

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE VETERINÁRIA**

**ADESIVOS SINTÉTICOS E BIOLÓGICOS NA SUPERFÍCIE OCULAR
REVISÃO BIBLIOGRÁFICA**

Eduarda Valim Borges de Vargas

PORTO ALEGRE

2017/2

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE VETERINÁRIA**

**ADESIVOS SINTÉTICOS E BIOLÓGICOS NA SUPERFÍCIE OCULAR
REVISÃO BIBLIOGRÁFICA**

Autor: Eduarda Valim Borges de Vargas

**Trabalho apresentado à Faculdade de
Veterinária como requisito parcial para a
obtenção da graduação em Medicina
Veterinária**

Orientador: João Antonio Tadeu Pigatto

PORTO ALEGRE

2017/2

RESUMO

A córnea é a porção mais externa do bulbo ocular e está constantemente sujeita a traumas. Quando as afecções corneanas não são tratadas adequadamente, pode ocorrer perda da visão e até mesmo do globo ocular. Dependendo da gravidade, somente o tratamento medicamentoso não é suficiente, e diversas técnicas cirúrgicas são recomendadas, incluindo os *flaps* conjuntivais, os enxertos, a ceratoplastia penetrante, o uso de lentes de contato, adesivos, entre outras, cada uma apresentando vantagens e desvantagens. A busca por métodos seguros, de fácil e rápida aplicação, com mínima interferência na cicatrização da córnea, deu início ao estudo das substâncias adesivas. Os adesivos cirúrgicos para o tratamento de úlceras e perfurações corneanas devem ser de fácil aplicação, ter rápida polimerização, possuírem mínima toxicidade e a permanecerem no local da lesão durante o tempo necessário para a cicatrização. Entre as vantagens da utilização dos adesivos na superfície ocular, encontram-se a rapidez da aplicação, o menor desconforto ocular e a inflamação menos exacerbada. Os adesivos sintéticos derivados do cianocrilato são monômeros líquidos que em contato com a água polimerizam-se e solidificam-se rapidamente, e a placa formada serve de suporte para a cicatrização corneana. O adesivo biológico a base de fibrina mimetiza a fase final da cascata de coagulação através da polimerização do fibrinogênio pela trombina, levando a formação de um coágulo firme de fibrina. Ao contrário do adesivo de cianocrilato, esse bioadesivo forma uma vedação suave ao longo da borda da lesão proporcionando maior conforto pós-operatório e com menos complicações. Objetiva-se com esta revisão bibliográfica salientar, principalmente indicações, técnicas de aplicação e limitações dos adesivos sintéticos e biológicos utilizados na superfície ocular.

Palavras-chave: córnea, adesivos cirúrgicos, oftalmologia veterinária.

ABSTRACT

The cornea is the outer portion of the ocular globe and is constantly subject to trauma. When corneal conditions are not treated properly, loss of vision and even of the eyeball may occur. Depending on the severity, only drug treatment is not sufficient, and several surgical techniques are recommended, including conjunctival flaps, grafts, penetrating keratoplasty, contact lens wear, adhesives, among others, each presenting advantages and disadvantages. The search for safe methods, with easy and quick application, with minimal interference in the healing of the cornea, began the study of the adhesive substances. Surgical adhesives for the treatment of corneal ulcers and perforations should be easy to apply, have rapid polymerization, possess minimal toxicity and remain at the site of injury for as long as necessary for healing. Among the advantages of the use of adhesives on the ocular surface are speed of application, less ocular discomfort and less exacerbated inflammation. Synthetic adhesives derived from cyanoacrylate are liquid monomers which in contact with water polymerize and solidify rapidly, and the formed plaque serves as a support for corneal healing. The fibrin-based biological adhesive mimics the final phase of the coagulation cascade through the polymerization of fibrinogen by thrombin, leading to the formation of a firm clot of fibrin. Unlike the cyanoacrylate adhesive, this bioadhesive forms a soft seal along the edge of the lesion, providing greater postoperative comfort and less complications. This literature review aims to highlight, mainly indications, application techniques and limitations of synthetic and biological adhesives used on the ocular surface.

Key words: cornea, surgical adhesives, veterinary ophthalmology.

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1** - Esquema do bulbo ocular. Túnica fibrosa (cinza); túnica vascular (vermelha); túnica nervosa (amarela) 6
- Figura 2** - Corte histológico da córnea de um felino: (A) epitélio; (B) estroma; (C) membrana de Descemet; (D) endotélio 8
- Figura 3** - Aplicação do Histoacryl® em uma úlcera de córnea em um cão. (A) aplicação de uma fina camada com uma seringa de 1 ml; (B) a cola torna-se ligeiramente opaca à medida que polimeriza 15
- Figura 4** - Seringa de aplicação simultânea do adesivo de fibrina. (1) A ponta de pulverização é inserida no suporte da seringa; (2) as seringas preenchidas com a solução de fibrinogênio (azul) e a solução de trombina (vermelha) são conectadas; (3) as seringas são encaixadas no suporte; (4) os êmbolos são conectados à placa de aderência para evitar o bloqueio dos mesmos 20

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	6
2	ANATOMOFISIOLOGIA CORNEANA	8
2.1	Cicatrização Corneana	10
3	ADESIVOS TECIDUAIS	13
3.1	Cianocrilato	13
3.1.1	Uso na oftalmologia humana	17
3.1.2	Uso na oftalmologia veterinária	17
3.1.3	Técnicas de aplicação	18
3.1.3.1	Seringa de insulina	18
3.1.3.2	<i>Steri-drape</i>	18
3.2	Fibrina	19
4	TERAPIA COMPLEMENTAR	23
4.1	Lentes de contato	23
4.2	Recobrimento de terceira pálpebra	23
5	CONCLUSÃO	24
	REFERÊNCIAS	25

1 INTRODUÇÃO

O bulbo ocular é dividido em três camadas: túnica fibrosa, túnica vascular e túnica nervosa (Figura 1). A túnica fibrosa é composta pela esclera e pela córnea, sendo a zona de transição denominada limbo esclerocorneano (SAMUELSON, 2013). A córnea é uma estrutura convexa, delgada e transparente, que juntamente com a esclera, pode ser descrita como desempenhando duas funções. Uma função mecânica, mantendo a integridade física do bulbo ocular, e uma função óptica, permitindo a passagem de luz até a retina e atuando na função de foco (MAGGS, 2008).

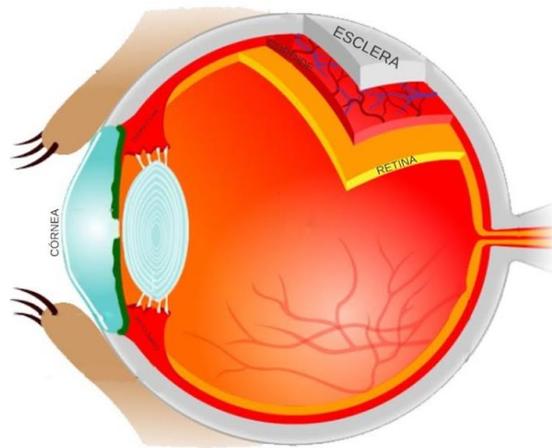


Figura 1 – Esquema do bulbo ocular. Túnica fibrosa (cinza); túnica vascular (vermelha); túnica nervosa (amarela).

Fonte: <http://www.zennioptical.com>

Devido a sua localização externa, a córnea está sujeita a traumas (MILLER, 2001) e os procedimentos cirúrgicos são, na maioria, para preservar ou restaurar uma dessas funções (HERRING, 2003; MAGGS, 2008). Quando as afecções corneanas não são tratadas adequadamente, podem levar à perda visual, infecção intraocular ou até mesmo a perda do bulbo ocular. O tratamento rápido e eficaz é fundamental para a preservação da visão e do globo ocular (MAGGS, 2008).

Dentre as causas de perda de visão no homem e no cão, destacam-se as úlceras de córnea pelo alto índice de morbidade e pela gravidade das lesões (SAMPAIO; RANZANI, 2005). Diversos procedimentos cirúrgicos são recomendados para tratamento de lesões corneanas, incluindo os

flaps conjuntivais, os enxertos, a ceratoplastia penetrante, o uso de lentes de contato e os adesivos, sendo que cada uma das opções apresenta vantagens e desvantagens (SU; LIN, 2000).

