

UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE

CENTRO DE SAÚDE E TECNOLOGIA RURAL

CURSO DE ODONTOLOGIA

BERTHIENE MEDEIROS SALVADOR ROBERTO

**BIOCOMPATIBILIDADE DOS ADESIVOS CIRÚRGICOS ETIL-CIANOACRILATO E
N-BUTIL-2-CIANOACRILATO+OCTIL-2-CIANOACRILATO**

PATOS - PB

2015

BERTHIENE MEDEIROS SALVADOR ROBERTO

**BIOCOMPATIBILIDADE DOS ADESIVOS CIRÚRGICOS ETIL-CIANOACRILATO E
N-BUTIL-2-CIANOACRILATO+OCTIL-2-CIANOACRILATO**

Trabalho de Conclusão de Curso (TCC) apresentado à Coordenação do curso de Odontologia da Universidade Federal de Campina Grande - UFCG como parte dos requisitos para a obtenção do título de Bacharel em Odontologia.

Orientador: Prof. Dr. Rogério Lacerda dos Santos

PATOS – PB

2015

BERTHIENE MEDEIROS SALVADOR ROBERTO

BIOCOMPATIBILIDADE DOS ADESIVOS CIRÚRGICOS ETIL-CIANOACRILATO E
N-BUTIL-2-CIANOACRILATO+OCTIL-2-CIANOACRILATO

Trabalho de Conclusão de Curso (TCC) apresentado à Coordenação do curso de Odontologia da Universidade Federal de Campina Grande - UFCG como parte dos requisitos para a obtenção do título de Bacharel em Odontologia.

Data de Aprovação: __/__/__

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Rogério Lacerda dos Santos - Orientador

Universidade Federal de Campina Grande- UFCG

Profa. Me. Elizandra Silva da Penha - 1º Membro

Universidade Federal de Campina Grande- UFCG

Profa. Dra. Camila Helena Machado da Costa - 2º Membro

Universidade Federal de Campina Grande- UFCG

A Deus, minha fonte de vida, de fé, de força, meu guia e protetor.

Aos meus pais, bens divinos preciosos que são essenciais na minha vida, são minha base, meu tudo, são autores do que de bom sou e tenho hoje. A minha avó Cilene Medeiros por todo o seu amor doado, pelo cuidado, pela torcida. Aos meus irmãos, Arthur, Hethiene e Clarilene por todo amor que temos um pelo outro, por estarmos sempre juntos mesmo distantes, torcendo, acreditando e cuidando. Dedico com todo o meu amor essa vitória como uma das formas de gratidão por tudo que fizeram e fazem por mim.

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus pelo dom da vida, por ter concedido a oportunidade de conhecer e praticar a odontologia e através dessa oportunidade ter conhecido tantas pessoas especiais e ter vivido tantos momentos especiais.

Acertamos quando fazemos nossa parte e com fé pedimos para que Deus faça a vontade dele, e foi assim que encontrei este curso. E Deus com sua imensa bondade de Pai fez de cada dia desses cinco anos especiais, mesmo tendo alguns mais difíceis e dolorosos, mas tive sempre a certeza de que não estava só e ele sempre deu sabedoria para eu enxergar o lado bom mesmo na dor. Sou grata a ele pela saúde, cuidado, proteção, luz, força, fé, consolo, sabedoria, por tudo de bom que ele representa e realiza em minha vida. A ele toda honra, glória e gratidão por todas as bênçãos e por essa vitória.

As mais belas palavras não seriam suficientes para externar minha gratidão aos meus pais, minha mãe Margarete Medeiros e o meu pai Berthier Medeiros. É com todo meu amor que eu os agradeço por serem meus pais, pelo amor incondicional doado a mim todos os dias, pelo cuidado, pela preocupação, pelas orações, pela educação, sacrifício, por caminharem sempre comigo, pela confiança, por acreditarem em mim, por serem meus melhores torcedores e amigos, meu alicerce, por ensinarem a ter fé e por fazerem de mim a pessoa que sou hoje, por sonharem os meus sonhos e abrirem mãos das suas conquistas pelas minhas. Essa vitória não é apenas minha, mas principalmente deles que tem todo o meu amor e admiração.

Agradeço as minhas irmãs Clarilene e Hethiene e a meu irmão Arthur pelo amor, cumplicidade, cuidado que temos um pelo outro e nesse momento agradeço por toda força que a mim doaram, pelas conversas, incentivos, por acreditarem em mim, por fazerem parte da torcida e estarem sempre ao meu lado.

A minha avó Cilene Medeiros pelo amor mais puro e sincero, por acreditar nos meus sonhos, pelas orações, pela força, pelo cuidado, por lembrar sempre de mim, por todas as ligações para saber notícias minhas, por tudo que ela sempre fez e faz para me ver bem.

A minha avó Socorro Medeiros, in memoriam, por todo o amor incondicional doado, pelo cuidado, pelos ensinamentos, pelos sacrifícios, pelas orações, por ensinar o que é fé, pelas brincadeiras. Ficaram as melhores saudades e minha gratidão.

A toda minha família, avós, tias, tio, primos minha gratidão a cada um que ajudou com palavras de forças, incentivo, torcendo. Obrigada por estarmos juntos nessa conquista.

Agradeço a Soraya Barros e família, Moema Barros, Valda, Vó Niná pelo apoio, carinho e atenção.

Existem amigos mais chegados que irmãos, Anderson Martins, Ricardo Coimbra e Fábio Chagas, a eles minha eterna gratidão pela amizade, por se fazerem presentes mesmo distantes, pelos conselhos, força, incentivo. Obrigada por estarem ao meu lado sempre.

Agradeço ao meu orientador, professor Rogério Lacerda por todas as oportunidades dadas, pela confiança, paciência, por acreditar em mim, por todas as conquistas sob sua orientação, por ter ajudado a superar medos, por ter ensinado não só como excelente professor que é, mas por ter ensinado para minha vida como a pessoa íntegra, humilde e de caráter que também é. Ensinou em cada palavra, em cada gesto, em cada atitude. A ele minha gratidão, respeito e admiração.

Agradeço as professoras Elizandra Silva e Camila Helena por aceitarem o convite de participar da minha banca. É um prazer ter pessoas queridas, que admiro e tenho carinho fazendo parte desse momento único na minha vida.

As minhas amigas Alzira Egina, Bruna Honório, Bruna Siqueira, Karina Gomes, Nelmara Sousa e Thamyres Simões que Deus na odontologia me presenteou. Cada momento ao lado delas foi e é único, são pessoas especiais que quero levar por toda minha vida. Tenho bem guardado os primeiros momentos ao lado delas, cada uma me conquistou com o seu jeito. Foram muitos, muitos bons momentos, muitas risadas, muitas conquistas. Grata a cada uma por fazerem parte da minha vida. A Thamyres Simões meu muito obrigada por ter cuidado de mim em todas as minhas crises de labirintite, pela sinceridade, pelos conselhos. Nelmara Sousa sem palavras para agradecer por tantas coisas que se fosse enumerar não daria, mas sou grata não só pela amizade, mas pela alegria de sempre, companheirismo, por ter dividido a família Souza e Silva comigo, por tudo. Bruna Siqueira, grata por todos os momentos compartilhados, pela amizade, cumplicidade, pelas conversas, por dividir também a família Siqueira Nunes, por tudo.

A melhor turma de odontologia da UFCG a 2010.2 grata pela existência de cada um que faz parte dessa turma tão especial, onde tudo é motivo de festa, termina em festa, os dias difíceis com eles eram bem mais leves, cada dia foi único e tudo foi

especial, como se Deus estivesse presente em todos os momentos e escolhido a cada um que faz parte da turma 2010.2 e tenho certeza que foi assim.

Sou grata a cada um dos amigos que ganhei na odontologia, são tantos que não vou citar para não esquecer nenhum, mas sou muito feliz e agradecida a Deus por ter conhecido cada uma dessas pessoas.

A Luana Balduino, muito obrigada por dividir apartamento comigo e compartilhar de tantos momentos, pela companhia, pelas conversas, pela confiança, por me ajudar quando precisei, por cuidar de mim quando adoeci, serei grata sempre por tudo isso e muito mais.

A todos os professores que fazem parte da odontologia na UFCG como sou agradecida a cada um e como tenho orgulho de cada um. São excelentes mestres, doutores, são professores, pessoas maravilhosas que nos ensinaram não só a praticar a odontologia, mas a sermos humanos, humildes e fazermos nosso papel como profissionais com ética, responsabilidade, respeito e amor.

A professora Maria Carolina Bandeira pela oportunidade de participar do PROBEX no Hospital Infantil de Patos-PB que muito me acrescentou. Ao professor Marco Antônio pela oportunidade de ser sua monitora, muito aprendi como aluna e pessoa.

Agradeço aos meus professores do tempo de colégio, eles foram fundamentais para que eu chegasse onde cheguei.

Aos cirurgiões dentistas Kadmo Azevedo da UBS Ana Raquel em Patos-PB e João Esdras da UBS III Cruzeiro em Princesa Isabel-PB, por serem não só supervisores de estágios, mas também professores. Grata pela atenção e paciência e pelos laços formados a todos que compõem cada uma dessas equipes.

Agradeço a todos os funcionários da Clínica Escola, Patrícia, Nelma, Poliana, Diana, Francisco, Seu Antônio, Soró, pelo trabalho de cada um que é essencial para que a Clínica funcione e para que possamos praticar, aprender e atender os pacientes.

Sou grata a todos os funcionários que fazem parte da UFCG do Campus Patos, ao pessoal da biblioteca, do RU, da secretaria, da informática, da direção, da portaria, do bloco 2 Vânia e Damião, todos são essenciais para que a Universidade funcione. Aqueles a quem tenho uma maior aproximação obrigada pelo carinho, pelas conversas e atenção de sempre.

As meninas da cantina de Damiana, Mary e Daguía grata pelo carinho, amizade, atenção durante esses anos.

Aos meus pacientes, grata pela confiança. Sou grata a todos que aqui citei e aqueles que contribuíram indiretamente de alguma forma que somou para que chegasse até aqui. Muito obrigada a todos.

