

# AVALIAÇÃO HISTOLÓGICA DO ETIL CIANOACRILATO NA REPARAÇÃO ÓSSEA DE RATOS

Antonino KIMOID\*

Terezinha de Oliveira NOGUEIRA\*\*

Antenor ARAÚJO\*

Miguel Angel Castillo SALGADO\*\*

Mônica Fernandes GOMES\*\*

- **RESUMO:** O propósito deste trabalho foi verificar as reações teciduais em desgastes ósseos cirúrgicos após a aplicação do adesivo químico etil cianoacrilato no osso parietal de ratos. Foi investigada a sua aceitação e sua interferência no processo de reparo ósseo por meio de microscopia de luz. Quarenta ratos foram utilizados e divididos em dois grupos: *tratado* e *controle*. No *grupo tratado*, o etil cianoacrilato foi aplicado sobre a superfície do desgaste ósseo e, no *grupo controle*, nenhum material foi aplicado. Em seguida, procedeu-se às suturas do peri-ósteo e da pele. Decorridos 24 horas, 3, 7, 30 e 60 dias da cirurgia, quatro animais de cada grupo foram sacrificados por superdose de Pentobarbital sódico (60 mg/kg). Os resultados obtidos possibilitaram concluir que a resposta inflamatória foi mais intensa no grupo tratado do que no grupo controle. O etil cianoacrilato permaneceu sobre a área do desgaste ósseo até o período de observação de 60 dias, e os tecidos adjacentes ao referido material encontravam-se com aspecto de normalidade. O adesivo químico não interferiu no processo de reparo ósseo.
- **PALAVRAS-CHAVE:** Reparo ósseo; etil cianoacrilato; reação tecidual.

---

\* Departamento de Cirurgia, Periodontia e Radiologia – Faculdade de Odontologia – UNESP – 12245-000 – São José dos Campos – SP.

\*\* Departamento de Biociência e Diagnóstico – Faculdade de Odontologia – UNESP – 12245-000 – São José dos Campos – SP.

## Introdução

Os cianoacrilatos foram utilizados pela primeira vez por Coover et al.,<sup>10</sup> em 1959, da Eastman Kodak Co. A partir desse período, esse substrato foi aplicado aos tratamentos de feridas cruentas tanto em animais experimentais quanto em humanos.<sup>4,7,8,10,11,17,23,24</sup>

Os cianoacrilatos são substâncias líquidas (monômeros), de baixa viscosidade, incolor e derivados do ácido cianoacrílico, apresentando a fórmula geral  $\text{CH}_2=\text{CH}-\text{COOR}$ , de forma que o *R* representa um radical metil, etil, butil, isopropil ou outros radicais livres. O ideal é obter o acesso ao emprego de materiais com radicais que promovam excelente hemostasia, adesão rápida aos tecidos mesmo quando em condições úmidas e que tenham propriedades antibacterianas.<sup>17,23</sup>

Nos últimos anos, os derivados do cianoacrilato têm sido utilizados como adesivos teciduais em feridas com solução de continuidade,<sup>25</sup> como cimento ósseo em osteossíntese de osteotomias experimentais<sup>1,3, 13,24,26</sup> e para fixação de tecidos e enxertos.<sup>7,8,13</sup> A utilização do cianoacrilato como adesivo tecidual apresenta algumas vantagens relevantes, tais como: hemostática,<sup>5,11,14,15,18</sup> bacteriostática,<sup>6,15,16</sup> de 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.<sup>8,9,18,23</sup>

A busca de um adesivo químico com baixa toxicidade quando aplicado em tecido ósseo, com finalidade para redução de fraturas em substituição dos fios metálicos e das placas com parafusos, tem sido objeto de muitos estudos.<sup>20,21,22,24,26</sup>

Diante do exposto, o propósito desta pesquisa foi verificar as reações teciduais em desgastes ósseos cirúrgicos experimentais após a aplicação do adesivo químico, etil cianoacrilato (Super Bonder), em osso parietal de ratos. Investigou-se também a sua interferência no processo de reparo, mediante estudo microscópico por meio de microscopia de luz.