Embora as suturas sejam muito utilizadas nas cirurgias da córnea e apresentem altas taxas de sucesso, acredita-se que elas aumentem a manipulação tecidual e exigem um constante reposicionamento para uma fixação adequada. A passagem da agulha e do fio ainda ocasionam um maior trauma das estruturas envolvidas, formação de granuloma e maior tempo cirúrgico (SZURMAN *et al.*, 2006). As suturas também podem aumentar o risco de infecções e em alguns casos precisam ser removidas (PFISTER; SOMMERS, 2005). A busca por métodos seguros, de fácil e rápida aplicação, com mínima interferência sobre o processo de cicatrização da córnea, deu início ao estudo das substâncias adesivas (SAMPAIO; RANZANI, 2005).

O uso de adesivos teciduais apresenta vantagens como, por exemplo, menor duração do procedimento, ausência de atrito e tensão, maior conforto ocular, adesão mais uniforme entre as estruturas manipuladas, menor reação inflamatória, menor risco de infecções e de formação de granuloma por corpo estranho. Porém, é necessário destreza do cirurgião devido à rápida polimerização (SZURMAN *et al.*, 2006).

Objetiva-se com esta revisão bibliográfica enfatizar, principalmente indicações, técnicas de aplicação e limitações dos adesivos sintéticos e biológicos utilizados na superfície ocular.

2 ANATOMOFISIOLOGIA CORNEANA

A córnea, juntamente com a esclera, compõe a túnica fibrosa do bulbo ocular (MAGGS, 2008). Histologicamente, ela é dividida em quatro camadas nos carnívoros domésticos, incluindo epitélio, estroma, membrana de Descemet e endotélio (Figura 2) (STARTUP, 1984; MAGGS, 2008; PIPPI; GONÇALVES, 2009).

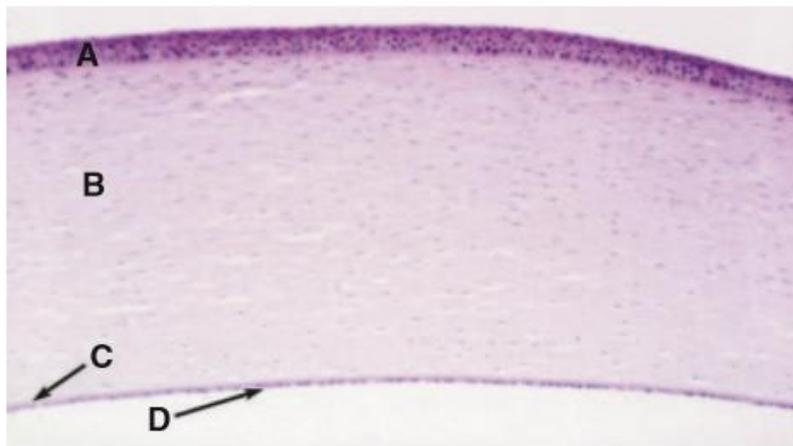


Figura 2 - Corte histológico da córnea de um felino: (A) epitélio; (B) estroma; (C) membrana de Descemet; (D) endotélio.

Fonte: Slatter's Fundamentals of Veterinary Ophthalmology, 2008.

Sua espessura varia conforme a espécie, mas é usualmente inferior a 1mm (MAGGS, 2008). Gwin e colaboradores (1982) compararam a espessura corneana em cães nas áreas central e periférica através da microscopia especular de contato. Observaram uma diferença significativa entre as regiões, sendo $0,61 \text{ mm} \pm 0,009$ na área central e $0,67 \text{ mm} \pm 0,010$ na área periférica. As aves e os primatas ainda possuem a membrana de Bowman, localizada entre o epitélio e o estroma, e é considerada a membrana basal do epitélio (KERN; COLITZ, 2013).

Alguns autores consideram uma quinta camada, o filme lacrimal, embora não seja histologicamente visível (BISTNER; AGUIRRE; BATIK, 1977; MAGGS, 2008). O filme lacrimal pré-corneano recobre a córnea e a conjuntiva e é formado por três camadas com diferentes composições. A camada superficial externa é composta por materiais oleosos fosfolipídeos oriundos das glândulas tarsais e de Zeis que estão presentes ao longo da margem

palpebral e suas funções são de aumentar a tensão superficial e limitar a evaporação da camada aquosa. A segunda camada é camada média ou aquosa, formada basicamente por água derivada das glândulas lacrimal e da terceira pálpebra (MAGGS, 2008; PIPPI; GONÇALVES, 2009). Suas funções são remover bactérias e materiais estranhos do saco conjuntival, lubrificar a passagem das pálpebras sobre a córnea, é responsável por manter a superfície corneana lisa, fundamental para a eficiência óptica, age como fonte de substâncias antibacterianas e atua como meio de passagem de oxigênio. Por último, a camada mucoide interna, constituída por glicoproteínas hidratadas, derivadas das células caliciformes, e é responsável por ligar a camada aquosa à córnea (BISTNER; AGUIRRE; BATIK, 1977; MAGGS, 2008).

O epitélio corneano consiste em uma camada simples de células basais, duas a três camadas de células poliédricas e duas ou três camadas de células escamosas não queratinizadas (STARTUP, 1984; SAMUELSON, 2013) e possui a espessura aproximada de 0,08 mm (STARTUP, 1984). Conforme ocupam uma posição mais superficial, as células profundas tornam-se achatadas e sofrem descamação natural (MAGGS, 2008; SAMUELSON, 2013). As células superficiais possuem projeções que ancoram a camada mucoide profunda do filme lacrimal pré-corneano (MAGGS, 2008).

O estroma é a maior camada corneana, representando 90% da sua espessura. É composto por fibrócitos, ceratócitos, colágeno e substância fundamental. A organização do estroma é o fator mais importante na manutenção da transparência da córnea. As fibrilas de colágeno são dispostas paralelamente, formando lamelas entremeadas e separadas por substância fundamental, cuja composição é proteoglicanos e glicosaminoglicanos sintetizados pelos ceratócitos. Os ceratócitos são capazes de transformarem-se em fibrócitos e produzirem colágeno não-transparente após lesão (BISTNER; AGUIRRE; BATIK, 1977; MAGGS, 2008). Já foram descritos quatorze tipos de colágenos (I, II, III, IV, V, VI, VII, VIII, IX, XII, XIII, XIV, XVII e XVIII) em córneas de vertebrados, sendo que o tipo I é o mais abundante no estroma, correspondendo a 75% do total. O colágeno tipo III é encontrado em pequena proporção, porém durante o processo de reparação de lesões, em casos de inflamação e enfermidades oculares graves, sua concentração aumenta (MICHELACCI, 2003).

A membrana de Descemet é considerada a membrana basal do endotélio e sua espessura aumenta com a idade porque é composta por fibrilas delgadas de colágeno, organizadas paralelamente, que são depositadas durante toda a vida do indivíduo. Eventualmente, as células

endoteliais secretam uma nova membrana para preencher pequenos defeitos causados por lesões penetrantes. Em um dano mais profundo, a membrana de Descemet não se cora com o corante de fluoresceína (MAGGS, 2008).

O endotélio, ou epitélio posterior, é composto por uma camada simples de células pavimentosas e localiza-se posteriormente à membrana de Descemet, revestindo a câmara anterior. As células endoteliais contêm várias mitocôndrias, o que confere a elas uma alta atividade metabólica. Apresenta capacidade mínima de replicação e com o avançar da idade, o número de células endoteliais diminui. Esta camada é a principal responsável pela deturgescência da córnea, sendo esse um fator fundamental para a transparência da mesma (STARTUP, 1984; HERRERA, 2008; MAGGS, 2008). A descompensação corneana e a incapacidade de remover água do estroma acontecem quando a densidade celular está abaixo de 500 a 800 células/mm² (MAGGS, 2008).

A transparência e a curvatura corneana são mantidas pelas suas características anatômicas e celulares. A ausência de vasos sanguíneos e linfáticos, ausência de pigmentação, o estado de deturgescência, o epitélio não queratinizado e o tamanho e organização das fibras de colágeno que compõem o estroma são os fatores morfológicos que contribuem para a transparência da córnea (SAMUELSON, 2013).

