

UNIVERSIDADE TECNOLÓGICA FEDERAL DO PARANÁ

MIGUEL GRISSAI SANTOS

**DESENVOLVIMENTO E CARACTERIZAÇÃO TERMO-MECÂNICA DE
ADESIVOS DE TECIDO A BASE DE CIANOACRILATO**

DISSERTAÇÃO

CURITIBA

2021

MIGUEL GRISSAI SANTOS

**DESENVOLVIMENTO E CARACTERIZAÇÃO TERMO-MECÂNICA DE ADESIVOS
DE TECIDO A BASE DE CIANOACRILATO**

**DEVELOPMENT AND THERMO-MECHANICAL CHARACTERIZATION OF
CYANOACRYLATE-BASED TISSUE ADHESIVES**

Dissertação apresentada como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Engenharia Biomédica, do Programa de Pós-Graduação em Engenharia Biomédica da Diretoria de Pesquisa e Pós-Graduação, Campus Curitiba, da Universidade Tecnológica Federal do Paraná.

Orientador: Prof. Dr. Giuseppe Pintaúde
Co-orientador: Profa. Dra. Marjorie Benegra

CURITIBA

2021



[4.0 Internacional](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/)

Esta licença permite download e compartilhamento do trabalho desde que sejam atribuídos crédito(s) ao(s) autor(es), sem a possibilidade de alterá-lo ou utilizá-lo para fins comerciais. Conteúdos elaborados por terceiros, citados e referenciados nesta obra não são cobertos pela licença.



Ministério da Educação
Universidade Tecnológica Federal do Paraná
Campus Curitiba



MIGUEL GRISSAI SANTOS

**DESENVOLVIMENTO E CARACTERIZAÇÃO TERMOMECÂNICA DE ADESIVOS DE TECIDO A BASE DE
CIANOACRILATO**

Trabalho de pesquisa de mestrado apresentado como requisito para obtenção do título de Mestre Em Ciências da Universidade Tecnológica Federal do Paraná (UTFPR). Área de concentração: Engenharia Biomédica.

Data de aprovação: 06 de Dezembro de 2021

Prof Giuseppe Pintaude, Doutorado - Universidade Tecnológica Federal do Paraná

Prof Lucas Freitas Berti, Doutorado - Universidade Tecnológica Federal do Paraná

Prof.a Marcia Marie Maru De Moraes, Doutorado - Instituto Nacional de Metrologia, Qualidade e Tecnologia (Inmetro)

Documento gerado pelo Sistema Acadêmico da UTFPR a partir dos dados da Ata de Defesa em 06/12/2021.

Dedico este trabalho à minha família e amigos, pela compreensão nos momentos de ausência e apoio incondicional.

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus por tudo. Agradeço a minha família, minha noiva e amigos pelo apoio, suporte e compreensão nos momentos de ausência. Agradeço aos professores Giuseppe Pintaúde e Marjorie Benegra pela orientação do trabalho, suporte no desenvolvimento desse projeto e pela amizade construída nessa caminhada.

Agradeço também a BMR Medical S.A. pelo apoio e suporte no desenvolvimento do projeto. Em especial, agradeço ao meu diretor, Sr. Rafael Martinelli de Oliveira, por acreditar em mim para conduzir o desenvolvimento desse projeto.

Agradecimento especial aos laboratórios Central de Análises da UTFPR Campus Pato Branco, ao LAMAP, da UTFPR Campus Apucarana e ao Multilab LabReo-CERNN/UTFPR da UTFPR Campus Curitiba, que por meio da execução dos ensaios, possibilitaram a execução desse projeto.

“One thing that is a constant pleasant surprise to me is that those who genuinely have accomplish the most, and have the most to offer, seem the most generous in sharing their advice and insight” ... “First, take the time to seek out and discover the resources you already have around you, which may be far greater than you realize. Second, be a resource to others. Knowledge is like love, is something that increases as it is shared”.

Theodore R. Kucklick, 2012.

RESUMO

SANTOS, Miguel Grissai. **Desenvolvimento e Caracterização Termo-mecânica de Adesivos de tecido a base de cianoacrilato**. 2021. 110 folhas. Dissertação (Mestrado Profissional em Engenharia Biomédica) - Universidade Tecnológica Federal do Paraná. Curitiba, 2021.

Adesivos de tecido a base de cianoacrilato são elementos importantes na medicina moderna e ajudam no processo de cura e tratamentos tópicos de lacerações e incisões cirúrgicas da pele humana de forma natural com menor trauma ao tecido. Eles possuem fácil aplicação, dispensam a utilização de suturas, apresentam excelentes resultados cosméticos e, podem promover liberação de medicamento localizada. Vêm sendo utilizados para estancar sangramentos e hemorragias em sistemas vascularizados, e atuam como uma barreira antimicrobiana e agente de fixação de estruturas. O objetivo desse projeto foi especificar composições químicas de blendas para produzir adesivos de tecido a base de cianoacrilato, com viscosidade aumentada e maior grau de biocompatibilidade. A caracterização de 3 diferentes composições foi realizada com a utilização das técnicas FTIR (Frontier, Perkin Elmer), TGA (TGA 50, Shimadzu), DSC (DSC Q 20, TA Instruments). Os espectros FTIR obtidos entre 200 cm^{-1} e 4000 cm^{-1} indicaram a presença de grupos funcionais específicos, os monômeros bases das fórmulas. TGA e DSC forneceram informações sobre o perfil térmico das composições indicando a degradação e temperatura de perda de massa. As amostras iniciaram a degradação em torno de 160°C e finalizaram entre 200 e 250°C . Além disso, medições de viscosidade (DHR3, TA Instruments) forneceram informações sobre a viscosidade das fórmulas e o seu comportamento sob uma variação de temperatura e variação de taxa de cisalhamento. A taxa de cisalhamento variou entre 300 s^{-1} e 1 s^{-1} , enquanto a temperatura variou entre 20°C e 37°C . Os ensaios DMTA (DMA Q8000, TA Instruments) e reologia oscilatória (DHR-3, TA Instruments) mostraram a diferença nas propriedades e no comportamento dos materiais, bem como a transição entre comportamento elástico para viscoso. A avaliação de desempenho mecânico foi realizada pela comparação entre esses resultados com os obtidos através dos ensaios normatizados da ASTM para adesivos de tecido. Especificamente no DMTA, as composições apresentaram módulos de armazenamento e de perda similares sob a variação de temperatura de 0 e 80°C , enquanto uma amostra padrão comercial de um adesivo de tecido, usada como comparação de desempenho apresentou os menores valores, cerca de 25% a menos do que as demais amostras. A reologia oscilatória avaliada sob 37°C com uma variação da amplitude de deformação entre 0 e 100% com uma frequência de oscilação constante de 5 rad/s , permitiu a comparação de desempenho entre as composições avaliadas, e ao final uma comparação com os resultados obtidos no DMTA. Os resultados obtidos pelos testes das normas ASTM apontam para a utilização de uma blenda a base de n-butil e 2-octil cianoacrilato mais viscosa de forma a não comprometer as propriedades mecânicas do adesivo, mas proporcionando ganhos em termos de grau de biocompatibilidade. As comparações entre as propriedades mecânicas de cada formulação e a sua resposta biológica segundo a literatura sugerem um cenário favorável à sua utilização.

Palavras-chave: Adesivos de tecido. Cianoacrilatos. DMTA. Viscosidade de adesivos. Desempenho mecânico de adesivos.

ABSTRACT

SANTOS, Miguel Grissai. **Development and Thermo-mechanical Characterization of Cyanoacrylate-based Tissue Adhesives**. 2021. 110 pages. Thesis (master's in biomedical engineering) - Federal University of Technology - Parana. Curitiba, 2021.

Tissue adhesives are important elements in modern medicine and assist in the healing process of traumatic lacerations and surgical incisions of the human skin in a natural manner providing less tissue trauma. They are easy to use, dismiss the necessity of sutures, provide good cosmetic outcomes, and can provide local controlled drug release. They have been used to stop bleedings and hemorrhagic in vascular systems and act as a microbial barrier and structural fixation agents. The aim of this work was to specify the chemical composition of tissue adhesive based on cyanoacrylate-based blends. The characterization of three different formulations was achieved through FTIR (Frontier, Perkin Elmer), TGA (TGA 50, Shimadzu), DSC (DSC Q 20, TA Instruments). FTIR spectra obtained between 200 cm^{-1} and 4000 cm^{-1} indicated the presence of specific functional groups, the base monomers of the formulas. TGA and DSC provided information on the thermal profile of the formulas showing the degradation profile and the temperature of mass loss. The samples started to degrade around 160°C and were completely degraded between 200 and 250°C . Nonetheless, viscosity measures (DHR3, TA Instruments) provided information about the viscosity of the formulas and their behavior upon a temperature change and shear rate change. The shear rate range was from 300 s^{-1} to 1 s^{-1} , while the temperature varied between 20°C and 37°C . DMTA (DMA Q8000, TA Instruments) and oscillatory rheology (DHR-3, TA Instruments) showed the difference in the properties and in the material's behavior, as well as the transition between elastic and viscous behavior. Mechanical characterization was achieved through comparison between these results and the correspondent results of mechanical testing as per ASTM standards applicable to tissue adhesives. Specifically, for DMTA, compositions showed similar storage and loss modulus under a temperature range of 0 - 80°C , while a commercial standard sample, which was utilized as a comparison standard, showed the lowest values, about 25% less than other samples. Oscillatory rheology performed under 37°C with a change in the deformation amplitude between 0 and 100% and a constant oscillation frequency 5 rad/s , allowed a comparison between the samples evaluated and with the results from DMTA testing. ASTM testing results suggests the utilization of a viscous n-butyl and 2-octyl cyanoacrylate-based blend so that there is no compromise in the mechanical properties of the adhesive, but providing a better degree of biocompatibility, as the literature shows. Even though, biological testing is out of the cope of this study, comparisons between the mechanical properties of each sample and their respective biological response gives rise to a favorable scenario, as reported in the literature.

Keywords: Tissue adhesives. Cyanoacrylates. DMTA. Viscosity of adhesives. Mechanical performance of adhesives.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 - Interação das proteínas com a superfície do biomaterial e as células	20
Figura 2 - Estrutura química de monômeros de cianoacrilato.	25
Figura 3 - Viscosidade pela taxa de deformação.	37
Figura 4 - Dispositivo de teste de cisalhamento segundo ASTM F2255-05.	39
Figura 5 - Dispositivo de teste T conforme ASTM F2258-05.	40
Figura 6 - Dispositivo de teste conforme ASTM F2256-05.	40
Figura 7 - Arranjo do ensaio conforme ASTM F2458-05.	41
Figura 8 - Esquema de um interferômetro FTIR.	46
Figura 9 - Relação entre tensão e taxa de cisalhamento.	48
Figura 10 - Curva esquemática DSC.	52
Figura 11 - Ensaio realizados para a caracterização das amostras.	54
Figura 12 - Ensaio de comparação de desempenho.	54
Figura 13 - Espectrômetro de Infravermelho na região do Médio com Transformada de Fourier (FT-MIR).	55
Figura 14 - Reômetro <i>Discovery</i> DHR-3.	56
Figura 15 - Analisador termogravimétrico (TGA 50, Shimadzu)	57
Figura 16 - Calorímetro Exploratório Diferencial Q20.	58
Figura 17 – Máquina de ensaios ESM303 da <i>Mark-10</i>	59
Figura 18 - Filme fino pós evaporação do solvente.	62
Figura 19 - Amostras de filme fino polimerizados.	62
Figura 20 - Espectro FTIR das amostras avaliadas - S1747 (vermelho), S1748 (azul), J0156 (amarelo ouro).	63
Figura 21 - Curva TGA das amostras S1747 (vermelho), S1748 (azul) e J0156 (amarelo ouro).	67
Figura 22 - Curvas DSC das amostras S1747 (vermelho), S1748 (azul) e J0156 (amarelo ouro).	68
Figura 23 – Viscosidade dinâmica em função da temperatura das amostras S1747 e S1748.	71
Figura 24 – Viscosidade dinâmica em função da temperatura da amostra J0156. ...	71
Figura 25 – Viscosidade cinemática em função da temperatura segundo ASTM D341.	73
Figura 26 – Viscosidade cinemática em função da temperatura segundo a proposição de Seeton (2006).	75
Figura 27 – Módulo de armazenamento e módulo de perda em função da amplitude de deformação oscilatória da amostra S1747.	77
Figura 28 – Módulo de armazenamento e módulo de perda em função da amplitude de deformação oscilatória da amostra S1748.	77
Figura 29 – Módulo de armazenamento e módulo de perda em função da amplitude de deformação oscilatória da amostra J0156.	78
Figura 30 - G' e G'' das amostras S1747, S1748 e J0156.	79

Figura 31 – Módulo de armazenamento, módulo de perda e tan delta em função da variação da temperatura no ensaio DMTA da amostra S1748.....	80
Figura 32 – Módulo de armazenamento, módulo de perda e tan delta em função da variação da temperatura no ensaio DMTA da amostra J0156	81
Figura 33 – Módulo de armazenamento, módulo de perda e tan delta em função da temperatura para DMTA Liquiband®.....	81
Figura 34 - Resultados do ensaio de tração segundo ASTM F2258-05.....	83
Figura 35 - Resultados do ensaio de cisalhamento conforme ASTM F2255-05.	85
Figura 36 - Resistência à tração e cisalhamento das amostras S1747, S1748 e J0156.	85
Figura 37 - Tensão de cisalhamento x tan delta.....	86
Figura 38 - Resultado dos ensaios de <i>T-Peel</i> conforme ASTM F2256-05.	87
Figura 39 - Resultados do ensaio de <i>wound closure strength</i> força de fechamento de ferida - conforme a norma ASTM F2458-05.....	88

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Amostras avaliadas.....	53
Tabela 2 - Relação das normas ASTM aplicáveis à avaliação de desempenho mecânico de adesivos de tecido.	59
Tabela 3 - Relação de velocidades de ensaio conforme normas ASTM	60
Tabela 4 - Parâmetros de ensaio da análise DMTA.....	61
Tabela 5 - Parâmetros de ensaio da análise reológica oscilatória.	62
Tabela 6 - Picos identificados nos espectros FTIR das amostras.....	64
Tabela 7 – Viscosidade dinâmica das amostras avaliadas em função da temperatura.	71
Tabela 8 - Densidade das amostras avaliadas.....	72
Tabela 9 - Determinação das constantes A e B segundo ASTM D341.....	73
Tabela 10 - Determinação das constantes A e B da proposição de Seeton (2006). .	74
Tabela 11 - Valores médios de G' e G" para as amostras S1747, S1748 e J0156. ..	79
Tabela 12 - Aproximação dos valores E' e E" medidos no DMTA à 37°C.....	82
Tabela 13 - Teste de normalidade dos dados das amostras S1747, S1748, J0156 e Liquiband®.	89
Tabela 14 - Comparação dos resultados dos ensaios conforme normas ASTM.....	90
Tabela 15 - Teste de equivalência entre médias tomado 2 a 2.....	90
Tabela 16 - Comparação qualitativa entre os principais constituintes de policianoacrilatos.....	92
Tabela 17 - Matriz de avaliação de propriedades de cianoacrilatos.....	93

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

LISTA DE ABREVIATURAS

a.C.	Antes de Cristo
PACA	Poli(alquícianoacrilato)
PEG	Polietilenoglicol
UV	Ultravioleta
CA	Cianoacrilato
IR	Infravermelho

LISTA DE SIGLAS

ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
SUS	Sistema Único de Saúde
ISO	<i>International Standardization Organization</i>
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
ASTM	<i>American Society for Testing and Materials</i>
FTIR	Espectroscopia de Absorção no Infravermelho com Transformada de Fourier
DMTA	<i>Dynamic Mechanical Thermal Analysis</i>
THF	Tetraidrofurano
TBAOH	Hidróxido de tetrabutilamônio
ERAH	<i>Endoscopic radial artery harvesting</i>
DMA	<i>Dynamic Mechanical Analysis</i>
DTA	<i>Dynamic Thermal Analysis</i>
DSC	Calorimetria Exploratória Diferencial
ATR	Reflectância total atenuada
DRIFTS	Reflectância Difusa
LAMAP	Laboratório Multiusuário de Apoio a Pesquisa
TGA	Análise termogravimétrica

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	13
1.1 OBJETIVOS	17
1.1.1 Objetivo Geral	17
1.1.2 Objetivos específicos	17
2 REVISÃO DA LITERATURA.....	19
2.1 BIOMATERIAIS	19
2.1.1 Biomateriais poliméricos e adesivos na medicina	22
2.1.2 Grupos funcionais e biocompatibilidade	31
2.2 PROPRIEDADES MECÂNICAS DE POLÍMEROS	35
2.3 ANÁLISE TÉRMICA DINÂMICO-MECÂNICA (DMTA)	41
2.4 ESPECTROSCOPIA VIBRACIONAL DE ABSORÇÃO NO INFRAVERMELHO (FTIR).....	44
2.5 VISCOSIDADE	48
2.6 TÉCNICAS DE ANÁLISE TÉRMICA.....	49
2.6.1 Termogravimetria.....	49
2.6.2 Calorimetria exploratória Diferencial	51
3 MATERIAIS E MÉTODOS.....	53
3.1 AMOSTRAS DE ADESIVO A BASE DE CIANOACRILATO ENSAIADAS.....	53
3.2 ESPECTROSCOPIA VIBRACIONAL DE ABSORÇÃO NO INFRAVERMELHO (FTIR).....	55
3.3 VISCOSIDADE	56
3.4 TÉCNICAS DE ANÁLISE TÉRMICA.....	57
3.4.1 Termogravimetria.....	57
3.4.2 Calorimetria exploratória diferencial.....	58
3.5 ENSAIOS CONFORME NORMAS ASTM.....	58
3.6 ANÁLISE TÉRMICA DINÂMICO-MECÂNICA (DMTA)	61
3.7 ANÁLISE REOLÓGICA OSCILATÓRIA.....	61
4 RESULTADOS E DISCUSSÃO	63
4.1 CARACTERIZAÇÃO FÍSICO-QUÍMICA DAS MATÉRIAS-PRIMAS	63
4.1.1 Espectroscopia Vibracional de Absorção no Infravermelho (FTIR).....	63
4.1.2 Análise Térmica	66
4.1.3 Viscosidade.....	70
4.2 CARACTERIZAÇÃO MECÂNICA	76
4.2.1 Análise Reológica Oscilatória	76
4.2.2 Análise Térmica Dinâmico-Mecânica (DMTA)	79
4.2.3 Ensaios Conforme Normas ASTM.....	83
5 CONCLUSÕES E RECOMENDAÇÕES.....	95
REFERÊNCIAS.....	97

APÊNDICE A - TERMO DE COOPERAÇÃO EM PESQUISA FIRMADO ENTRE UTFPR Campus Curitiba e BMR Medical S.A.....	106
--	------------

1 INTRODUÇÃO

Biomateriais são amplamente utilizados na medicina, odontologia e biotecnologia. A definição para o termo biomaterial foi dada por Williams em 1987 e é aquele material utilizado em um produto para a saúde (i.e. dispositivo médico) com a pretensão de interagir com sistemas biológicos (RATNER et al., 2012).

Esse campo impacta significativamente a saúde humana, a economia, e vários campos científicos. Os biomateriais são usados em próteses, cirurgias cardiovasculares, ortopédicas, odontológicas, oftalmológicas e plástica de reconstrução. Aplicações atuais incluem implantes dentários, lentes intraoculares, válvulas cardíacas, entre outras. Existem ainda os materiais que procuram mimetizar as propriedades de tecidos humanos que possuem vasta aplicação no ramo da engenharia de tecidos (DaBROWSKA *et al.*, 2016). Não obstante também são empregados no uso de suturas, adesivos cirúrgicos e dispositivos do tipo *drug delivery device*.

O processo de inovação nos componentes/dispositivos é motivado por casos clínicos dependendo da necessidade do paciente (RATNER et al., 2012). No que tange a utilização de suturas e adesivos cirúrgicos, o interesse em tratar feridas e cessar hemorragias pode ser datado desde nossos ancestrais *Australopithecus Africans*. Os egípcios pintavam as feridas com materiais de cor verde, pois verde significava vida e continham cobre que é tóxico para bactérias. Já os gregos dispndiam bastante atenção na limpeza dos ferimentos, recomendando a limpeza profunda com água fervida, vinagre e até vinho. Eles ainda diferenciavam os ferimentos em agudos e crônicos (SHAH, 2011).

A história das colas cirúrgicas é diretamente ligada a história do tratamento de feridas e lacerações. Um antigo manuscrito datado de 2200 AC. elenca os passos para o tratamento, com a limpeza do ferimento, aplicação dos *plasters* e bandagem (SHAH, 2011).

Foi a partir do século XVIII que a cirurgia se estabeleceu como um segmento respeitado da medicina, enquanto no século XIX ocorreu o advento da técnica asséptica que aliada à introdução de antibióticos nos tratamentos, auxiliou o controle de infecções e diminuiu a taxa de mortalidade. Finalmente, o século XX trouxe o tratamento de feridas considerado moderno (SHAH, 2011), tornando a sutura o tratamento padrão.

Contudo, a busca pelo aprimoramento nessa técnica bem como por outras formas de tratamento continua evoluindo. Foram desenvolvidas diferentes alternativas de suturas absorvíveis e não absorvíveis, com diferentes tamanhos de agulhas. Especificamente, as agulhas causam trauma ao tecido e podem ser fontes de infecção, além da necessidade do uso de anestesia (QUINN, 2005).