## Material e método

Para a realização deste trabalho, quarenta ratos machos e fêmeas brancos (*Rattus norvegicus, albinus, Wistar*), com peso médio de 250 a 300 g, foram utilizados e divididos em dois grupos: *tratado* e *controle*. Esses animais foram submetidos à anestesia geral, utilizando o Rompum (pré-anestésico) e Ketalar (anestésico). As drogas foram misturadas na proporção de 1:1 e administradas, em conjunto, por via intramuscular, na dosagem de 0,1 ml/100 g de peso do animal.

Em seguida, os animais foram colocados em decúbito ventral, sobre um campo estéril, para a realização da tricotomia e assepsia da região a ser incisa. Inicialmente, realizou-se uma incisão em forma de V com bisturi nº 15, seguida de divulsão muscular plano a plano e incisão do periósteo com a respectiva divulsão (Figura 1). Subseqüentemente, foram confeccionados dois desgastes no osso parietal, um do lado direito (grupo tratado) e o outro do lado esquerdo (grupo controle), com preservação da cortical óssea interna do respectivo osso. Esses desgastes foram obtidos com o auxílio de uma broca longa e esférica, acionada por um micromotor cirúrgico. Os desgastes cirúrgicos apresentavam a forma ovalar e dimensão de 0,3 mm de diâmetro e 1 mm de profundidade. No desgaste ósseo do grupo tratado, aplicou-se o etil cianoacrilato com o auxílio de um pincel, preenchendo totalmente a área referida. No desgaste ósseo do grupo controle, a área desgastada permaneceu sem qualquer proteção (Figura 2). Imediatamente após, reposicionaram-se os retalhos e procedeu-se às suturas do periósteo e da pele.

Decorridos 24 horas, 3, 7, 30 e 60 dias da cirurgia, quatro animais de cada grupo foram sacrificados por superdose de Pentobarbital sódico (60 mg/kg). As peças contendo os desgastes ósseos foram removidas em bloco, fixadas em formol a 10% por 72 horas, processadas e incluídas em parafina. Os cortes microscópicos apresentavam 6 µm de espessura e foram corados com hematoxilina e eosina para posterior análise microscópica por meio da microscopia de luz.

## **Resultado**

Os achados histológicos mais freqüentes observados nos espécimes foram analisados em conjunto dentro de cada período considerado no experimento. Na descrição dos achados microscópicos, procurou-se ressaltar as diferenças entre os grupos tratado e controle.

### **24 horas**

Tanto o grupo tratado quanto o grupo controle mostraram resultados semelhantes, ou seja, os cortes observados mostravam uma lâmina de tecido ósseo com características de normalidade, com uma área de desgaste na sua região central. Ainda na região periférica das lâminas ósseas e também em algumas cavidades medulares em alguns espécimes, notava-se a presença de tecido conjuntivo bastante edemaciado, de infiltrado inflamatório por células polimorfonucleares neutrofílicas ou por células mononucleares e de vasos congestos. Verificava-se também que o infiltrado inflamatório de células polimorfonucleares era mais intenso no grupo tratado do que no grupo controle (Figuras 3 e 4). Em uma determinada região do espécime, observava-

se uma faixa de tecido conjuntivo fibroso, unindo duas superfícies ósseas (Figura 5). Osteoblastos viáveis delimitavam toda a superfície dessa lâmina óssea, e, na sua região mais central, as cavidades ósseas estavam preenchidas por medula óssea hematopoiética (Figura 6).