O humor aquoso, os capilares do limbo e o filme lacrimal são responsáveis por fornecerem os metabólitos necessários para a córnea. Para manter seu estado de hidratação, é necessária energia em forma de adenosina trifosfato (ATP) gerada a partir da degradação da glicose, proveniente principalmente pelo humor aquoso (MILLER, 2001; MAGGS, 2008).

A córnea possui nervos sensoriais derivados do ramo oftálmico do nervo trigêmeo (STARTUP, 1984). Fibras nervosas amielínicas passam da periferia da córnea em direção ao centro do estroma e são dispostas em dois planos. Um plano superficial, onde existem terminações táteis e de dor e um plano mais profundo, com somente terminações táteis (SPREULL, 1966).

2.2 Cicatrização Corneana

O epitélio corneano possui grande capacidade de regeneração e um equilíbrio entre as células perdidas e renovadas. Após a lesão, as células epiteliais perdem as suas aderências

hemidesmossômicas e deslizam para recobrir a área afetada. Toda a córnea pode ser recoberta em 4 a 7 dias ou menos (MAGGS, 2008). São secretadas substâncias como fibrina, fibrinogênio e fibronectina para tamponar a injúria e depois ocorre a mitose das células basais do epitélio (MILLER, 2001; MAGGS, 2008).

As lesões que afetam o estroma têm uma cicatrização mais demorada. Inicialmente, ocorre infiltração da lesão por neutrófilos provenientes do estroma, do filme lacrimal e do humor aquoso. Posteriormente, os ceratócitos tornam-se fibroblastos ativos. Por fim, ocorre a invasão por macrófagos, que removem os detritos celulares (MAGGS, 2008).

A membrana de Descemet é elástica e resiste a grande parte das lesões. Contudo, quando perfurada, ela retrai-se e ocorre a tentativa de formação de um tampão de fibrina. Algumas horas depois, as células endoteliais ficam tumefeitas e realizam o tampão da lesão, sendo que elas podem permanecer aumentadas de tamanho ou pode ocorrer sobreposição celular. No decorrer da cicatrização, ocorre um processo inflamatório, neovascularização e formação de cicatriz (ANDRADE *et al.*, 2004; MAGGS, 2008).

Uma das alterações mais comuns nas doenças corneanas é a neovascularização. Dependendo da profundidade da lesão inicial, ela pode ser superficial ou profunda. Os vasos superficiais geralmente indicam uma alteração no epitélio, enquanto vasos profundos são consequências de alterações estromais ou intraoculares. Quando o estímulo inicial é cessado, os vasos regridem de tamanho, deixando de existir fornecimento sanguíneo, observando-se leves linhas acinzentadas na córnea, que são chamadas de “vasos fantasmas” (MAGGS, 2008).

O endotélio é um tecido muito delicado e a sua capacidade de regeneração depende da espécie (MAGGS, 2008; LEDBETTER; GILGER, 2013). Em cães jovens, de um a nove anos de idade, a média é de 2.500 células/mm² e em animais mais velhos, com mais de 10 anos de idade, esse número reduz para 2.100 células/mm² (GWIN *et al.*, 1982). A densidade celular endotelial também já foi estudada em gatos através da microscopia especular. Nesse estudo, os animais foram divididos em três grupos conforme a idade e densidade celular endotelial média encontrada foi de 4482 ±572 células/mm² e, assim como nos cães, observou-se uma redução na densidade celular quanto maior a idade (FRANZEN *et al.*, 2010). Quanto ao pleomorfismo das células endoteliais caninas, a maioria das células apresenta seis lados (68%), cinco (17%), sete (11%), quatro (2%) e oito (2%) (PIGATTO *et al.*, 2008).

Caso ocorra dano severo no endotélio, quase sempre irá resultar em opacidade permanente. Quando ele é perdido, o defeito é substituído pela migração de células adjacentes e hipertrofia celular. Muitas substâncias e influências causam perda de células endoteliais, como o avançar da idade, fármacos, facoemulsificação, traumas e uveítes (MAGGS, 2008; LEDBETTER; GILGER, 2013). Como o endotélio é o principal responsável por manter o estado de desidratação da córnea, aspecto fundamental para a transparência, em casos de perda celular ocorre edema de córnea. Isso pode levar a redução ou até mesmo a perda da visão (ANDRADE *et al.*, 2004; MAGGS, 2008).

3 ADESIVOS TECIDUAIS

Um adesivo cirúrgico pode ser definido como uma substância com características que, ao entrar em contato com o organismo, possibilitem sua polimerização. Ele deverá manter os tecidos biológicos unidos e servir como barreira para possível extravasamento de fluidos. Além disso, promove hemostasia e atua como fornecedor local de medicações, fatores solúveis e linhagens celulares (REECE; MAXEY; KRON, 2001). Refojo *et al.* (1968) afirmaram que os requisitos de um adesivo para o tratamento de úlceras e perfurações corneanas são a facilidade de aplicação, a rápida polimerização, a mínima toxicidade e a permanência na lesão por vários dias.

Os adesivos teciduais podem ser divididos em adesivos sintéticos, como os derivados do cianocrilato, e adesivos biológicos, como os adesivos a base de fibrina. Os derivados do cianocrilato são compostos com uma resistência à tração muito alta e que polimeriza-se rapidamente ao entrar em contato com substâncias básicas, como água ou sangue. Os adesivos a base de fibrina têm uma menor resistência à tração e por serem biodegradáveis, induzem uma inflamação mínima (KIM; PARK, 2009).

Na oftalmologia, eles são usados com o objetivo de manter a integridade ocular, isolando o conteúdo intraocular do meio externo e, desse modo, evitar complicações como endoftalmite, catarata e glaucoma (FELBERG *et al.*, 2003).

3.1 Cianocrilato

Há muitos anos o uso de adesivos sintéticos em tecidos vivos vem sendo estudado, objetivando o desenvolvimento de um método que possibilite uma síntese rápida e eficiente dos tecidos, com a mínima formação de granulomas e tecido cicatricial no local da lesão inicial (ASHLEY *et al.*, 1963; BORUCHOFF *et al.*, 1969; LERNER; BINUR, 1990).

Como alternativa de tratamento para lesões corneanas, vários estudos foram realizados com o cianocrilato (OLLIVIER; DELVERDIERT; REGNIER, 2001). Seu uso na oftalmologia é indicado para perfurações oculares menores do que 1,5 mm de diâmetro, descemetoceloses, úlceras estromais profundas e úlceras indolentes (KERN; COLITZ, 1990; ZAGELBAUM;

SCHWARTZ; NELSON, 1999). Perfurações corneanas com dois a três mm de diâmetro são mais difíceis de serem tratadas com cianocrilato (SHARMA *et al.*, 2003). Uma segunda intervenção pode ser realizada com o objetivo de reestabelecer a capacidade funcional, embora em alguns casos seja necessária apenas a aplicação do adesivo para atingir essa finalidade (REFOJO, 1970; VOTE; ELDER, 2000; FELBERG *et al.*, 2003; SETLIK *et al.*, 2005). Para um resultado final satisfatório, é fundamental uma boa seleção dos casos clínicos e uma aplicação adequada (WATTÉ *et al.*, 2004).

Os cianocrilatos são monômeros líquidos que em contato com a água polimerizam-se e solidificam-se rapidamente (Figura 3). Forma-se uma placa que serve de suporte para a cicatrização e epitelização do tecido subjacente, além de inibir a migração de células inflamatórias e com isso retardar a necrose tecidual (FELBERG *et al.*, 2003). Os adesivos comercialmente disponíveis são: Histoacryl®, Histoacryl® *blue* e Indermil® (n-butil-2-cianocrilato), Dermabond® (2-octil-2-cianocrilato), Omnex® (n-octil-2-cianocrilato), Glubran® e Glubran2® (n-butil-2-cianocrilato) e IFABond® (n-hexil-2-cianocrilato), Vetbond® (n-butil-ester-cianocrilato (OLLIVIER; DELVERDIERT; REGNIER, 2001; JHANJI *et al.*, 2011; BOUTEN *et al.*, 2014).