“Ainda que eu falasse a língua dos anjos e dos homens e não tivesse amor, seria como o metal que soa ou como o sino que tine. Ainda que eu tivesse o dom da profecia e conhecesse todos os mistérios e toda a ciência; ainda que tivesse toda a fé de maneira tal que transportasse os montes e não tivesse amor, nada seria. ”

(Coríntios 13:1,2)

RESUMO

Um tratamento atraumático para as feridas cirúrgicas que devolvesse aos tecidos sua condição de normalidade foi o que levou ao longo dos anos o surgimento de diferentes materiais como fios de sutura absorvíveis, inabsorvíveis, monofilamentares, multifilamentares, cimentos cirúrgicos e adesivos a base de cianoacrilato, este último tem sido bastante avaliado tanto na medicina quanto na odontologia com resultados promissores. Este estudo teve como foco analisar histologicamente a biocompatibilidade dos adesivos à base de cianoacrilatos: etil-cianoacrilato (Tek Bond) e n-butil-2 + octil-2-cianoacrilato (GlubranTiss) em tecido subcutâneo de ratos. Foram utilizados 36 ratos Wistar machos, distribuídos em 3 grupos (n=12), sendo: Grupo C (controle, Esponja de PVA), Grupo EC (Etil-cianoacrilato) e Grupo NO (N-butil+2-Octil cianoacrilato). Os animais foram sacrificados após 7, 15 e 30 dias e os tecidos analisados em microscopia óptica, quanto aos eventos de infiltrado inflamatório, edema, necrose, tecido de granulação, células gigantes, fibroblastos jovens e fibras colágenas. Os resultados foram analisados pelos testes de Kruskal-Wallis e Dunn ($P < 0.05$). Intenso infiltrado inflamatório foi demonstrado nos grupos NO e EC, com diferença significativa entre o Grupo Controle com os Grupos NO e EC no tempo de 7 ($P=0.012$) e 30 dias ($P=0.008$), e entre os Grupos Controle e NO no tempo de 15 dias ($P=0.013$). Células gigantes foram mais expressivas no Grupo NO ao longo do experimento, houve diferença estatística entre os Grupos Controle e NO nos tempos de 15 ($P=0.006$) e 30 dias ($P=0.028$). A quantidade de fibras colágenas aumentou ao longo do experimento, houve diferença estatisticamente significativa apenas entre os Grupos Controle e EC no tempo de 30 dias ($P=0.033$). Pode-se concluir que, o adesivo N-butil + 2-Octil cianoacrilato teve maior influencia sobre a

quantidade de células gigantes multinucleadas, e o Etil-cianoacrilato demonstrou menor quantidade de fibras colágenas no tempo de 30 dias.

Palavras-chave: Adesivos teciduais. Histocompatibilidade. Cirurgia.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 – Fotomicrografias das amostras histológicas

34

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Composição dos adesivos testados	29
Tabela 2: Média dos escores atribuídos aos adesivos cirúrgicos, após os intervalos de tempo de 7, 15 e 30 dias, para as sete condições avaliadas	33

LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS

C	Controle
EC	Etil-Cianoacrilato
NO	N-butil + 2-Octil Cianoacrilato
PVA	Poli álcool Vinílico
CSTR	Centro de Saúde e Tecnologia Rural
UFCG	Universidade Federal de Campina Grande
HE	Coloração Hematoxilina-Eosina
mm	Milímetro (Unidade de medida)
µm	Micrómetro (Unidade de medida de comprimento)
ml	Mililitro (Unidade de medida de volume)
g	Gramas (Unidade de medida de massa)
Kg	Quilograma (Unidade básica de massa)
°C	Grau Celsius (Unidade de temperatura)
=	Símbolo matemático de igualdade
<	Símbolo matemático Menor que
>	Símbolo matemático Maior que
%	Símbolo matemático de porcentagem - por cento

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	15
2. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA	18
2.1 Colas Cirúrgicas	19
2.2 Cianoacrilatos.....	19
REFERÊNCIAS	22
3. ARTIGO	25
3.1 INTRUDUÇÃO	27
3.2 MATERIAIS E MÉTODOS.....	28
3.2.1 Modelo animal e grupos experimentais	28
3.2.2 Biocompatibilidade	30
3.2.3 Análise Estatística	31
3.3 RESULTADOS	31
3.4 DISCUSSÃO	36
3.5 CONCLUSÃO	38
3.6 REFERÊNCIAS	38
4. CONSIDERAÇÕES FINAIS	41
ANEXO A - Carta de Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP)	42
ANEXO B - Normas de submissão da revista International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery.....	43

1 INTRODUÇÃO

A busca por um tratamento das feridas cirúrgicas e traumáticas que devolvesse aos tecidos sua condição de normalidade, levou ao longo dos anos o surgimento de diferentes materiais como fios de sutura absorvíveis, inabsorvíveis, monofilamentares, multifilamentar, cimentos cirúrgicos e adesivo a base de cianoacrilato. Este último tem sido bastante avaliado, tanto na medicina quanto na odontologia e vem mostrando bons resultados (GHOREISHIAN; GHEISARI; FAYAZI, 2009; DE MELO et al., 2013; VASTANI & MARIA, 2013).

Os cianoacrilatos foram sintetizados pela primeira vez em 1949 e usados clinicamente em 1959 (BETTES, 2003). Desde então alguns estudos foram realizados avaliando associações na sua composição e vários dos aspectos que os mesmos apresentam como, biocompatibilidade, citotoxicidade, efeito antimicrobiano e propriedades biomecânicas (MIZRAHI et al., 2011).

Na odontologia os adesivos a base de cianoacrilatos tem sido utilizados no tratamento das feridas na cirurgia oral menor, nas cirurgias maxilofaciais, associados com placas para fixação de tecido ósseo, usados em tecido mole para o fechamento de feridas, principalmente em crianças (PERRY & YOUNGSON, 1995; SASKA et al., 2009).

O tratamento com cianoacrilatos é um método indolor, rápido, de fácil execução, excelente agente hemostático, promove selamento tecidual, proporciona mínima cicatriz, possui efeito bacteriostático e apresenta um menor índice de falhas quando comparado com os métodos de suturas convencionais (SASKA; GASPAR; HOCHULI, 2009). Quando utilizados na fixação de tecido ósseo, estão associados com placas, substituindo os miniparafusos. Para serem considerados ideais precisam apresentar resistência mecânica, bem como também ser inerte, não-tóxico, não carcinogênico e não-teratogênicos, aderir a superfícies úmidas, não interferir no processo de cura, ter uma estabilidade química e ser tão fácil de usar como outros métodos convencionais (PERRY & YOUNGSON, 1995; KANDALAM et al., 2013).

Apesar das suas boas características serem simples, eficaz, seguro, rápido, indolor e biodegradável com uma toxicidade mínima aos tecidos, alguns destes adesivos podem causar certas reações teciduais, a depender do tamanho da sua cadeia e conseqüentemente da sua velocidade de biodegradação (LEE et al., 2013).

Os adesivos cirúrgicos possuem diferentes tipos de cianoacrilato, sendo estes diferenciados pelo comprimento da cadeia lateral, como: metil ($R=CH_3$), etil ($R=C_2H_5$), butil e isobutil ($R=C_4H_9$) e octil-cianoacrilato ($R=C_8H_{17}$). Os cianoacrilatos ao entrarem em contato com água e superfícies, tais como: endotélio, mucosa, pele, sangue e osso, degradando-se em cianoacetato e formaldeído, (SASKA et al., 2009); que são substâncias tóxicas, com uma ligeira reação exotérmica.

Segundo Saska et al. (2009), quanto maior for a cadeia lateral, menor a velocidade de degradação, menor a histotoxicidade, e maior tempo de cura.

Os derivados iniciais dos cianoacrilatos foram o metil-2-cianoacrilato e o etil-2-cianoacrilato que se tornaram eficientes, e na época foram denominados de super colas; mas, devido às cadeias alquílicas mais curtas, degradavam-se rapidamente resultando em significativa toxicidade para os tecidos, com inflamação aguda e crônica, sendo por isso gradativamente abandonados. Pesquisas continuaram sendo realizadas quando então foram aumentadas as moléculas com correntes alquílicas mais longas, permitindo a redução da toxicidade pela degradação mais lenta, o que limitou o acúmulo dos produtos derivados e possibilitou o uso clínico destes adesivos (BETTES, 2003).

O n-butil-2-cianoacrilato+octil-2-cianoacrilato (Glubran Tiss®) é um dos adesivos cirúrgicos que tem sido bastante utilizado clinicamente. Promove uma cicatrização mais rápida, sem complicações em relação às suturas convencionais, uma vez que reduz o tempo cirúrgico, elimina a necessidade de remoção de sutura, no pós-operatório possui altas propriedades hemostática e adesivas e quando solidificado produz uma barreira antisséptica eficaz contra agentes infecciosos ou patogênicos mais frequentes nas intervenções cirúrgicas (GEM, 2006).

O etil-cianoacrilato (Tek Bond®) é um adesivo sintético, não biológico facilmente encontrado no mercado, tem baixo custo, características bacteriostáticas e hemostáticas, resultando em menor reação de corpo estranho e inflamação, comparada à sutura convencional. O etil-cianoacrilato tem sido usado na síntese de tecidos, auxiliando na sutura e hemostasia, sendo os resultados animadores (MAIA, 2002; UEDA et al., 2004).

Os adesivos etil-cianoacrilato (Tek Bond®) e n-butil-2-cianoacrilato+octil-2-cianoacrilato (Glubran Tiss®) foram escolhidos para o estudo por se tratar de materiais utilizados na área médica e odontológica e as literatura existente apresentar carência

de estudos *in vivo* com os mesmos. Desta forma este trabalho objetivou analisar histologicamente a biocompatibilidade dos adesivos à base de cianoacrilatos como: etil-cianoacrilato (Tek Bond®) e n-butil-2-cianoacrilato+ octil-2-cianoacrilato (Glubran Tiss®) e comparar seus resultados.

2 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

O fechamento de feridas sempre foi motivo de preocupação desde as civilizações Greco-romanas, quando esse procedimento era realizado com suturas de linho, algodão, tiras de couro, cascas de árvore, crinas de cavalo e tendões de vários animais. Desde dessa época os materiais e técnicas para síntese de feridas foram sendo aprimorados e estudos foram realizados na tentativa de se encontrar uma fórmula ou técnica em que a reparação dos tecidos lesados ocorresse de forma rápida, segura, sem sequelas, buscando uma efetiva regeneração e atingindo níveis mais próximos da perfeição (TRUAX, 1947; BETTES, 2003).

Ao passar dos anos, por volta de 1900, diversos materiais e novas técnicas foram surgindo como o fechamento de suturas sintéticas, como os fios de sutura absorvíveis de catégute, poliglactina e ácido poliglicólico e os inabsorvíveis como o multifilamentar de algodão e os monofilamentares de náilon e polipropileno, bem como também as agulhas menos traumáticas para os tecidos. As técnicas de síntese, iniciaram-se com o uso de pontos separados, evoluindo para as suturas contínuas, porém as cicatrizes resultantes destes tipos de pontos não eram estéticas, quando então apareceram as suturas intradérmicas com pontos separados ou contínuas, que permitiram a síntese das feridas sem promoverem cicatrizes nos locais dos pontos (BETTES, 2003).

O grande desafio dos médicos cirurgiões e cirurgiões dentistas são o tempo cirúrgico e as complicações pós-operatórias ocasionadas em decorrência da síntese deficiente dos tecidos. E é por isto que várias outras pesquisas continuaram acontecendo e trouxeram avanços no fechamento por sutura sintética como, grampeadores, fita adesiva e mais recentemente os adesivos teciduais (BETTES, 2003; ADAM; SINGER; THODE, 2004; VASTANI & MARIA, 2013).

Os adesivos teciduais ou cirúrgicos, também conhecidos como colas cirúrgicas surgiram com o intuito de permitir a síntese segura, rápida e sem cicatrizes resultantes da sutura, bem como para serem utilizados em associação com placas e parafusos em fixações de fraturas ósseas (PERRY & YOUNGSON, 1995).