Existem alternativas à sutura que apresentam menor reação ao tecido e menores taxas de infecções, entre elas os grampos, as fitas adesivas e as colas cirúrgicas também denominadas de adesivos de tecido. As colas podem ser definidas como qualquer substância que sofre polimerização que promova a junção de dois itens e mantenha-os ligados ou funcionando como um bloqueio a vazamentos (ZHU *et al.*, 2018). Essas alternativas são mais rápidas e econômicas, contudo, os grampos, por vezes requerem a utilização de anestesia, e as fitas adesivas, conferem a menor resistência mecânica e a maior deiscência (QUINN, 2005). O desenvolvimento de métodos alternativos como as colas, visa diminuir ou cessar reações adversas, promover que o gerenciamento dos cuidados pós-operatórios seja mais simples e diminuir o tempo de internação do paciente. Apresentam custo reduzido, tratamento sem dor e bons resultados cosméticos em termos de cicatrização, além de atuarem como selantes provendo uma barreira antimicrobiana. Fatores como espaçamento não homogêneo entre as suturas, suturas muito apertadas ou ainda com folga excessiva não incorrem na utilização desses compostos (CATON-RICHARDS, 2011).

Especificamente, colas cirúrgicas, que são elementos importantes na medicina moderna, sofreram um rápido desenvolvimento nos últimos 30 anos possibilitando o processo de cura e tratamentos tópicos de lacerações e incisões cirúrgicas da pele humana de forma natural. Ocorre menor trauma ao tecido, eles possuem fácil aplicação, por vezes dispensam a utilização de suturas, apresentam excelentes resultados cosméticos e, ainda promovem liberação de medicamento localizada (GE; CHEN, 2020). As colas cirúrgicas também vêm sendo utilizadas para estancar sangramentos e hemorragias em sistemas vascularizados, como selantes de uso tópico para conferir uma barreira antimicrobiana e, não obstante, como agente de fixação de estruturas onde a utilização de parafusos ou grampos é de difícil acesso (QUINN, 2005). Não somente reduzem a dor, mas também a ansiedade associada ao uso de agulhas na administração de anestesia, especialmente em crianças (BHENDE *et al.*, 2002; CATON-RICHARDS, 2011).

Outra preocupação é relacionada aos tempos de espera em centros de atendimento aos pacientes. O processo de colagem com os adesivos cirúrgicos é mais ágil do que o processo de sutura, dessa forma, a utilização desses compostos pode ser uma solução estratégica no tratamento dos pacientes, sem comprometer a qualidade do cuidado (CATON-RICHARDS,2011).

Foi demonstrado no estudo realizado por Bhende *et al.* (2002) que adesivos, isto é, colas cirúrgicas, à base de cianoacrilato apresentam-se como uma barreira antimicrobiana no fechamento de feridas. Singer & Perry (2012) e Bull *et al.* (2018) também reportam sobre a propriedade antimicrobiana desses materiais. Na sua aplicação em cirurgias oftalmológicas Santiago *et al.* (2020) dissertam sobre a necessidade de os adesivos de tecido também apresentarem essa propriedade.

Além disso, os adesivos à base de cianoacrilato apresentam-se como alternativa para a fixação de dispositivos de acesso vascular. Existem estudos que indicam várias causas para a falha desses produtos, e as colas cirúrgicas podem ser úteis no sentido de selar a região de interesse e da fixação na posição adequada, diminuindo a possibilidade de deslocamento do acesso vascular do paciente, reduzindo, assim, a taxa de perda do acesso vascular (CORLEY *et al.*, 2017).

Outra aplicação desses adesivos é na embolia vascular, procedimento cirúrgico minimamente invasivo utilizado para reduzir ou interromper a irrigação do sistema sanguíneo em regiões específicas do corpo humano. Normalmente, esse procedimento, realizado com a utilização de raios-X guiando um arame guia e um cateter por um vaso sanguíneo até a região onde se depositam os agentes embólicos, visa a auxiliar no tratamento de malformações arteriovenosas (LI *et al.*, 2017).

A sua aplicação em cirurgias gerais e específicas vem aumentando, principalmente com a introdução de biomateriais eficientes, com boas propriedades mecânicas e força de adesão. As propriedades adesivas dos derivados à base de cianoacrilatos são consequência da microestrutura das cadeias poliméricas formadas rapidamente pela polimerização iônica das ligações duplas do radical do derivado à base de cianoacrilato (FERNÁNDEZ-GUTIÉRREZ *et al.*, 2016).

Contudo, existem relatos que correlacionam a inflamação e a toxicidade celular desses compostos com os produtos da biodegradação destes. Além disso, a taxa de degradação é determinante no nível de toxicidade do material, onde quanto menor o seu valor, menor a toxicidade do material (FERNÁNDEZ-GUTIÉRREZ *et al.*,

2016). Os derivados com menor tamanho de cadeia polimérica tendem a apresentar maior grau de toxicidade ao tecido do que os derivados de cadeia maior (MEDSCAPE, 2018; QUINN, 2005; RATNER *et al.*, 2012).

Singer & Perry (2012) no seu estudo apresentam uma avaliação com amostras de adesivos cirúrgicos disponíveis no mercado, incluindo apresentações com diferentes tamanhos de cadeia polimérica incluindo n-butil e octil cianoacrilatos. Os aspectos por eles avaliados foram a *maximum burst strength*, a força de tração máxima, ciclos até a falha, tempo de cura e a viscosidade. Os resultados obtidos com as apresentações comerciais possuem grande variação e não se observa um padrão de desempenho.

Haja vista a dimensão dos exemplos em que os adesivos de tecidos podem ser utilizados, é necessário que ele detenha algumas propriedades específicas de modo a ser considerado um biomaterial, como: propriedades mecânicas compatíveis com o sítio de atuação do material; geometria em conformidade com a anatomia da região; além de ser biocompatível. Biocompatibilidade, como definida por Williams em 1987 é a habilidade de um material executar uma aplicação específica com uma resposta apropriada do hospedeiro (RATNER *et al.*, 2012).

A norma ISO 10993-1 define os critérios para a avaliação de biocompatibilidade de materiais quanto a natureza do contato com o hospedeiro e a duração do contato. Além disso, o FDA publicou em junho de 2016 um documento intitulado *Use of International Standard ISO 10993-1, Biological evaluation of medical devices - Part 1: Evaluation and testing within arisk management process - Guidance for Industry and Food and Drug Administration Staff*, que serve como diretriz para a avaliação das necessidades biológicas de dispositivos médicos nos Estados Unidos.

Entretanto deve-se considerar que a pesquisa e o desenvolvimento, bem como a comercialização dessa classe de produtos em cada país é controlada por organismos regulatórios, como o *Food and Drug Administration* (FDA) dos Estados Unidos, e a Certificação Europeia no caso da União Europeia. No Brasil, especificamente, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) é o organismo regulador dos produtos para a saúde.

O estudo das propriedades mecânicas através de análises termomecânicas pode fornecer informações sobre a sua relação com variação da temperatura, baseado na composição química do adesivo de tecido. Dessa forma pode-se

relacionar as propriedades mecânicas em função da degradação do material e os mecanismos de adesão do adesivo segundo a sua composição química.

Dessa forma, a presente dissertação tem como objetivo especificar composições químicas de blendas para produzir adesivos de tecido a base de cianoacrilato, com viscosidade aumentada e maior grau de biocompatibilidade. Busca-se identificar grupos funcionais específicos, avaliar o comportamento viscoelástico, as propriedades térmicas e a viscosidade e o efeito da composição e da variação da viscosidade nas propriedades mecânicas: resistência à tração, ao cisalhamento, estiramento e resistência ao fechamento de ferida das amostras segundo às normas ASTM aplicadas à adesivos de tecido de um ponto de vista de engenharia dos materiais.

1.1 OBJETIVOS

Os objetivos gerais e específicos no desenvolvimento desse projeto são apresentados a seguir.

1.1.1 Objetivo Geral

Especificar composições químicas de blendas para produzir adesivos de tecido a base de cianoacrilato, com viscosidade aumentada e maior grau de biocompatibilidade.

1.1.2 Objetivos específicos

1. Identificar grupos funcionais específicos que determinam a biocompatibilidade dos compostos por meio da técnica FTIR;
2. Estudar o comportamento viscoelástico das amostras sob um carregamento dinâmico-mecânico através da técnica DMTA;
3. Estudar as propriedades térmicas e a viscosidade das amostras para inferir sobre a degradação dos materiais e estabilidade da viscosidade dos compostos sob uma variação de temperatura, respectivamente,

por meio das técnicas de termogravimetria, calorimetria exploratória diferencial e reologia oscilatória;

4. Estudar o efeito da composição e da variação da viscosidade nas propriedades mecânicas: resistência à tração, ao cisalhamento, estiramento e resistência ao fechamento de ferida das amostras segundo às normas ASTM aplicadas à adesivos de tecido.

2 REVISÃO DA LITERATURA

O presente capítulo, apresenta uma revisão sobre a literatura pertinente ao desenvolvimento do projeto de pesquisa e está dividido nos seguintes tópicos: i) biomateriais e; ii) biomateriais poliméricos e adesivos na medicina; iii) grupos funcionais e biocompatibilidade; iv) propriedades mecânicas de polímeros; v) análise térmica dinâmico-mecânica (DMTA); vi) espectroscopia vibracional de absorção no infravermelho (FTIR); vii) viscosidade e; viii) técnicas de análise térmica.

2.1 BIOMATERIAIS

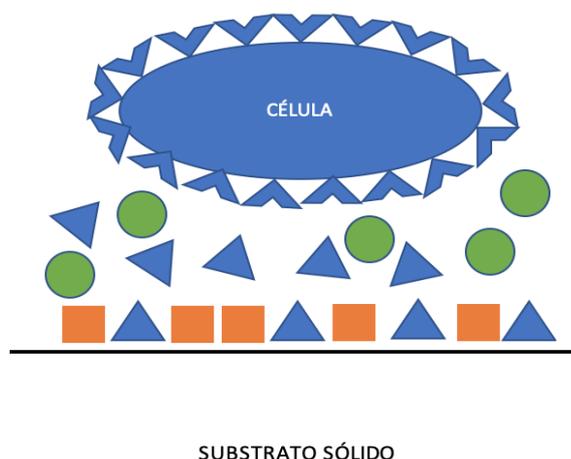
A definição de biomaterial é, conforme apresentado por Williams em 1987, um material usado em um dispositivo médico, com a finalidade de interagir com sistemas biológicos (RATNER *et al.*, 2012). O corpo humano tem a habilidade de reconhecer corpos estranhos e oferecer uma resposta, isto é, uma reação, quando detecta a presença desses componentes. Dessa forma, ocorre a adsorção de proteínas na superfície dos materiais que são reconhecidas pelos receptores presentes na maioria das células (RATNER *et al.*, 2012).

. Esse mecanismo ocorre rapidamente e é observado em todos os materiais em contato com sistemas biológicos. A figura 1 ilustra o mecanismo de adsorção das proteínas na superfície do biomaterial. A interação das células com superfícies estranhas é mediada pelos receptores com proteínas adsorvidas e as vezes tem sua atividade biológica modificada devido a esse mecanismo. Na figura 1 (esquemática e não está em escala), a célula apresenta os receptores ao redor da sua membrana. As proteínas presentes no meio extracelular são representadas pelos círculos, quadrados e triângulos. Os receptores fazem com que a célula reconheça e faça a adsorção da proteína.

No entanto, a maioria dos estudos das interações entre proteínas com biomateriais e seus efeitos nas células foi realizada *in vitro* com períodos relativamente curtos de contato o que leva a uma abordagem focada no curto termo com relação as interações das proteínas que mediam as interações celulares (RATNER *et al.*, 2012). Porém, os biomateriais interagem com tecidos, por vezes

durante períodos prolongados. Por isso, é preponderante o conhecimento sobre essas interações para desenvolver biomateriais (RATNER *et al.*, 2012).

Figura 1 - Interação das proteínas com a superfície do biomaterial e as células.



Fonte: Adaptado de Ratner *et al.* (2012).

Biocompatibilidade, é por definição, uma medida do quão compatível um dispositivo é com um sistema biológico (KUCKLICK, 2012). O termo, da mesma forma como apresentado por Ratner *et al.* (2012), é definido na ISO 10993-1:2018 como a habilidade de um dispositivo médico ou um material de executar uma aplicação específica com uma resposta apropriada do hospedeiro (ISO, 2018).

Ainda segundo a norma ISO (2018) o termo dispositivo médico é classificado como, qualquer instrumento, aparato, implemento, máquina, utensílio, implante, reagente para uso *in vitro*, software, material, ou artifício similar, cujo uso pretendido pelo fabricante, sozinho ou em combinação para seres humanos com o objetivo de diagnosticar, tratar, prevenir ou aliviar alguma doença, promover a compensação de algum ferimento, sustentar a vida, atuar como método contraceptivo, entre outros.

A abrangência de riscos biológicos existentes na relação paciente e dispositivo médico é vasta e complexa e, a resposta biológica de um sistema a um material constituinte de um dispositivo não pode ser considerada isoladamente. Quando se projeta um dispositivo médico deve-se selecionar o melhor material com respeito a sua biocompatibilidade. A avaliação biológica deve endereçar essas questões (ISO, 2018).

Em sua maioria as células de tecidos requerem uma ligação com uma superfície sólida para haver viabilidade, crescimento, migração e diferenciação celular. A natureza dessa ligação é um regulador importante dessas funções (RATNER *et al.*, 2012). Por isso, na seleção de um material para ser utilizado na manufatura de dispositivos médicos, é imprescindível adequação das características e propriedades do material à função do dispositivo, quais sejam químicas, toxicológicas, físicas, elétricas, morfológicas e mecânicas (ISO, 2018).

Complicações no uso de biomateriais e dispositivos médicos ocorrem em larga escala como consequência das interações biomaterial-tecido. Os efeitos de um implante no tecido hospedeiro, bem como do tecido hospedeiro no biomaterial são determinantes em possíveis complicações e falha do dispositivo. As principais reações do tecido hospedeiro aos biomateriais incluem inflamações e reações imunológicas, efeitos sistêmicos, interações hematológicas, formação de tumores e infecção. De maneira generalista, elas ocorrem devido a alterações nas funções fisiológicas normais que comprometem os mecanismos de defesa do organismo que agem de modo a proteger o organismo contra ameaças externas (RATNER *et al.*, 2012).

Segundo a norma ISO (2018) a série de perigos biológicos é grande e incluem efeitos de curto prazo, como toxicidade aguda, irritação da pele, olhos e mucosas, hemólise e trombogênese, bem como efeitos de longo prazo, como toxicidade subcrônica e crônica, sensibilização resultante em alergia, genotoxicidade, carcinogenicidade, e efeitos na reprodução ou desenvolvimento.

A reação à corpo estranho é uma reação inflamatória típica em biomateriais, onde os macrófagos atuam na busca de realizar a fagocitose desses materiais. Por meio de um mecanismo específico, estimulam a inflamação ou a formação de fibrose e eles são a primeira linha de defesa contra patógenos, e o modo da sua ativação determina o sucesso ou o fracasso no combate a eles (RATNER *et al.*, 2012).

O rigor necessário na avaliação biológica é determinado principalmente pela natureza de contato, grau, frequência e duração da exposição e os perigos identificados para o biomaterial ou dispositivo médico. A sua classificação é feita a partir da natureza do contato e duração do contato com o corpo humano (ISO, 2018).

Conforme apresentado pela norma, a classificação pela natureza do contato com o corpo humano é:

- Dispositivos médicos sem contato;
- Dispositivos médicos com contato superficial
- Dispositivos médicos de comunicação externa;
- Dispositivos médicos implantáveis;

Já quanto à duração do contato, os dispositivos médicos são classificados em:

- Exposição limitada, ou menor de 24 horas;
- Exposição prolongada, ou até 30 dias;
- Exposição de longo termo, isto é, superior a 30 dias;

2.1.1 Biomateriais poliméricos e adesivos na medicina

Biomateriais poliméricos quando utilizados em dispositivos médicos, devem apresentar características específicas e podem ser utilizados em componentes ortopédicos, odontológicos, cardiovasculares, em reparação de tecidos, medicina traumática através de suturas e em adesivos e selantes (RATNER *et al.*, 2012).

Com relação aos adesivos e selantes existem variações de composição química como: os de epóxi, os acrílicos, os uretanos, os cianoacrilatos, entre outros. que variam no mecanismo e na forma como aderem no substrato. Nesse sentido, esses materiais, que vem sendo amplamente utilizados na medicina, podem ser divididos em adesivos a base de cianoacrilato, adesivos a base de fibrina, proteínas e polímeros sintéticos e em cimentos (QUINN, 2005). Cada um com sua especificidade, desde a montagem de componentes em dispositivos médicos até na fixação de cateteres. Epóxi foi utilizado na fabricação dos primeiros marca-passos, enquanto os cianoacrilatos são usados em aplicações industriais e para contato direto com sistemas biológicos, como tecidos (KUCKLICK, 2012)

Ge & Chen (2020) classificam esses materiais em: i) adesivos de tecido naturais, como os a base de fibrina; ii) adesivos sintéticos e semissintéticos como os acrílicos, uretanos, epóxi e cianoacrilatos e; iii) adesivos de tecido biomiméticos. Eles diferem nas suas propriedades físicas, contudo o seu uso pretendido pode ser semelhante (QUINN, 2005).

Os mecanismos de adesão desses materiais são as ligações moleculares, ancoramento mecânico e adesão termodinâmica. As forças de *Van der Waals* são geralmente atrativas e ocorrem em moléculas polares e não polares e nascem da formação de dipolos devido à movimentação dos elétrons na molécula. Outro mecanismo são as forças capilares, existentes em tudo sob condições naturais, podem contribuir grandemente na adesão de objetos biológicos e artificiais nas escalas micro e nano. Além disso, ligações de hidrogênio, que é uma interação na qual ocorre uma ponte entre o átomo de hidrogênio e dois átomos eletronegativos são vastamente usadas no desenvolvimento de polímeros com características *self-healing*. Por último, forças eletrostáticas e ligações químicas atuam como mecanismos de adesão. As ligações eletrostáticas têm prevalência sobre outros mecanismos como as forças de *Van der Waals* enquanto as ligações químicas grandemente participam no nível de adesão (GE; CHEN, 2020).

As categorias de uso em que esses materiais vêm sendo aplicados são como agentes hemostáticos, selantes, curativos no tratamento de feridas, agentes embólicos e dispositivos de fixação (QUINN, 2005). A sua utilização em dispositivos de acesso vascular, como apresenta a literatura, sugere a aplicação de uma ou duas gotas do adesivo no sítio de inserção sobre as abas do dispositivo de estabilização é suficiente para selar o sítio de inserção e fixar o dispositivo de acesso vascular (CORLEY *et al.*, 2017). Bouten *et al.* (2014) afirmam que o índice de expansão, isto é, o inchamento (*swelling index*) desses materiais deve ser baixo para prevenir compressão de nervos e vasos sanguíneos em algumas aplicações.

Muito do estudo contemporâneo em adesivos e selantes poliméricos foca em criar materiais com características específicas de interação com sistemas biológicos de forma a obter melhor performance e cura da lesão. Adesivos de tecido são definidos como uma substância com características, como rápida adesão ao tecido, baixa temperatura de polimerização, ser esterilizável e, especialmente, não apresentar potencial carcinogênico (PALACIO *et al.*, 2018) e, especificamente, permite a polimerização *in situ* promovendo adesão de tecido com tecido, ou de tecido com não-tecido, para controlar sangramentos (agente hemostático) e servir como barreira a gases e líquidos (selante) (BARKAN *et al.*, 2017).

Estudos demonstraram que apesar das diferenças nas propriedades mecânicas e físicas dos adesivos de tecido para uso tópico serem significativas, estas ainda não foram propriamente abordadas em estudos clínicos. Teoricamente

um adesivo para o tratamento de feridas seguro funcional como uma barreira microbiológica, que possua alta resistência mecânica, seja flexível e durável, apresentaria melhor desempenho, contudo, existem poucas informações clínicas que avaliam esses compostos entre si diretamente (SINGER; PERRY, 2012).

Variações de adesivos a base de cianoacrilato foram reportadas na utilização de fixação de telas de polipropileno em cirurgias laparoscópicas para correção de hérnias, sendo, sua eficácia nesse procedimento suportada por trabalhos experimentais com esse interesse específico (FERNÁNDEZ-GUTIÉRREZ *et al.*, 2016).

Recentemente, foi realizado um estudo clínico sobre a utilização de suturas absorvíveis ou adesivos a base de cianoacrilato para a correção de hérnias inguinais por hernioplastia com a técnica *Lichtenstein* avaliando a recorrência da falha a longo prazo. Os resultados encontrados apontam o adesivo a base de cianoacrilato como seguro para a correção de hérnias inguinais pela técnica mencionada e alternativa na diminuição da dor crônica inguinal, contudo, a escolha pelo método de fixação, seja por suturas ou colas cirúrgicas, não apresentou diferença significativa no número de recorrências do defeito (MATIKAINEN *et al.*, 2017).

Fedak *et al.* (2011) reportam sobre a utilização de adesivos de tecido no fechamento pós-cirúrgico do esterno, onde a técnica de fechamento assistido por adesivo de tecido mostrou-se segura e de simples implementação às técnicas convencionais que utilizam suturas.