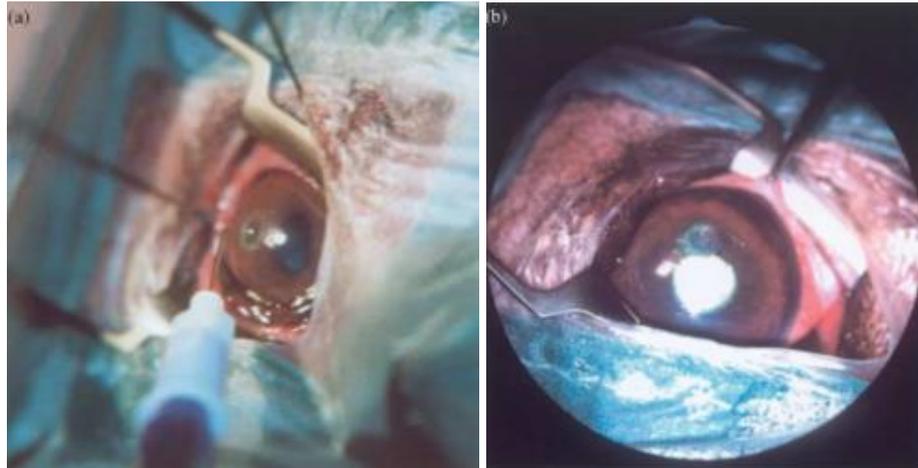


Figura 3 - Aplicação do Histoacryl® em uma úlcera de córnea em um cão. (A) aplicação de uma fina camada com uma seringa de 1 ml; (B) a cola torna-se ligeiramente opaca à medida que polimeriza.

Fonte: WATTÉ, 2004.

No entanto, como sua superfície dessa placa formada é áspera, pode causar desconforto ocular devido ao atrito com as pálpebras (FELBERG *et al.*, 2003) e em 48 a 72 horas a tendência é que isso se resolva devido ao aplainamento da superfície (OLLIVIER; DELVERDIERT; REGNIER, 2001; BROMBERG, 2002). Cerdá *et al.* (2014) mostraram que os cianocrilatos não causam desconforto ocular e são bem tolerados.

O adesivo deve manter-se na superfície ocular até que a cicatrização da lesão tenha ocorrido, mas pode ocorrer o seu desprendimento espontâneo ou pode ser removido quando assim desejar-se (FELBERG *et al.*, 2003). O tempo de permanência no local de aplicação pode variar entre cinco dias e cinco semanas (REFOJO, 1970). Se for desejada a adesão prolongada, é indicada a remoção de camadas epiteliais superficiais antes da aplicação (TAN *et al.*, 2015). Alguns fatores influenciam na resistência e no tempo de adesão, como o tipo e a pureza do adesivo, a técnica de aplicação, o tipo de união, o estado da superfície de adesão e o metabolismo tecidual (REFOJO, 1970). A capacidade de adesão dos derivados de n-butil cianocrilato (Histoacryl®) é maior do que os derivados de cadeia longa (Dermabond®) (VOTE; ELDER, 2000). Watté *et al.* (2004) indicaram o uso do n-butil-2-cianocrilato para casos de úlceras superficiais, descemetoceltes pequenas e déficits estromais.

A toxicidade dos adesivos de cianocrilato é inversamente proporcional ao número de carbonos na cadeia alquil, sendo que os mais tolerados são os derivados do isobutil, n-heptil e n-octil (REFOJO *et al.*, 1968; FELBERG *et al.*, 2003; BOUTEN *et al.*, 2014). Refojo *et al.* (1968)

mostraram que os efeitos tóxicos dos polímeros sintéticos nos tecidos biológicos têm relação com a sua degradação em formaldeído e ácido fórmico. Quanto menos radicais o adesivo possui, mais rápida é a sua degradação e maior é a concentração de produtos da sua degradação. Os adesivos que apresentam radicais maiores, como é o caso do butil, heptil, octil e isobutil, são polimerizados rapidamente e degradados lentamente, tornando-os pouco tóxicos para o tecido. Os produtos tóxicos oriundos dessa degradação podem causar reação inflamatória, vascularização corneana e necrose (REFOJO, 1970; LEGGAT; SMITH; KEDJARUNE, 2007). Em alguns casos é difícil diferenciar se a irritação ocular é causada pelo trauma devido à presença física do adesivo ou se é secundária à toxicidade (REFOJO, 1970).

A ação bacteriostática do butil cianocrilato contra bactérias gram positivas foi comprovada por Eiferman e Snyder (1983). Essa ação deve-se à ligação dupla da molécula ao grupo amino e/ou hidroxil presente na bactéria. O mesmo não ocorreu com bactérias gram negativas provavelmente devido à cápsula de lipopolissacarídeos que envolve os microrganismos gram negativos, que funcionou como uma barreira contra a entrada do adesivo. Chen *et al.* (2007) demonstraram que os adesivos sintéticos possuem ação bacteriostática contra microrganismos gram positivos e que os adesivos biológicos não possuem efeito sob as bactérias gram positivas nem gram negativas. Eles compararam o metoxipropil cianocrilato com o n-butil-2-cianocrilato e constataram que o primeiro foi mais tóxico para a córnea.

O primeiro relato de uso do cianocrilato em procedimento oftálmico foi na medicina humana em 1963 por Ellis e Levine (1963). Os autores utilizaram o metil-2-cianoacrilato na córnea, esclera e pálpebras e verificaram graus variados de reações, dependendo do tecido avaliado. Devido à sua histotoxicidade, esse adesivo foi logo descartado (LEONARD *et al.*, 1967). Vote e Elder (2000) verificaram que as complicações com o uso do cianocrilato são pequenas mas significativas, especialmente a ceratite microbiana, porém quando elas ocorrem, não afetam o resultado final quando comparadas com pacientes com um curso clínico sem complicações.

Os adesivos de cianocrilato são bem tolerados pelo estroma corneano (ARONSON *et al.*, 1970; GASSET *et al.*, 1970), porém se forem injetados na câmara anterior podem ocasionar descompensação endotelial (FOGLE; KENYON; FOSTER, 1980; MARKOWITZ *et al.*, 1995) e, se em contato com a conjuntiva, podem desencadear simbléfaro (LEAHEY; GOTTSCH, 1993). Zigelbaum; Schwartz; Nelson (1999) relataram a instilação acidental na câmara anterior

de um paciente na tentativa de corrigir uma perfuração corneal. Houve um bloqueio pupilar e o adesivo teve que ser removido cirurgicamente.

3.1.1 Uso na oftalmologia humana

No estudo experimental realizado por Felberg *et al.* (2003), 14% dos pacientes apresentaram piora da acuidade visual após a utilização do cianocrilato, porém justificaram seu uso pela facilidade de acesso a esse tipo de cola, baixo custo, ausência de complicações graves e, principalmente, pela possibilidade de evitar transplante de urgência. Além disso, a importância está relacionada à disponibilidade de tecido biológico e geralmente é aplicado de forma ambulatorial, com pouca ou nenhuma sedação (BROMBERG, 2002).

O uso do isobutil cianocrilato foi avaliado através do tratamento de 22 úlceras corneanas penetrantes de até três mm de diâmetro e 40,9% dos olhos tratados foram reparados com apenas uma aplicação. Os autores concluíram que ele é eficaz para tratar perfurações corneanas já que quase metade das perfurações com até três mm foram reparadas e os resultados visuais dos olhos tratados foram satisfatórios (SETLIK *et al.*, 2005).

Num estudo onde foi utilizado o n-butil-2-cianocrilato (Histoacryl®), a taxa de sucesso para o tratamento de úlceras corneanas de até três mm foi de 67% e em 47% dos olhos não foi necessário uma segunda aplicação. Os autores ressaltaram que, apesar do adesivo de cianocrilato ser visto como uma solução temporária, em muitos casos acaba sendo a terapia definitiva (JHANJI *et al.*, 2011; TAN *et al.*, 2015). Leahey e Gottsch (1993) também mostraram que o tratamento apenas com o cianocrilato foi eficaz na maioria dos pacientes.

3.1.2 Uso na oftalmologia veterinária

Ollivier; Delverdiert; Regnier (2001) avaliaram a tolerância da córnea de coelhos ao Vetbond®, comercializado especificamente para animais. Os locais de aplicação foram a bolsa corneal intralamelar e a superfície de defeitos estromais e em ambos houve indução de uma resposta inflamatória leve, que não prejudicou o processo de reparação.