Porém estes adesivos ainda não são adequados para substituir completamente os fios de sutura ou serem utilizados sem associação nas fixações, por não possuírem suficiente força tensional. Para eles serem considerados bons adesivos devem ser de simples aplicação, eficazes, seguros, rápidos, indolores, e biodegradáveis, com uma

toxicidade mínima ao tecido e devem resultar numa aparência estética ótima. Os primeiros a serem descritos foram os cianoacrilatos (BETTES,2003; CHIBBARO & TACCONI, 2009).

2.1 Colas Cirúrgicas

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

As colas cirúrgicas ou adesivos teciduais constituem um grupo de biomateriais definidos como substâncias polimerizáveis, através das quais se busca manter os tecidos unidos ou a promoção de barreira contra extravasamentos. Dentre as características desejáveis necessárias destacam-se: permanecer no local de aplicação pelo período necessário para atuação efetiva, serem biocompatíveis, apresentarem lenta biodegradação para garantir estabilidade durante o processo de reparação tecidual, ter uma forma líquida, que permita a sua penetração em superfícies irregulares, promovendo uma forte adesão; possuir ação localizada e, principalmente ser seguro (REECE; MAXEY; KRON, 2001; DE MELO et al., 2013).

Hemostasia, adesão tecidual e fornecimento de substâncias exógenas são algumas das finalidades práticas destes produtos. Dentre os adesivos teciduais comercialmente disponíveis, os cianoacrilatos estão entre os que sobressaem (REECE; MAXEY; KRON, 2001).

2.2. Cianoacrilatos

Os cianoacrilatos foram sintetizados pela primeira vez em 1949 por Ards e em 1959 foram utilizados clinicamente, quando Harry Coover descreveu sua propriedade adesiva. São monômeros que se catalisam em minutos ao entrarem em contato com água e superfícies como, endotélio, mucosa, pele, sangue e osso, ou mesmo com o ar, convertendo-se em polímeros em estado sólido. Este adesivo forma forte aderência em segundos, suporta altas temperaturas, sendo necessária um valor

acima de 100°C para que seja destruído e apresenta resistência a solventes como o álcool, o benzeno e a acetona (BETTES, 2003; SASKA et al., 2009).

Sua fórmula molecular é constituída por átomos de carbono, hidrogênio, nitrogênio e oxigênio, $\text{NCH}_2\text{C}(\text{CN})\text{COOR}$, com R como metil ($\text{R}=\text{CH}_3$), etil ($\text{R}=\text{C}_2\text{H}_5$), butil e isobutil ($\text{R}=\text{C}_4\text{H}_9$) e octil ($\text{R}=\text{C}_8\text{H}_{17}$) (BETTES, 2003; WATTÉ et al., 2004).

O metil- 2 cianoacrilato foi o primeiro a ser utilizado, apresentava além da propriedade adesiva, capacidade bactericida, mas era instável e tóxico. Posterior a este surgiu o etil-2 cianoacrilato. Ambos, devido às cadeias alquílias mais curtas, se degradavam rapidamente em cianoacetato e formaldeído, resultando em significativa toxicidade para os tecidos e foram gradativamente abandonados chegando a serem proibidos o uso destes e de outros cianoacrilatos que possuíam cadeias curtas (BETTES, 2003).

Pesquisas foram realizadas e a molécula de cianoacrilato foi modificada com cadeias alquílias mais longas, que possuíam uma menor toxicidade pela degradação mais lenta, como o octil-2 cianoacrilato, quando então estes adesivos foram novamente liberados e são utilizados até hoje (FISCH, 1962; BETTES, 2003).

Muitas estudos têm sido desenvolvidos na área médica com o uso de cianoacrilato em vários tipos de tecidos, como em cirurgias oculares (FELDBERG et al., 2003; BONA & ARTHUR, 2014), na reparação de perfuração de córnea (BONA & ARTHUR, 2014), em reparação óssea (SASKA et al., 2004), na reparação de nervos (LANDERGREN, et al., 2010), na odontologia (SANTOS et al., 2003) em enxertos de pele, ossos e cartilagem, cirurgia de córnea e pálpebra, para oclusão de varizes do esôfago e na prevenção de drenagem do líquido céfalo-raquidiano após perfuração da membrana dura-máter (OSMOND, et al., 1999).

Quando os cianoacrilatos são utilizados para aplicação cutânea, as feridas devem ser recentes, estar limpas, com bordas retas que se encontrem sobre si próprias, em campo estéril. Nunca devem ser aplicados no interior das margens das feridas, estas margens devem ser mantidas unidas durante 1 minuto aproximadamente, quando ocorre a polimerização. Após a aplicação deve ser controlada a adesão dos tecidos tratados. (BINNIE & FORREST, 1974; GEM, 2006; CICLO MED, 2012).

Os adesivos de cianoacrilato devem ser aplicados em camada fina, porque seu uso excessivo pode resultar em dano térmico aos tecidos circundantes, bem como prolongar o tempo de solidificação, podendo também causar falta de adesão. Orienta-

se aplicar diretamente no tecido cerca de uma gota por cm², o que vai permitir a formação de uma fina película adesiva após a polimerização. Uma segunda camada pode ser aplicada após a primeira está totalmente polimerizada (ELMESALME; MATBOULI; ZUBERI, 1995; GEM, 2006).

O etil-cianoacrilato (Tek Bond®) é um adesivo sintético que quando aplicado em superfícies úmidas se polimeriza quase que instantaneamente. Este adesivo é facilmente encontrado no mercado, tem baixo custo e, quando aplicado, promove redução no tempo cirúrgico, se comparado à síntese cutânea convencional (MAIA, 2002). É um adesivo não biológico com características bacteriostáticas e hemostáticas, resultando em menor reação de corpo estranho e inflamação, comparada à sutura convencional. O etil-cianoacrilato tem sido usado na síntese de tecidos, auxiliando na sutura e hemostasia, sendo os resultados animadores (MAIA, 2002; UEDA et al., 2004).

O n-butil+2-octil cianoacrilato (Glubran Tiss®) de origem italiana é uma cola cirúrgica sintética de base cianoacrilática. Possui altas propriedades hemostáticas e adesivas e, uma vez solidificada, produz uma barreira anti-séptica eficaz contra os agentes infecciosos ou patogênicos mais frequentes nas intervenções cirúrgicas. Apresenta-se como um líquido amarelo claro, transparente e pronto para o uso. Quando em contato com tecido vivo ou ambiente úmido polimeriza rapidamente, criando uma fina película elástica com elevada resistência a tensão, esta película adapta-se naturalmente a anatomia dos tecidos em que é aplicada, é impermeável e não é danificada pelo sangue ou fluidos orgânicos. O seu tempo de polimerização varia em função do tipo de tecido com o que a cola entra em contato, da natureza dos fluidos presentes e da quantidade do produto. Podem ser aplicados em pele e mucosa e indicados para pronto socorro, pronto socorro pediátrico, cirurgia estética, dermatologia, cirurgia geral (Substituição de suturas superficiais), neurocirurgia (substituição de suturas superficiais) e cirurgia maxilo-facial (GEM, 2006; CICLO MED, 2012).

REFERÊNCIAS

ADAM, J.; SINGER, M.O.; THODE JR. A review of the literature on octylcyanoacrylate tissue adhesive. **Surgery, New York**, vol. 187, n.2, p. 238-248, 2004.

BETTES, P.S.L.; Análise comparativa histológica e tensiométrica entre cicatrização de feridas cutâneas tratadas com o adesivo octil-2-cianoacrilato e com sutura intradérmica em ratos. **Tese (Doutorado) Universidade Federal do Paraná, programa de Pós-Graduação em Clínica Cirúrgica**. XV, 98 f.: il.. color., tabs. Curitiba, 2003.

BINNIE, W.H.; FORREST, J. O. A study of tissue response to cyanoacrylate adhesive in periodontal surgery. **Journal of Periodontology**, Chicago, vol. 45, n.1, p. 619, 1974.

BONA, M.D.; ARTHUR, B.W.; Cyanoacrylate tissue adhesive on a polyglactin scaffold in strabismus surgery: a laboratory study. **Journal of Aapos**, Vol.18, n.1, p.21-25, 2014.

CHIBBARO, S.; TACCONI, L.; Use of skin glue versus traditional wound closure methods in brain surgery: A prospective, randomized, controlled study. **Journal of Clinical Neuroscience**, Vol.16, n.4, p.535-539, 2009.

CICLO MED DO BRASIL LTDA; CNPJ: 04.737.413/0001-04; **Ficha de segurança / Cola Cirúrgica Glubran Tiss**,2012.

DE MELO, W.M.; Antunes, A.A.; Maximiano, W.M.A.; Beloti, M.M.; DE OLIVEIRA, P.T.; Rosa, A.L; Cytotoxicity testing of methyl and ethyl 2-cyanoacrylate using direct contact assay on osteoblast cell cultures. **Journal of Oral and Maxillofacial Surgery**, Vol.71, n.1, p. 35-41,2013.

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

FELDBERG, S. et al.; Adesivo de cianoacrilato no tratamento de afinamentos e perfurações corneais: técnica e resultados. **Arquivo Brasileiro de Oftalmologia**, vol.66, n.3, p.345-349, 2003.

FISCH, R.A. Na adhesive for primary closure of skin incisions. **Plastic and Reconstructive Surgery**, vol. 30, n.2, p. 607-610, 1962.

GEM, S.R.L.; **Via dei Campi 2 – PO Box 427 – 55049**, Viareggio – Italy, 2006.

GHOREISHIAN, M.; GHEISARI, R.; FAYAZI, M.; Tissue adhesive and suturing for closure of the surgical wound after removal of impacted mandibular third molars: A comparative study. **Oral Surgery Oral Medicine Oral Pathology Oral Radiology and Endodontology**, Vol.108, n.1, p.E14-E16, 2009.

KANDALAM, U.; BOUVIER, A.J.; CASAS, S.B.; SMITH, R.L.; GALLEGU, A.M.; ROTHROCK, J.K.; THOMPSON, J.Y.; STELNICKI, Y.; HUANG, E.J.; STELNICKI, E.J.; Novel bone adhesives: a comparison of bond strengths in vitro. **International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery**, vol.42, n.1, p. 1054–1059, 2013.

LANDERGRÉN, T; RISLING, M; PERSSON, J.K.E; SONDE, A; Cyanoacrylate in nerve repair: transient cytotoxic effect. **International Association of Oral and Maxillofacial Surgeons**, vol.39, n. 3, p. 705–712, 2010.

LEE, Y.J.; JUNG, G.B.; CHOI, S.; KIM, J.H.; PARK, H.; LEE, G.; BAE, H.; SON, H.S.; Biocompatibility of a novel cyanoacrylate based tissue adhesive: Cytotoxicity and biochemical property evaluation. **PLoS ONE**, Vol.8, n.11, p. 22, 2013.

MAIA, C.C. Efeitos do etil-cianoacrilato na parede venosa de cães. **Acta Cirúrgica Brasileira, São Paulo**, vol.17, n.1, p.55-61, 2002.