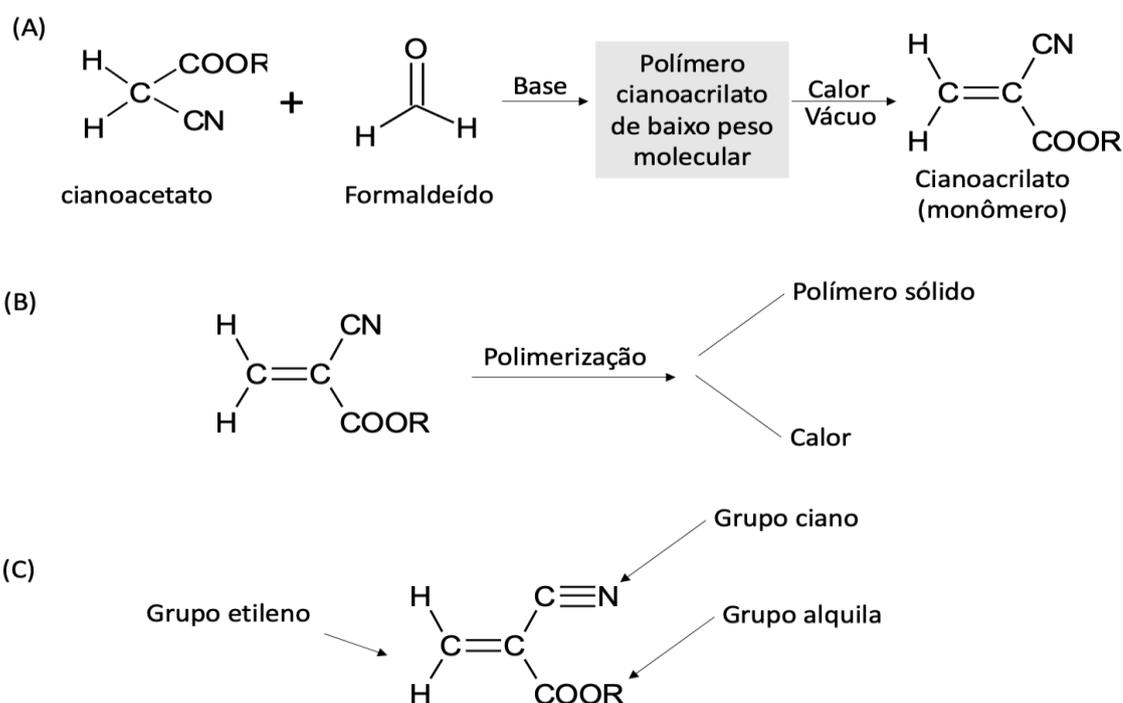
Além disso, podem ser encontrados adesivos a base de cianoacrilato com adição de diferentes compostos, como acrilatos, com a finalidade de aumentar a elasticidade, diminuir a fragilidade desses compostos e aumentar a sua força coesiva (LLORIS-CARSÍ *et al.*, 2016). Bochyńska *et al.* (2017) concluíram que o desenvolvimento de adesivos de tecido com agentes de ligações cruzadas é promissor no reparo do rompimento do menisco. E Murdock *et al.* (2019) também dissertam sobre a utilização de adesivos de tecido como selantes em aplicações cardiovasculares a fim de minimizar sangramentos.

Biomateriais, como alquil 2-cianoacrilatos, são uma família de monômeros vinílicos reconhecidos por sua alta reatividade, instantânea adesividade e vasta gama de aplicações (DUFFY *et al.*, 2018), constituídos de alquil éster de ácido 2-cianoacrílico. A sua polimerização se dá por meio de uma reação exotérmica,

liberando calor no processo quando em contato com água ou compostos básicos formando polímeros, poli(alquil-2-cianoacrilato).

Diferentes adesivos podem ser sintetizados com a modificação do grupo funcional alcóxicarbonil (-COOR) da molécula. A maioria dos métodos envolve a condensação de formaldeído com um alquil cianoacetato na presença de um catalisador básico formando um composto polimérico de éster cianoacrilato de baixo peso molecular, seguido de destilações fracionadas, até a obtenção da formulação final (QUINN,2005). A estrutura química de monômeros de cianoacrilato é apresentada na figura 2.

Figura 2 - Estrutura química de monômeros de cianoacrilato.



Fonte: Adaptado de QUINN (2005).

Os monômeros a base de cianoacrilato podem sofrer reação de polimerização pelos seus dois radicais livres e por mecanismos de polimerização aniônica, sendo que estes últimos apresentam maior interesse devido a fácil inicialização e rápidas taxas de polimerização (HAN et al., 2008). Um exemplo decorre da polimerização na presença de substâncias básicas, com íons hidroxila, como água, umidade da pele e sangue (QUINN, 2005).

O processo é uma reação exotérmica, a quantidade de calor liberada durante a reação é diretamente relacionada à taxa de polimerização do composto (QUINN, 2005).

Devido ao grupo nitrila eletropositivo, a ligação acrílica é polarizada e, por isso, suscetível a ataques nucleofílicos por bases fracas, como água ou aminas. Após o início da reação, os monômeros reagem via polimerização aniônica, sendo que a taxa da reação é inversamente proporcional ao comprimento da cadeia alquil (BOUTEN *et al.*, 2014).

Ademais, os compostos de cianoacrilato possuem boa molhabilidade e adesão em uma vasta variedade de substratos, por isso receberam a fama de supercolas (HAN *et al.*, 2008). A adesão da cola ao tecido se dá por meio de ligações covalentes entre o cianoacrilato e grupos funcionais proteicos nos tecidos. Quando aplicado no tecido, o adesivo flui para os canais e fissuras na superfície do tecido, dando uma ligação forte entre o tecido e a cola (BOUTEN *et al.*, 2014).

Ryan & McCann (1996 apud HAN *et al.*, 2008) reportaram que Poli (alquil cianoacrilato) (PACA) exibe uma reação de depolimerização-repolimerização em solução de Tetraidrofurano (THF) adicionada de uma base forte, Hidróxido de tetrabutílamônio (TBAOH). O mesmo comportamento foi observado por Robello *et al.* (1999 apud HAN *et al.*, 2008) quando adicionado em aceto nitrila, sem a necessidade de adição da base.

Durante um período longo no passado, materiais estáveis foram utilizados sem a preocupação com o tempo, seja ele limitado ou permanente, no que diz respeito ao uso do material. Contudo, hoje sabe-se que especialmente materiais poliméricos capazes de degradar no corpo humano, podem ser utilizados por períodos específicos para aplicações terapêuticas na medicina, cirurgias e *drug delivery* (VERT *et al.*, 1992). Além disso, é reportada a sua utilização no transporte de nanopartículas de medicamentos (VAUTHIER *et al.*, 2003).

Existem evidências de que esses compostos possuem fraca estabilidade e facilmente degradam em contato com água em elevadas temperaturas, além disso, foi observado que compostos a base de cianoacrilato degradam também em fase sólida, ainda que com uma taxa de degradação muito baixa (HAN *et al.*, 2008).

A degradação nesses compostos deve ocorrer, preferencialmente, via hidrólise ou via decomposição enzimática. Além disso, a duração do período em que esse processo ocorre deve ser longa o bastante para garantir a cicatrização da

ferida, idealmente, deve iniciar após 3 semanas e estar totalmente degradado depois de 3 meses (BOUTEN *et al.*, 2014).

O comprimento da cadeia alquil é diretamente proporcional à taxa de degradação, e nos casos das cadeias maiores, como octil e butil, podem levar até meses para atingir degradação total (QUINN, 2005). Especificamente, os compostos a base de octil cianoacrilato apresentam a maior cadeia e, portanto, o menor efeito tóxico (BHENDE *et al.*, 2002).

A hidrólise é a seção de grupos funcionais suscetíveis à reação com água, podendo ser catalisada também por bases e enzimas. É um processo de único estágio, no qual a taxa de seccionamento das cadeias é diretamente proporcional a taxa de inicialização da reação (RATNER *et al.*, 2012).

Ainda, segundo Ratner *et al.* (2012), a susceptibilidade de um polímero sofrer hidrólise é o resultado da sua estrutura química, sua morfologia, massa, dimensão e do ambiente corporal. Ademais, alguns fatores podem potencializar a hidrólise:

- a. Elevada proporção de grupos hidrolisáveis nas cadeias principal ou laterais;
- b. Grupos polares que aumentam a hidrofilicidade;
- c. Baixa cristalinidade;
- d. Densidade Baixa ou desprezível de ligações cruzadas;
- e. Elevada razão área/volume e;
- f. Em alguns casos, esforços mecânicos.

Barkan *et al.* (2017) afirmam que as cadeias secundárias determinam as propriedades mecânicas, viscoelásticas, térmicas e de biocompatibilidade desses compostos. Grupos específicos podem ser utilizados em adição aos compostos comumente usados, n-butil, etil e octil cianoacrilato, em conjugação de copolímeros ou blendas de adesivos de tecido de modo a modificar as suas propriedades tornando-as melhores à luz do seu uso pretendido e aplicação clínica.

Singer & Perry (2012) estudaram as propriedades mecânicas, a viscosidade entre outras propriedades de diferentes apresentações comerciais de adesivos, quais sejam Indermil®, Histoacryl®, Liquiband®, SurgiSeal®, derma+flex QS® e Dermabond® Advanced, e verificaram que o melhor desempenho foi obtido pelo Dermabond® Advanced, a base de octil cianoacrilato, que obteve melhor resultado

sob carga cíclica e apresentou a maior viscosidade entre as amostras avaliadas, cerca de 237 cP ou 0,237 Pa.s. Em adição, Fernández-Gutiérrez *et al.* (2016) concluíram que a aplicação das apresentações comerciais por eles avaliadas nos estudos *in vivo*, Ifabond® e Glubran® 2, foram imprecisas, quando comparadas a Evobond®, devido a consistência e viscosidade dos adesivos. Ifabond® e Glubran® 2 são adesivos a base de n-hexil-cianoacrilato e n-Butil-cianoacrilato, respectivamente, enquanto Evobond® é a base de octil-cianoacrilato.

No seu estudo biomecânico, Fernández-Gutiérrez *et al.* (2016) avaliaram a resistência mecânica do conjunto tela com sutura ou tela com adesivo de tecido e, foi identificado que após 14 dias os valores de resistência mecânica para todas as apresentações foi entre 20 e 40 N. Após 90 dias, os valores identificados foram acima de 40 N. Em outro estudo, Bellón, Fernández-Gutiérrez *et al.* (2017) identificaram que Ifabond® apresentou maior resistência mecânica na fixação de telas intraperitoneais comparado com um octil cianoacrilato apesar de apresentarem resultados similares em termos de grau de biocompatibilidade.

Mohammadi Tofigh *et al.* (2021) comparam a fixação de telas com sutura ou n-hexil cianoacrilato através do índice de dor aguda realizado em um ensaio clínico randomizado. Foi identificado que o índice de dor médio foi menor entre os casos com n-hexil cianoacrilato.

Murdock *et al.* (2019) avaliaram a resistência à explosão (*i.e.*, *burst strength*) de quatro apresentações comerciais de adesivos de tecido a base de polietileno glicol (PEG) e polímeros naturais conforme a norma ASTM F2392-04 (20150 – *Standard Test Method for Burst Strength of Surgical Sealants*). Também verificaram a resistência em um teste biaxial com carótida de porcina, a degradação e o índice de *swelling*. Seus resultados apontam resistência a explosão acima da pressão arterial médica e da pressão sanguínea sistólica, enquanto os testes biaxiais compararam o desempenho da tensão com o alongamento médio padrão de vasos sanguíneos.

Hong *et al.* (2019) desenvolveram um hidrogel usado como adesivo de tecido fotoreativo que mimetiza a composição da matriz extracelular e verificaram que ele suportou pressões muito superiores à pressão sanguínea sistólica. Também avaliaram a *wound closure strength* – força de fechamento de ferida - conforme ASTM F2458–05 e o cisalhamento conforme ASTM F2255-05. Os resultados para *wound closure strength* – força de fechamento de ferida - variaram entre 20 e 80 KPa enquanto para cisalhamento variaram entre 200 e 800 KPa.

Lim & Kim (2015) avaliaram as propriedades adesivas de alil-2-cianoacrilatos modificados com um elastômero biodegradável. A resistência de colagem das amostras avaliadas variou entre 0,58 e 0,88 Mpa, sendo que houve diminuição da resistência com o aumento do tempo de aquecimento do polímero. Lee *et al* (2015) também avaliaram, conforme a ASTM F2458-05, o desempenho de amostras de alil-2-cianoacrilatos modificados comparados a Histoacryl® e Dermabond® e identificaram um valor para *wound closure strength* – força de fechamento de ferida - em torno de 2 N/mm² após quatro dias e valores entre 4 e 6 N/mm², sendo que o adesivo proposto por eles apresentou o maior valor comparado a Histoacryl® e Dermabond®.

No estudo de Singer & Perry (2012), no qual foi medida a resistência à tração de diferentes apresentações comerciais de adesivos, os butilcianoacrilatos apresentaram valores entre 2 e 2,8 N enquanto os octil cianoacrilatos apresentaram valores entre 3,9 e 8,8 N. Já Mizrahi *et al.* (2011) avaliaram a elasticidade e a segurança de alcoxietil cianoacrilato e compararam o desempenho mecânico de metoxietil, etoxietil, propoxietil, butoxietil, hexoxietil e octil (Dermabond®). Identificaram que houve uma diminuição no módulo elástico com o aumento do comprimento da cadeia secundária alcoxietil. Demabond® apresentou uma carga máxima na ruptura de 98 +/- 15 N.

Mehdizadeh & Yang (2013) dissertam sobre a necessidade da utilização de agentes para ajuste da viscosidade de adesivos a base de cianoacrilato com o intuito de melhorar as propriedades desses materiais para aplicações em tecidos. Similarmente Zhu *et al.* (2018) elenca a utilização de agentes de ajuste de viscosidade para melhorar o processo de conjugação ou propriedades mecânicas pós-conjugação do material. Jain & Wairkar (2019) apresentam uma revisão sobre desenvolvimentos recentes e aplicações clínicas de adesivos cirúrgicos, incluindo adesivos a base de cianoacrilato. Eles introduzem um novo adesivo sob estudo clínico, cuja cura é acelerada com a utilização de luz UV, contudo, note-se que o mecanismo apresentado tem o intuito de aumentar a viscosidade *in loco* do adesivo, mantendo-o confinado na região do sítio de incisão para melhor selar a região.

Bochyńska *et al.* (2017) afirmam a probabilidade do material estudado em não escorrer para fora da região de aplicação do adesivo, vazando para a vizinhança dos tecidos adjacentes quando utilizado em uma aplicação clínica, devido a sua alta viscosidade. Burks & Spotnitz (2014) também afirmam que uma

preocupação relacionada à segurança no desenvolvimento desses materiais é o deslocamento do adesivo para regiões não pretendidas após a aplicação no sítio de incisão e que, uma forma de se evitar esse problema é utilizar compostos com alta viscosidade.

Barkan *et al.* (2017) avaliaram que existem poucas informações sobre propriedades mecânicas dinâmicas para alguns compostos e, mencionam que o estudo das propriedades térmicas é importante para estimar a durabilidade e propriedades mecânicas desses materiais. Também é observado que as cadeias secundárias são determinantes nas propriedades desses materiais.

Ghasaban *et al.* (2011) avaliaram o efeito de agentes de concentração de ligações cruzadas em octil cianoacrilatos. Os resultados indicam que com o aumento da concentração dos agentes de ligação cruzada, houve um aumento significativo do módulo elástico. Os resultados indicam que adesivos de cianoacrilato foto-reticuláveis são uma nova alternativa para o controle da cinética de reação de polimerização e resultam em melhora nas propriedades mecânicas dos adesivos conforme verificado por meio dos ensaios DMTA.

Man *et al.* (2009) avaliaram os custos e consequência do uso de um adesivo de tecido a base de 2-octil cianoacrilato comparado ao uso de suturas para o fechamento de lacerações simples em um ensaio clínico randomizado e encontraram informações que sugerem que o custo primário para a instituição de saúde é maior com a utilização de adesivos de tecido, mas reduz as cobranças para os pacientes.

Ge & Chen (2020) afirmam que apesar dos esforços realizados pela comunidade científica nas últimas décadas, atualmente, as fórmulas comerciais desses materiais ainda apresentam algumas desvantagens. Em contrapartida, outros autores sugerem que o uso de técnicas de sutura convencionais apresenta melhores resultados quando comparados aos adesivos cirúrgicos. Dessa forma, o debate sobre a sua utilização continua aberto (LLORIS-CARSÍ *et al.*, 2016). Ademais, é importante mencionar que com o aumento do número de pacientes e a lotação das unidades de pronto atendimento, os profissionais da saúde precisam rapidamente tratar de atendimentos não graves de forma eficaz sem comprometer a qualidade do tratamento. Nesse sentido, o treinamento dos profissionais na utilização de adesivos cirúrgicos é importante (CATON-RICHARDS, 2011).

A biocompatibilidade desses compostos deve ser cuidadosamente avaliada devido à sua toxicidade para determinar compostos menos tóxicos (MONTANARO *et al.*, 2002). A coceira e o edema formado no sítio de aplicação do adesivo causado por reações adversas locais podem predispor a remoção prematura da camada de adesivo da pele, levando a deiscência da lesão (SOUZA *et al.*, 2012).

A segurança biológica de um dispositivo médico deve ser avaliada pelo fabricante sobre o ciclo de vida completo do produto. Além disso, onde existir o potencial para degradação seja sob condições de fabricação, esterilização, transporte, armazenamento ou uso do dispositivo médico, a presença e a natureza dos produtos de degradação devem ser devidamente caracterizadas em concordância com as normas ISO 10993-9, ISO 10993-13, ISO 10993-14 e ISO 10993-15, conforme aplicabilidade (ISO, 2018). Especificamente em relação à citotoxicidade, Lee *et al.* (2013) afirmam que para evitar superestimação ou subestimação do potencial tóxico, mais de um método de ensaio deve ser empregado para garantir confiabilidade dos resultados.

2.1.2 Grupos funcionais e biocompatibilidade

Especificamente para adesivos cirúrgicos, os que possuem cadeias de carbono longas vem sendo amplamente utilizados no tratamento de pacientes, de forma segura, sem apresentar efeitos carcinogênicos em humanos (QUINN, 2005). Os compostos de cadeia curta, como etil e metil, degradam mais rapidamente e, por isso, apresentam maior concentração de produtos de degradação na área de aplicação, o que promove uma reação citotóxica e inflamatória na região, impedindo processo de cicatrização (PASCUAL *et al.*, 2016). Losi *et al.* (2010) esclarece que, em geral, monômeros com maior peso molecular são geralmente menos tóxicos por degradarem mais lentamente do que monômeros com cadeias alquil mais curtas.

Pascual *et al.* (2016) avaliou a citotoxicidade e biocompatibilidade *in vivo* num estudo pré-clínico de adesivos a base de cianoacrilato. Foram avaliadas apresentações comerciais de compostos a base de n-butil, n-hexil e n-octil cianoacrilatos. A biocompatibilidade em termos da sua toxicidade, inicialmente atribuída a reação exotérmica que ocorre durante a polimerização e, posteriormente, atribuída à degradação da cadeia alquil em cianoacetato e formaldeído, previne a

que eles sejam metabolizados e eliminados rapidamente, o que resulta numa reação inflamatória no tecido adjacente.

No estudo apresentado por Pascual *et al.* (2016) os estudos avaliaram a liberação de formaldeído, a interação do cianoacrilato com as células e a viabilidade celular. Nesse último, células sem contato com cianoacrilato (CA) foram utilizadas. Além disso, os estudos *in vivo* obtiveram bons resultados, mesmo com a formação de seroma. Em resumo, determinou-se, *in vitro*, que os compostos de cianoacrilato com cadeia longa, octil cianoacrilato, exibiram a menor liberação de formaldeído, a maior citotoxicidade durante a reação de polimerização, contudo a menor toxicidade após a polimerização. Os resultados *in vivo* mostram que os compostos apresentaram boa fixação de telas, com boa integração do tecido e biocompatibilidade no curto termo.

De forma similar Losi *et al.* (2010) também observou através de uma avaliação histológica que houve uma resposta similar na integração do tecido às telas com sutura ou adesivos a base de cianoacrilato. Além disso, a fixação da tela obteve bom resultado com uma quantidade pequena de Glubran® 2.

Em contraste ao avaliado por Pascual *et al.* (2016), Ladurner *et al.* (2011) concluíram que a utilização de adesivos de tecido a base de cianoacrilato apresentou resistência mecânica menor na fixação de telas implantáveis do que grampos ou suturas. Contudo, apresentaram maior tenacidade de adesão e porcentagem de adesão similar entre os grupos avaliados. No entanto, seu estudo constatou uma reação inflamatória maior no grupo com cola comparado aos grupos com sutura ou grampo.

Bouten *et al.* (2014) afirmam que compostos a base de n-Butil cianoacrilato são considerados citotóxicos na apresentação não diluída. Contudo, após diluição em 10 vezes a citotoxicidade torna-se aceitável. Em seu estudo foi verificado que células L929 obtiveram viabilidade celular acima de 70%.