No estudo realizado por Watté e colaboradores (2004) foram tratados 28 cães e nove gatos e todos receberam apenas uma aplicação da cola. Eles observaram que não houve predisposição

racial e nem de gênero, porém 43% dos cães e 55% dos gatos afetados eram de raças com conformação exoftálmica. As indicações para aplicação do material foram úlcera estromal e superficial, descemetocelose, laceração corneana e ceratectomia lamelar. Uma única aplicação foi suficiente no tratamento de 89% dos olhos.

Pigatto *et al.* (2012) utilizaram o adesivo de cianocrilato para o tratamento de úlcera de córnea num potro de dois meses de idade apresentando ceratite ulcerativa. Essa é uma afecção comum em cavalos devido ao tamanho dos olhos e posicionados lateralmente e pode levar à perda visual. Foi empregado somente anestésico local e contenção mecânica. No primeiro dia pós operatório, o animal era visual e houve adesão da cola na córnea. Após três semanas, foi realizado o teste de fluoresceína para avaliar a presença da úlcera e o resultado foi negativo.

3.1.3 Técnicas de aplicação do cianocrilato

3.1.3.1 Seringa de insulina

Com o auxílio de uma seringa de insulina estéril com agulha, o adesivo é cuidadosamente aplicado, formando-se uma fina camada uniforme e garantindo uma cobertura total da área lesionada (WATTÉ *et al.*, 2004; MOORTHY *et al.*, 2010; TAN *et al.*, 2015). O cianocrilato deve ser gotejado, de três a quatro gotas, no interior da seringa e depois ela deve ser conectada à agulha de calibre 13x0,45 mm. Assim que uma gotícula da cola aparece no bisel, ela deve ser colocada sob a lesão (FELBERG *et al.*, 2003). Após 30 segundos, irriga-se a córnea com solução salina balanceada (TAN *et al.*, 2015), soro fisiológico ou água destilada estéril (FELBERG *et al.*, 2003) para a polimerização da cola. Anteriormente ao uso, a córnea deve ser debridada e estar bem seca, procedimentos que podem ser realizados com magnificação e com o animal sob sedação ou anestesia geral (WATTÉ *et al.*, 2004).

3.1.3.2 *Steri-Drape*

Nessa técnica, um pequeno disco é recortado da parte não adesiva de uma cobertura cirúrgica (*steri-drape*) (RANA 2013). Um pedaço maior que a lesão é cortado de um *steri-drape*, colocado em uma espátula com pomada oftálmica estéril e uma pequena quantidade da cola é aplicada (KRUPIN; ROSENBERG; RUDERMAN, 1997). A superfície ocular é seca com uma esponja de celulose e o disco plástico é mantido pressionado de forma suave sobre a perfuração

durante 30 segundos (SHARMA; MOHAN; NIRANKARI, 2012). O cianocrilato é ajustado rapidamente e proporciona uma superfície lisa para reduzir a irritação ocular e, dessa forma, evita-se que a cola desloque-se facilmente. O benefício dessa técnica é que permite uma colocação mais precisa do cianocrilato e é indicada para perfurações maiores (RANA 2013).

3.2 Fibrina

O adesivo de fibrina tem sido utilizado experimentalmente na oftalmologia desde a década de 70 (HOLTMANN; STEIN, 1978). Ele é um produto derivado do sangue, absorvível, relativamente fácil de usar e pode ser mantido à temperatura ambiente ou na geladeira (FORSETH; O'GRADY; TORIUMI, 1992). Esse bioadesivo mimetiza a fase final da cascata de coagulação através da polimerização do fibrinogênio pela trombina, levando a formação de um coágulo firme de fibrina (DUCHESNE; TAHI; GALAND, 2001). Seu uso tem sido descrito para cirurgia de glaucoma (VÄLIMÄKI, 2006), estrabismo (DADEYA; KAMLESH, 2001), vitrorretiniana (BLUMENKRANZ *et al.*, 2001), superfície ocular (PFISTER; SOMMERS, 2005; BAHAR *et al.*, 2006a), catarata (HOVANESIAN; KARAGEOZIAN, 2007) e cirurgia refrativa (NARVÁEZ; CHAKRABARTY; CHANG, 2006).

Uma vez que a cascata de coagulação é desencadeada, o fator ativado X hidrolisa seletivamente a protrombina em trombina. Na presença da trombina, o fibrinogênio é convertido em fibrina e ocorre estabilização do coágulo. Esta é a via comum final para as vias extrínseca e intrínseca da coagulação *in vivo*, que é mimetizada pela cola para induzir adesão tecidual (PANDA *et al.*, 2009).

Os adesivos de fibrina comerciais são constituídos por dois componentes, que a partir da sua mistura, promovem a formação de um coágulo de fibrina. O primeiro é um concentrado de plasma humano rico em fibrinogênio diluído em uma solução de aprotinina, fibronectina, fator XIII e fator de von Willebrand (FvW) (HALL; JOGAN; WELLS, 2009; RUBIN *et al.*, 2009). A aprotinina é responsável por prolongar a ação adesiva e com isso retardar a fibrinólise (HALL; JOGAN; WELLS, 2009). O fator sanguíneo humano XIII fortalece os coágulos sanguíneos promovendo a reticulação das cadeias de fibrina (PANDA *et al.*, 2009) e o FvW medeia a adesão plaquetária a locais de lesão vascular, atua na formação do trombo plaquetário e protege o fator XIII da degradação plasmática (JOÃO, 2001). O segundo componente é uma solução de trombina e cloreto de cálcio (KWITKO, 2006; HALL; JOGAN; WELLS, 2009). A

preparação através do plasma fresco é realizada em alguns hemocentros (KARALEZLI, 2008; HALL; JOGAN; WELLS, 2009).

Os dois componentes podem ser aplicados simultaneamente ou sequencialmente, conforme a preferência do cirurgião. Quando for aplicação simultânea, utilizam-se duas seringas acopladas em um suporte com uma abertura comum (Figura 4). No uso sequencial, primeiramente aplica-se a solução de trombina, seguido de uma fina camada de fibrinogênio. A coagulação começa em um a dois minutos e em três minutos a polimerização está completa. Independentemente do método escolhido, a ferida cirúrgica deve estar o mais seca possível (PANDA *et al.*, 2009; NIEUWENDAAL, 2011) e o cirurgião necessita de prática e rapidez para manipular a cola devido à sua ligeira precipitação (NIEUWENDAAL, 2011). Após a aplicação, o tecido deve ser delicadamente pressionado sobre a cola durante três minutos para uma adesão firme (PANDA *et al.*, 2009).

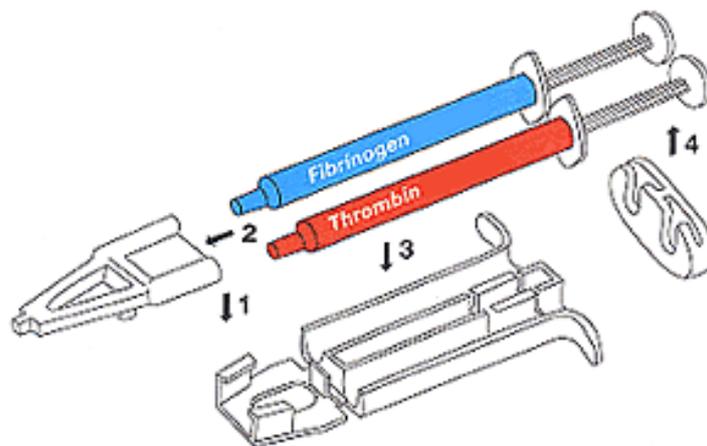


Figura 4 – Seringa de aplicação simultânea do adesivo de fibrina. (1) A ponta de pulverização é inserida no suporte da seringa; (2) as seringas preenchidas com a solução de fibrinogênio (azul) e a solução de trombina (vermelha) são conectadas; (3) as seringas são encaixadas no suporte; (4) os êmbolos são conectados à placa de aderência para evitar o bloqueio dos mesmos.

Fonte: <http://www.cslsurgery.com>

O fibrinogênio, por ser precursor direto da fibrina insolúvel, é considerado a estrutura fundamental para o coágulo sanguíneo. Este polímero de fibrina resulta da ativação do

fibrinogênio pela trombina, uma enzima proteolítica. Ela rompe em dois fibrinopeptídeos, A e B, correspondendo ao monômero de fibrina (KARALEZLI, 2008; HALL; JOGAN; WELLS, 2009).