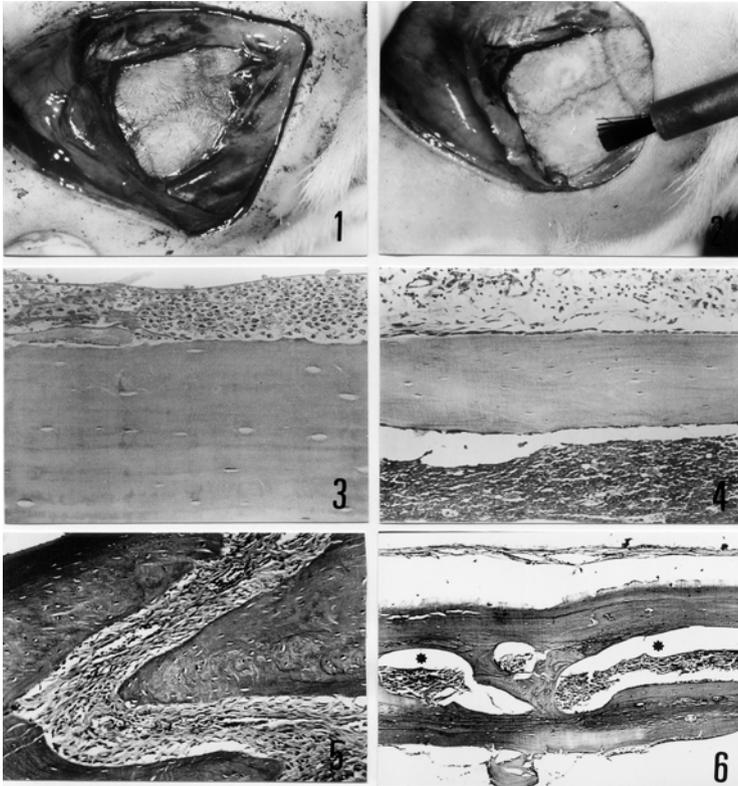


FIGURA 1 – Incisão dos tecidos musculares e do periósteo e exposição do osso parietal.

FIGURA 2 – Aplicação do etil cianoacrilato no desgaste ósseo.

FIGURA 3 – *Grupo tratado* (24 horas). Intenso infiltrado de células inflamatórias polimorfonucleares. HE 400x.

FIGURA 4 – *Grupo controle* (24 horas). Moderado infiltrado de células inflamatórias mononucleares. HE 200x.

FIGURA 5 – *Grupo tratado* (24 horas). Faixa de tecido conjuntivo fibroso unindo duas superfícies ósseas. HE 200x.

FIGURA 6 – *Grupo controle* (24 horas). Cavidades ósseas preenchidas por medula óssea hematopoiética. HE 200x.

### **3 dias**

Nesse período, os resultados do grupo tratado também foram semelhantes aos do grupo controle. No grupo tratado, dentro das cavidades medulares, por vezes, o tecido hematopoiético havia sido substituído por tecido necrótico que mostrava sinais de infiltração por células (Figura 7). No grupo controle, a lâmina óssea apresentava áreas de reabsorção, com lojas ósseas bem definidas e com intensa atividade osteoclástica (Figura 8). Essas áreas encontravam-se, principalmente, na região onde se observava a união fibrosa, já anteriormente descrita. Em ambos os grupos, a lâmina óssea no seu todo apresentava-se íntegra, sem sinais de formação de qualquer seqüestro ósseo. Em alguns espécimes, observava-se a presença de tecido conjuntivo edemaciado, com infiltrado de células inflamatórias mononucleares e polimorfonucleares, na periferia do tecido ósseo preexistente.

### **7 dias**

Tanto no grupo controle quanto no tratado, notava-se nitidamente deposição de tecido ósseo neoformado, com presença de intensa atividade osteoblástica e tecido conjuntivo osteogênico, localizada na face oposta onde se realizaram os desgastes ósseos (Figuras 9 e 10). Em determinadas áreas, havia reabsorção óssea em uma das faces da lâmina óssea, com neoformação óssea no lado oposto da referida região. Em ambos os grupos de estudo, observava-se ainda a presença de moderado infiltrado de células inflamatórias mononucleares e ausência de células inflamatórias polimorfonucleares.