Lee *et al.* (2015) avaliaram e compararam a biocompatibilidade *in vitro* e *in vivo* de poli-alil-2-cianoacrilato (PACA) com pré-polimerização parcial e amostra comercial de adesivos de tecido Dermabond®. A citotoxicidade foi avaliada para curta duração por meio de quatro métodos de ensaio diferentes, enquanto para períodos superiores (24h, 48h e 72h) por meio de contato direto e indireto, além de espectroscopia RAMAN das células e DNA. Os resultados sugerem que PACA e Dermabond® apresentam perfil citotóxicos similares e os testes de contato direto e

indireto mostram taxa de sobrevivência celular similar entre os compostos, indicando grau de biocompatibilidade similar entre as amostras avaliadas.

Lim & Kim (2015) identificaram maior grau de biocompatibilidade apresentando menor citotoxicidade nas amostras de alil-2-cianoacrilato modificado por eles estudadas quando comparadas a octil cianoacrilato, controle usado em seu estudo. Alil-2-cianoacrilato é um derivativo de cianoacrilatos com ligação dupla e com a proposta de modificação da estrutura através de pré-polimerização, resultou em um polímero com cadeia longa, aumentando a sua biocompatibilidade e estabilidade.

Omran *et al.* (2018) avaliaram que o uso de octil-cianoacrilato, Dermabond®, pode ser utilizado com segurança no fechamento da pele pós procedimento de ERAH (*endoscopic radial artery harvesting*).

Barkan *et al.* (2017) verificaram que a toxicidade de cianoacrilatos é correlacionada à taxa de liberação de formaldeído, assim como Gashaban *et al.* (2011) e outros autores. Poli alcoxi cianoacrilatos que apresentam alta taxa de degradação também apresentam alto fator citotóxico, isto é, menor grau de biocompatibilidade. Ademais, destacam que um perfil de segurança do grau de biocompatibilidade em termos da toxicidade desses compostos deve ser elaborado a partir de ensaios mais completos.

O estudo de Gashaban *et al.* (2011) buscou aperfeiçoar o grau de biocompatibilidade de amostras do octil-cianoacrilato através da introdução de agentes de ligação cruzada, além de avaliar propriedades dinâmicas entre outros aspectos. Foi observado que a amostra sem presença de agentes de ligação cruzada apresentou a maior toxicidade entre as amostras avaliadas.

Mizrahi *et al.* (2011) verificaram a taxa de liberação de formaldeído e a citotoxicidade por meio de 3 técnicas para amostras por eles avaliadas. Os resultados mostram que a quantidade de formaldeído diminuiu com o aumento do peso molecular dos monômeros (butil e 2-octil cianoacrilatos). O estudo citotóxico revelou aumento da viabilidade celular com o aumento do peso molecular da cadeia de carbono e foi confirmado pelos resultados *in vivo* e, além disso, a viabilidade celular também aumentou com o aumento do peso molecular das cadeias secundárias. O implante do 2-octil resultou em uma reação histológica caracterizada por inflamação ao redor da região de implante sem a ocorrência de necrose no tecido.

Paula *et al.* (2021) concluíram que o uso de adesivos de tecido em enxertos gengivais apresenta-se como alternativa interessante nesse tipo de tratamento. Foi identificado que o grupo que utilizou octil-2-cianoacrilato apresentou redução significativa do índice RANKL/OPG que avalia massa óssea em estado normal e doente, mostrando um impacto clínico substancial em tratamentos odontológicos.

Palacio *et al.* (2018) avaliaram o desempenho de etil-2-cianoacrilato e butil-2-cianoacrilato no processo de cura óssea em ratos. Os resultados apontam que etil-2-cianoacrilato apresentou melhor desempenho em termos de resistência mecânica e menor reação inflamatória que butil-2-cianoacrilato.

Shanbhag *et al.* (2019) reportam sobre a utilização de adesivo de tecido a base de octil cianoacrilato para substituição de suturas em um procedimento infamatório agudo ocular. A proposição dos autores no estudo, viabiliza o uso do adesivo para uma técnica livre de anestesia, contudo ainda requer um estudo sistemático.

N-Butil cianoacrilato foi utilizado ainda para o estancamento de sangramentos varicosos em procedimentos cirúrgicos e mostrou-se uma modalidade excelente nesse tipo de tratamento (DESAI *et al.*, 2021). Picciariello *et al.* (2019) reportam sobre o tratamento de necrose de gastrite esofágica com o auxílio de adesivos de tecido no procedimento de anastomose e concluíram que o seu uso pode ser eficiente em procedimentos de emergência.

Já Wang *et al.* (2020) reportam sobre um novo método para auxiliar na localização de nódulos pulmonares em cirurgias cardiorácicas assistidas por vídeo através do uso de 2-octil cianoacrilato, que é considerado ideal para o tratamento de fístulas, hérnias abdominais, doenças do trato gastrointestinal etc.

Bae (2019) apresenta um relatório de caso em que n-butil cianoacrilato foi utilizado com sucesso na embolização de uma fístula esofagomediastinal. Enquanto Lim & Kim (2015) observaram em um estudo citotóxico de contato direto com células L929 que a proposição de um adesivo de tecido modificado (poli-allil-2-cianoacrilato pré-polimerizado) apresentou maior viabilidade celular do que a amostra de referência por eles avaliada, 2-octil-cianoacrilato.

As apresentações comerciais desses compostos mais comumente encontradas são a base de n-Butil cianoacrilato e octil cianoacrilato, que são compostos de cadeia longa (PENOFF, 1999 *apud* LIM *et al.*, 2015; SUNG *et al.*, 1999 *apud* LIM *et al.*, 2015). Ge & Chen (2020) também apontam várias

apresentações comerciais e observa-se que esses compostos são amplamente utilizados. Não se observa até o momento apresentações comerciais de compostos a base de alil-2-cianoacrilatos, conforme proposto por Lim & Kim (2015) e Lee *et al.* (2015). Nota-se que apresentações de adesivos a base de cianoacrilato cujas composições incluam variações de octil e n-butil vêm apresentando maior grau de biocompatibilidade, ainda que se faça necessário esforços em estudos clínicos randomizados específicos para essa avaliação.

2.2 PROPRIEDADES MECÂNICAS DE POLÍMEROS

O comportamento mecânico de um polímero é função da sua microestrutura e morfologia. Quando comparados a cerâmicas e metais, esses materiais apresentam grande dependência de tempo e temperatura, sendo que essa sensibilidade a esses fatores é originada pela sua característica viscoelástica (EBEWELE, 2000).

Especificamente para polímeros a resistência mecânica e a rigidez são parâmetros de grande importância sob uma óptica de desenvolvimento e projeto (EBEWELE, 2000).

Nesse sentido, alguns fatores estruturais e ambientais influenciam as propriedades desses materiais. O peso molecular, a quantidade de ligações cruzadas, o grau de cristalinidade, copolimerização, quantidade e tipo de plastificantes, polaridade, bem como temperatura, pressão e taxa de deformação no processamento afetam as propriedades dos compostos.

A partir de um valor de peso molecular, ocorre um aumento das propriedades mecânicas do polímero. Especificamente para polímeros cristalinos, a cristalinidade aumenta o módulo do material e o ponto de início de escoamento, contudo, diminui o alongamento até a falha e, em contrapartida, pode tornar o material mais frágil (MENARD, 1999).

Menard (1999) ainda disserta sobre o efeito da temperatura nas propriedades mecânicas do polímero. Com o aumento da temperatura espera-se que haja a diminuição do módulo elástico quando se trabalha abaixo da temperatura de transição vítrea do material T_g . A adição de plastificantes age no material de modo semelhante.

Ebewele (2000) denota que as propriedades mecânicas de polímeros sólidos apresentam sensibilidade significativa ao tempo, quando comparados com outros materiais como metais e cerâmicas. Alguns exemplos incluem que sob uma carga constante, a deformação aumenta com o tempo, quando submetido a uma taxa de deformação constante, a carga necessária para manter a deformação diminui com o tempo e quando o material polimérico é sujeito a uma carga senoidal, a deformação resultante tem dois componentes, um em fase e outro fora de fase.

Olhando para o comportamento viscoso desses materiais é possível explicar a curvatura das curvas tensão-deformação (MENARD, 1999). À medida que a tensão é aplicada o material apresenta um escoamento e, à medida que o cisalhamento aumenta, também aumenta a taxa de escoamento do material (MENARD, 1999). Dessa forma, pode-se definir uma correlação entre a tensão e a taxa de deformação:

$$G = \eta \dot{\gamma} = \eta \frac{\delta \gamma}{\delta t} \quad (1)$$

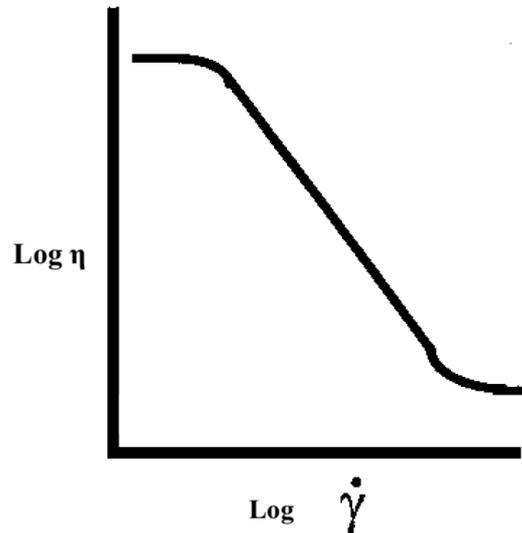
Onde η é a viscosidade do material e $\frac{\delta \gamma}{\delta t}$ é a taxa de deformação do material.

Os materiais cuja curva apresenta-se como uma linha reta entre a tensão e a taxa de deformação são ditos newtonianos. Contudo, em sua maioria, os materiais não apresentam esse comportamento e, por isso, são tidos como não-newtonianos (MENARD, 1999).

De forma análoga aos sólidos, a resposta do material depende da forma como é aplicado o esforço, sendo que, comumente em compressão e cisalhamento haverá uma redução da viscosidade, enquanto em tração será observado um aumento da viscosidade do material.

Menard (1999) apresenta uma análise correlacionando a viscosidade e a taxa de deformação e, nesse sentido, ao traçar-se um gráfico, pode-se observar que existe um platô perto da região onde a taxa de deformação é nula e, à medida que a frequência do esforço sendo aplicado no material aumenta, o material apresenta comportamento não-newtoniano e escoar mais. Isso, até o ponto onde um aumento na taxa de deformação não causa um aumento no escoamento. Esse platô de cisalhamento infinito ocorre, normalmente, a frequências bastante elevadas. A figura 3 apresenta esquema dessa relação. A região à esquerda do gráfico ilustra o platô com cisalhamento nulo e na parte inferior, à direita, o platô com cisalhamento infinito.

Figura 3 - Viscosidade pela taxa de deformação.



Fonte: Adaptado de Menard (1999).

Dessas interações nas propriedades dos polímeros foram desenvolvidos modelos para avaliar a resposta viscoelástica linear desses materiais. Ebevele (2000) apresenta alguns modelos mecânicos que visam caracterizar a resposta de materiais poliméricos. O modelo de Maxwell, assim como ficou conhecido, é a combinação linear do comportamento elástico ideal e o comportamento puramente viscoso. Ao considerar a deformação como uma função do tempo, a equação reológica para o elemento de Maxwell é

$$\varepsilon_T = \frac{1}{E}\sigma + \frac{1}{\eta}\sigma \quad (2)$$

onde é a deformação total no elemento, que é combinação das porções elástica e viscosa. A solução da equação é, assumindo a condição de contorno para $\sigma = E\varepsilon_0$ quando $t = 0$:

$$\sigma = \sigma_0 e^{\left(-\frac{E}{\eta}t\right)} \quad (3)$$

Ebevele (2000) ainda apresenta o modelo de Voigt ou Voigt-Kelvin, que considera um arranjo paralelo para a resposta viscoelástica do material. Aqui, o arranjo sempre se mantém paralelo, e a tensão suportada é a soma das tensões das respostas elástica e viscosa. Desse modo, a equação reológica para o elemento de Voigt é

$$\sigma_T = E\varepsilon + n \frac{d\varepsilon}{dt} \quad (4)$$

Onde σ_T é a tensão total do elemento de Voigt. A solução é:

$$\varepsilon(t) = \frac{\sigma_0}{E} \left[1 - e^{\left(-\frac{Et}{\eta}\right)} \right] \quad (5)$$

O elemento de Maxwell retrai-se instantaneamente quando sob fluência, porém não completamente, enquanto o elemento de Voigt apresenta uma recuperação elástica atrasada sem efeito permanente (EBEWELE, 2000).

Contudo, ambos os modelos não predizem com precisão o comportamento real de materiais poliméricos. Existem uma série de modelos que visam modelar com maior exatidão o comportamento desses materiais. Ebevele (2000), Menard (1999) apresentam o modelo de quatro parâmetros que é uma combinação em série dos modelos de Maxwell e de Voigt. É possível utilizar esse modelo para compreender a curva de deformação desses materiais.

É possível separar o comportamento em componentes elástica, viscosa e viscoelástica. Sob fluência, a deformação total tem três componentes, cada uma, respectivamente, aos comportamentos elástico, viscoso e viscoelástico do material. Assim, temos:

$$\varepsilon = \varepsilon_1 + \varepsilon_2 + \varepsilon_3 \quad (6)$$

E, reagrupando, temos:

$$\varepsilon(t) = \frac{\sigma_0}{E_1} + \frac{\sigma_0 t}{\eta_2} + \frac{\sigma_0}{E_3} \left[1 - e^{\left(-\frac{t}{\tau_3}\right)} \right] \quad (7)$$

sendo que $\tau_3 = \frac{\eta_3}{E_3}$ é tido como o tempo de relaxação. Esse valor é o tempo necessário para que o polímero deforme 63,21% de toda sua deformação (EBEWELE, 2000; MENARD, 1999).

Ademais, modelos mais completos e complexos, como até modelos de 4 parâmetros 3D, permitem analisar o comportamento de materiais poliméricos reais, podem ser encontrados em outras literaturas específicas (MENARD, 1999).

Singer & Perry (2012) apresentam um estudo de avaliação de ciclos em fadiga até a falha de adesivos cirúrgicos disponíveis no mercado. Nesse estudo a resistência a esforços cíclicos foi avaliada pela aplicação de um torque a uma taxa de 1Hz e por um esforço de tração a uma taxa de 0,5 N/s.

Além disso, Singer & Perry (2012), Fernández-Gutiérrez *et al.* (2016) dissertam sobre a importância que a viscosidade tem sobre as propriedades

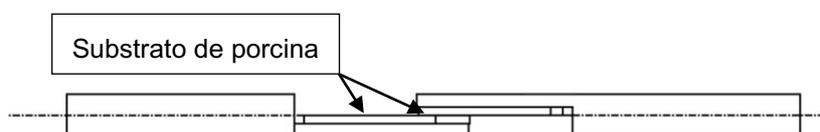
mecânicas desses compostos. De forma análoga, Ghasaban *et al.* (2011) salienta que a modificação da viscosidade desses materiais levante questões sobre vitrificação e taxa de polimerização dos materiais.

Especificamente, Ghasaban *et al.* (2011) apresentam uma avaliação através da análise DMTA, isto é, análise termomecânica dinâmica, para avaliar propriedades mecânicas de diferentes adesivos a base de cianoacrilato. Nos seus estudos, verificaram que o módulo elástico dos compostos aumentou com o aumento da concentração de agentes de ligação cruzada.

Para a avaliação das propriedades mecânicas de adesivos cirúrgicos, a ASTM estabeleceu normas específicas que ajudam a mensurar essas interações desses materiais.

A norma ASTM F2255-05 – *Standard Test Method for Strength Properties of Tissue Adhesives in Lap-Shear by Tension Loading* apresenta metodologia para verificar a propriedades mecânicas de adesivos de tecido sob cisalhamento através de um ensaio de tração. A figura 4 apresenta os dispositivos de teste utilizados.

Figura 4 - Dispositivo de teste de cisalhamento segundo ASTM F2255-05.



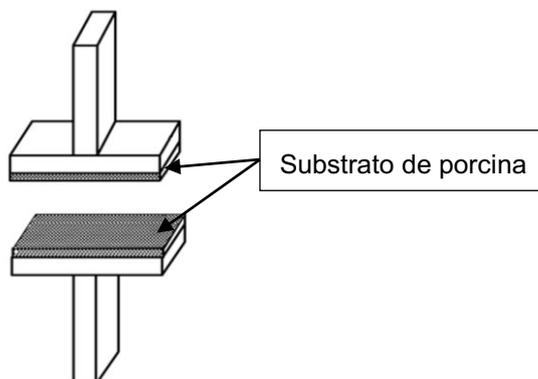
Fonte: Adaptado de ASTM F2255-05 (2015).

O método consiste em utilizar porcina fixada nos dispositivos de teste e em uma região específica aplicar o adesivo de tecido e submeter o conjunto à um banho sob temperatura controlada, conforme uso pretendido e aplicação do produto.

A norma ASTM F2258-05 – *Standard Test Method for Strength Properties of Tissue Adhesives in Tension* apresenta metodologia para verificar propriedades mecânicas de adesivos de tecido sob tração. O método consiste utilizar dois dispositivos de teste no formato T com um substrato de porcina colado na ponta. O adesivo sob avaliação é aplicado na superfície da porcina e os dois dispositivos de teste T são colados justapostos. A preparação das amostras visa garantir completa polimerização do adesivo de tecido, e homogeneização da temperatura conforme

aplicação do uso pretendido do produto. A figura 5 apresenta os dispositivos de teste e o arranjo de fixação da porcina.

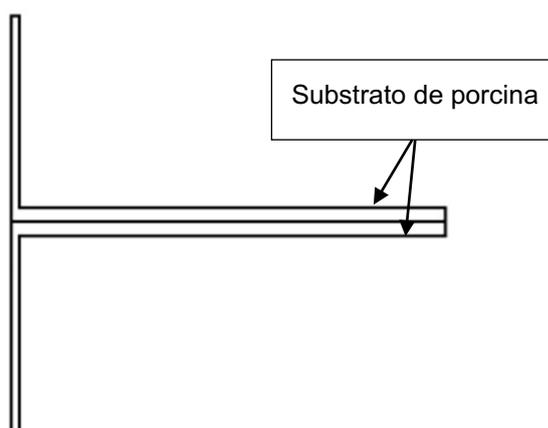
Figura 5 - Dispositivo de teste T conforme ASTM F2258-05.



Fonte: Adaptado de ASTM F2258-05(2015).

A norma ASTM F2256-05 – *Standard Test Method for Strength Properties of Tissue Adhesives in T-Peel by Tension Loading* avalia a resistência ao estiramento através de carregamento sob tração. O procedimento consiste em aplicar o adesivo de tecido sobre a superfície do substrato de porcina e pressionar um substrato sobre a face com adesivo de tecido aplicado e manter o conjunto em temperatura controlada por tempo específico para homogeneizar a temperatura, conforme uso pretendido e aplicação do produto. A figura 6 apresenta o conjunto de testes.

Figura 6 - Dispositivo de teste conforme ASTM F2256-05.

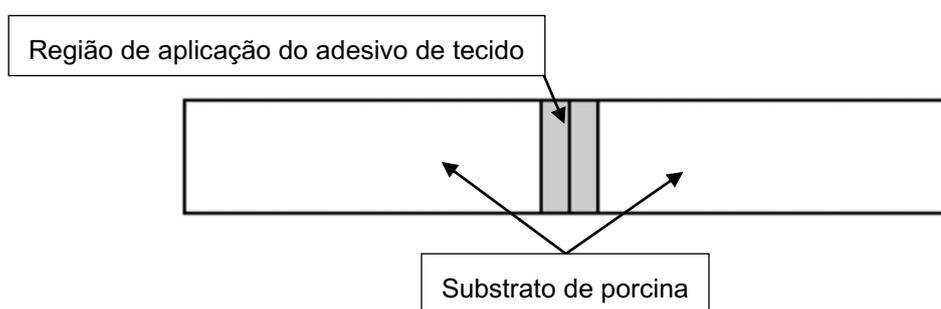


Fonte: Adaptado de ASTM F2256-05(2015).

A norma ASTM F2458-05 – *Standard Test Method for Wound Closure Strength of Tissue Adhesives and Sealants* apresenta o método para avaliar a resistência ao fechamento de ferida de adesivos de tecido sob um ensaio de tração. Esse método consegue simular o esforço durante o uso do produto para o tratamento tópico de incisões laparoscópicas ou lacerações traumáticas da pele e, auxilia na identificação do melhor desempenho relativo de adesivos de tecido.

De modo similar os substratos são acondicionados em temperatura específica conforme uso pretendido e aplicação e o adesivo de tecido é aplicado sobre a junção da aproximação de borda de dois substratos de porcina justapostos. O adesivo deve abranger a superfície do tecido e não deve escorrer pela junção dos dois substratos. Esse arranjo é similar ao fechamento de um corte sobre a pele de um paciente. A figura 7 apresenta o arranjo do ensaio.

Figura 7 - Arranjo do ensaio conforme ASTM F2458-05.



Nota: Adaptado de ASTM F2458-05(2015).

2.3 ANÁLISE TÉRMICA DINÂMICO-MECÂNICA (DMTA)

Essencialmente, DMTA é definida como uma técnica que aplica uma força oscilatória ou pulsante em uma amostra. Encontram-se variações em como a técnica é nomeada (DMA, DMTA ou ainda DTA), dependendo da especialidade e aplicação a que a técnica é especificada, contudo, os princípios são os mesmos (MENARD, 1999).