O uso de uma substância de origem humana levanta a questão de transmissão viral, particularmente a Hepatite B e o HIV (LAGOUTTE; GAUTHIER; COMTE, 1989; KURIAN; REGHUNADHAN; NAIR, 2014), porém a cola de fibrina possui menor risco do que outros hemoderivados (RUBIN *et al.*, 2011). A infecção humana do parvovírus B19 já foi relatada após o uso da cola em cirurgias abdominais e torácicas, embora ainda não tenha sido descrita a transmissão de HIV e hepatite (GRÖNER, 2008). Para evitar essa contaminação, os plasmas são submetidos a radioimunoensaio e ensaio de imunoadsorção enzimática (ELISA) para anticorpos anti-HIV (LAGOUTTE; GAUTHIER; COMTE, 1989).

A transmissão potencial de contaminantes é evitada pelo rastreio de doadores de plasma e plasma doado, remoção ou inativação de vírus pelo processo de fabricação e pasteurização (UY *et al.*, 2005). Kurian; Reghunadhan; Nair (2014) compararam o uso de sangue autólogo e a cola de fibrina para adesão de auto-enxerto conjuntival na cirurgia de pterígio em humanos e citaram que o uso do próprio sangue do paciente elimina o risco de transmissão de doenças e a possibilidade de reações auto-imunes ou alérgicas. Estes seriam os principais motivos para evitar o uso da cola e utilizar sangue autólogo, já que os dois materiais foram igualmente eficientes para a aderência do enxerto e para evitar a recorrência do pterígio.

O uso da cola de fibrina tem como vantagens a redução do tempo cirúrgico (SHARMA *et al.*, 2003; RUBIN *et al.*, 2011; PEREIRA *et al.*, 2013) sendo uma excelente opção para cirurgias do segmento anterior (SHARMA *et al.*, 2003). Pereira e colaboradores (2013) mostraram que houve redução significativa no tempo operatório com o uso da cola de fibrina na cirurgia de pterígio em humanos. A redução média foi de 17,7 minutos quando comparado com o uso de suturas, minimizando a sintomatologia referida pelo paciente. Ao contrário do adesivo de cianocrilato, forma uma vedação suave ao longo da borda da lesão proporcionando maior conforto pós-operatório e com menos complicações (SHARMA *et al.*, 2003).

Outro aspecto positivo é de ser degradado pelo mecanismo fisiológico e não inflamatório de fibrinólise e com isso proporcionar um bom suporte para a cicatrização da córnea (LAGOUTTE; GAUTHIER; COMTE, 1989). Rubin *et al.* (2011) relataram menor hiperemia

ocular com o uso da cola e atribuíram esse fato à menor manipulação operatória decorrente do menor tempo cirúrgico, à propriedades hemostáticas inerentes ao material, levando a uma redução no sangramento durante o procedimento e à não exposição a um corpo estranho, que é o fio cirúrgico. A ausência do fio cirúrgico reduz a migração de células inflamatórias.

Em um estudo comparativo entre o selante de fibrina e a sutura com vicryl para fixação do transplante de conjuntiva autólogo, Bahar *et al.* (2006b) observaram que o tempo cirúrgico foi menor com o uso da cola biológica e houve uma menor prevalência de quemose e hiperemia ocular. Das complicações encontradas, o descolamento do transplante foi a que apresentou maior relevância clínica.

Chen e colaboradores (2007) compararam os adesivos sintéticos (metoxipropil cianocrilato e n-butil-2-cianocrilato) e o adesivo de fibrina, sendo que este provocou mínima toxicidade para a córnea, porém não foi eficaz para fechar as incisões corneanas, diferentemente dos sintéticos, que apresentaram maior resistência à pressão intraocular elevada. Os autores sugeriram que deve-se levar em consideração as diferentes propriedades dos adesivos no momento da escolha para utilização em procedimentos cirúrgicos na córnea, sendo elas a citotoxicidade, os efeitos bacteriostáticos e a capacidade de selar incisões corneanas.

Pizzol *et al.* (2009) avaliaram diferentes técnicas cirúrgicas oftálmicas, nas quais se pode utilizar a cola biológica e observar as possíveis complicações. Em 47,2% dos pacientes humanos, o adesivo foi utilizado para fixação do transplante de conjuntiva autólogo na exérese de pterígio. Desses casos, a única complicação com maior relevância clínica encontrada foi o descolamento do transplante (2,7%). Os autores ressaltaram que, apesar da baixa ocorrência, quando presente existe o risco de perda do enxerto.

4 TERAPIA COMPLEMENTAR

4.1 Lentes de contato

Quando o tratamento escolhido for o adesivo de cianocrilato, indica-se o uso de lentes de contato terapêuticas para melhorar o conforto do paciente, já que o adesivo tem uma superfície áspera e pode causar desconforto pelo atrito com a conjuntiva palpebral (FELBERG *et al.*, 2003; VELAZQUEZ *et al.*, 2004; MOORTHY *et al.*, 2010). Além disso, as lentes são recomendadas para evitar o descolamento precoce do adesivo (TAN *et al.*, 2015). Recomenda-se o exame do paciente alguns minutos depois da lente ser colocada na superfície ocular para garantir que o adesivo não se deslocou (JHANJI *et al.*, 2011). Depois da lente ser colocada, é indicado o uso tópico de colírios a base de antibiótico (FELBERG *et al.*, 2003; WATTÉ *et al.*, 2004; MOORTHY *et al.*, 2010)

Fogle, Kenyon, Foster (1980) mostraram que o tratamento precoce com o adesivo de cianocrilato associado com a lente de contato para úlceras de córnea interrompe a progressão para *melting*, alteração relatada em casos de herpes simples e ceratoconjuntivite seca. Tan e colaboradores (2015) realizaram um estudo em pacientes humanos com perfurações corneanas, em que o tratamento instituído foi Histoacryl® juntamente com a lente de contato terapêutica. Do total de 30 olhos, a taxa de cicatrização sem uma intervenção cirúrgica adicional foi de 47% e foi relatada irritação ocular em apenas 6,6% dos olhos. A lente de contato também é indicada quando a terapêutica escolhida for o adesivo de fibrina. Essa associação é considerada segura e efetiva, além de apresentar baixas taxas de complicações nas cirurgias de superfície ocular e de segmento anterior (PIZZOL *et al.*, 2009).

4.2 Recobrimento de terceira pálpebra

Os *flaps* de terceira pálpebra, assim como as lentes de contato, fornecem proteção mecânica para a superfície ocular, evitando traumas externos e a própria fricção das pálpebras. Embora, em muitos casos de alterações corneanas, os *flaps* foram substituídos por terapias mais específicas para a lesão, como enxertos conjuntivais e ceratoplastias (PEDERSON *et al.*, 2016).

Os principais benefícios dessa técnica são o baixo custo, ser pouco invasiva e de rápida realização (PEDERSON *et al.*, 2016). As desvantagens incluem a incapacidade de monitorar a

evolução da lesão, a retenção de exsudatos inflamatórios e o possível atrito da membrana nictitante (HENDRIX, 2013).

5 CONCLUSÃO

Os excelentes resultados obtidos tanto com os adesivos de fibrina quanto com os adesivos de cianocrilato no tratamento de úlceras de córnea e perfurações oculares fazem com que estes sejam opções que possam se empregadas na reparação da superfície ocular em humanos e em animais.