MIZRAHI, B.; STEFANESCU, C.F.; YANG, C.; LAWLOR, M.W.; KO, D.; LANGER, R.; KOHANE, D.S.; Elasticity and safety of alkoxyethyl cyanoacrylate tissue adhesives. **Acta Biomaterialia**, Vol.7, n.8, p.3150-3157, 2011.

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 Emergenc Medical.**, vol.6, n.3, p.171-177, 1999.

PERRY, M.J.; YOUNGSON, C.C.; In vitro fracture fixation: adhesive systems compared with a conventional technique. **British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery**, Vol.33, n.4, p.224-227, 1995.

REECE, T.B.; MAXEY, T.S.; KRON, I.L. A prospectus on tissue adhesives. **The American Journal of Surgery**, New York, vol. 182, n.1, p. 40-44, 2001.

SANTOS, R.L. et al. Uso do etil-cianoacrilato e Prime & Bond 2.1 em dentes hipersensíveis pós-terapia periodontal. **Revista Brasileira Odontologia**, vol.60, n. 1, p. 27-29, 2003.

SASKA, S.; GASPAR, A.M.M.; HOCHULI, V.E.; Cyanoacrylate adhesives for the synthesis of soft tissue. **Anais Brasileiros de Dermatologia, Scopus (Elsevier B.V)**, Vol.84, n.6, p. 585-592, 2009.

SASKA, S.; HOCHULI, V.E.; GABRIELLI, A.M.; GABRIELLI, M.F.R.; MINARELLI, G.M.V.; CAPELA, M.A.C.; Fixation of autogenous bone grafts with ethyl-cyanoacrylate glue or titanium screws in the calvaria of rabbits. **International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery**, Vol.38, n.2, p.180-186, 2009.

SASKA, S.; ROSLINDO, E.B.; BOLINI, P.D.A.; GASPAR, A.M.M. Uso do adesivo à base de etil – cianoacrilato na reparação óssea. **Revista Brasileira de Ortopedia**, vol.56, n.3, p.461-467, 2004.

TRUAX, R. J., lister-father of modern surgery. **Bobs Merrill**, 1947.

UEDA, E. L.; LIMA, A. L. H.; SOUZA, L. B.; TONGU, M. S.; ZORAT YU; M. C.; LIMA, A. A. S. Avaliação de um cianoacrilato quanto à esterilidade e atividade biocida. **Arquivo Brasileiro Oftalmologia**. vol. 67, n.3, p. 397-400. 2004.

VASTANI, A.; MARIA, A.; Healing of intraoral wounds closed using silk sutures and isoamyl 2-cyanoacrylate glue: A comparative clinical and histologic study. **Journal of Oral and Maxillofacial Surgery**, Vol.71, n.2, p. 241-248, 2013.

WATTÉ, C.M. et al. Clinical experience with butyl-2-cyanoacrylate adhesive in the management of canine and feline corneal disease. **Veterinary Ophthalmology, Gainesville**, vol. 7, n.1, p. 319-326, 2004.

WILLIAMS, D.F. Definitions in biomaterials. In: **Conference of the european society for biomaterials**, v. 4, n. 1, 1987.

3 ARTIGO

Biocompatibilidade dos adesivos cirúrgicos Etil-cianoacrilato e N-butil-2 com Octil-2-cianoacrilato

Rogério Lacerda-Santos^a
Berthiene Medeiros Salvador Roberto^b
Bruna de Siqueira Nunes^b
Antonielson dos Santos^c
Matheus Melo Pithon^d
Antônio Flávio Medeiros Dantas^e

- ^a Professor de Ortodontia da Universidade Federal de Campina Grande, Patos, Paraíba, Brasil
- ^b Aluna do Curso de Odontologia da Universidade Federal de Campina Grande, Patos, Paraíba, Brasil
- ^c Aluno do Curso de Medicina Veterinária da Universidade Federal de Campina Grande, Patos, Paraíba, Brasil
- ^d Professor de Ortodontia da Universidade Estadual do Sudoeste da Bahia, Jequié, Bahia, Brasil
- ^e Professor do Programa de Pós-Graduação em Medicina Veterinária da Universidade Federal de Campina Grande, Patos, Paraíba, Brasil

Autor correspondente: Rogério Lacerda-Santos, Universidade Federal de Campina Grande, UFCG, Av. dos Universitários, s/n, Rodovia Patos/Teixeira, Km1, Santa Cecília, CEP 58708-110, Patos, Paraíba, Brasil
e-mail: lacerdaorto@hotmail.com

Resumo

Este estudo teve como foco analisar histologicamente a biocompatibilidade dos adesivos à base de cianoacrilatos: etil-cianoacrilato (Tek Bond) e n-butil-2 + octil-2-cianoacrilato (GlubranTiss) em tecido subcutâneo de ratos. Foram utilizados 36 ratos Wistar machos, distribuídos em 3 grupos (n=12), sendo: Grupo C (controle, Esponja de PVA), Grupo EC (Etil-cianoacrilato) e Grupo NO (N-butil+2-Octil cianoacrilato). Os animais foram sacrificados após 7, 15 e 30 dias e os tecidos analisados em microscopia óptica, quanto aos eventos de infiltrado inflamatório, edema, necrose, tecido de granulação, células gigantes, fibroblastos jovens e fibras colágenas. Os resultados foram analisados pelos testes de Kruskal-Wallis e Dunn ($P < 0.05$). Intenso infiltrado inflamatório foi demonstrado nos grupos NO e EC, com diferença significativa entre o Grupo Controle com os Grupos NO e EC no tempo de 7 ($P=0.012$) e 30 dias ($P=0.008$), e entre os Grupos Controle e NO no tempo de 15 dias ($P=0.013$). Células gigantes foram mais expressivas no Grupo NO ao longo do experimento, houve diferença estatística entre os Grupos Controle e NO nos tempos de 15 ($P=0.006$) e 30 dias ($P=0.028$). A quantidade de fibras colágenas aumentou ao longo do experimento, houve diferença estatisticamente significativa apenas entre os Grupos Controle e EC no tempo de 30 dias ($P=0.033$). Pode-se concluir que, o adesivo N-butil + 2-Octil cianoacrilato teve maior influência sobre a quantidade de células gigantes multinucleadas, e o Etil-cianoacrilato demonstrou menor quantidade de fibras colágenas no tempo de 30 dias.

Palavras-chave: Adesivos teciduais. Histocompatibilidade. Cirurgia.

Introdução

Na busca pelo tratamento das feridas cirúrgicas de forma atraumática, rápida, indolor, com mínima cicatriz, ação hemostática e efeito bacteriostático, surgiram os adesivos a base de cianoacrilato¹. Estes adesivos têm sido motivo de diferentes estudos seja na substituição dos fios de sutura ou como material complementar tanto na área médica como odontológica²⁻⁶.

Pesquisas têm demonstrado que, para que estes adesivos sejam utilizados no selamento tecidual e/ou fixação de tecido ósseo, os mesmos devem apresentar resistência mecânica, ser inerte, não-tóxico, não carcinogênico e não-teratogênicos, aderir a superfícies úmidas, não interferir no processo de cura e ter uma estabilidade química^{6,7}.

Nesta mesma linha, alguns estudos têm sido realizados avaliando associações na sua composição e vários dos aspectos que os mesmos apresentam como, biocompatibilidade, citotoxicidade, efeito antimicrobiano e propriedades biomecânicas⁸. Cianocrilatos podem causar algum grau de toxicidade aos tecidos, a depender do tamanho da sua cadeia e conseqüentemente da sua velocidade de biodegradação⁹, em que quanto maior for sua cadeia lateral, terá maior tempo de cura, menor velocidade de degradação e menor a histotoxicidade⁵.

No entanto, há uma carência de estudos sobre os efeitos de adesivos cirúrgicos aos tecidos. Assim, este estudo teve como foco analisar histologicamente a biocompatibilidade dos adesivos à base de cianoacrilatos: etil-cianoacrilato e n-butil-2+octil-2-cianoacrilato em tecido subcutâneo em diferentes períodos de tempo.

Material e Métodos

Modelo Animal e Grupos Experimentais

Foram utilizados para este estudo 36 ratos machos Wistar adultos com peso entre 250 g e 350 g pertencentes ao Biotério da Unidade Acadêmica de Ciências Biológicas da Universidade Federal de Campina Grande, UFCG, Campus de Patos. Os mesmos foram distribuídos em 3 grupos (12 ratos por grupo): Grupo C (controle, Esponha de PVA- Poliálcool vinílico), Grupo EC (Etil-cianoacrilato) e Grupo NO (N-butil + 2-Octil cianoacrilato) (Tabela 1).

Os ratos foram anestesiados utilizando injeção intraperitoneal de tiopental sódico (50 mg / kg) (Cristália, Campinas, São Paulo, Brasil). Foi realizada tricotomia da região dorsal de cada animal com lâminas de barbear para eliminação dos pêlos (4 x 4 cm). O experimento animal foi submetido ao comitê de Ética de pesquisa animal da Unidade Acadêmica de Ciências Biológicas, CSTR\UFCG, e aprovado sob n.0112012.

Para anti-sepsia do campo operatório foi utilizado digluconato de clorexidina a 4%. Na linha média, equidistante da inserção da cauda e da cabeça do animal, foram realizadas duas incisões de aproximadamente 8 mm de comprimento utilizando lâmina de bisturi nº 15 adaptada a um cabo de bisturi.

Tabela 1. Composição dos adesivos testados.

Material	Composição	Fabricante	Lote
Tek Bond®	etil-cianoacrilato	ATB Indústria e Comércio de Adesivos S/A. Embu das Artes, São Paulo, SP.	MH22B142
GlubranTiss®	n-butyl+2-octil cianoacrilato	GEM S.R.L., Viareggio, Lucca, Itália	204021813T

Com o auxílio de uma tesoura de ponta romba, o tecido subcutâneo foi divulsionado lateralmente promovendo uma tunelização no sentido lateral, formando duas lojas cirúrgicas, com aproximadamente 18 mm de profundidade cada uma. Cada rato recebeu dois implantes de esponja de PVA (4,0 mm de comprimento por 2,0 mm de diâmetro), previamente mantidos em álcool 70% por 120 minutos, lavados com água deionizada e finalmente autoclavados à temperatura de 110^o C por 20 minutos e utilizados como veículos de inoculação dos materiais testados. As esponjas de PVA foram embebidas com 2 gotas dos respectivos adesivos cirúrgicos e em seguida implantados no tecido subcutâneo.

Neste estudo foi utilizada a esponja de PVA sem material, como controle para o trauma induzido e possível contaminação dos mesmos¹⁰. Após o implante dos materiais, as lojas cirúrgicas foram suturadas com fio de sutura agulhado 4.0 (Ethicon, Johnson & Johnson, São José dos Campos, São Paulo, Brasil) e em seguida os animais receberam injeção de dipirona sódica (0.3 ml/100 g, Novalgina®; Sanofi-Aventis Farmacêutica LTDA, Suzano, São Paulo, Brasil) após o procedimento.