A técnica tem como objetivo correlacionar as propriedades macroscópicas, como por exemplo as propriedades mecânicas, com as relaxações moleculares associadas a mudanças conformacionais e a deformações microscópicas geradas a partir de rearranjos moleculares e permite a separação das contribuições elástica e

viscosa de materiais viscoelásticos, em função da temperatura e do tempo (FELISBERTI; CASSU, 2005). Materiais viscoelásticos são, essencialmente aqueles materiais que apresentam dependência da tensão e deformação com o tempo (BANKS; KENZ, 2011).

Ao se aplicar uma carga oscilatória obtém-se uma resposta em deformação também oscilatória, assumindo que a carga é dada pela relação

$$\sigma(t) = \sigma_0 \sin(\omega t) \quad (8)$$

Onde σ é a tensão no tempo t , σ_0 é a tensão máxima, ω é a frequência de oscilação e t é o tempo.

A resposta, também oscilatória e senoidal, é dada pela equação

$$\varepsilon(t) = \varepsilon_0 \sin(\omega t + \delta) \quad (9)$$

Onde ε é a deformação do tempo t , ε_0 é a amplitude da deformação, t é o tempo e δ é o ângulo de defasagem ou atraso entre a tensão e a deformação máxima. Reagrupando 9, temos:

$$\varepsilon(t) = \varepsilon_0 \sin(\omega t) \cos(\delta) + \varepsilon_0 \cos(\omega t) \sin(\delta) \quad (10)$$

Conforme, Felisberti & Cassu (2005), Banks & Kenz (2011) e Menard (1999) apresentam, para materiais perfeitamente elásticos a tensão e a deformação gerada na amostra estão em fase e, por isso, o ângulo de defasagem é zero, assim, temos que a equação 10 se reduz a $\varepsilon_0 \sin(\omega t)$. Assim, observa-se bem como outros pesquisadores em Felisberti & Cassu (2005) que a tensão e a deformação variam em função do termo $\sin(\omega t)$.

Diferentemente aos materiais perfeitamente elásticos, materiais puramente viscosos apresentam ângulo de defasagem máximo, isto é, 90° , e assim, a resposta à tensão aplicada será dada por $\varepsilon_0 \cos(\omega t)$. Nesse cenário a deformação é completamente fora de fase em relação à tensão aplicada.

Especificamente para os materiais sob estudo, assim como para polímeros em geral que apresentam comportamento viscoelástico, o valor do ângulo de defasagem (δ) varia entre 0° e 90° , descrevendo um comportamento intermediário entre elástico e viscoso.

A partir de 8 e 9 define-se o modulo de armazenamento E' ou G' como sendo a razão entre a amplitude da componente da tensão em fase com a deformação pela amplitude da deformação, como apresentam as equações 11 e 12.

$$E' = \frac{\sigma_0}{\varepsilon_0} \cos(\delta) = E^* \cos(\delta) \quad (11)$$

$$G' = \frac{\sigma_0}{\varepsilon_0} \cos(\delta) = G^* \cos(\delta) \quad (12)$$

Esse valor é uma medida da energia mecânica que o material é capaz de armazenar na forma de energia potencial ou elástica numa condição específica (Felisberti; Cassu; 2005; Banks, Kenz, 2011). Já a razão da amplitude da componente da tensão fora de fase em relação à deformação pela amplitude da deformação é tida como módulo de perda, E'' ou G'' , dado pelas seguintes relações

$$E'' = \frac{\sigma_0}{\varepsilon_0} \sin(\delta) = E^* \sin(\delta) \quad (13)$$

$$G'' = \frac{\sigma_0}{\varepsilon_0} \sin(\delta) = G^* \sin(\delta) \quad (14)$$

e pode ser relacionada com o movimento em longos segmentos da cadeia principal ou relaxações de segmentos laterais.

Os módulos dinâmicos de Young, E^* , e de cisalhamento, G^* podem ser apresentados em notação de números complexos como

$$E^* = E' + iE'' \quad (15)$$

$$G^* = G' + iG'' \quad (16)$$

Tomando as equações 11 e 13 e dividindo o módulo de perda pelo módulo de armazenamento, temos uma propriedade definida como fator de perda, dada pela relação

$$\frac{E''}{E'} = \frac{E^* \sin(\delta)}{E^* \cos(\delta)} = \tan(\delta) \quad (17)$$

sendo, que a mesma relação é válida para ensaios de cisalhamento. O *damping*, como é denominado o fator de perda, expressa a capacidade de um material converter energia mecânica. Materiais que apresentam somente a componente elástica, tem $\tan(\delta)$ igual a zero. Polímeros por outro lado, apresentam valores de $\tan(\delta)$ de alguns graus em certas faixas de temperatura (FELISBERTI; CASSU, 2005).

Menard (1999) e Felisberti e Cassu (2005), além de Ebeuele (2000) dissertam sobre ensaios dinâmico-mecânicos. Especificamente Felisberti e Cassu (2005) apresentam a relação entre o comportamento dinâmico-mecânico e a

frequência e a temperatura. Felisberti e Cassu (2005) especificam que como a absorção de energia mecânica de polímeros ocorre em uma faixa de frequência, os materiais apresentam uma distribuição de tempos de relaxação, dependentes da temperatura. De modo geral é possível resumir o comportamento desses materiais em função da temperatura e da frequência da seguinte forma:

- a. A baixas temperaturas ou altas frequências o material apresenta um comportamento de material vítreo e o módulo de armazenamento é alto e o módulo de perda baixo;
- b. A altas temperaturas ou baixas frequências o material apresenta um comportamento de material viscoso tendo tanto o módulo de armazenamento como o módulo de perda baixos;
- c. Quando frequências sob análise estão na mesma faixa das frequências dos movimentos internos do material na temperatura avaliada, o módulo de armazenamento diminui com o aumento da temperatura ou diminuição da frequência e o módulo de perda apresenta seu valor máximo, o que corresponde ao comportamento viscoelástico.

2.4 ESPECTROSCOPIA VIBRACIONAL DE ABSORÇÃO NO INFRAVERMELHO (FTIR)

A técnica de espectroscopia vibracional de absorção no infravermelho propicia resultados tocantes às frequências fundamentais das vibrações normais moleculares.

Espectroscopia é definida como o estudo da interação da radiação eletromagnética com a matéria. Considerando que a radiação eletromagnética é composta de um vetor campo elétrico e um vetor campo magnético, mutuamente ortogonais entre si, que se propagam em uma direção específica, nota-se a sua natureza ondulatória por meio de interferência, dispersão, polarização e coerência da radiação eletromagnética e, sua natureza de material através do efeito Compton e do efeito fotoelétrico (CANEVAROLO, 2017).

A radiação interage com a matéria em processos distintos, quais sejam: absorção, emissão e espalhamento. Especificamente, a radiação no infravermelho

(IR) corresponde aproximadamente à parte do espectro eletromagnético situada entre as regiões do visível e das micro-ondas (SILVERSTEIN *et al.*, 2006).

As moléculas apresentam vibrações normais, que podem ser de diferentes tipos. Elas formam uma estrutura tridimensional, com distâncias de ligação química e ângulos de ligações definidos, apresentando uma determinada simetria molecular. Essa estrutura é responsável pelas diferentes propriedades moleculares e, por isso, seu conhecimento é importante em química (CANEVAROLO, 2017).

Embora o espectro de infravermelho seja característico da molécula como um todo, certos grupos de átomos dão origem a bandas que ocorrem em frequências semelhantes, independentemente da estrutura da molécula. Isso proporciona a obtenção de informações úteis que permitem a identificação de estruturas (SILVERSTEIN *et al.*, 2006).

A espectroscopia de absorção no infravermelho pode ser dividida em três regiões distintas, conforme apresentado por Canevarolo (2017), quais sejam:

- a. IR longínquo: 10 a 400 cm^{-1} ;
- b. IR médio: 40 a 400 cm^{-1} ;
- c. IR próximo: 4000 a 12820 cm^{-1} .

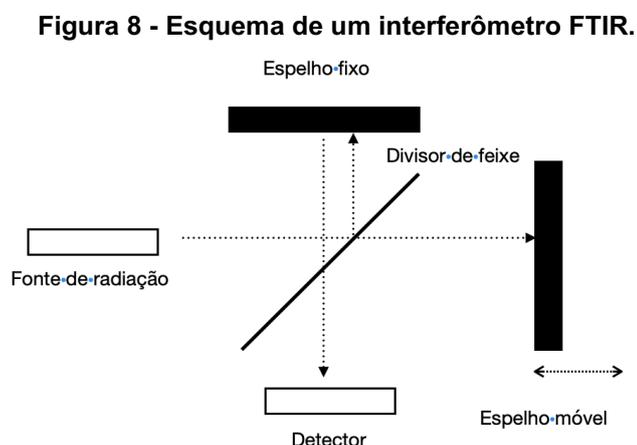
A região de 400 a 1800 cm^{-1} é dita como a região de impressão digital do espectro IR, pois é nela que são observadas a maior parte das frequências vibracionais fundamentais. Sendo que as frequências vibracionais dependem da natureza do movimento, massa dos átomos, geometria da molécula, natureza das ligações químicas e ambiente químico e físico. (CANEVAROLO, 2017).

A obtenção do espectro infravermelho utiliza o espectrofotômetro com transformada de Fourier (FTIR). Nessa técnica a radiação é separada em dois feixes, um fixo e outro móvel, onde com a variação da distância percorrida pelos dois feixes se tem uma sequência de interferências construtivas e destrutivas, que resultam na variação de intensidade de radiação recebida pelo detector, criando um interferograma. Uma transformação de Fourier converte o resultado obtido, que está no domínio do tempo, para o domínio da frequência (SILVERSTEIN *et al.*, 2006).

Ainda, segundo Silverstein *et al.* (2006), a amostra é submetida a uma larga faixa de energias quando a radiação a transpassa e, é a análise dessa porção da radiação que passa pela amostra que dá origem ao espectro de infravermelho.

O equipamento utilizado nessa técnica é constituído por uma fonte de radiação, um interferômetro, compartimento de amostra e um detector de radiação infravermelho. A fonte de radiação, bem como o tipo de detector utilizado variam de acordo com a região do espectro infravermelho sob análise e, normalmente a varredura é realizada em regime contínuo (CANE-VAROLO, 2017).

A figura 8 apresenta um esquema simplificado de um interferômetro FTIR, onde o feixe de radiação é convertido em raios paralelos e passa por um divisor de feixe que divide o feixe paralelo em duas partes: uma é transmitida ao espelho móvel e a outra refletida ao espelho fixo (SILVERSTEIN *et al.*, 2006; CANEVAROLO, 2017).



Fonte: Adaptado de Canaverolo (2017).

Ainda, conforme Silverstein *et al.* (2006), Canevarolo (2017) apresentam, no espelho fixo ocorre reflexão total do feixe, que é parcialmente refletido e parcialmente transmitido através do divisor de feixe. O mesmo ocorre com o feixe que incide sobre o espelho móvel, com a diferença que o caminho óptico percorrido pelos feixes é diferente. O interferograma obtido no detector é formado metade pelo feixe totalmente refletido no espelho fixo transmitido pelo divisor de feixe e, metade pelo feixe totalmente refletido no espelho móvel refletido no divisor de feixe. Essas componentes sofrem combinações originando interferências construtivas e destrutivas, dependendo se os feixes em fase ou fora de fase.

É possível efetuar uma série de varreduras e realizar a acumulação de cada interferograma, processo conhecido por co-adição. Isso permite aumentar significativamente a razão sinal/ruído conforme a expressão

$$\frac{S}{N} \propto (n)^{\frac{1}{2}} \quad (18)$$

Onde n é o número de varreduras.

O espectro de feixe único da amostra possui informações sobre o espectro de referência e sobre a absorção da amostra. Para subtrair do espectro da amostra as contribuições do instrumento e do ambiente, obtém-se o espectro IR da amostra em % T ou absorbância versus número de ondas, calculando-se a razão entre o espectro da amostra pelo espectro de referência através da relação

$$T = \frac{I}{I_0} \quad (19)$$

Ou em valores percentuais

$$\%T = \frac{I}{I_0} \times 100 \quad (20)$$

O espectro em absorbância é obtido pela equação

$$A = \log\left(\frac{1}{T}\right) = \epsilon lc \quad (21)$$

Onde A é a absorbância, ϵ aqui é denotado como a absortividade e c é a concentração da amostra.

Outro fator importante é a resolução, que é definida como a capacidade do instrumento distinguir o perfil espectral de duas bandas próximas. A resolução é proporcional ao inverso do deslocamento de caminho óptico (CANEVAROLO, 2017).

É possível ainda, realizar a manipulação espectral, normalização da curva, correção da linha de base, alisamento do espectro, subtração de espectro, de convolução e ajuste de curva. Todas essas operações visam a melhorar a qualidade das informações do espectro IR e possibilitara sua correta interpretação. Contudo, é recomendado cautela nessas operações pois elas podem levar a erros de interpretação do espectro IR.

De forma similar Fernández-Gutiérrez *et al.* (2016) e Han *et al.* (2008) utilizaram a técnica FTIR para verificar a presença de grupos funcionais específicos nas amostras por eles analisadas. Fernández-Gutiérrez *et al.* (2016) ainda utilizam os espectros obtidos para avaliar a proporção de monômeros residuais nas amostras e a indicação da formação de polímeros de alto peso molecular.

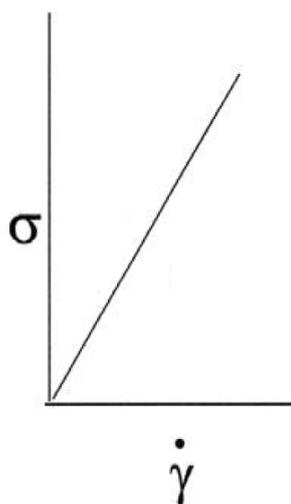
2.5 VISCOSIDADE

A avaliação da viscosidade é realizada por meio de um ensaio de reometria. E o teste mais comum é se avaliar a viscosidade sob diferentes taxas de cisalhamento. O material da amostra é submetido por um determinado tempo a uma dada taxa de cisalhamento, aumentando gradativamente o valor dessa taxa. Ainda é possível obter essas medidas sob uma variação de temperatura pré-determinada (CANEVAROLO, 2017).

O mecanismo de operação do ensaio baseia-se em aplicar uma taxa de cisalhamento controlada que obtida pela rotação da ponta da geometria de teste utilizada, de forma a proporcionar uma deformação no material e, dessa forma calcula-se a viscosidade do material. A figura 9 apresenta uma correlação linear entre tensão e taxa de cisalhamento, típica de um material dito newtoniano, conforme apresentado por Menard (1999). Note-se aqui que a nomenclatura utiliza o σ para referenciar tensão, contudo, especificamente, para tensão de cisalhamento, comumente utiliza-se o símbolo τ , assim como visto em Canevarolo (2017).

A viscosidade é a inclinação da curva apresentada na figura 9. Pode-se obter essa curva para uma série de temperaturas e analisar o comportamento do material com respeito a viscosidade sob temperaturas diferentes.

Figura 9 - Relação entre tensão e taxa de cisalhamento.



Fonte: Adaptado de Menard (1999).

2.6 TÉCNICAS DE ANÁLISE TÉRMICA

As técnicas termoanalíticas datam do início do século passado, onde grupos isolados de pesquisadores com equipamentos um tanto quanto rudimentares, mediante vários esforços realizaram os trabalhos iniciais. A partir da metade do século passado obteve-se um vasto desenvolvimento na instrumentação termoanalítica, até que hoje, têm-se elevado grau de sofisticação em função de aplicação prática como ferramenta de trabalho na pesquisa e desenvolvimento de novos produtos e controle de qualidade da produção (IONASHIRO, 2004).

A definição aceita de análise térmica é "um grupo de técnicas nas quais uma propriedade física de substância e/ou seus produtos de reação é medida em função da temperatura, enquanto a substância é submetida a um programa controlado de temperatura" (IONASHIRO, 2004; CANEVAROLO, 2017).

Vale ressaltar que por vezes uma combinação de técnicas de análise térmica é utilizada para fornecer informações suficientes sobre um sistema em análise, como termogravimetria, calorimetria diferencial exploratória e análise térmica diferencial. Além destas, utiliza-se também, técnicas físico-químicas e analíticas, como a cromatografia gasosa e a espectrometria de massas (CANEVAROLO, 2017).

2.6.1 Termogravimetria

A termogravimetria é uma das técnicas de análise térmica bastante difundida, e foi utilizada a primeira vez nos anos 1900s no levantamento de curvas de decomposição térmica (IONASHIRO, 2004). Nela, a variação de massa da amostra é determinada em função da temperatura e/ou tempo, conforme apresenta a equação 22 enquanto a amostra é submetida a uma variação de temperatura específica com uma determinada taxa de aquecimento (CANEVAROLO, 2017).

$$m = f(T \text{ ou } t) \quad (22)$$

Os equipamentos que realizam essa medição são as termobalanças, isto é, instrumentos que permitem a pesagem contínua da amostra em função da

temperatura. Obtêm-se então curvas que fornecem informações sobre a estabilidade térmica do material, sobre composição e estabilidade dos compostos intermediários e do resíduo. Processos como desidratação, vaporização, dessorção, oxidação, redução etc. podem ser observados, além de interações da amostra com a atmosfera utilizada durante a análise (CANEVAROLO, 2017; IONASHIRO, 2004).

Ionashiro (2004), Canevarolo (2017) dissertam sobre a existência de fatores que influenciam a obtenção de curvas TG, contudo, principalmente fatores instrumentais e fatores ligados as características da amostra possuem maior influência sobre as curvas TG. Quanto aos fatores instrumentais, pode-se destacar a razão de aquecimento, a atmosfera do forno, e a forma, o tamanho e a composição do cadinho. Já com relação aos fatores ligados às características da amostra, têm-se a massa da amostra e o tamanho de partícula.

Canevarolo (2017) relata sobre como a escolha inadequada da razão de aquecimento pode influenciar significativamente nos resultados de variação de massa determinados a partir das curvas TG. E, também, sobre como a escolha de um gás reativo ou inerte, a pressão de trabalho e a utilização de atmosfera estática ou fluente dependem do tipo de amostra em estudo.

Uma diminuição na razão de aquecimento provoca diminuição acentuada nas temperaturas de decomposição aparentes e, também, influencia na facilidade de detecção de compostos intermediários (IONASHIRO, 2004).

Especificamente para polímeros que sofrem depolimerização, o processo de decomposição térmica é pouco influenciado pela atmosfera (CANEVAROLO, 2017). Polímeros a base de cianoacrilatos podem apresentar depolimerização conforme apresentado por Ryan e McCann (1996 apud HAN *et al.*, 2008).

A amostra pode liberar substâncias gasosas ou reagir com os constituintes da atmosfera interna do forno. O fenômeno é observado logo quando a pressão de dissociação do gás atinge o valor da pressão do gás ou vapor na sua vizinhança imediata. O efeito da atmosfera sobre a curva TG depende do tipo de reação, da natureza dos produtos de decomposição e do tipo de atmosfera utilizada no ensaio (IONASHIRO, 2004).

2.6.2 Calorimetria exploratória Diferencial

Calorimetria exploratória diferencial (DSC) é uma técnica derivada da análise térmica diferencial (DTA) e nela, também se mede a energia fornecida a uma amostra e um material de referência, em função da temperatura (CANEVAROLO, 2017). De acordo com o método de medição utilizado a técnica é classificada como calorimetria exploratória diferencial com compensação de potência ou com fluxo de calor. Através delas, observa-se os efeitos do calor associados com alterações físicas e químicas da amostra (IONASHIRO, 2004).

Ionashiro (2004) ainda disserta sobre as interpretações das informações colhidas nesse tipo de análise, estudadas há bastante tempo, porém válidas ainda hoje através da medição da temperatura da amostra em função do tempo, da diferença de temperatura entre a amostra e a referência em função do tempo, da temperatura da amostra em função da derivada da temperatura em função do tempo e, da temperatura da amostra em função da derivada do tempo em função da temperatura.

Os eventos térmicos que geram modificações em curvas DTA ou DSC podem ser, basicamente, transições de primeira e segunda ordem. As de primeira ordem se dão pela transição de entalpia, endotérmica ou exotérmica, e formam picos nas curvas. Exemplos de eventos endotérmicos incluem fusão, perda de massa por vaporização de água, aditivos, voláteis ou decomposição, dessorção e reações de redução. Já cristalização, reações de polimerização, cura, oxidação, degradação oxidativa e adsorção são exemplos de eventos exotérmicos (CANEVAROLO, 2017).

Canevarolo (2017) ainda descreve que as transições de segunda ordem se caracterizam por variação de capacidade calorífica sem variação de entalpia, sendo a transição vítrea um exemplo desses fenômenos.

Ionashiro (2004), de forma análoga relaciona fatores que podem influenciar a obtenção de curvas DTA.

- a. Razão de aquecimento do forno;
- b. Natureza do suporte de amostras;
- c. Profundidade do raio do orifício de suporte onde é colocada a amostra;

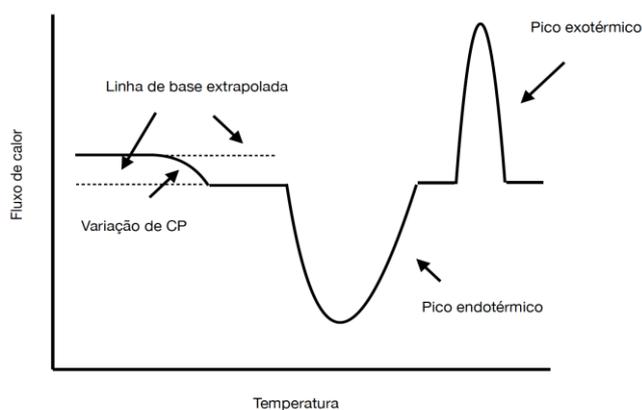
- d. Localização, natureza e dimensões dos termopares diferenciais;
- e. Natureza da substância inerte usada como referência;
- f. Compactação da amostra;
- g. Efeito de colocação de tampa sobre o orifício da amostra.