REFERÊNCIAS

- ASHLEY, F. L.; STONE, R. S.; POLAK, T. Further studies involving wound close with a rapidly polymerizing adhesive. **Plastic and Reconstructive Surgery**, v. 31, n. 4, p. 333-343, 1963.
- ANDRADE, A. L. *et al.* Repair of lamellar scleral lesions in dogs with preserved equine renal capsule – Short report. **Arquivos Brasileiros de Oftalmologia**, v. 67, n. 1, p. 169-171, 2004.
- ARONSON, S. B. *et al.* Toxicity of the cyanoacrylates. **Archives of Ophthalmology**, v. 84, n. 3, p. 342-349, 1970.
- BAHAR, I. *et al.* Fibrin glue as a suture substitute: histological evaluation of trabeculectomy in rabbit eyes. **Current Eye Research**, v. 31, n. 1, p. 31-36, 2006a.
- BAHAR, I. *et al.* Pterygium surgery – fibrin glue versus vicryl sutures for conjunctival closure. **Cornea**, v. 25, n. 10, p. 1168-1172, 2006b.
- BISTNER, S. I.; AGUIRRE, G.; BATIK, G. **Atlas of Veterinary Ophthalmic Surgery**. EUA: Saunders, 1977, 302p.
- BLUMENKRANZ, M. S. *et al.* Adjuvant methods in macular hole surgery: intraoperative plasmathrombin mixture and postoperative fluid-gas exchange. **Ophthalmic Surgery and Lasers**, v. 32, n.3, p. 198-207, 2001.
- BORUCHOFF, S. A. *et al.* Clinical applications of adhesives in corneal surgery. **American Academy of Ophthalmology and Otolaryngology**, v. 73, n.3, p. 499-505, 1969.
- BOUTEN, P. J. M. *et al.* The chemistry of tissue adhesive materials. **Progress in Polymer Science**, v. 39, n. 7, p. 1375-1405, 2014.
- BROMBERG, N. M. Cyanoacrylate tissue adhesive for treatment of refractory corneal ulceration. **Veterinary Ophthalmology**, v. 5, n. 1, p. 55-60, 2002.
- CERDÁ, D. G. *et al.* Use of cyanoacrylate adhesives in general surgery. **Surgery Today**, v. 45, n. 8, p. 939-956, 2014.
- CHEN, W. L. *et al.* Comparison of the bacteriostatic effects, corneal cytotoxicity, and the ability to seal corneal incisions among three different tissue adhesives. **Cornea**, v. 26, n. 10, p. 1228-1234, 2007.
- DADEYA, S.; KAMLESH, M.S. Strabismus surgery: fibrin glue versus vicryl for conjunctival closure. **Acta Ophthalmologica Scandinavica**, v. 79, n. 5, p. 515-517, 2001.
- DUCHESNE, B.; TAHI, H.; GALAND, A. Use of human fibrin glue and amniotic membrane transplant in corneal perforation. **Cornea**, v. 20, n. 2, p. 230-232, 2001.
- ELLIS, R. A.; LEVINE, A. M. Experimental sutureless ocular surgery. **American Journal of Ophthalmology**, v. 55, n. 4, p. 733-741, 1963.

FELBERG, S. *et al.* Adesivo de cianocrilato no tratamento de afinamentos e perfurações corneais: técnica e resultados. **Arquivos Brasileiros de Oftalmologia**, v. 66, p. 345-349, 2003.

FOGLE, J. A.; KENYON, K. R.; FOSTER, C. S. Tissue adhesive arrests stromal melting in the human cornea. **American Journal of Ophthalmology**, v. 88, n. 6, p. 795-802, 1980.

FORSETH, M.; O'GRADY, K.; TORIUMI, D.M. The current status of cyanoacrylate and fibrina tissue adhesives. **Journal of Long-Term Effects of Medical Implants**, v. 2, n. 4, p. 221-233, 1992.

FRANZEN, A. A. *et al.* Use of specular microscopy to determine corneal endothelial cell morphology and morphometry in enucleated cat eyes. **Veterinary Ophthalmology**, v. 13, n. 4, p. 222-226, 2010.

GASSET, A. R. *et al.* Ocular tolerance to cyanoacrylate monomer tissue adhesive analogues. **Investigative Ophthalmology**, v. 9, n. 1, p. 3-11, 1970.

GRÖNER, A. Pathogen safety of plasma-derived products - Haemate® P/Humate-P®. **Haemophilia**, v. 14, n. 5, p. 54-71, 2008.

GWIN, R. M. *et al.* Decrease in canine corneal endothelial cell density and increase in corneal thickness as functions of age. **Investigative Ophthalmology and Visual Science**, v. 22, n. 2, p. 267-271, 1982.

HALL, R. C.; JOGAN, A. J.; WELLS, A. P. Comparison of fibrin glue with sutures for pterygium excision surgery with conjunctival autografts. **Clinical and Experimental Ophthalmology**, v. 37, n. 6, p. 584-589, 2009.

HENDRIX, D. V. H. Diseases and surgery of the canine conjunctiva and nictitating membrane. *In*: GELATT, K. N. **Veterinary Ophthalmology** 5. ed. Iowa: John Wiley & Sons, 2013, cap. 17, p. 945-975.

HERRERA, D. Oftalmologia no gato. **Oftalmologia Clínica em Animais de Companhia**. 1 ed. São Paulo: MedVet, 2008, cap. 13, p. 237-239.

HERRING, I. P. Corneal surgery: instrumentation, patient considerations, and surgical principles. **Clinical Techniques in Small Animal Practice**, v. 18, n. 3, p. 152-160, 2003.

HOLTMANN, H. W.; STEIN, H. J. Experimentelle untersuchungen zur hornhautwundverklebung mittels hochkonzentriertem fibrinogen. **Ber Zusammenkunft Dtsch Ophthalmol Ges**, v. 15, p. 220-224, 1978.

HOVANESIAN, J. A.; KARAGEOZIAN, V.H. Waterlight cataract incision closure using fibrina tissue adhesive. **Journal of Cataract and Refractive Surgery**, v. 33, n.8, p. 1461-1463, 2007.

JHANJI, V. *et al.* Management of corneal perforation. **Survey of Ophthalmology**, v. 56, n. 6, p. 522-538, 2011.

JOÃO, C. Doença de von Willebrand. **Medicina Interna**, v. 8, n. 1, p. 28-36, 2001.

KARALEZLI, A. et al. Fibrin glue versus sutures for conjunctival autografting in pterygium surgery: a prospective comparative study. **British Journal of Ophthalmology**, v. 92, n. 9, p. 1206-1210, 2008.

KERN, T. J. Ulcerative keratitis. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, v. 20, n. 3, p. 643-666, 1990.

KERN, T. J.; COLITZ, C. M. H. Exotic animal ophthalmology. *In*: GELATT, K. N. **Veterinary Ophthalmology**, 5. ed. Iowa: John Wiley & Sons, 2013, cap. 33, p. 1750-1819.

KIM, H. K.; PARK, H. S. Fibrin glue-assisted augmented amniotic membrane transplantation for the treatment of large noninfectious corneal perforations. **Cornea**, v. 28, n. 2, p. 170-176, 2009.

KRUPIN, T.; ROSENBERG, L. F.; RUDERMAN, J. M. Cirurgia do segmento anterior. *In*: **Atlas de complicações na cirurgia ocular**, 1. ed. Manole, 1997, cap. 3, p. 32-41.

KURIAN, A.; REGHUNADHAN, I.; NAIR, K. G. R. Autologous blood versus fibrin glue for conjunctival autograft adherence in sutureless pterygium surgery: a randomised controlled trial. **British Journal of Ophthalmology**, v. 99, n. 4, p. 1-7, 2014.

KWITKO, S. Uso do adesivo de fibrina em cirurgias da superfície ocular. **Oftalmologia em Foco**, v. 103, p. 13-14, 2006.

LAGOUTTE, F. M.; GAUTHIER, L.; COMTE, P. R. M. A fibrin sealant for perforated and perforated corneal ulcers. **British Journal of Ophthalmology**, v. 73, n. 9, p. 757-761, 1989.

LEAHEY, A. B.; GOTTSCH, J. D. Symblepharon associated with cyanoacrylate tissue adhesive. **Archives of Ophthalmology**, v. 111, n.2, p. 168, 1993.

LEDBETTER, E. C.; GILGER, B. C. Diseases and surgery of the canine cornea and sclera. *In*: GELATT, K. N. **Veterinary Ophthalmology** 5. ed. Iowa: John Wiley & Sons, 2013, cap. 18, p. 976-1049.

LEGGAT, P. A.; SMITH, D. R.; KEDJARUNE, U. Surgical applications of cyanoacrylates adhesives: a review of toxicity. **ANZ Journal of Surgery**, v. 77, n. 4, p. 209-213, 2007.

LEONARD, F. *et al.* Tissue adhesives and hemostasis-inducing compounds: the alkyl cyanoacrylates. **Journal of Biomedical Materials Research**, v. 1, n. 1, p. 3-9, 1967.