Todos os procedimentos deste estudo foram realizados em conformidade com as orientações do *Canadian Council on Animal Care* (1981)¹¹. Os animais foram

mantidos em gaiolas individuais e condições adequadas com ração balanceada e água *ad libitum*. Após 7, 15 e 30 dias, os animais foram anestesiados para obtenção da biópsia excisional da área do implante, abrangendo tecido normal circundante suficiente. Cada grupo consistiu de 12 ratos com dois implantes, tendo por resultado 24 amostras por grupo. Posteriormente os animais foram sacrificados pela técnica do deslocamento cervical após sedação tiopental sódico (50 mg/kg) (Cristália, Campinas, São Paulo, Brasil).

Biocompatibilidade

Após fixação em formaldeído à 4% (solução Milony) por 24 horas, as amostras foram incluídas em parafina e em seguida obtidos cortes histológicos seriados com 6 µm de espessura e corados com hematoxilina e eosina. A reação inflamatória induzida pelos adesivos foi avaliada por um examinador cego usando um microscópio de luz (BX40; Olympus, Hamburg, Germany) em ampliações 100, 200 e 400 x. O examinador foi calibrado antes da análise dos dados, até obtenção de calibração satisfatória ($\kappa=0.8$). Para cada amostra do estudo, cinco seções representativas da condição histológica do tecido adjacente aos materiais implantados foram avaliados.

Os eventos celulares, quanto à presença de infiltrado inflamatório, edema, necrose, tecido de granulação, células gigantes multinucleares, fibroblastos jovens e colágeno, foram pontuados com os seguintes escores: 1 - ausente (quando ausente no tecido), 2 - escasso (quando pouco presente, ou em grupos muito pequenos), 3 - moderado (quando densamente presente, ou em alguns grupos) e 4 - intenso (quando encontrado em todo o campo, ou presentes em grande número, configurando alta gravidade). Para cada amostra do estudo, foram analisadas cinco seções representativas da condição histológica do tecido, quando todas as cinco seções de

tecido demonstraram a mesma condição histológica, as pontuações 1, ausente; 2, escassos; 3, moderado; e 4, intenso representam: 1, ausente (5,00); 2, escasso (10,00); 3, moderada (15,00); e 4, intensa (20,00).

Análise Estatística

Os dados foram tabulados e analisados no programa estatístico BioEstat versão 5.0 (Mamirauá, Manaus, Brasil). Os resultados dos eventos celulares foram submetidos ao teste não paramétrico de Kruskal-Wallis, seguido pelo teste de Dunn para determinar as diferenças entre os grupos ($P < 0,05$), por não apresentarem distribuição normal.

Resultados

No período inicial, intenso infiltrado inflamatório foi demonstrado nos grupos NO e EC, com diferença estatisticamente significante entre o Grupo Controle com os Grupos EC e NO no período de tempo de 7 ($P=0,012$) (Figuras 1A-C) e 30 dias ($P=0,008$), e entre os Grupos Controle e NO no período de tempo de 15 dias ($P=0,013$) (Figuras D-G) (Tabela 2).

Alterações circulatórias (edema) e degeneração do tecido (necrose) não foram expressivas, e não apresentaram diferença estatística entre os grupos avaliados ($P > 0,05$).

Tecido de granulação esteve mais presente nos períodos iniciais, houve diferença significativa entre o Grupo Controle com os Grupos NO e EC no período de tempo de 7 dias ($P=0,018$) (Figuras 1A-B), e entre os Grupos Controle e EC no período de tempo de 15 dias ($P=0,016$) (Figura 1D). Células gigantes multinucleadas foram mais expressivas no Grupo NO ao longo do experimento, houve diferença estatística

entre os Grupos Controle e NO nos períodos de tempo de 15 ($P=0,006$) (Figuras 1E-F) e 30 dias ($P=0,028$).

Nos eventos de reparação tecidual, os Grupos avaliados demonstraram um aumento na quantidade de fibroblastos jovens diretamente proporcionais aos tempos experimentais, sem apresentar diferença estatisticamente significante entre os Grupos ($P>0.05$). A quantidade de fibras colágenas aumentou ao longo dos períodos avaliados (Figuras 1H-J), houve diferença estatisticamente significante apenas entre os Grupos Controle e EC no período de tempo de 30 dias ($P=0,033$) (Figura 1H) (Tabela 2).

Tabela 2: Média dos escores atribuídos aos adesivos cirúrgicos, após os intervalos de tempo de 7, 15 e 30 dias, para as sete condições avaliadas.

Condição	Tempo	Grupos			P
		NO	EC	C	
Infiltrado Inflamatório	7 dias	18.75 ^A	18.75 ^A	10.00 ^B	0.012
	15 dias	17.50 ^A	16.25 ^{AB}	10.00 ^B	0.013
	30 dias	16.25 ^A	15.00 ^A	8.75 ^B	0.008
Edema	7 dias	7.50	10.00	7.50	0.252
	15 dias	12.50	7.50	10.00	0.063
	30 dias	8.75	7.50	7.50	0.730
Necrose	7 dias	5.00	5.00	5.00	1.000
	15 dias	5.00	5.00	5.00	1.000
	30 dias	5.00	5.00	5.00	1.000
Tecido de Granulação	7 dias	17.50 ^A	17.50 ^A	7.50 ^B	0.018
	15 dias	11.25 ^{AB}	16.25 ^A	7.50 ^B	0.016
	30 dias	7.50	10.00	6.25	0.110
Células Gigantes	7 dias	10.00	8.75	7.50	0.294
	15 dias	20.00 ^A	13.75 ^{AB}	10.00 ^B	0.006
	30 dias	18.75 ^A	17.50 ^{AB}	11.25 ^B	0.028
Fibroblastos Jovens	7 dias	8.75	7.50	8.75	0.709
	15 dias	15.00	13.75	15.00	0.367
	30 dias	15.00	15.00	16.25	0.367
Colágeno	7 dias	5.00	5.00	6.25	0.367
	15 dias	8.75	7.5	10.00	0.294
	30 dias	15.00 ^{AB}	13.75 ^A	18.75 ^B	0.033

P=Teste não-paramétrico de Kruskal-Wallis, seguido pelo teste de comparações múltiplas de Dunn. ^{A ou B} Médias seguidas por letras únicas iguais não expressam diferença estatisticamente significativa ($P > 0,05$). ^{AB} Médias seguidas por letras diferentes expressam diferença estatisticamente significativa ($P < 0,05$).

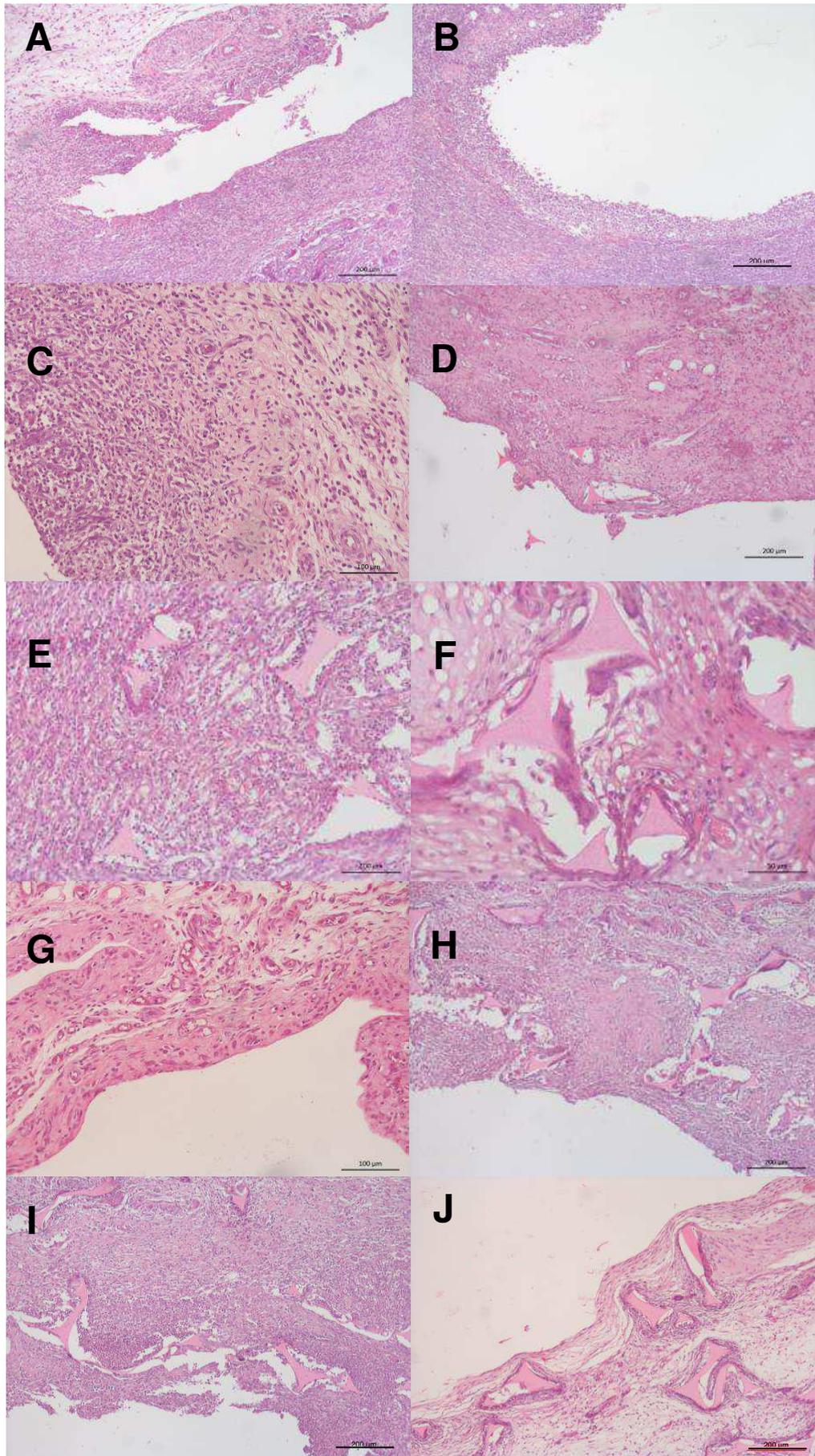


Figura 1: Fotomicrografias das amostras histológicas.