Note-se que da mesma forma como apresentado por Ionashiro (2004) e por Canevarolo (2017) para a Termogravimetria, os fatores que influenciam a obtenção de informações das amostras através de técnicas de análise térmica são semelhantes.

A diferença de temperatura entre o padrão e a amostra no DSC de fluxo de calor serve como base para o cálculo do calor absorvido ou liberado pela amostra e, por convenção o resultado será negativo para eventos endotérmicos e positivo para eventos exotérmicos. Especificamente para amostras de cianoacrilato, espera-se encontrar eventos exotérmicos devido a reação de cura do material.

A figura 10 apresenta uma curva esquemática de DSC, onde pode-se observar a variação de capacidade calorífica, denotada pela alteração da inclinação ao longo da linha de base, bem como um pico endotérmico e um pico exotérmico.

Figura 10 - Curva esquemática DSC.



Fonte: Adaptado de Canevarolo (2017).

3 MATERIAIS E MÉTODOS

O presente capítulo apresenta a metodologia utilizada no desenvolvimento do projeto de pesquisa. Foram utilizadas técnicas de espectroscopia e análise térmica para caracterizar e avaliar diferentes amostras de materiais, especificamente adesivos a base de cianoacrilato.

Aqui, serão apresentados a metodologia aplicada para análise incluindo os parâmetros usados para os ensaios, os equipamentos, e o laboratório que foi utilizado, além da descrição das amostras avaliadas. As análises foram divididas em caracterização da matéria-prima dos adesivos de tecido e caracterização mecânica do produto curado.

3.1 AMOSTRAS DE ADESIVO A BASE DE CIANOACRILATO ENSAIADAS

Amostras de diferentes composições de adesivos de tecido a base de cianoacrilato foram avaliadas, conforme apresenta a tabela 1.

Tabela 1 - Amostras avaliadas.

Amostras	Descrição
S1747	Monômero a base de n-butil cianoacrilato, com aditivo estabilizante e modificador de viscosidade
S1748	Blenda a base de n-butil e 2-octil cianoacrilato, com aditivo estabilizante e modificador de viscosidade
J0156	Blenda a base de n-butil e 2-octil cianoacrilato mais viscosa, com aditivo estabilizante e maior teor de agente modificador de viscosidade
Liquiband®	Padrão comercial a base de octil e n-butil cianoacrilato

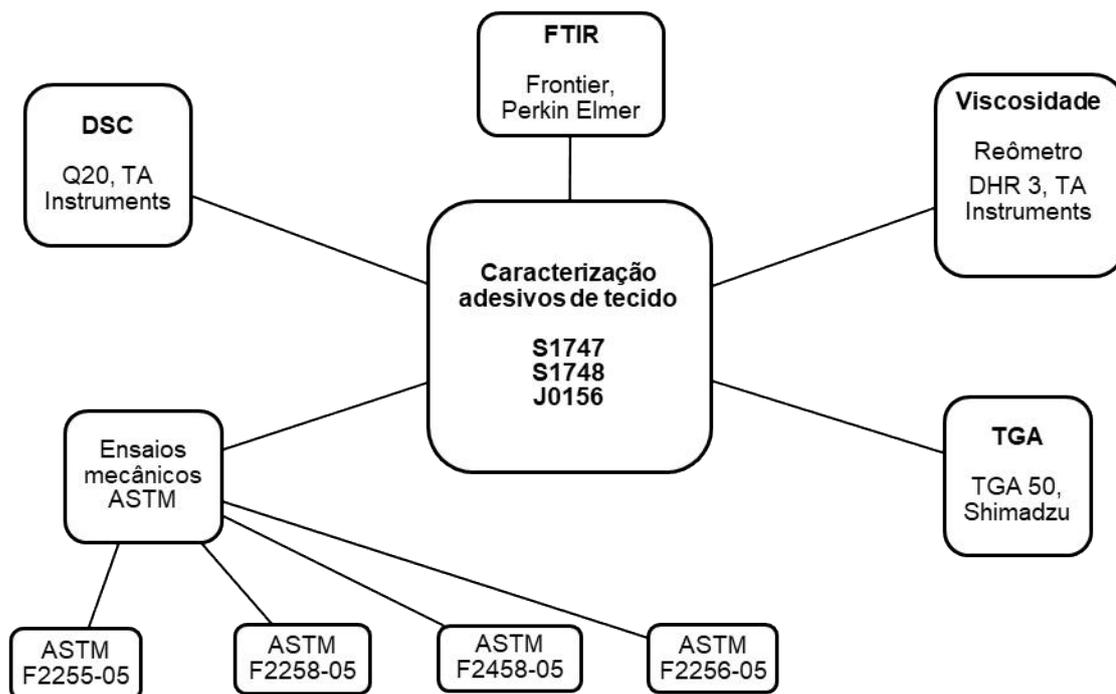
Fonte: Autor.

As amostras S1747, S1748 e J0156 são composições químicas em desenvolvimento no departamento de Engenharia de Projetos da BMR Medical e são objeto de estudo do presente projeto de pesquisa. A amostra Liquiband® é uma amostra comercial também a base de octil e n-butil cianoacrilatos, e será o padrão de comparação de desempenho mecânico (controle).

Os estudos com espectroscopia vibracional de absorção no infravermelho e análise térmica são aplicados somente às fórmulas testes, contudo a comparação de

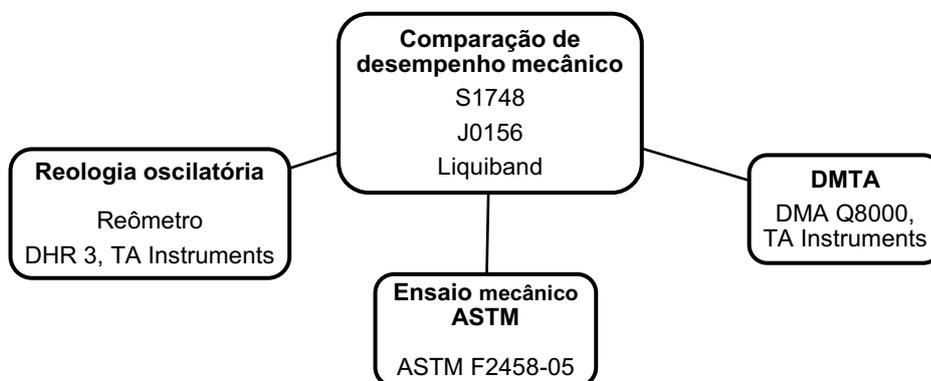
desempenho inclui a amostra Liquiband®. A figura 11 apresenta um fluxograma com o esquema dos ensaios realizados no desenvolvimento do projeto com as amostras S1747, S1748 e J0156 enquanto a figura 12 mostra a comparação de desempenho mecânico realizada entre as amostras S1748, J0156 e Liquiband®.

Figura 11 - Ensaios realizados para a caracterização das amostras.



Fonte: Autor.

Figura 12 - Ensaios de comparação de desempenho.



Fonte: Autor.

A caracterização das amostras de adesivo de tecido S1747, S1748, J0156 foi realizada com o conjunto de técnicas apresentado na figura 11, que incluiu a caracterização química via técnica FTIR, caracterização térmica via TGA e DSC, estudos de viscosidade, avaliação de desempenho conforme as normas ASTM e a reologia oscilatória.

Os ensaios de comparação de desempenho entre as amostras selecionadas S1748, J0156 e Liquiband® incluíram a análise DMTA, reologia oscilatória e ensaios mecânicos conforme a norma ASTM F2458-05. A utilização de uma blenda mais viscosa com maior teor de octil cianoacrilato (J0156) veio da comparação com a literatura que indica essa necessidade para o uso pretendido do produto.

O padrão de comparação de desempenho, Liquiband®, foi utilizado nos ensaios de desempenho mecânico de forma a verificar se as formulações sob avaliação atendem a requisitos de desempenho mecânico.

3.2 ESPECTROSCOPIA VIBRACIONAL DE ABSORÇÃO NO INFRAVERMELHO (FTIR)

A figura 13 apresenta o equipamento do laboratório Central de Análises - UTFPR Campus Pato Branco, utilizado. Um espectrômetro Frontier da Perkin Elmer na região do IR médio com comprimentos de onda entre 200 cm^{-1} e 4000 cm^{-1} , comum a fonte de infravermelho policromática e um detector do tipo DTGS.

Figura 13 - Espectrômetro de Infravermelho na região do Médio com Transformada de Fourier (FT-MIR).



Fonte: Adaptado de Análises (2020).

O modo de obtenção do espectro infravermelho pode ser por transmissão ou absorção, ou ainda por reflectância total atenuada (ATR) ou reflectância difusa

(DRIFTS). Especificamente, o espectro IR das amostras analisadas foi obtido por transmissão com auxílio do acessório UATR com varredura contínua, utilizando acetona como solvente. Buscou-se a obtenção dos espectros IR das amostras avaliadas para verificar a presença de grupos funcionais específicos inerentes às mesmas, que determinam as suas propriedades mecânicas. Foi utilizada uma resolução de 8 cm^{-1} e 16 acumulações.

3.3 VISCOSIDADE

As curvas de viscosidade dinâmica em função da temperatura e as curvas de escoamento foram obtidas utilizando um reômetro híbrido do Multilab LabReo-CERNN/UTFPR, Discovery DHR-3, conforme apresenta a figura 14. O equipamento é calibrado para a execução dos testes e a temperatura é controlada através de um sistema peltier com auxílio de um banho termostático. A avaliação de viscosidade em função da temperatura foi realizada entre 18 e 40°C , sendo que as temperaturas de interesse são 20° e 37°C . Todos os testes foram realizados em triplicata. As curvas de escoamento foram avaliadas sob as taxas de 300 a 1 s^{-1} à 37°C . Os testes também foram realizados em triplicata.

Figura 14 - Reômetro *Discovery DHR-3*



Fonte: Autor.

Os ensaios utilizaram a geometria de cilindros concêntricos (diâmetro do cilindro interno: 28 mm , altura do cilindro: $42,1\text{ mm}$, e diâmetro do copo: $42,1\text{ mm}$) para evitar cura das amostras durante o ensaio.

3.4 TÉCNICAS DE ANÁLISE TÉRMICA

3.4.1 Termogravimetria

A figura 15 apresenta o equipamento utilizado para a obtenção das curvas TG das amostras ensaiadas. Esse equipamento pertence ao laboratório LAMAP – UTFPR Campus Apucarana, e possui um analisador termogravimétrico Shimadzu, modelo TGA-50, que opera até a temperatura de 1000 °C.

Figura 15 - Analisador termogravimétrico (TGA 50, Shimadzu)



Fonte: LAMAP (2020).

Especificamente, devido à natureza das amostras a base de cianoacrilato e conforme Han *et al.* (2008) apresentam, foi utilizado gás nitrogênio a uma taxa de 20 ml/min.

Mesmo que não ocorra reação entre a amostra e a atmosfera, as transferências de calor pelo gás afetarão os resultados. Além disso, de forma geral, quanto maior a massa da amostra, maior será a temperatura inicial de decomposição térmica. Isso dificulta a identificação de compostos intermediários. (IONASHIRO, 2004).

Curvas de análise termogravimétrica das amostras de cianoacrilato foram obtidas com o Analisador Termogravimétrico TGA 50 entre 20 e 800 °C a uma taxa de 20 °C/min de forma análoga a apresentada por Han *et al.* (2008). Como as

amostras sob análise são líquidas utilizou-se cadinho de platina do tipo hermético para evitar evaporação das amostras durante o ensaio.

3.4.2 Calorimetria exploratória diferencial

As curvas DSC das amostras avaliadas foram obtidas entre 30 e 300 graus Celsius a uma taxa de aquecimento de 10 graus/minuto, com atmosfera de gás nitrogênio a uma taxa de 20ml/min no equipamento DSC Q20 da TA *Instruments* do laboratório Central de Análises – UTFPR Campus Pato Branco, conforme ilustra a figura 16, de maneira análoga a executada nos ensaios de termogravimetria apresentada por Han *et al.* (2008).

Figura 16 - Calorímetro Exploratório Diferencial Q20.



Fonte: Análises (2020).

3.5 ENSAIOS CONFORME NORMAS ASTM

A tabela 2 apresenta a relação de normas ASTM aplicáveis à avaliação de desempenho mecânico de adesivos de tecido, incluindo os tamanhos dos substratos/dispositivos de teste e da região de aplicação do adesivo de tecido.

Todos os ensaios seguiram o mesmo procedimento de preparação que consistiu em submeter as amostras de porcina, que foram adquiridas congeladas do mesmo fornecedor, devidamente fixadas nos dispositivos de teste, no caso dos testes de cisalhamento e tração, a um banho em temperatura controlada de 37°C por 1h +/- 15 minutos embebidas em solução tampão PBS. Seguido da aplicação do

adesivo de forma controlada com auxílio de uma micropipeta. Os conjuntos foram deixados em repouso por 15 minutos, embebidos de gaze com solução tampão PBS, de forma a garantir a polimerização do adesivo de tecido e, na sequência, submetidos novamente a um banho em temperatura controlada a 37°C por 15 minutos. Na sequência os conjuntos foram montados em um equipamento de teste de tração ESM303 da Mark-10 do laboratório de controle de qualidade da BMR Medical, conforme mostra a figura 17, e realizou-se o ensaio.

Tabela 2 - Relação das normas ASTM aplicáveis à avaliação de desempenho mecânico de adesivos de tecido.

Norma	Descrição	Dimensão dos substratos (mm²)	Dimensão da região de aplicação do adesivo de tecido (mm²)
ASTM F2258-05	<i>Standard Test Method for Strength Properties of Tissue Adhesives in Tension</i>	25 x 10	25 x 10
ASTM F2255-05	<i>Standard Test Method for Strength Properties of Tissue Adhesives in Lap-Shear by Tension Loading</i>	25 x 50	25 x 10
ASTM F2256-05	<i>Standard Test Method for Strength Properties of Tissue Adhesives in T-Peel by Tension Loading</i>	25 x 150	25 x 125
ASTM F2458-05	<i>Standard Test Method for Wound Closure Strength of Tissue Adhesives and Sealants</i>	25 x 100	25 x 10

Fonte: Autor.

Figura 17 – Máquina de ensaios ESM303 da Mark-10.



Fonte: Adaptado de Mark-10 (2021).

A quantidade de adesivo de tecido aplicado para os testes ASTM F2258-05, ASTM F2255-05 e ASTM F2458-05 foi de 5 gotas de 10 µL, enquanto para o teste

ASTM F2256-05 foi de 22 gotas de 10 μ L. As velocidades de execução dos ensaios conforme preconizado pelas normas da ASTM são apresentadas na tabela 3.

Tabela 3 - Relação de velocidades de ensaio conforme normas ASTM

Norma	Descrição	Velocidade de ensaio (mm/min)
ASTM F2258-05	<i>Standard Test Method for Strength Properties of Tissue Adhesives in Tension</i>	2
ASTM F2255-05	<i>Standard Test Method for Strength Properties of Tissue Adhesives in Lap-Shear by Tension Loading</i>	5
ASTM F2256-05	<i>Standard Test Method for Strength Properties of Tissue Adhesives in T-Peel by Tension Loading</i>	250
ASTM F2458-05	<i>Standard Test Method for Wound Closure Strength of Tissue Adhesives and Sealants</i>	50

Fonte: Autor.

A determinação do tipo de falha em cada teste foi realizada e classificada em:

1. Falha do adesivo: Houve falha do adesivo de tecido ao longo da execução do teste na interface entre adesivo e substrato;
2. Falha do Substrato: Houve falha do substrato de porcina ao longo da execução do teste;
3. Falha Coesiva: Houve falha do adesivo ao longo da execução do teste fora da interface adesivo substrato;

É possível haver combinações entre os modos de falha em um mesmo teste. Contudo, o modo de falha que permite caracterizar apropriadamente as amostras é a falha do adesivo, pois outros modos podem mascarar as propriedades do adesivo.

Para diferenciação estatística dos dados, os resultados foram comparados via teste de hipótese tomados 2 a 2 de considerando-se a média como maior ou menor sempre em relação a amostra J0156, tomada como referência, com significância de 95%. A hipótese de que todos os dados seguem uma distribuição normal foi utilizada e verificada via teste de normalidade de Anderson-Darling.

3.6 ANÁLISE TÉRMICA DINÂMICO-MECÂNICA (DMTA)

A tabela 4 apresenta os parâmetros de ensaio utilizados na realização do ensaio de análise térmica dinâmico-mecânica (DMTA). O equipamento utilizado foi um DMA Q8000, da TA *Instruments*.

A preparação das amostras para análise de DMTA foi realizada seguindo o procedimento que consiste em realizar a polimerização utilizando uma solução tampão de PBS, com posterior condicionamento em banho maria a 37°C, durante 1h +/- 15 min, de forma análoga à utilizada na preparação das amostras para os ensaios conforme as normas ASTM. Após esta etapa os conjuntos foram armazenados ao abrigo de luz dentro de uma caixa de papelão, em ambiente controlado a 23°C, 50% UR, por 24h e enviados para análise.

Tabela 4 - Parâmetros de ensaio da análise DMTA.

Parâmetros de ensaio	Descrição
Faixa de temperatura (°C)	0 a 80
Taxa de aquecimento (°C/min)	3
Módulo de sollicitação	Tração
Frequência de oscilação (Hz)	1

Fonte: Autor.

3.7 ANÁLISE REOLÓGICA OSCILATÓRIA

As curvas de análise reológica oscilatória foram obtidas utilizando um reômetro híbrido do Multilab LabReo-CERNN/UTFPR, Discovery DHR-3, conforme já apresentado a figura 14. Os ensaios utilizaram a geometria de cone-placa do reômetro *Discovery DHR-3* da TA *Instruments*.

Barkan *et al* (2017) apresentam um estudo que avaliou o comportamento viscoelástico de adesivos de tecido a base de cianoacrilato. De forma análoga à executada por esses pesquisadores com diferença da temperatura de execução que no estudo foi de 25°C, a utilizada no estudo aqui proposto é definida em função do uso pretendido e aplicação do produto. A tabela 5 apresenta os parâmetros utilizados.

Tabela 5 - Parâmetros de ensaio da análise reológica oscilatória.

Parâmetros de ensaio	Descrição
Temperatura (°C)	37
Amplitude de varredura de deformação (%)	0,001 a 100
Frequência de oscilação (rad/s)	5

Fonte: Autor.

O procedimento de preparação de amostras seguiu a metodologia implementada por Barkan *et al* (2017) com pequenas modificações devido a limitação instrumental. Utilizou-se seringas hipodérmicas descartáveis de mesmo volume para realizar a dispensa do adesivo em placas de petri de mesmo tamanho.

A metodologia consiste em promover a fabricação de filmes finos através da polimerização dos adesivos de tecido. 1mL de cada amostra foi acondicionado em uma placa de petri e a ela foram adicionados 100µL de trietil amina, que deu início à polimerização dos monômeros. Após 2h foi realizada a diluição em 30% de volume da solução em etil acetato. As amostras foram acomodadas em um ambiente à temperatura ambiente ao abrigo da luz por cerca de 15 horas para permitir a completa evaporação do solvente e foram testadas no dia seguinte à sua preparação. Houve controle qualitativo da espessura do filme-fino formado.

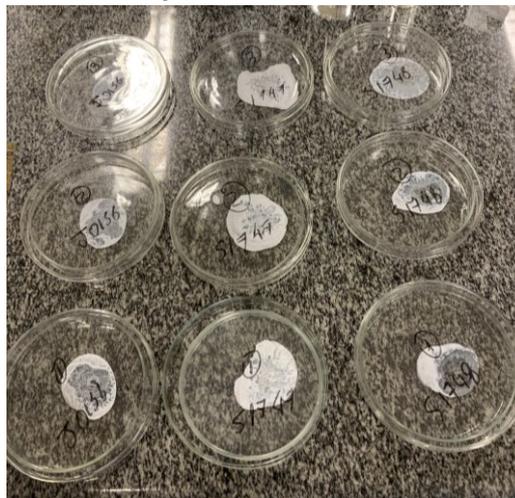
A figura 18 apresenta o aspecto do filme após evaporação do solvente e a figura 19 ilustra a formação dos filmes finos.

Figura 18 - Filme fino pós evaporação do solvente.



Fonte: Autor.

Figura 19 - Amostras de filme fino polimerizados.



Fonte: Autor.