### **30 dias**

No grupo tratado, verificava-se a presença de uma cavidade entre a lâmina óssea preexistente e o tecido conjuntivo. Essa cavidade era correspondente à região onde se aplicava o adesivo químico. Os tecidos adjacentes à referida região encontravam-se com aspecto de normalidade. Nenhum sinal de reabsorção óssea e de células inflamatórias era evidenciado (Figura 11). No lado oposto à região do desgaste ósseo do grupo controle, observava-se a presença de uma estreita faixa de tecido ósseo, acompanhando toda a extensão da lâmina óssea. Esse tecido ósseo formado apresentava-se maduro e com maior número de osteócitos do que o tecido ósseo preexistente. Notava-se também a ausência de células inflamatórias no tecido conjuntivo adjacente ao tecido ósseo formado (Figura 12).

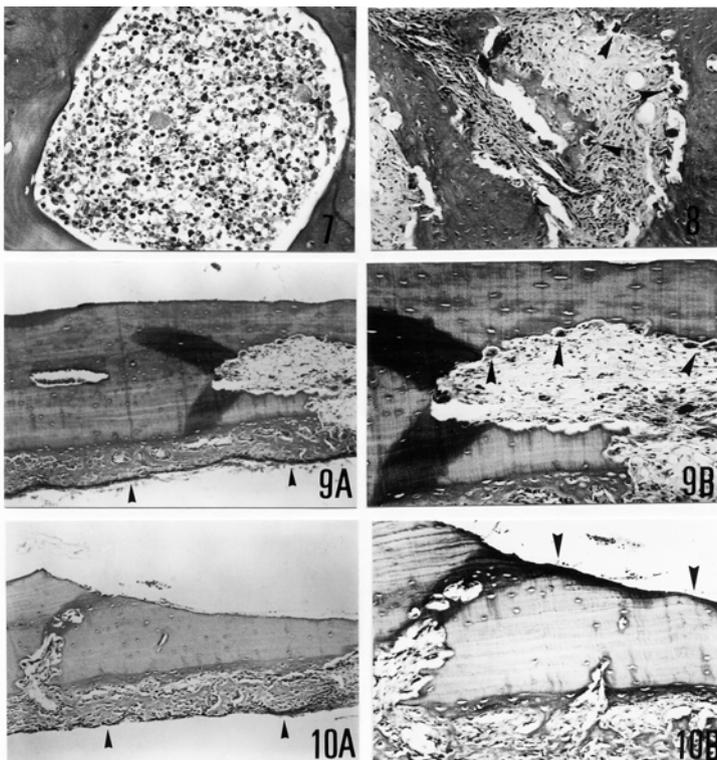


FIGURA 7 – *Grupo tratado (3 dias)*. Infiltrado de células inflamatórias no tecido hematopoiético. HE 400x.

FIGURA 8 – *Grupo controle (3 dias)*. Área de reabsorção, com loja óssea bem definida e com intensa atividade osteoclástica (setas). HE 200x.

FIGURA 9 – *Grupo tratado (7 dias)*. (A) Reabsorção óssea em uma das faces da lâmina óssea e deposição de tecido ósseo neoformado na face oposta da lâmina óssea (setas) e (B) tecido conjuntivo osteogênico e intensa atividade osteoclástica (setas). HE 100x e 200x.

FIGURA 10 – *Grupo controle (7 dias)*. (A) Deposição de tecido ósseo neoformado ao longo da lâmina óssea, localizada na face oposta do desgaste ósseo (setas) e (B) desgaste ósseo cirúrgico (setas), trabéculas ósseas irregulares e discreta área de reabsorção. HE 100x e 200x.

## 60 dias

No grupo tratado, verificava-se também a presença de uma cavidade, que correspondia à região onde se aplicava o adesivo químico, entre a lâmina óssea e o tecido conjuntivo. Na superfície óssea subjacente à cavidade,

notava-se a presença de lacunas de osteócitos com ausência de células. De modo semelhante aos achados histológicos observados no período anterior, os tecidos adjacentes à referida região apresentavam aspecto de normalidade, sem evidências de reabsorção óssea e de células inflamatórias (Figura 13). Na região do desgaste ósseo do grupo controle, observava-se a presença de tecido ósseo maduro com arranjo regular dos feixes de fibras colágenas no sentido horizontal (Figura 14).