A) 7 dias após implantação, Grupo EC: intenso infiltrado inflamatório, presença de tecido de granulação envolta da cavidade e vasos sanguíneos congestionados (HE, 100X aumento, escala: 200µm). **B)** 7 dias após implantação, Grupo NO: intenso infiltrado inflamatório e presença de tecido de granulação envolta da cavidade (HE, 100X aumento, escala: 200µm). **C)** 7 dias após implantação, Grupo Controle: cavidade envolta por moderado infiltrado inflamatório e vasos sanguíneos congestionados dispersos (HE, 200X aumento, escala: 100µm). **D)** 15 dias após implantação, Grupo EC: presença de moderado infiltrado inflamatório com vasos sanguíneos congestionados e reação de tecido de granulação, além da presença de células gigantes multinucleadas (HE, 100X aumento, escala: 200µm). **E)** 15 dias após implantação, Grupo NO: presença de moderado infiltrado inflamatório e intensa reação de células gigantes multinucleadas envolvendo material exógeno (HE, 200X aumento, escala: 100µm). **F)** 15 dias após implantação, Grupo NO: células gigantes multinucleadas envolvendo material exógeno em meio a fibroblastos jovens e infiltrado inflamatório crônico (HE, 400X aumento, escala: 50µm). **G)** 15 dias após implantação, Grupo Controle: presença de fibroblastos ovóides e fusiformes e deposição de fibras colágenas (HE, 200X aumento, escala: 100µm). **H)** 30 dias após implantação, Grupo EC: presença de fibroblastos jovens e leve deposição de fibras colágenas, com células gigantes envolvendo material exógeno e processo inflamatório crônico com áreas de hemorragia (HE, 100X aumento, escala: 200µm). **I)** 30 dias após implantação, Grupo NO: presença de fibroblastos jovens e moderada deposição de fibras colágenas, com reação de células gigantes envolvendo material exógeno e processo inflamatório crônico (HE, 100X aumento, escala: 200µm). **J)** 30 dias após implantação, Grupo Controle: área espessa de fibras colágenas dispostas feixes paralelos envolvendo

células gigantes multinucleadas adjacentes ao material exógeno (HE, 100X aumento, escala: 200 μ m).

Discussão

N-butil-2-cianoacrilato e octil-2-cianoacrilato por possuírem elevada resistência a tensão, tem sido cada vez mais utilizados em incisões teciduais maiores e em associações com placas para reparação óssea^{1,12}. Nesta mesma linha, o etil-cianoacrilato tem sido usado na síntese de tecidos, auxiliando na sutura e hemostasia, demonstrando resultados promissores^{13,14}. Atualmente o uso destes adesivos vem crescendo na área médica e odontológica devido aos seus bons resultados, principalmente estéticos.

Algumas pesquisas já existem em relação à biocompatibilidade, citotoxicidade, elasticidade, tensão, porém a literatura ainda se mostra carente, principalmente quanto a seus efeitos a longo prazo. O foco deste estudo foi avaliar histologicamente a biocompatibilidade dos adesivos etil-cianoacrilato (Tek Bond®) e n-butil-2+octil-2-cianoacrilatos (GlubranTiss®).

Estudos têm evidenciado que os cianoacrilatos com cadeia lateral maior como o Butil (R=C₄H₉) e Octil (R=C₈H₁₇) presentes no adesivo GlubranTiss apresentam uma menor velocidade de degradação e maior tempo de cura^{15,16} comparado ao Etil (R=C₂H₅) como o Tek Bond, sendo resultado desta degradação o cianoacetato e o formaldeído, substâncias tóxicas com uma ligeira reação exotérmica⁵.

Neste estudo, pôde-se observar que os grupos NO e EC estimularam um processo inflamatório significativamente maior durante todo o experimento comparado ao grupo Controle, exceto no tempo de 15 dias que ocorreu diferença significativa apenas entre os grupos NO e Controle. A reação inflamatória demonstrada no Grupo

EC (Etil) é semelhante aos achados encontrados por outros autores⁵ que evidenciaram um potencial citotóxico para este adesivo⁵.

Ao considerar os resultados do grupo NO, sugere-se que o cianoacrilato de cadeia longa por possuir uma degradação mais lenta proporcionou uma presença de resíduos que potencializou uma reação inflamatória persistente ao longo do experimento, resultados semelhantes nos períodos iniciais foram observados em pesquisas com o octil-2-cianoacrilato^{8-9,17}, com uma reação decrescente ao longo dos 30 dias como observado também com o n-butil-2-cianoacrilato¹⁸.

Neste estudo, a presença de necrose não foi evidenciada, e edema foi pouco expressivo, que demonstrou uma capacidade de agressão inicial, mas não persistente aos 30 dias, o que sugere uma baixa capacidade dos adesivos cirúrgicos de levarem a danos celulares irreversíveis e subsequente morte a longo prazo, o que corrobora com outros estudos com cianoacrilatos^{8-9,17}.

Por outro lado, o tecido de granulação demonstrou-se densamente presente no grupo EC no tempo de 7 e 15 dias, quadro que não persistiu significativamente no período de tempo de 30 dias. Células gigantes multinucleadas demonstraram estar mais presente no grupo NO nos períodos de tempo de 15 e 30 dias, que corresponde a resposta do organismo em tentar isolar o corpo estranho¹⁹⁻²⁰, resultados semelhantes foram observados em outros estudos^{5,18,21-22}.

Na reparação tecidual, a presença de fibroblastos jovens foi crescente e não significativa entre os adesivos e grupo Controle ao longo dos tempos experimentais, corroborando com outros estudos^{5,18,21}.

Os grupos EC e NO demonstraram uma presença de células polimorfonucleares que persistiram por um tempo maior, simultaneamente, o grupo NO demonstrou uma significativa reação de células gigantes multinucleares

comparado ao grupo EC nos tempos de 15 e 30 dias. Esta condição histológica permitiu uma capacidade de reparação mais rápida com maior número de fibras colágenas para o grupo NO comparado ao grupo EC, isto sugere que a toxicidade tecidual do Etil tenha capacidade de interferir na produção de proteína colágena e não-colágena, como visto em outras substâncias²³.

Os resultados deste experimento demonstraram que os adesivos cirúrgicos geram em curto prazo um potencial citotóxico maior capaz de estimular danos celulares locais, a partir de infiltrado inflamatório crônico, reação de células gigantes e diminuição da rápida capacidade reparativa. No entanto, não demonstraram capacidade de causar danos irreversíveis como necrose. Sugere-se que a melhor indicação destes materiais seria em superfícies teciduais para a coaptação de feridas na quantidade inferior ou igual a uma gota por cm², o suficiente para permitir a formação de uma fina película adesiva após a polimerização²⁴, já em tecido conjuntivo, o n-butil+2-octil cianoacrilato causaria menores danos sobre a capacidade reparativa tecidual a longo prazo comparado ao Etil-cianoacrilato.

Conclusão

Pode-se concluir que, o adesivo N-butil + 2-Octil cianoacrilato teve maior influência sobre a quantidade de células gigantes multinucleadas, e o Etil-cianoacrilato demonstrou menor quantidade de fibras colágenas no tempo de 30 dias.

Referências

1. Saska, S.; Gaspar, A.M.M.; Hochuli, V.E.; Cyanoacrylate adhesives for the synthesis of soft tissue. *Anais Brasileiros de Dermatologia*, 2009: 84: 585-592.
2. Ghoreishian, M.; Gheisar, R.; Fayazi, M.; Tissue adhesive and suturing for closure of the surgical wound after removal of impacted mandibular third molars: A comparative study.

Oral Surgery Oral Medicine Oral Pathology Oral Radiology and Endodontology, 2009: 108: E14-E16.

3. De Melo, W.M.; Antunes, A.A.; Maximiano, W.M.A.; Beloti, M.M.; De Oliveira, P.T.; Rosa, A.L; Cytotoxicity testing of methyl and ethyl 2-cyanoacrylate using direct contact assay on osteoblast cell cultures. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 2013: 71: 35-41.
4. Vastani, A.; Maria, A.; Healing of intraoral wounds closed using silk sutures and isoamyl 2 cyanoacrylate glue: A comparative clinical and histologic study. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 2013: 71: 241-248.
5. Saska, S.; Hochuli, V.E.; Gabrielli, A.M.; Gabrielli, M.F.R.; Minarelli, G.M.V.; Capela, M.A.C.; Fixation of autogenous bone grafts with ethyl-cyanoacrylate glue or titanium screws in the calvaria of rabbits. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 2009: 38: 180-186.
6. Perry, M.J.; Youngson, C.C.; In vitro fracture fixation: dhesive systems compared with a conventional technique. *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 1995: 33: 224-227.
7. Kandalam, U.; Bouvier, A.J.; Casas, S.B.; Smith, R.L.; Gallego, A.M.; Rothrock, J.K.; Thompson, J.Y.; Stelnicki, Y.; Huang, E.J.; Stelnicki, E.J.; Novel bone adhesives: a comparison of bond strengths in vitro. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 2013: 42: 1054–1059.
8. Mizrahi, B.; Stefanescu, C.F.; Yang, C.; Lawlor, M.W.; KO, D.; Langer, R.; Kohane, D.S.; Elasticity and safety of alkoxyethyl cyanoacrylate tissue adhesives. *Acta Biomaterialia*, 2011: 7: 3150-3157.
9. Lee, Y.J.; Jung, G.B.; Choi. S.; Kim, J.H.; Park, H.; Lee, G.; Bae, H.; Son, H.S.; Biocompatibility of a novel cyanoacrylate based tissue adhesive: Cytotoxicity and biochemical property evaluation. *PLoS ONE*, 2013: 8: 22.
10. Santos, R.L.;Pithon, M.M.; Fernandes, A.B.N.; Cabral, M.G.;Ruellas, A.C.O.; Biocompatibility of orthodontic adhesives in rat subcutaneous tissue. **J Appl Oral Sci**, 2010: 18(5): 503-8.
11. Canadian Council on Animal Care. Guide to the care and use of experimental animals, CCAC, Ottawa, Ont. 1981:1.
12. Bas, B.; Özden, B.; Sanal, B.; Bekçioğlu, K.O.; Gülbahar, M.Y.; Kabak, Y.B.: Screw fixation is superior to N-butyl-2-cyanoacrylate in onlay grafting procedure: a histomorphologic study. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 2012: 41: 537-543.
13. Maia, C.C.: Efeitos do etil–cianoacrilato na parede venosa de cães. *Acta Cirúrgica Brasileira*, São Paulo, 2002: 17: 55-61.