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

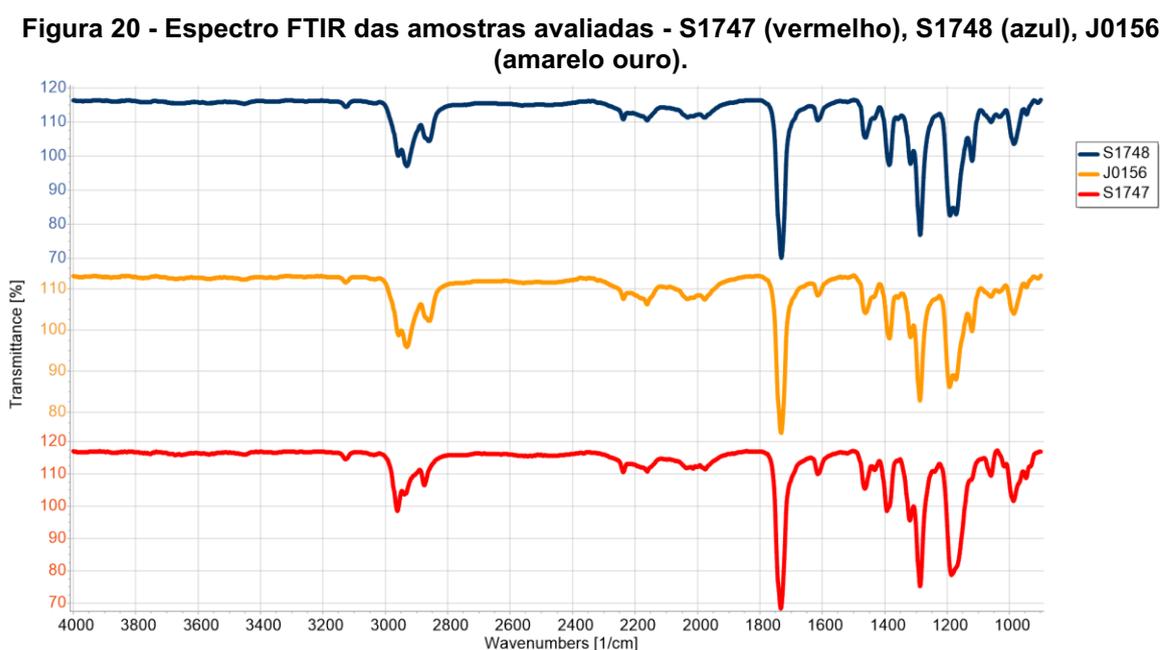
Este capítulo está estruturado em duas partes. A primeira apresenta a caracterização físico-química, incluindo as técnicas FTIR, TGA, DSC e viscosidade e a segunda apresenta a caracterização mecânica das amostras avaliadas que aborda os ensaios conforme as normas ASTM e a comparação de desempenho através da técnica DMTA e da reologia oscilatória.

Note-se que a caracterização físico-química foi realizada nas matérias-primas das amostras S1747, S1748 e J0156, isto é, do material não curado (não polimerizado). Por sua vez, a caracterização mecânica das amostras foi realizada no produto curado.

4.1 CARACTERIZAÇÃO FÍSICO-QUÍMICA DAS MATÉRIAS-PRIMAS

4.1.1 Espectroscopia Vibracional de Absorção no Infravermelho (FTIR)

As características químicas das amostras avaliadas pela técnica de espectroscopia vibracional de absorção no infravermelho com transformada de Fourier (FTIR) estão apresentadas na figura 20.



Fonte: Autor.

A tabela 6 apresenta os picos das análises feitas em transmitância.

Tabela 6 - Picos identificados nos espectros FTIR das amostras.

Número de Onda Característicos (cm ⁻¹)	Picos identificados nas amostras (cm ⁻¹)		
	S1748	J0156	S1747
		3671	3652
		3453	3451
3128 – CH ₂ , st.	3126	3127	3127
2860-2984 – CH ₂ , st. e CH ₃ , st.	2932	2932	2962
2555 – –N=C=O (BOCHYN'SKA <i>et al.</i> (2017),	2562	2557	2544
	2161	2161	2237
	1977	1977	1975
1731 – C=O	1732	1732	1734
1387 - CH ₃ , sim, st.	1386	1385	
	1287	1288	1287
1157-1286 – C-O-C, st.	1189	1192	1184
	986	987	988

Fonte: Autor.

Nota: Números de onda característicos obtidos de Villarreal-Gómez *et al.* (2013).

Esses resultados foram obtidos em duplicata e estão de acordo com o esperado na literatura. As bandas dos monômeros (CH₂, st. e CH₃, st, C=O, CH₃, sim, st, C-O-C, st) foram identificadas. Silverstein *et al.* (2006) também apresentam essa faixa de comprimentos de onda para esses grupos. Han *et al.* (2008) avaliaram uma amostra de etil cianoacrilato, contudo, assim como por eles observados, por Mehdizadeh *et al.* (2012) e por Lee *et al.* (2015), na região do número de onda 3000 cm⁻¹ tem-se a presença dos picos referentes a ligação C-H dos grupamentos CH₂ e CH₃.

Assim como Fernández-Gutiérrez *et al.* (2016) e Villarreal-Gómez *et al.* (2013) picos característicos dos grupos funcionais foram observados, especificamente entre os números de ondas 1200 e 1000 cm⁻¹ para os grupos funcionais butil e octil. Na região do número de onda 1200 cm⁻¹ para a amostra S1747, que é a base de um monômero de n-butyl, note-se uma atenuação do pico observado bem como a diferença na transmitância observado entre o número de onda 1050 cm⁻¹ e 1000 cm⁻¹.

A semelhança entre os espectros S1748 e J0156 é esperada uma vez que ambos são formulados a partir da mesma base de monômeros, ainda que J0156 contenha maior teor de 2-octil e aditivos modificadores de viscosidade em sua composição.

Assim como Bochyńska *et al.* (2017), na região de 2255 cm^{-1} é observada baixa intensidade de transmitância em todas as amostras avaliadas, sendo uma indicação de reação do isocianato que pode indicar a polimerização das amostras, ocorrida durante a análise das matérias-primas.

Bao *et al.* (2020) apresentam as cadeias secundárias como determinantes das principais propriedades dos cianoacrilatos, tanto que Mizrahi *et al.* (2011) afirmam que um contexto geral *in vivo* de biocompatibilidade é um espelho do observado *in vitro*, o aumento do comprimento das cadeias secundárias é correlacionado à diminuição da toxicidade, isto é, aumento do grau de biocompatibilidade de adesivos a base de cianoacrilatos. Dessa forma, compostos com octil apresentam em tese maior grau de biocompatibilidade do que outros compostos com segmento de cadeia menor, como n-butil etc. Isso foi verificado por Fernández-Gutiérrez *et al.* (2016) *in vivo* e *in vitro* quando comparado à n-butil e n-hexil cianoacrilatos. Pascual *et al.* (2016) também observaram diferença na reação citotóxica entre n-butil e octil cianoacrilatos, ainda que tenham concluído que o octil apresentam maior citotoxicidade durante a polimerização, após a cura foi o que obteve menor reação citotóxica, isto é, maior grau de biocompatibilidade.

Ge & Chen (2020) enaltecem o uso de um octil cianoacrilato (Dermabond®) para uso clínico, contudo afirmam que ainda existem obstáculos em termos de biocompatibilidade não somente para octil cianoacrilatos como para outros grupamentos usados em adesivos de tecido a base de cianoacrilato.

Bao *et al.* (2020) ainda classificam os cianoacrilatos em cadeia curta e cadeia longa e, n-butil e octil cianoacrilatos são considerados grupos de cadeia longa. Então, ainda que octil apresente maior grau de biocompatibilidade, n-butil também apresenta boas características em termos de biocompatibilidade e promove ganhos em termos de resistência mecânica. Além disso, os aditivos estabilizantes e modificadores de viscosidade utilizados também impactam a biocompatibilidade da fórmula final.

Como descrito anteriormente na Tabela 3, os aditivos presentes em cada matéria-prima são:

1. S1747 – Monômero a base de n-butil cianoacrilato com aditivo estabilizante e agente modificador de viscosidade;
2. S1748 – Blenda a base de n-butil e 2-octil cianoacrilato com aditivo estabilizante e agente modificador de viscosidade;
3. J0156 – Blenda a base de n-butil e 2-octil cianoacrilato mais viscosa com aditivo estabilizante e maior teor de agente de modificador de viscosidade;

A amostra S1747, nesse sentido, teoricamente apresenta grau de biocompatibilidade inferior a S1748 e J0156. As amostras S1748 e J0156 são da mesma base de monômeros, contudo, para a amostra J0156 a proporção entre n-butil e 2-octil foi alterada com aumento do teor de 2-octil em conjunto com o aumento do teor do agente modificador de viscosidade, para atingir um valor de viscosidade ideal para a aplicação clínica do produto. O agente modificador de viscosidade utilizado é de grau médico a base de PMMA e foi aumentado cerca de 5 vezes a quantidade utilizada em S1748.

4.1.2 Análise Térmica

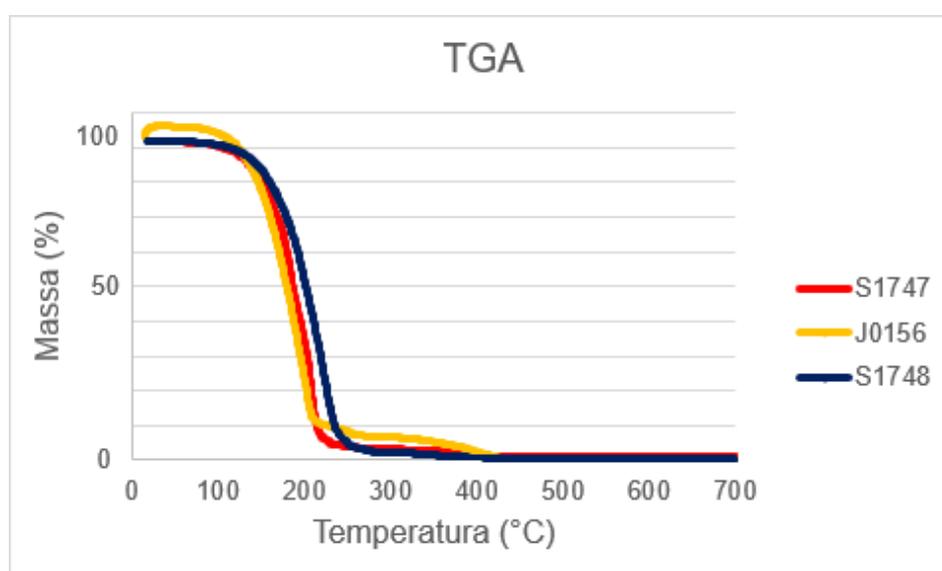
As análises térmicas de termogravimetria e calorimetria exploratória diferencial forneceram informações sobre os compostos analisados, sendo a perda de massa e degradação do material obtidos nas curvas TGA e a influência da variação da temperatura nas propriedades dos materiais. A figura 21 apresenta o perfil de perda de massa das amostras S1747, S1748 e J0156.

Note-se que todas as amostras apresentam início de perda de massa perto da faixa dos 120°C. Da literatura tem-se que temperatura de início de degradação T_{deg} de butil e octil cianoacrilatos é 124°C e 126°C, respectivamente (VILLARREAL-GOMÉZ *et al.*, 2013).

O perfil de degradação termina com os materiais totalmente degradados em torno de 250°C. Observam-se duas taxas de degradação principais, a primária quando do início da perda de massa e a secundária, em torno de 200°C. As amostras S1748 e J0156 apresentam ao final da decomposição do material pelo menos mais uma taxa de degradação na faixa dos 300°C, o que também foi

identificado, especificamente, à 308°C para o octil cianoacrilato para Villarreal-Gómez *et al.* (2013). O perfil de degradação térmica entre as amostras mostra-se similar e, à 37°C, temperatura corpórea, não é observada perda de massa das amostras. As amostras avaliadas por Han *et al.* (2008) apresentaram um perfil de degradação semelhante mesmo sendo de um etil cianoacrilato, contudo, com uma taxa de degradação maior com início de degradação a uma temperatura superior as amostras avaliadas nesse estudo.

Figura 21 - Curva TGA das amostras S1747 (vermelho), S1748 (azul) e J0156 (amarelo ouro).



Fonte: Autor.

À vista da ação do agente modificador de viscosidade e do estabilizante na formulação dos adesivos, o perfil de estabilidade do adesivo foi aumentado apresentando uma degradação mais lenta, especialmente para o S1747, onde à 150°C, segundo Villareal-Goméz (2013) o material deveria ter mais de 80% de perda de massa, foi identificado cerca de 30% de perda de massa. Similarmente para S1748 e J0156, considerando os compostos das blendas isolados, à 150°C foi identificado menor porcentagem de perda de massa (30%) do que indicada por Villarreal-Goméz *et al.* (2013) (n-butil à 150°C com aproximadamente 80% de perda de massa e octil à 150°C com aproximadamente 50% de perda de massa).

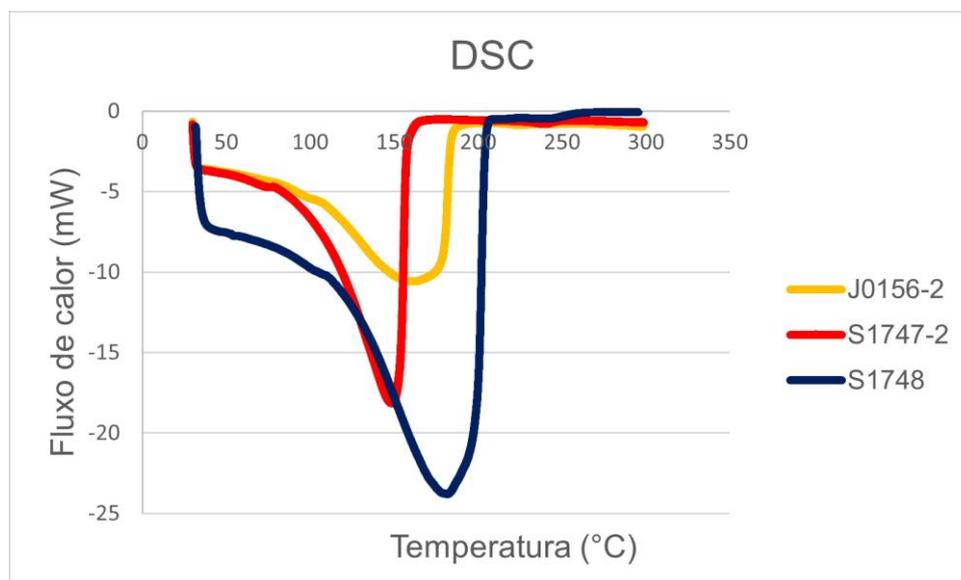
Lee *et al.* (2015) avaliaram a degradação térmica de compostos de poli alil 2-cianoacrilato pré-polimerizados com diferentes concentrações de ácido poli L-lático. Para o poli alil 2-cianoacrilato pré-polimerizado o início de degradação foi identificado acima de 250°C, enquanto as amostras com concentrações de ácido poli L-lático,

apresentaram perfil de degradação térmica semelhante com pelo menos duas taxas de degradação bem definidas. O intuito desse estudo visava aumentar a biocompatibilidade e as propriedades mecânicas do adesivo a base de cianoacrilato.

Adesivos de tecido a base de cianoacrilato com o grupo funcional alil ainda não estão estabelecidos como alternativas de uso clínico, porém mostram-se promissores, como aponta a literatura. Contudo, Duffy *et al.* (2018) elencam que compostos com radical alil são compostos para aplicações em altas temperaturas, que podem passar por reações de ligação cruzada sob temperaturas elevadas.

A figura 22 apresenta a curva DSC das amostras avaliadas. É possível observar a temperatura de mudança de fase das blendas base (picos endotérmicos), cerca de 181°C para a amostra S1748, 149°C para a amostra S1747 e 160°C para a J0156. Assim como Barkan *et al.* (2017), as curvas DSC possibilitam visualizar como as os grupamentos alquil das cadeias secundarias afetam o perfil térmico das amostras, pelas das temperaturas de transição vítrea (T_g) e taxa de fusão, cristinabilidade etc.

Figura 22 - Curvas DSC das amostras S1747 (vermelho), S1748 (azul) e J0156 (amarelo ouro).



Fonte: Autor.

Note-se nas curvas das amostras S1748 e J0156 uma transição em torno de 110°C e 100°C, respectivamente. No caso de J0156 bastante suave ao longo da curva de DSC, enquanto para S1748 mais nítida à 106°C especificamente. E, na curva da amostra S1747, em torno de 77°C. Especificamente no caso da amostra S1747, monômero a base de n-butil, o valor difere do encontrado na literatura no

que tange a transição vítrea do material que é de 100°C (POLYMER DATABASE, 2022). Já Burns (2016) apresenta T_g do n-butil cianoacrilato éster como 90°C. Contudo, Duffy *et al.* (2018) ainda relatam que podem existir variações nos valores absolutos dessas transições para esses materiais, em função da utilização de aditivos e agentes modificadores de propriedades.

Esperava-se identificar claramente as transições vítreas do n-butil em todas as amostras. Contudo, não fica evidente nas curvas avaliadas, acredita-se que muito em função dos aditivos presentes nas fórmulas. A temperatura de transição vítrea também é função do método empregado para preparar o material, e pode causar diferença nos valores identificados.

Não foi identificada uma transição para o 2-octil nas amostras uma vez que a avaliação estava supostamente acima da T_g do material, cerca de 10°C (DUFFY *et al.*, 2018; BURNS, 2016). Barkan *et al.* (2017) e a referência encontrada na *Polymer Database* (POLYMER DATABASE, 2022), contudo, divergem de Duffy *et al.* (2018) e Burns (2016), e verificaram que a amostra de octil cianoacrilato avaliada por eles apresentou T_g na faixa dos 57°C e 48°C, respectivamente. Barkan *et al.* (2017) ainda afirmam que o material deve apresentar maior grau de fase amorfa que favorece sua maior flexibilidade. Pascual *et al.* (2016) relata que alguns dos problemas práticos de dano ao tecido no uso de adesivos de tecido é em função da baixa flexibilidade.

Barkan *et al.* (2017) identificou a temperatura de fusão dos compostos n-butil e octil como 240°C e 237°C, respectivamente, em contrapartida ao observado no estudo aqui realizado onde as temperaturas foram inferiores entre 158°C para S1748, 164°C para S1747 e 160 °C para J0156.

Através da curva de DSC pode-se estimar o calor de polimerização do material. A medida do calor de polimerização é uma medida direta do calor liberado da reação exotérmica de polimerização do material no local de aplicação do adesivo (FERNÁNDEZ-GUTIÉRREZ *et al.*, 2016). Lloris-Carsí *et al.* (2016) relatam sobre a temperatura excessiva alcançada durante a polimerização e outras deficiências dos adesivos a base de cianoacrilato. O estudo de Fernández-Gutiérrez *et al.* (2016) foi verificado que octil apresentou menor aumento de temperatura.

Conforme apontado na literatura, a reação exotérmica que ocorre durante a polimerização (cura) do cianoacrilato confere a adesão e resistência mecânica para o adesivo de tecido. A quantidade de calor liberada, medida através do calor de polimerização, não pode ser excessiva, pois pode ocasionar queimadura no sítio de

aplicação do adesivo, isto é, na pele do paciente. Conforme apresentado com QUINN (2005) a quantidade de calor liberada na reação exotérmica é diretamente proporcional a taxa de polimerização que é proporcional ao comprimento da cadeia secundária. Muito embora cadeias curtas permitem um rápido processo de polimerização, elas também aceleram a taxa de degradação, o que resulta, como já observado anteriormente, em acúmulo de produtos de degradação no tecido (NAM & MOONEY, 2021) e, especificamente, para cadeias de comprimento curto, esses valores podem ser excessivos.

Por outro lado, a polimerização (cura) do adesivo não pode ser lenta, em função da aplicação clínica, seja no fechamento de uma incisão ou laceração traumática. Por isso, é necessário um equilíbrio entre o calor liberado na reação de polimerização, o tempo de cura e a taxa de degradação do adesivo. Em adição, a viscosidade do adesivo deve ser alta o suficiente para permitir que não haja escorrimento para fora do sítio de aplicação (SINGER *et al.*, 2012; BOCHYŃSKA *et al.*, 2017).

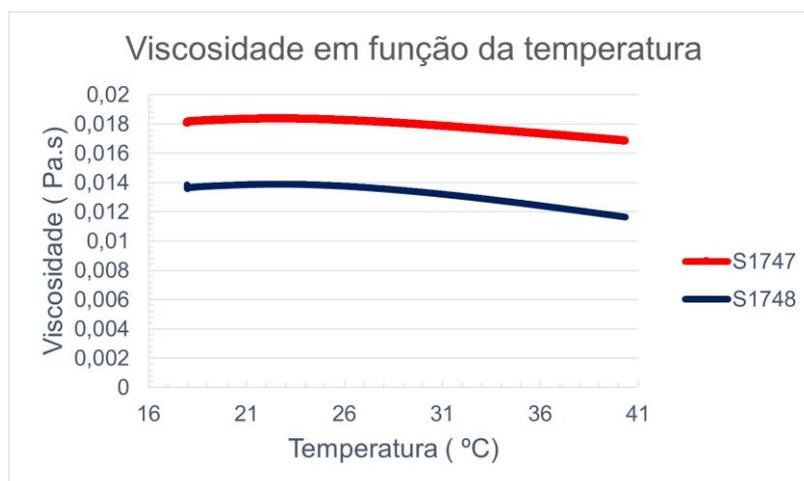
Entre as amostras avaliadas, S1747, S1748, e J0156, a que apresenta melhores características sob essa óptica é J0156 em função do maior teor de 2-octil na formulação e agente modificador de viscosidade.