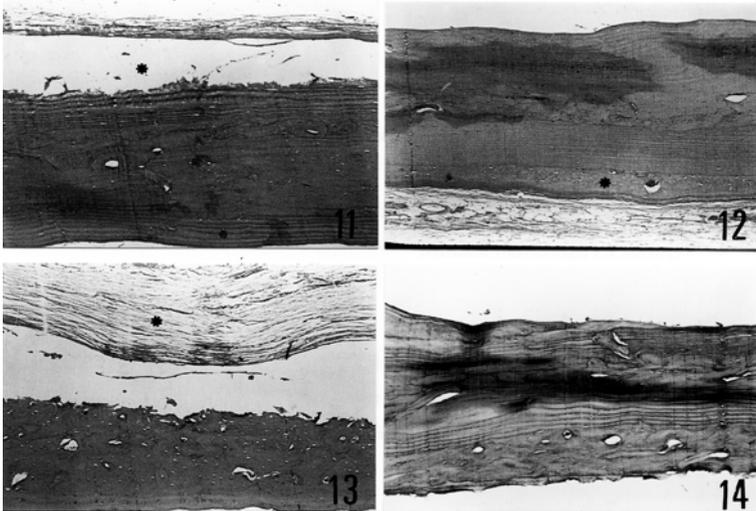


FIGURA 11 – Grupo tratado (30 dias). Cavidade correspondente à região onde se aplicou o etil cianoacrilato. HE 200x.

FIGURA 12 – Grupo controle (30 dias). Faixa estreita e bem definida de tecido ósseo neoforado organizado. HE 200x.

FIGURA 13 – Grupo tratado (60 dias). Cavidade onde se aplicou o etil cianoacrilato e tecido conjuntivo com ausência de infiltrado de células inflamatórias. HE 200x.

FIGURA 14 – Grupo controle (60 dias). Tecido ósseo maduro com aspecto de normalidade. HE 200x.

## Discussão

Segundo a metodologia proposta, foi possível observar que, no período de 24 horas, o grupo tratado apresentava cavidades ósseas preenchidas por medula óssea, mais extensas e em maior quantidade quando comparadas com o grupo controle. Ainda na região periférica da lâmina óssea, a quantidade de

infiltrado de células inflamatórias, na faixa de tecido conjuntivo fibroso, era maior no grupo tratado do que no grupo controle. Essa reação tecidual ocorreu em razão da presença do adesivo químico, o etil cianoacrilato. Esses resultados também foram observados nos estudos realizados por Hunter,<sup>15</sup> Forssell et al<sup>13</sup> e Ekelund & Nilson.<sup>12</sup>

Alguns autores relatam, em seus estudos, que os danos teciduais causados pela histotoxicidade do cianoacrilato seriam decorrentes do calor produzido durante a sua polimerização, com liberação de monômeros livres ou pela ruptura protéica causada nos de grupos NH<sub>2</sub> como catalisador de polimerização e perda de água intra e extracelular ao polímero, provocando a lise celular.<sup>2,15,19</sup> Os efeitos histotóxicos do cianoacrilato podem provocar algumas complicações teciduais, tais como: necrose tecidual, formação de abscesso, seqüestro ósseo, rejeição de enxerto, edema persistente e fibrose intensa.<sup>2,25</sup> Um desses achados ou a combinação deles poderia explicar as áreas de necrose e o aumento no número de células polimorfonucleares localizadas na medula óssea, no periósteo e no tecido conjuntivo fibroso do grupo tratado de nossos experimentos, fato também observado nos estudos de Toriumi et al.,<sup>25</sup> em 1990.

Ainda nesse mesmo período, notava-se a presença de osteoblastos delimitando parcialmente a área onde se realizou o desgaste ósseo, caracterizando uma discreta atividade osteoblástica, o que não teria sido possível verificar se houvesse uma reação de histotoxicidade considerável. No período de 3 dias, notava-se intensificação da histotoxicidade do cianoacrilato quando comparada com as reações teciduais do período anterior, com áreas necróticas na medula óssea, edema e intenso infiltrado inflamatório de células polimorfonucleares no tecido conjuntivo fibroso. Esse fato poderia estar relacionado com o maior tempo de polimerização do etil cianoacrilato, propiciando uma liberação mais lenta de calor e de monômero no local da aplicação. Nesses períodos descritos, notava-se a presença de osteoclastos reabsorvendo o tecido ósseo necrótico e um equilíbrio entre as atividades osteoblásticas e osteoclásticas, sem formação de seqüestro ósseo, comprovando a baixa histotoxicidade do adesivo.