14. Ueda, E. L.; Lima, A. L. H.; Souza, L. B.; Tongu, M. S.; Zorat yu; M. C.; Lima, A. A. S. Avaliação de um cianoacrilato quanto à esterilidade e atividade biocida. *Arq. Bras. de Oftalmolog*, São Paulo, 2004: 67: 397-400.
15. Bettés, P.S.L.; Análise comparativa histológica e tensiométrica entre cicatrização de feridas cutâneas tratadas com o adesivo octil-2-cianoacrilato e com sutura intradérmica em ratos. Tese (Doutorado) Universidade Federal do Paraná, programa de Pós-Graduação em Clínica Cirúrgica. XV, 98 f.: il.. color., tabs. Curitiba, 2003: 2-15, 63-73.
16. Watté, C.M. et al. Clinical experience with butyl-2-cyanoacrylate adhesive in the management of canine and feline corneal disease. *Veterinary Ophthalmology*, Gainesville, 2004: 7: 319-326.
17. Filho Muner, R.; Pereira, V.F.; Gassen, H.T.; Silva Júnior, A.N.; Hernandez, P.A.G.; Miguens Júnior S.A.Q.: Comparative histological analysis among repair of skin wounds treated by suture with nylon and the adhesive octyl-2-cyanoacrylate in rats. *RFO, revodonto.bvsalud.org*. Passo Fundo, 2010: 15: 261-265.
18. Mestieri, L.B.; Saska, S.; Carrodeguas, R.G.; Gaspar, A.M.M.: Evaluation of n-Butyl Cyanoacrylate Adhesive in Rat Subcutaneous Tissue. *American Society for Dermatologic Surgery - Dermatol Surg*, 2012: 38: 767–771.
19. Santos RLD, Moura MDFLD, Carvalho FGD, Guenes GMT, Alves PM, Pithon MM. Histological analysis of biocompatibility of ionomer cements with an acid-base reaction. *Brazilian Oral Research*, 28:1-7, 2014.
20. Lacerda-Santos R, De Farias MI, De Carvalho FG, Pithon MM, Alves PM, Tanaka OM, et al. In vivo biocompatibility versus degree of conversion of resin-reinforced cements in different time periods. *Microsc Res Tech*, 2014: 77:335-340.
21. Saska, S.; Roslindo, E.B.; Bolini, P.D.A.; Gaspar, A.M.M. Uso do adesivo à base de etil – cianoacrilato na reparação óssea. *Rev Brasileira de Ortopedia*, São Paulo, 2004: 56: 461-467.
22. Souza SC, Oliveira WL, Soares DFOS, Briglia CH, Athanázio PA, Cerqueira MD, et al. Comparative study of suture and cyanoacrylates in skin closure of rats. *Acta Cir Bras*. 2007: 22: 309- 316.
23. Mariotti AJ, Rumpf DA. Chlorhexidine-induced changes to human gingival fibroblast collagen and non-collagen protein production. *J Periodontol*. Dec, 1999: 70: 1443-1448.
24. Elmesalme, F.N., Matbouli, S.A., Zuberi, M. S. Use of tissue adhesive in the cloruse of small incisions and lacerations. *Journal of Pediatric Surgery*, Paris, Masson, 1995: 30: 837 – 838.

4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

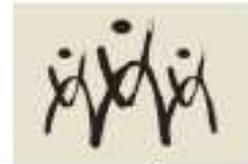
O adesivo N-butil + 2-Octil cianoacrilato teve maior influência sobre a quantidade de células gigantes multinucleadas, o que justifica-se por sua lenta velocidade de degradação. A capacidade reparativa dos tecidos em contato com este adesivo é melhor quando comparada com aquela gerada pelos tecidos em contato com o Etil-cianoacrilato que demonstrou menor quantidade de fibras colágenas no tempo de 30 dias.

Ambos os adesivos causaram reação inflamatória nos tecidos, mas a reparação tecidual mais rápida do N-butil + 2-Octil cianoacrilato torna-se um fator positivo, a desvantagem deste adesivo é o seu alto custo. Sugere-se que novas pesquisas com cianoacrilatos sejam realizadas, em especial os de cadeia menor como o Etil-cianoacrilato que possuem um baixo custo, no intuito de viabilizar o uso rotineiro dos mesmos de forma segura na área médica e odontológica.

ANEXO A – Carta de Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP)



Universidade Federal de Campina Grande
 Centro de Saúde e Tecnologia Rural
 Comissão de Ética em Pesquisa
 Av. Sta Cecília, s/n, Bairro Jatobá, Rodovia Patos,
 CEP: 58700-970, Cx postal 64, Tel. (83) 3511-3045



Ofício CEP nº 71/2012

Protocolo CEP nº 0112012

Ao. Sr. Rogério Lacerda dos Santos

Sr. Santos;

A pesquisa coordenada por V.Sa. intitulada "Biocompatibilidade *in vivo* de Adesivos cirúrgicos", recebeu parecer FAVORÁVEL após avaliação dos relatores da Comissão de Ética em Pesquisa do Centro de Saúde e Tecnologia Rural – CSTR/UFCG.

Atenciosamente.

Patos, 28 de outubro de 2012.


 Onaldo Guedes Rodrigues
 Coordenador do CEP

ANEXO B – Normas de submissão da revista International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery

International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery

Guide for Authors

Online Submission

Submission and peer-review of all papers is now conducted entirely online, increasing efficiency for editors, authors, and reviewers, and enhancing publication speed. Authors requiring further information on online submission are strongly encouraged to view the system, including a tutorial, at <http://ees.elsevier.com/ijoms>. A comprehensive Author Support service is available to answer additional enquiries at authorsupport@elsevier.com. Once a paper has been submitted, all subsequent correspondence between the Editorial Office (ijoms@elsevier.com) and the corresponding author will be by e-mail.

Editorial Policy

A paper is accepted for publication on the understanding that it has not been submitted simultaneously to another journal, has been read and approved by all authors, and that the work has not been published before. The Editors reserve the right to make editorial and literary corrections. Any opinions expressed or policies advocated do not necessarily reflect the opinions and policies of the Editors.

Declarations

Upon submission you will be required to complete and upload the declarations page (pdf version or word version) to declare funding, conflict of interest and to indicate whether ethical approval was sought. This information must also be inserted into your manuscript under the acknowledgements section with the headings below. Upon submission you will be required to complete and upload this form (pdf version or word version) to declare funding, conflict of interest, and to indicate whether ethical approval and patient consent were sought. Lastly you must confirm that all authors have agreed to the submission.

PLEASE NOTE that all funding must be declared at first submission, as the addition of funding at acceptance stage may invalidate the acceptance of your manuscript.

Authorship

All authors should have made substantial contributions to all of the following: (1) the conception and design of the study, or acquisition of data, or analysis and interpretation of data
(2) drafting the article or revising it critically for important intellectual content
(3) final approval of the version to be submitted.

Normally one or two, and no more than three, authors should appear on a short communication, technical note or interesting case/lesson learnt. Full length articles may contain as many authors as appropriate. Minor contributors and non-contributory clinicians who have allowed their patients to be used in the paper should be acknowledged at the end of the text and before the references.

The corresponding author is responsible for ensuring that all authors are aware of their obligations.

Before a paper is accepted all the authors of the paper must sign the Confirmation of Authorship form. This form confirms that all the named authors agree to publication if the paper is accepted and that each has had significant input into the paper. Please download the form and send it to the Editorial Office. (pdf version or word version) It is advisable that to prevent delay this form is submitted early in the editorial process.

Acknowledgements

All contributors who do not meet the criteria for authorship as defined above should be listed in an acknowledgements section. Examples of those who might be acknowledged include a person who provided purely technical help, writing assistance, or a department chair who provided only general support. Authors should disclose whether they had any writing assistance and identify the entity that paid for this assistance.

Conflict of interest

At the end of the main text, all authors must disclose any financial and personal relationships with other people or organisations that could inappropriately influence (bias) their work. Examples of potential conflicts of interest include employment, consultancies, stock ownership, honoraria, paid expert testimony, patent applications/registrations, and grants or other funding. If an author has no conflict of interest to declare, this should be stated.

Role of the funding source

All sources of funding should be declared as an acknowledgement at the end of the text. Authors should declare the role of study sponsors, if any, in the study design, in the collection, analysis and interpretation of data; in the writing of the manuscript; and in the decision to submit the manuscript for publication. If the study sponsors had no such involvement, the authors should so state.

Open access

This journal offers you the option of making your article freely available to all via the ScienceDirect platform. To prevent any conflict of interest, you can only make this choice after receiving notification that your article has been accepted for publication. The fee of \$3,000 excludes taxes and other potential author fees such as color charges. In some cases, institutions and funding bodies have entered into agreement with Elsevier to meet these fees on behalf of their authors. Details of these agreements are available at <http://www.elsevier.com/fundingbodies>. Authors of accepted articles, who wish to take advantage of this option, should complete and submit the order form (available at <http://www.elsevier.com/locate/openaccessform.pdf>). Whatever access option you choose, you retain many rights as an author, including the right to post a revised personal version of your article on your own website. More information can be found here: <http://www.elsevier.com/authorsrights>.

Ethics

Any manuscript concerned with human subjects, medical records, or human tissue that is submitted to the International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery should comply with the principles stated in the Declaration of Helsinki – ‘Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects’, adopted by the 18th World Medical Assembly, Helsinki, Finland, June 1964, and as amended most recently by the 64th World Medical Assembly, Fontaleza, Brazil, October 2013.

The manuscript should contain a statement that the work has been approved by the appropriate Ethical Committee related to the institution(s) in which the work was performed, and that subjects gave informed consent to the work. The International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery requires institutional Ethics Committee approval for all human studies. For retrospective studies of records either a statement of approval or a statement of exemption from the Committee is appropriate. This statement should be provided upon submission of the manuscript.

Studies involving experiments with animals must state that their care was in accordance with institution guidelines.

Patient confidentiality

Patients have a right to privacy. Therefore identifying information, including patients' images, names, initials, or hospital numbers, should not be included in videos, recordings, written descriptions, photographs, and pedigrees unless the information is essential for scientific purposes and you have obtained written informed consent for publication in print and electronic form from the patient (or parent, guardian or next of kin where applicable). If such consent is made subject to any conditions, The Editor and Publisher must be made aware of all such conditions. Written consents must be provided to the Editorial Office on request. Even where consent has been given, identifying details should be omitted if they are not essential. If identifying characteristics are altered to protect anonymity, such as in genetic pedigrees, authors should provide assurance that alterations do not distort scientific meaning and editors should so note. *If consent for publication has not been obtained, personal details of patients included in any part of the paper and in any supplementary materials (including all illustrations and videos) must be removed before submission.*

Language Editing Services

Papers will only be accepted when they are written in an acceptable standard of English. Authors, particularly those whose first language is not English, who require information about language editing and copyediting services pre- and post-submission should visit <http://www.elsevier.com/wps/find/authorhome.authors/languagepolishing> or contact authorsupport@elsevier.com for more information. Please note, Elsevier neither endorses nor takes responsibility

for any products, goods or services offered by outside vendors through our services or in any advertising. For more information please refer to our Terms and Conditions http://www.elsevier.com/wps/find/termsconditions.cws_home/termsconditions.

Article Types

The following contributions will be accepted for publication. *Please take careful note of the maximum length where applicable.* Overlength articles will be returned to the authors without peer review:

- editorials (commissioned by the editor)
- clinical papers: no more than 5000 words and 30 references
- research papers: no more than 6000 words and 40 references
- review papers - no limit on length or number of references
- technical notes (surgical techniques, new instruments, technical innovations) - no more than 2000 words, 10 references and 4 figures
- case reports - no more than 2000 words, 10 references and 2 figures
- book reviews
- letters to the editor - please see detailed guidelines provided at the end of the main guide for authors
- IAOMS announcements
- general announcements.

Please note: Case reports will be considered for publication only if they add new information to the existing body of knowledge or present new points of view on known diseases.

All authors must have contributed to the paper, not necessarily the patient treatment. Technical notes and case reports are limited to a maximum of 4 authors, in exceptional circumstances, 5.

Criteria for Publication

Papers that will be considered for publication should be:

- focused
- based on a sound hypothesis and an adequate investigation method analysing a statistically relevant series, leading to relevant results that back the conclusion
- well written in simple, scientific English grammar and style
- presented with a clear message and containing new information that is relevant for the readership of the journal
- Note the comment above relating to case reports.

