigno CRA, Stopiglia JA, Bechara GH, Futema F. Comparação entre os efeitos da mistura gelatina-resorcina-formaldeído e do N-butil-cianoacrilato em angiografias de veia jugular externa de coelhos (*Oryctolagus cuniculus*) *Acta Cir Bras* 2003;18(3).
18. Razon LFO, Guerrero ROM, Rodriguez SEV. Cianoacrilato comparado con cirugía tradicional em el cierre de heridas em zonas libres de tensión. *Gac Méd Mex* 2002;138(6):505-9.