A partir do período de observação de 7 dias, os efeitos histotóxicos do cianoacrilato não foram mais evidenciados nos tecidos. Em ambos os grupos, uma faixa de tecido ósseo neoformado bem definida foi evidenciada no lado oposto e ao longo da lâmina óssea, onde se localizava o desgaste ósseo cirúrgico. Esse fenômeno ocorreu por causa da reação do tecido ósseo ante os agentes mecânico e/ou químico, caracterizando-se a ocorrência como um processo de reparo. Nessa fase, notava-se ainda maior atividade osteoblástica no tecido ósseo neoformado no grupo tratado do que no grupo controle, com maior quantidade de trabéculas ósseas neoformadas. Em algumas áreas,

a atividade osteoclástica era também mais intensa no grupo tratado do que no grupo controle, de forma que eram observadas extensas áreas de reabsorção óssea. Provavelmente, todos esses aspectos histológicos seriam decorrentes da ação multifatorial propiciada pelo trauma local e pela presença do adesivo químico, que promoveram concomitantemente maior reação tecidual no grupo tratado do que no grupo controle. Em nossos estudos, a presença do etil cianoacrilato sobre o tecido ósseo estimulou a atividade osteogênica e não interferiu no processo de neoformação óssea, embora esses achados não estivessem de acordo com os encontrados por Ekelund & Nilsson.<sup>12</sup>

Algumas pesquisas sugerem a ocorrência de propriedade antimicrobiana para o isobutil-cianoacrilato.<sup>6,16</sup> Em todos os períodos de observação de nosso experimento, em que se utilizou o etil cianoacrilato, não foi observado qualquer sinal de infecção bacteriana. Diante disso, acreditamos que o etil cianoacrilato também poderia possuir alguma propriedade antimicrobiana, uma vez que, tem-se descrito na literatura, o monômero do cianoacrilato apresenta uma forte propriedade bactericida.<sup>15</sup>

Nos períodos de 30 dias, notava-se a total ausência de infiltrado de células inflamatórias tanto no grupo tratado quanto no grupo controle. Observava-se que, no grupo controle, havia um aumento significativo na espessura da lâmina óssea, o que não foi evidenciado no grupo tratado. Esse fato poderia ter ocorrido em razão da ação de um único agente físico sobre o local, o trauma mecânico que apresentava baixa intensidade e, provavelmente, atuava como um estímulo para um crescimento ósseo homogêneo e linear. Ainda nesse período, notava-se que os osteoplastos adjacentes à área onde se encontrava o etil cianoacrilato apresentavam ausência de osteócitos. Em relação a isso, acreditamos em duas possibilidades: a primeira seria que o etil cianoacrilato poderia possuir um fator irritativo local, impedindo o crescimento e a sobrevivência dessas células, e a segunda seria que o etil cianoacrilato poderia atuar como uma barreira mecânica, impedindo a difusão de nutrientes para o tecido ósseo em razão de sua separação do periosteio. A segunda hipótese é a mais aceita, visto que os tecidos adjacentes encontravam-se com aspecto de normalidade.

Ainda nesse período, o adesivo mostrava-se íntegro na região aplicada, atuando também como uma barreira para o crescimento ósseo. Em ambos os grupos, o periosteio apresentava-se com aspecto de normalidade.