Following peer-review, authors are required to resubmit their revised paper within **3 months**; in exceptional circumstances, this timeline may be extended at the editor's discretion.

Presentation of Manuscripts

General points

Papers should be submitted in journal style. Failure to do so will result in the paper being immediately returned to the author and may lead to significant delays in publication. Spelling may follow British or American usage, but not a mixture of the two. Papers should be double-spaced with a margin of at least 3 cm all round. Each line must be numbered.

Format

Observational or Case Cohort Studies, as well as Case Series must be presented in conformance with STROBE guidelines: www.strobe-statement.org

Randomized Controlled Trials must be presented in conformance with CONSORT guidelines: www.consort-statement.org

Systematic Reviews and Meta-Analyses must be presented according to PRISMA guidelines: www.prisma-statement.org

Papers should be set out as follows, with each section beginning on a separate page:

- title page
- abstract
- text
- acknowledgements
- references
- tables
- captions to illustrations.

Please note that the qualifications of the authors will not be included in the published paper and should not be listed anywhere on the manuscript.

Title page

The title page should give the following information:

- title of the article
- full name of each author
- name and address of the department or institution to which the work should be attributed
- name, address, telephone and fax numbers, and e-mail address of the author responsible for correspondence and to whom requests for offprints should be sent
- sources of support in the form of grants
- key words.

If the title is longer than 40 characters (including spaces), a short title should be supplied for use in the running heads.

Abstract

200 words maximum. Do not use subheadings or abbreviations; write as a continuous paragraph. Must contain all relevant information, including results and conclusion.

Text

Please ensure that the text of your paper conforms to the following structure: Introduction, Materials and Methods, Results, Discussion. There is no separate Conclusion section. There should be no mention of the institution where the work was carried out, especially in the Materials and Methods section.

Introduction

- Present first the nature and scope of the problem investigated
- Review briefly the pertinent literature
- State the rationale for the study
- Explain the purpose in writing the paper
- State the method of investigation and the reasons for the choice of a particular method
- Should be written in the present tense

Materials and Methods

- Give the full details, limit references
- Should be written in the past tense
- Include exact technical specifications, quantities and generic names
- Limit the number of subheadings, and use the same in the results section
- Mention statistical method
- Do not include results in this section

Results

- Do not describe methods
- Present results in the past tense
- Present representations rather than endlessly repetitive data
- Use tables where appropriate, and do not repeat information in the text

Discussion

- Discuss - do not recapitulate results
- Point out exceptions and lack of correlations. Do not try to cover up or 'fudge' data
- Show how results agree/contrast with previous work
- Discuss the implications of your findings
- State your conclusions very clearly

Headings: Headings enhance readability but should be appropriate to the nature of the paper. They should be kept to a minimum and may be removed by the Editors. Normally only two categories of headings should be used: major ones should be typed in capital letters; minor ones should be typed in lower case (with an initial capital letter) at the left hand margin.

Quantitative analysis: If any statistical methods are used, the text should state the test or other analytical method applied, basic descriptive statistics, critical value obtained, degrees of freedom, and significance level, e.g. (ANOVA, $F=2.34$; $df=3,46$; $P<0.001$). If a computer data analysis was involved, the software package should be mentioned. Descriptive statistics may be presented in the form of a table, or included in the text.

Abbreviations, symbols, and nomenclature: Only standardized terms, which have been generally accepted, should be used. Unfamiliar abbreviations must be defined when first used. For further details concerning abbreviations, see Baron DN, ed. Units, symbols, and abbreviations. A guide for biological and medical editors and authors, London, Royal Society of Medicine, 1988 (available from The Royal Society of Medicine Services, 1 Wimpole Street, London W1M 8AE, UK).

The minus sign should be -.

If a special designation for teeth is used, a note should explain the symbols. Scientific names of organisms should

be binomials, the generic name only with a capital, and should be italicised in the typescript. Microorganisms should be named according to the latest edition of the Manual of Clinical Microbiology, American Society of Microbiology.

Drugs: use only generic (non-proprietary) names in the text. Suppliers of drugs used may be named in the Acknowledgments section. Do not use 'he', 'his' etc where the sex of the person is unknown; say 'the patient' etc. Avoid inelegant alternatives such as 'he/she'. Patients should not be automatically designated as 'she', and doctors as 'he'.

References

The journal's reference style has changed. References should be numbered consecutively throughout the article, beginning with 1 for the first-cited reference. References should be listed at the end of the paper in the order in which they appear in the text (not listed alphabetically by author and numbered as previously).

The accuracy of references is the responsibility of the author. References in the text should be numbered with superscript numerals inside punctuation: for example "Kenneth and Cohen¹⁴ showed..."; "each technique has advantages and disadvantages⁵⁻¹³." Citations in the text to papers with more than two authors should give the name of the first author followed by "et al."; for example: "Wang et al³⁷ identified..."

All references cited in the text must be included in the list of references at the end of the paper. Each reference listed must include the names of all authors. Please see section "Article Types" for guidance on the maximum number of reference for each type of article.

Titles of journals should be abbreviated according to Index Medicus (see www.nlm.nih.gov.uk). When citing papers from monographs and books, give the author, title of chapter, editor of book, title of book, publisher, place and year of publication, first and last page numbers. Internet pages and online resources may be included within the text and should state as a minimum the author(s), title and full URL. The date of access should be supplied and all URLs should be checked again at proof stage.

Examples:

Journal article: Halsband ER, Hirshberg YA, Berg LI. Ketamine hydrochloride in outpatient oral surgery. *J Oral Surg* 1971; 29: 472-476.

When citing a paper which has a Digital Object Identifier (DOI), use the following style: Toschka H, Feifel H. Aesthetic and functional results of harvesting radial forearm flap. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2001; 30: 45-51. doi: 10.1054/ijom.2000.0005

Book/monograph: Costich ER, White RP. Fundamentals of oral surgery. Philadelphia: WB Saunders, 1971: 201-220.

Book chapter: Hodge HC, Smith FA. Biological properties of inorganic fluorides. In: Simons JH, ed.: Fluorine chemistry. New York: Academic Press, 1965: 135.

Internet resource: International Committee of Medical Journal Editors. Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals. <http://www.icmje.org> [Accessibility verified March 21, 2008]

Tables

Tables should be used only to clarify important points. Double documentation in the form of tables and figures is not acceptable. Tables should be numbered consecutively with Arabic numerals. They should be double spaced on separate pages and contain only horizontal rules. Do not submit tables as photographs. A short descriptive title should appear above each table, with any footnotes suitably identified below. Care must be taken to ensure that all units are included. Ensure that each table is cited in the text.

Figures

All illustrations (e.g. graphs, drawings or photographs) are considered to be figures, and should be numbered in sequence with Arabic numerals. Each figure should have a caption, typed double-spaced on a separate page and numbered correspondingly. **The minimum resolution for electronically generated figures is 300 dpi.**

Line illustrations: All line illustrations should present a crisp black image on an even white background (127 x 178 mm (5 x 7 in), or no larger than 203 x 254 mm (8 x 10 in). The size of the lettering should be appropriate, taking into account the necessary size reduction.

Photographs and radiographs: Photomicrographs should show magnification and details of any staining techniques used. **The area(s) of interest must be clearly indicated with arrows or other symbols.**

Colour images are encouraged, but the decision whether an illustration is accepted for reproduction in colour in the printed journal lies with the editor-in-chief. Figures supplied in colour will appear in colour in the online version of the journal.

Size of photographs: The final size of photographs will be: (a) single column width (53 mm), (b) double column width (110 mm), (c) full page width (170 mm). Photographs should ideally be submitted at the final reproduction size based on the above figures.

Funding body agreements and policies

Elsevier has established agreements and developed policies to allow authors who publish in Elsevier journals to comply with potential manuscript archiving requirements as specified as conditions of their grant awards. To learn more about existing agreements and policies please visit <http://www.elsevier.com/fundingbodies>

Proofs

One set of page proofs in PDF format will be sent by e-mail to the corresponding author, which they are requested to correct and return within **48 hours**. Elsevier now sends PDF proofs which can be annotated; for this you will need to download Adobe Reader version 7 available free from <http://www.adobe.com/products/acrobat/readstep2.html>. Instructions on how to annotate PDF files will accompany the proofs. The exact system requirements are given at the Adobe site: <http://www.adobe.com/products/acrobat/acrrsystemreqs.html#70win>. If you do not wish to use the PDF annotations function, you may list the corrections (including replies to the Query Form) and return to Elsevier in an e-mail. Please list your corrections quoting line number. If, for any reason, this is not possible, then mark the corrections and any other comments (including replies to the Query Form) on a printout of your proof and return by fax, or scan the pages and e-mail, or by post.

Please use this proof only for checking the typesetting, editing, completeness and correctness of the text, tables and figures. Significant changes to the article as accepted for publication will only be considered at this stage with permission from the Editor. We will do everything possible to get your article published quickly and accurately. Therefore, it is important to ensure that all of your corrections are sent back to us in one communication: please check carefully before replying, as inclusion of any subsequent corrections cannot be guaranteed. Proofreading is solely your responsibility. Note that Elsevier may proceed with the publication of your article if no response is received.

Offprints

The corresponding author will be provided, at no cost, with a PDF file of the article via e-mail. The PDF file is a watermarked version of the published article and includes a cover sheet with the journal cover image and a disclaimer outlining the terms and conditions of use. Additional paper offprints can be ordered by the authors. An order form with prices will be sent to the corresponding author.

Accepted Articles

For the facility to track accepted articles and set email alerts to inform you of when an article's status has changed, visit: <http://authors.elsevier.com/TrackPaper.html> There are also detailed artwork guidelines, copyright information, frequently asked questions and more. Contact details for questions arising after acceptance of an article, especially those related to proofs, are provided after registration of an article for publication.

Instructions for Letters to the Editor

The IJOMS welcomes Letters to the Editor. To facilitate submission of the highest quality of Letters to the Editor, the following guidelines should be followed:

1. Letters are meant to be focus pieces and, therefore, are limited to no more than 600 words, 6 references and a maximum of 2 figures. One reference should include a reference to the IJOMS article being addressed.
2. It is recommended that you limit your letter to one or two important and critical points to which you wish to provide a clear and precise discussion regarding the previously published article.
3. One should support all assertion by peer review literature which should be a primary research or large clinical studies rather than a case report.
4. Please include any financial disclosures at the end of the letter. This would include the potential conflicts of interest not just related to the specific content of your letter but also the content of the IJOMS article and other related areas.
5. Please recognize that letters that are essentially in agreement with the author's findings and offer no additional insights provide little new information for publication. Likewise, letters that highlight the writer's own research or are otherwise self promotional will receive a low publication priority.
6. There may be a need for additional editing. Should editing be required the letter will be sent back to the author

for final approval of the edited version.

7. It is important to use civil and professional discourse. It is not advisable that one adopt a tone that may be misconstrued to be in anyway insulting.

8. Finally, it is not advisable to provide a letter that is anecdotal. While personal experiences can have great value in patient care, it is generally not strong evidence to be placed in a letter to the editor.