LERNER, R.; BINUR, N. S. Current status of surgical adhesives. **The Journal of Surgical Research**, v. 48, n. 2, p. 165-181, 1990.

MAGGS, D. J. Cornea and Sclera. *In*: SLATTER, D. H. **Fundamentals of Veterinary Ophthalmology**, 4. ed. Missouri: Saunders, 2008, cap. 10, p. 175-202.

MARKOWITZ, G. D. *et al.* Corneal endothelial polymerization of histocryl adhesive: a report of a new intraocular complication. **Ophthalmic Surgery, Lasers and Imaging Retina**, v. 26, n. 3, p. 256-258, 1995.

- MICHELACCI, Y. M. Collagens and proteoglycans of the corneal extracellular matrix. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, v. 36, n. 8, p. 1037-1046, 2003.
- MILLER, W. W. Evaluation and management of corneal ulcerations: a systematic approach. **Clinical Techniques in Small Animal Practice**, v. 16, n. 1, p. 51-57, 2001.
- MOORTHY, S. *et al.* Clinical experience with n-butyl cyanoacrylate tissue adhesive in corneal perforations secondary to herpetic keratitis. **Cornea**, v. 29, n. 9, p. 971-975, 2010.
- NARVÁEZ, J.; CHAKRABARTY, A.; CHANG, K. Treatment of epithelial ingrowth after LASIK enhancement with a combined technique of mechanical debridement, flap suturing, and fibrin glue application. **Cornea**, v. 25, n. 9, p. 1115-1117, 2006.
- NIEUWENDAAL, C. P. *et al.* Long-term follow-up of pterygium surgery using a conjunctival autograft and tissucol. **Cornea**, v. 30, n. 1, p. 34-36, 2011.
- OLLIVIER, F.; DELVERDIERT, M.; REGNIER. Tolerance of the rabbit cornea to an n-butyl-ester cyanocrylate adhesive (Vetbond®). **Veterinary Ophthalmology**, v. 4, n. 4, p. 261-266, 2001.
- PANDA, A. *et al.* Fibrin glue in ophthalmology. **Indian Journal of Ophthalmology**, v. 57, n. 5, p. 371-379, 2009.
- PEDERSON, S. L. *et al.* Use of a nictitating membrane flap for treatment of feline acute corneal hydrops—21 eyes. **Veterinary Ophthalmology**, v. 19, n. 1, p. 1-8, 2016.
- PEREIRA, C. C. L. *et al.* Estudo descritivo de cirurgia de pterígio primário com adesivo de fibrina. **Revista Brasileira de Oftalmologia**, v. 72, n. 4, p. 227-231, 2013.
- PFISTER, R. R.; SOMMERS, C. I. Fibrin Selant in Corneal Stem Cell Transplantation. **Cornea**, v. 24, n. 5, p. 593-598, 2005.
- PIGATTO, J. A. T. *et al.* Morphological analysis of the corneal endothelium in eyes of dogs using specular microscopy. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 28, n. 9, p. 427-430, 2008.
- PIGATTO, J. A. T. *et al.* Utilization of enbucrylate adhesive in the treatment of a corneal ulcer in a horse. **Acta Scientiae Veterinariae**, v. 40, n. 4, p. 1-5, 2012.
- PIPPI, N. L.; GONÇALVES, G. F. Anatomofisiologia ocular. *In*: LAUS, J. L. **Oftalmologia Clínica e Cirurgia em Cães e Gatos**, 1. ed. São Paulo: Roca, 2009, cap. 1, p. 1-10.
- PIZZOL, M. M. D. *et al.* Utilização do adesivo de fibrina em cirurgias oftalmológicas. **Arquivos Brasileiros de Oftalmologia**, v. 72, n. 3, p. 308-312, 2009.
- RANA, M.; SAVANT, V. A brief review of techniques used to seal corneal perforation using cyanoacrylate tissue adhesive. **Contact Lens and Anterior Eye**, v. 36, n. 4, p. 156-158, 2013.
- REECE, T. B.; MAXEY, T. S.; KRON, I. L. A prospectus on tissue adhesives. **The American Journal of Surgery**, v. 182, n. 2, p. 40-44, 2001.

REFOJO, M. F. *et al.* Evaluation of adhesives for corneal surgery. **Archives of Ophthalmology**, v. 80, n. 5, p. 645-656, 1968.

REFOJO, M. F. Surgical adhesives in ophthalmology. **Journal of Macromolecular Science**, v. 4, n. 3, p. 667-674, 1970.

RUBIN, M. R. *et al.* Eficácia do adesivo tecidual de fibrina na fixação de enxerto conjuntival autógeno em cirurgias de pterígio primário. **Arquivos Brasileiros de Oftalmologia**, v. 74, n. 2, p. 123-126, 2011.

SAMPAIO, R. L.; RANZANI, J. J. T. Aplicação do adesivo sintético embucrilato (Hystoacryl®) na reparação de úlceras profundas da córnea. Estudo experimental em cães (*Canis familiaris*, Linnaeus, 1758). **Brazilian Journal of Veterinary Research and Animal Science**, v. 42, n. 6, p. 434-446, 2005.

SAMUELSON, D. A. Ophthalmic anatomic. *In*: GELATT, K. N. **Veterinary Ophthalmology**, 5. ed. Iowa: John Wiley & Sons, 2013, cap. 2, p. 39-170.

SETLIK, D. E. *et al.* The effectiveness of isobutyl cyanoacrylate tissue adhesive for the treatment of corneal perforations. **American Journal of Ophthalmology**, v. 140, n. 5, p. 920-921, 2005.

SHARMA, A. *et al.* Fibrin glue versus n-butyl-2-cyanoacrylate in corneal perforations. **Ophthalmology**, v. 110, n. 2, p. 291-298, 2003.

SHARMA, A.; MOHAN, K.; NIRANKARI, V. S. Management of nontraumatic corneal perforation with tectonic drape patch and cyanoacrylate glue. **Cornea**, v. 31, n. 4, p. 565-466, 2012.

SPREULL, J. S. A. Symposium: the corneal ulcer – anatomy and physiology of the cornea of the dog. **Journal of Small Animal Practice**, v. 7, n. 3, p. 253-255, 1966.

STARTUP, F. G. Corneal ulceration in the dog. **Journal of Small Animal Practice**, v. 25, p. 737-752, 1984.

SU, C. Y.; LIN, C.P. Combined use of an amniotic membrane and tissue adhesive in treating corneal perforation: a case report. **Ophthalmic Surgery and Lasers**, v. 31, n. 2, p. 151-154, 2000.

SZURMAN, P. *et al.* Sutureless amniotic membrane fixation using fibrin glue for ocular surface reconstruction in a rabbit model. **Cornea**, v. 25, n. 4, p. 460-466, 2006.

TAN, J. *et al.* The efficacy of n-butyl-2 cyanoacrylate (Histoacryl) for sealing corneal perforation: a clinical case series and review of the literature. **Clinical and Experimental Ophthalmology**, v. 6, n. 2, p. 1-6, 2015.

UY, H. S. *et al.* Comparison of fibrin glue and sutures for attaching conjunctival autografts after pterygium excision. **Ophthalmology**, v. 112, n. 4, p. 667-671, 2005.

VÄLIMÄKI, J. Fibrin glue for preventing immediate postoperative hypotony following glaucoma drainage implant surgery. **Acta Ophthalmologica Scandinavica**, v. 84, n. 3, p. 372-374, 2006.

VELAZQUEZ, A. J. *et al.* New dendritic adhesives for sutureless ophthalmic surgical procedures. **Archives of Ophthalmology**, v. 122, n. 6, p. 867-870, 2004.

VOTE, B. J. T.; ELDER, M. J. Cyanocrylate glue for corneal perforations: a description of a surgical technique and a review of the literature. **Clinical and Experimental Ophthalmology**, v. 28, n. 6, p. 437-442, 2000.

WATTÉ, C. M. *et al.* Clinical experience with butyl-2-cyanoacrylate adhesive in the management of canine and feline corneal disease. **Veterinary Ophthalmology**, v. 7, n. 5, p. 319-326, 2004.

ZAGELBAUM, B.; SCHWARTZ, B.; NELSON, D. Accidental instillation of n-butyl cyanocrylate into the anterior chamber. **British Journal of Ophthalmology**, v. 83, n. 7, p. 878, 1999.