Nos períodos de 60 dias, notava-se que o processo de remodelação óssea era completo e havia ocorrido em ambos os grupos. No grupo controle, observava-se que o tecido ósseo formado no lado oposto do desgaste ósseo cirúrgico apresentava maior celularidade e estava mais desorganizado, sem a presença de linhas de aposição quando comparado com o tecido ósseo pre-

existente. Provavelmente, isso seria decorrente do processo de reparo do tecido ósseo ante o agente agressor. Esses mesmos aspectos histológicos, anteriormente descritos, foram também observados na área de superfície óssea, justaposta ao adesivo químico, do grupo tratado. Ainda nessa fase, notava-se a ausência de células gigantes do tipo corpo estranho no tecido conjuntivo que parcialmente circundava a cavidade e que correspondia à região onde se encontrava o adesivo químico, sendo esse aspecto histológico semelhante ao período anterior. Isso mostra que o etil cianoacrilato não fora degradado no tecido ósseo até o período de observação de 60 dias, demonstrando ser biologicamente compatível com os tecidos adjacentes.

## Conclusão

Dentro das condições experimentais deste trabalho, pudemos concluir que a resposta inflamatória foi mais intensa no grupo tratado do que no grupo controle. O adesivo químico, etilcianoacrilato, permaneceu sobre a área do desgaste ósseo até o período de observação de 60 dias e os tecidos adjacentes ao referido material encontravam-se com aspecto de normalidade. O adesivo químico, etilcianoacrilato, não interferiu no processo de reparo ósseo.

KIMAID, A. et al. Histologic evaluation of the etyl cyanoacrylate in the bone reparation of rats. *Rev. Odontol. UNESP (São Paulo)*, v.29, n.1-2, p.145-157, 2000

- **ABSTRACT:** *This research objective was to verify the wound healing reaction in surgical bone defect, after application of etyl cyanoacrylate chemical adhesive on parietal bone of rats. It was investigated its acceptance and its interference in bone repair on light microscopy. Forty adult rats were used and divided in two groups: treated and control. The treated group received etyl cyanoacrylate on the parietal bone defects and the control group received no treatment. After 24 hours, 3, 7, 30 and 60 days after surgery, four animals of each group were sacrificed by sodic Pentobarbital overdose (60 mg/kg). The results showed a more intense inflammatory response in the treated group than in the control group. Etyl cyanoacrylate was observed until 60 days after surgery and the adjacent tissues presented normal appearance. The chemical adhesive did not interfere with the bone repair process.*
- **KEYWORDS:** *Bone repair; etyl cyanoacrylate; wound healing reaction.*

## Referências bibliográficas

- 1 AHN, D. K. et al. Craniofacial skeletal fixation using biodegradable plates and cyanoacrylate glue. *Plast. Reconstr. Surg.*, v.99, p.1508-15, 1997.
- 2 ALEO, J. J., DE RENZIS, F. A. On the possible mechanism of cyanoacrylate histotoxicity. *Pharmacol. Ther. Dent.*, v.2, p.21-4, 1975.
- 3 AMARANTE, M. T. J. et al. Cyanoacrylate fixation of the craniofacial skeleton: an experimental study. *Plast. Reconstr. Surg.*, v.95, p.639-49, 1995.
- 4 BHASKAR, S. N. Effect of butyl cyanoacrylate on the healing of extraction wounds. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol.*, v.24, p.604-16, 1967.
- 5 BHASKAR, S. N., FRISCH, J. Use of cyanoacrylate adhesive in dentistry. *J. Am. Dent. Assoc.*, v.77, p.831-7, 1968.
- 6 BLUM, G. N. et al. *In vitro* determination of the antimicrobial properties of two cyanoacrylate preparations. *J. Dent. Res.*, v.54, p.500-3, 1975.
- 7 BORGES, A. P. B. et al. Emprego de adesivo butil-2-cianoacrilato na fixação de esquirolas em fraturas de fêmur de cães: aspectos radiográficos. *Arq. Bras. Med. Vet. Zootec.*, v.44, p.29-41, 1992.
- 8 BROWN, P. N., MCGUFF, H. S., NOORILY, A. D. Comparison of N-octyl-cyanoacrylate vs suture in the stabilization of cartilage graft. *Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg.*, v.122, p.873-7, 1996.
- 9 CAPASSO, G. et al. L'osteosintesi son collante nelle fratture scheletriche: studio sperimentale. *Arch. Putti Chir. Organi Mov.*, v.39, p.309-14, 1991.
- 10 COOVER, H. W. et al. Chemistry and performance of cyanoacrylate adhesive. *S.P.E.J.*, v.15, p.413, 1959.

- 11 EKELUND, M. K., KENT, J. N. The use of isobutyl-2-cyanoacrylate as a post extraction dressing in human. *J. Oral Surg.*, v.32, p.264-8, 1974.
- 12 EKELUND, M. K., NILSSON, O. S. Tissue adhesive inhibit experimental new bone formation. *Orthopedics*, v.15, p.331-4, 1991.
- 13 FORSSELL, H., ARO, H., AHO, A. J. Experimental osteosynthesis with li-iquid etyl cyanoacrylate polymerized with ultrasound. *Arch Orthop. Trauma Surg.*, v.103, p.278-83, 1984.
- 14 GREER, R. O. Studies concerning the histotoxicity of isobutyl-2-cyanoacrilate tissue adhesive when employed as an oral hemostasis. *Oral Surg.*, v.40, p.659-69, 1975.
- 15 HUNTER, K. M. Cyanoacrylate tissue adhesive in osseous repair. *Br. Oral Surg.*, v.14, p.80-6, 1976.
- 16 JANDINSKI, J., SONIS, S. *In vitro* effects of isobutyl cyanoacrylate on four types of bacteria. *J. Dent. Res.*, v.50, p.1557-8, 1971.
- 17 LACAZ NETO, R., MACCEDO, N. L. Estudo clínico da reparação do enxerto livre de gengiva fixado por um adesivo à base de cianoacrilato. *Rev. Cir. Paul. Cir. Dent.*, v.40, p.164-70, 1986.
- 18 LEVIN, M. P., CUTRIGHT, D. E., BHASKAR, S. N. Cyanoacrylate as a periodontal dressing. *J. Oral Med.*, v.30, p.3-4, 1975.
- 19 MATSUMOTO, T. et al. N-alkyl-a-cyanoacrylate monomers in surgery: speed of polymerization and method of their application. *Arch Surg.*, v.94, p.153-6, 1967.
- 20 METHA, J., SHAH, K. H., BHATT, R. G. Osteosynthesis of mandibular fractures with N-butyl-cyanoacrylate: a pilot. *J. Oral Maxillofac. Surg.*, v.45, n.5, p.393-6, 1987.
- 21 PAPTATHEOFANIS, F. J. Surgical repair of rabbit tibia osteotomy using isobutyl-2-cyanoacrylate. *Arch. Orthop. Trauma Surg.*, v.108, n.4, p.236-7, 1989.
- 22 PERRY, M. J., YOUNG, C. C. *In vitro* fracture fixation: adhesive systems compared with a conventional technique. *Br. J. Oral Maxillofac. Surg.*, v.33, n.4, p.224-7, 1995.
- 23 SANTOS, G. M. *Estudo histopatológico comparativo de reparação tecidual em incisões realizadas em ratos, após o uso de sutura e de um adesivo à base de cianoacrilato (Super-Bonder)*. São José dos Campos, 1989. 44p. Tese (Livre-Docência em Cirurgia e Traumatologia Buco-Maxilo-Facial) – Faculdade de Odontologia de São José dos Campos, Universidade Estadual Paulista.
- 24 SICA, D. G. *Ensaio biomecânicos de flexão e cisamento em disfunção do Arcus Zigomaticus, utilizando osteossíntese clássica ou adesiva butil-2-cianoacrilato, em cães*. São Paulo, 1997. 63p. Tese (Doutorado em Medicina) – Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo.

- 25 TORIUMI, D. M. et al. Histotoxicity of cyanoacrilate tissue adhesives: a comparative study. *Arch. Otolaryngol. Head. Neck Surg.*, v.116, p.546-50, 1990.
- 26 WEBER, S. C., CHAPMAN, M. W. Adhesive in orthopaedic surgery: a review of the literature and *in vitro* bonding strengths of bone-bonding agents. *Clin. Orthop.*, v.191, p.249-61, 1984.