4.1.3 Viscosidade

No que tange o comportamento reológico, as curvas de viscosidade dinâmica em função da variação de temperatura foram determinadas, considerando uma faixa à luz de aplicação dos adesivos, entre 20°C e 37°C. As figuras 23 e 24 apresentam a curva da viscosidade em função da variação de temperatura das amostras avaliadas.

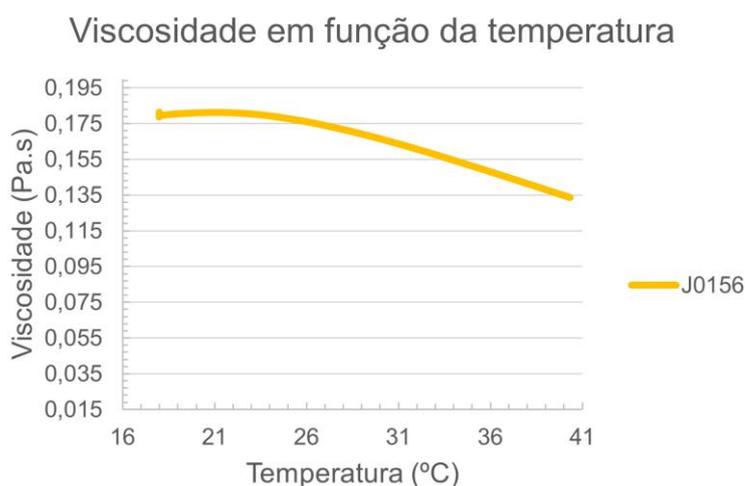
Note-se que viscosidade dinâmica diminui com o aumento da temperatura em todas as amostras. O valor médio da viscosidade dinâmica, medido em triplicata, para as temperaturas avaliadas de 20°C e 37°C, é apresentado na tabela 7. A blenda J0156 possui viscosidade cerca de 7 vezes maior do que as amostras S1747 e S1748, o que implica em uma ordem de grandeza de diferença.

Figura 23 – Viscosidade dinâmica em função da temperatura das amostras S1747 e S1748.



Fonte: Autor.

Figura 24 – Viscosidade dinâmica em função da temperatura da amostra J0156.



Fonte: Autor.

Tabela 7 – Viscosidade dinâmica das amostras avaliadas em função da temperatura.

Amostras	Viscosidade (Pa.s)	
	20°C	37°C
S1747	0,018 +/- 0,0001	0,017 +/- 9,27x10 ⁻⁵
S1748	0,013 +/- 0,0004	0,012 +/- 0,0009
J0156	0,18 +/- 0,002	0,14 +/- 0,001

Fonte: Autor

O ajuste de viscosidade do adesivo é justificado em função da necessidade de o adesivo não escorrer para fora do sítio de aplicação, conforme já apresentado e vai ao encontro do que é especificado na literatura (SINGER *et al.*, 2012;

BOCHYŃSKA *et al.*, 2017). Bao *et al.* (2020) indica que a baixa viscosidade é um limitante para esses materiais. Especificamente, J0156 apresenta uma viscosidade adequada ante a esse cenário, enquanto S1747 e S1748 possuem valores baixos de viscosidade.

Na ausência de uma referência normativa para a viscosidade desses compostos, como auxílio da norma ASTM D341 -*Standard Practice for Viscosity-Temperature Equations and Charts for Liquid Petroleum or Hydrocarbon Products*, de forma adaptada, buscou-se parametrizar a viscosidade em função da temperatura conforme indicado pela norma pela equação de MacCoull dada pela relação:

$$\log \log Z = A - B \log T \quad (37)$$

onde Z é função da viscosidade cinemática, em mm/s² ou cSt, e é definido como:

$$Z = \nu - 0,7 + e^{(-1,47 - 1,84\nu - 0,51\nu^2)} \quad (38)$$

Sendo que T é a temperatura em Kelvin.

Uma vez que na equação de MacCoull é considerada a viscosidade cinemática, a densidade das amostras foi calculada com a utilização de uma balança e uma seringa de precisão de 0,5 ml. A tabela 8 mostra os valores calculados de densidade para as amostras. A partir disso, buscou-se determinar as constantes A e B para as amostras avaliadas, contudo, somente para a amostra J0156 foram obtidos os valores. Isto porque os valores de viscosidade a que a relação proposta pela norma é aplicável são fluidos com viscosidades maiores às que as amostras S1747 e S1748 apresentam. Note-se os valores nominais mínimos apresentados nas cartas da norma (cerca de 0,18 cSt) são cerca de 10 vezes maiores do que os valores nominais de viscosidade das amostras S1747 e S1748, cerca de 0,020 cSt. A tabela 9 mostra o ajuste da equação com a determinação das constantes A e B para a amostra J0156.

Tabela 8 - Densidade das amostras avaliadas.

Amostras	Densidade calculada (Kg/m³)
S1747	1002,0 +/- 16,7
S1748	972,4 +/- 9,9
J0156	1001,6 +/- 8,0

Fonte: Autor.

Tabela 9 - Determinação das constantes A e B segundo ASTM D341.

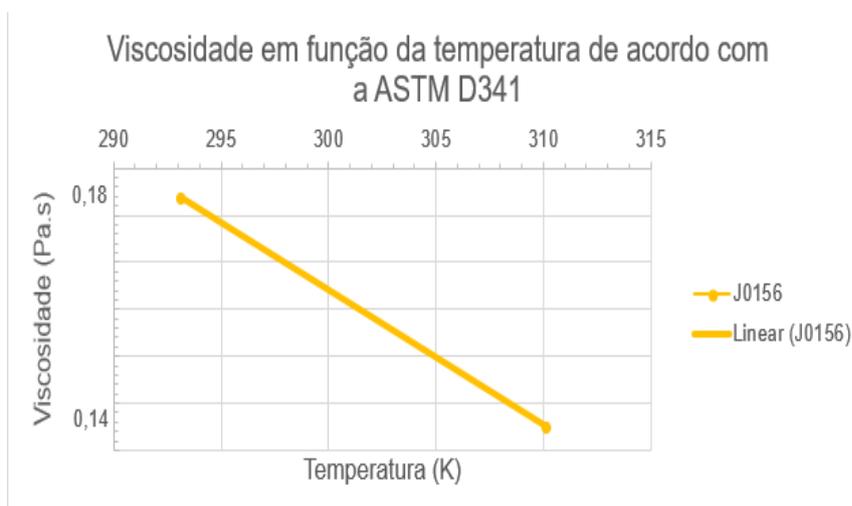
Amostra	Equação segundo ASTM D341 ajustada com as constantes A e B determinadas
J0156	$\log \log Z = 33,73 - 14,379 \log T$ (39)

Fonte: Autor.

A figura 25 apresenta a viscosidade cinemática somente em função da temperatura, dando destaque para a influência da temperatura na viscosidade do material da amostra J0156 para a temperatura ambiente de 20°C e de aplicação clínica 37°C.

Pela inclinação da curva apresentada na figura 25 pode-se inferir que a temperatura desempenha influência significativa sobre a blenda J0156 o que também é demonstrado pelos coeficientes A e B apresentados na tabela 9.

Figura 25 – Viscosidade cinemática em função da temperatura segundo ASTM D341.



Fonte: Autor.

Seeton (2006) apresenta uma nova relação de viscosidade cinemática em função da temperatura ampliando a abrangência para regimes de baixa viscosidade, mostrando a limitação da ASTM D341 para fluidos que apresentam baixo valor de viscosidade.

A avaliação segundo a proposição de Seeton (2006) para regimes de baixa viscosidade baseia-se na modificação da equação da viscosidade para:

$$\log_e(\log_e(v + \lambda + f(v))) = A - B \times \log_e(T) \quad (40)$$

Onde a função da viscosidade é modificada de forma a abranger viscosidades baixas, sendo

$$f(\nu) = e^{-\nu}K_0(\nu + \psi) \quad (41)$$

E K_0 é dada por uma função de Bessel de segunda espécie da forma:

$$K_0(x) = \int_0^{\infty} \frac{\cos(xt)dt}{\sqrt{t^2 + 1}} \quad (42)$$

As constantes são definidas como $\lambda = 0,7$ e $\psi = 1,244066584703$. Assim:

$$\log_e(\log_e(\nu + 0,7 + e^{-\nu}K_0(\nu + 1,244067))) = A - B \times \log_e(T) \quad (43)$$

Buscou-se determinar as constantes A e B para as amostras S1747 e S1748 e, assim, verificar a influência da variação da temperatura na viscosidade em função da proposição dada por Seeton (2006), conforme apresentado na tabela 10.

Tabela 10 - Determinação das constantes A e B da proposição de Seeton (2006).

Amostra	Equação proposta por Seeton (2006) ajustada com as constantes A e B determinadas
S1747	$\log_e(\log_e(\nu + 0,7 + e^{-\nu}K_0(\nu + 1,244067))) = -228,74 + 38,8036 \times \log_e(T) \quad (44)$
S1748	$\log_e(\log_e(\nu + 0,7 + e^{-\nu}K_0(\nu + 1,244067))) = -64,9809 + 10,4747 \times \log_e(T) \quad (45)$

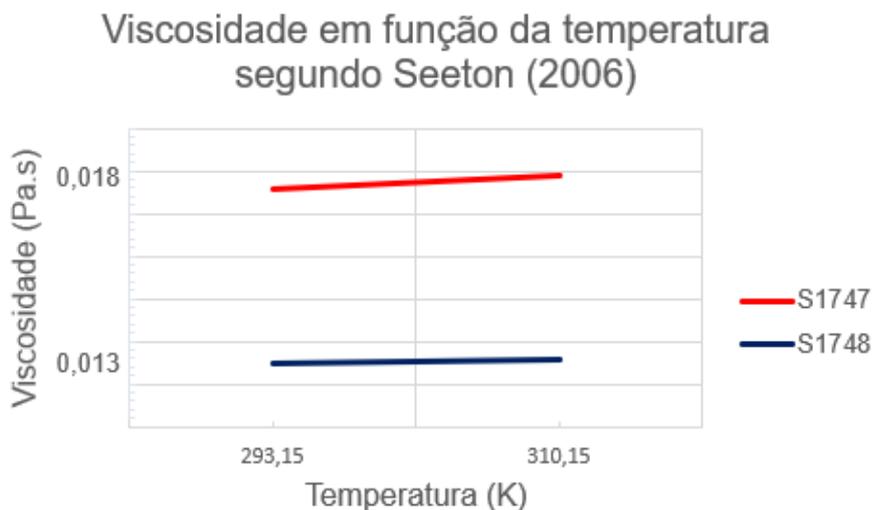
Fonte: Autor.

A figura 26 apresenta a viscosidade cinemática somente em função da temperatura, dando destaque para a influência da temperatura na viscosidade do material das amostras S1747 e S1748 para a temperatura ambiente de 20°C e de aplicação clínica 37°C. Ao contrário do observado para a amostra J0156, o que também é demonstrado pelos coeficientes A e B determinados para S1747 e S1748, a influência da variação da temperatura não é significativa para a variação da viscosidade.

É evidente importância da viscosidade no desempenho desses materiais em suas aplicações clínicas, seja nas propriedades mecânicas ou na aplicação do

adesivo, como observado por Singer *et al.* (2003), Singer & Perry (2012), Fernández-Gutiérrez *et al.* (2016) e outros autores.

Figura 26 – Viscosidade cinemática em função da temperatura segundo a proposição de Seeton (2006).



Fonte: Autor.

A composição da blenda também interfere nas propriedades pós-cura, isto é, na porção do comportamento elástico que esses materiais apresentam, uma vez iniciada a cura. Lloris-Carsí *et al.* (2016) avaliaram que adesivos de tecido de alta viscosidade a base de octil cianoacrilato quando comparados com outros apresentaram performance equivalente. Harsha & Vasudha (2019) afirmam que uma viscosidade cerca de 5-30 cPs (0,005-0,03 Pa.s) à 25°C apresenta bom desempenho para cianoacrilatos. Porém, na prática observou-se que a viscosidade de 20 Cps a 25°C não apresentou bom desempenho, escorrendo para fora do sítio de aplicação. Tanto S1747 quanto S1748 estão dentro dessa faixa e possuem propriedades mecânicas inferiores à J0156 com viscosidade na faixa de 150 cPs (0,15 Pa.s). Singer *et al.* (2003) identificou que uma apresentação de octil cianoacrilato de alta viscosidade tem menor tendência de escorrer para fora do sítio de aplicação, recorrendo em menores taxas de deiscência da lesão e de infecção, e Fernández-Gutiérrez *et al.* (2016) verificaram que a viscosidade dos adesivos Glubran® (n-butil cianoacrilato) e Ifanbond® (n-hexil cianoacrilato) influenciou na precisão de aplicação dos adesivos que foi inferior à Evobond® (octil cianoacrilato), especificamente, não avaliaram a viscosidade, mas de forma qualitativa inferiram

sobre sua importância na aplicação do produto. Da mesma forma, Barkan *et al.* (2017) não definem a escala de viscosidade dos compostos avaliados por eles.

Lim & Kim (2015) estudaram a viscosidade das amostras fabricadas a fim de averiguar se a pré-polimerização causada pelo pré-aquecimento do adesivo afetou a viscosidade. Constatou-se que com o aumento do tempo de pré-aquecimento houve um aumento da viscosidade das amostras de alil 2-cianoacrilato pré-polimerizado e uma diminuição da resistência mecânica. Bellón, Fernández-Gutiérrez *et al.* (2017) não observaram correlação entre o desempenho mecânico, a taxa de fixação no tecido e a viscosidade. Da mesma forma Singer *et al.* (2012) não correlacionam o melhor desempenho de Dermabond® (octil cianoacrilato) com o fato dela ter maior viscosidade comparada as demais amostras estudadas. Na avaliação do desempenho mecânico de S1747, S1748 e J0156, isso foi levado em consideração.

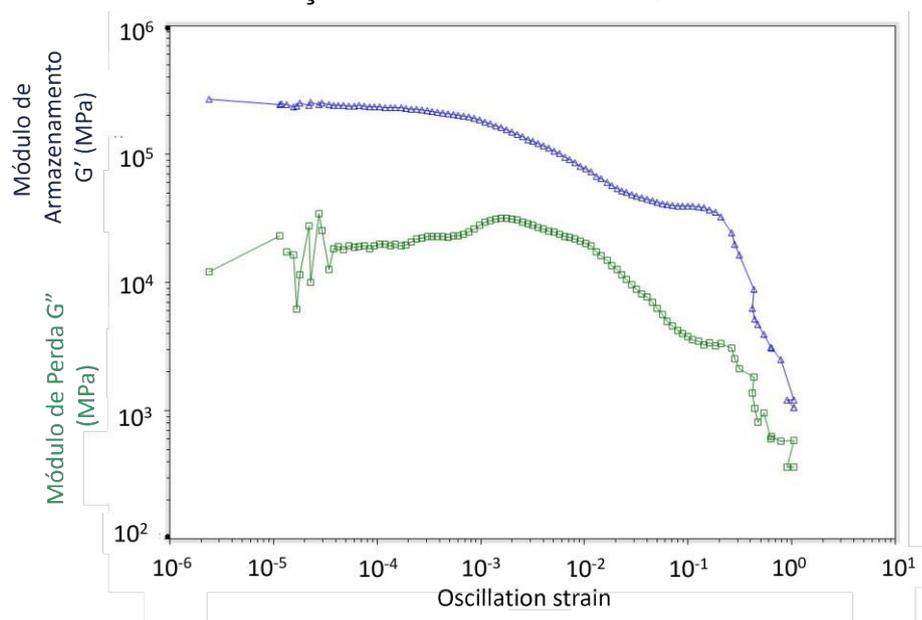
4.2 CARACTERIZAÇÃO MECÂNICA

De formas análogas a Singer *et al.* (2012) e a Hong *et al.* (2019), a seleção e o desenvolvimento de um adesivo de tecido, deve ser sob uma avaliação holística que englobe o máximo de esforços no material de forma a verificar o comportamento sob diferentes óticas. Isso foi implementado nesse projeto com a utilização das normas ASTM e da utilização de técnicas de análise térmica sob tração – DMTA – e sob cisalhamento – reologia oscilatória.

4.2.1 Análise Reológica Oscilatória

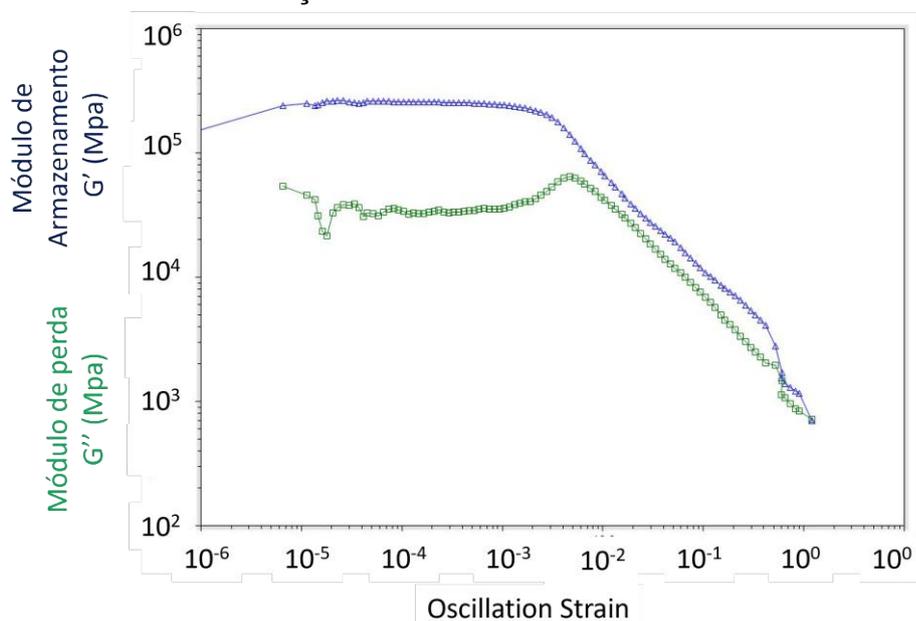
A reologia oscilatória é representada nos gráficos das figuras 27, 28 e 29. O filme fino do adesivo polimerizado submetido à variação de deformação oscilatória apresentou em todos os casos valores de G' – módulo de armazenamento – superior a G'' – módulo de perda. Barkan *et al.* (2017) também verificaram adesivos que apresentam esse comportamento. Hong *et al.* (2019) bem como Li *et al.* (2020) avaliaram hidrogeis usados como adesivos de tecido com o mesmo comportamento.

Figura 27 – Módulo de armazenamento e módulo de perda em função da amplitude de deformação oscilatória da amostra S1747.



Fonte: Autor.

Figura 28 – Módulo de armazenamento e módulo de perda em função da amplitude de deformação oscilatória da amostra S1748.

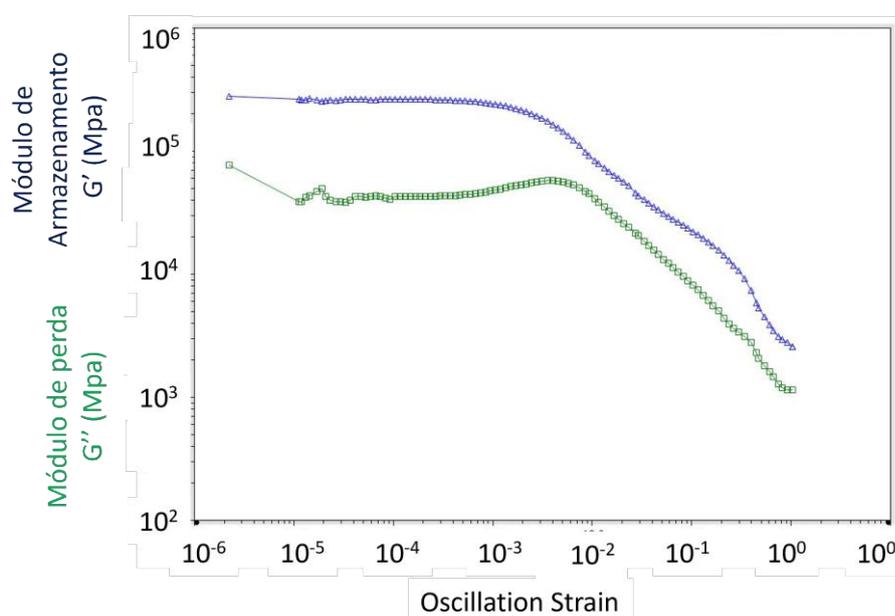


Fonte: Autor.

Os estudos conduzidos à temperatura de 37°C mostram que para S1747 na amplitude de oscilação de 10^{-3} houve a diminuição do módulo de armazenamento e aumento do módulo de perda, enquanto para S1748 e J0156 esse fenômeno foi observado em 10^{-2} . A taxa de diminuição de G' para S1748 é menor do que as identificadas para S1747.

Observa-se o início das transições elástico-viscosa para as amostras em torno de 10^0 . Barkan *et al.* (2017) observaram essa transição em 10^1 e 10^2 , à 25°C, para uma amostra de polioctil cianoacrilato, e entre 10^{-1} e 10^0 para uma amostra de polietil cianoacrilato. Esses casos são os extremos em termos de propriedades de polialquil cianoacrilatos – o polietil cianoacrilato que é frágil e o polioctil cianoacrilato que é maleável (i. e. flexível).

Figura 29 – Módulo de armazenamento e módulo de perda em função da amplitude de deformação oscilatória da amostra J0156.



Fonte: Autor.

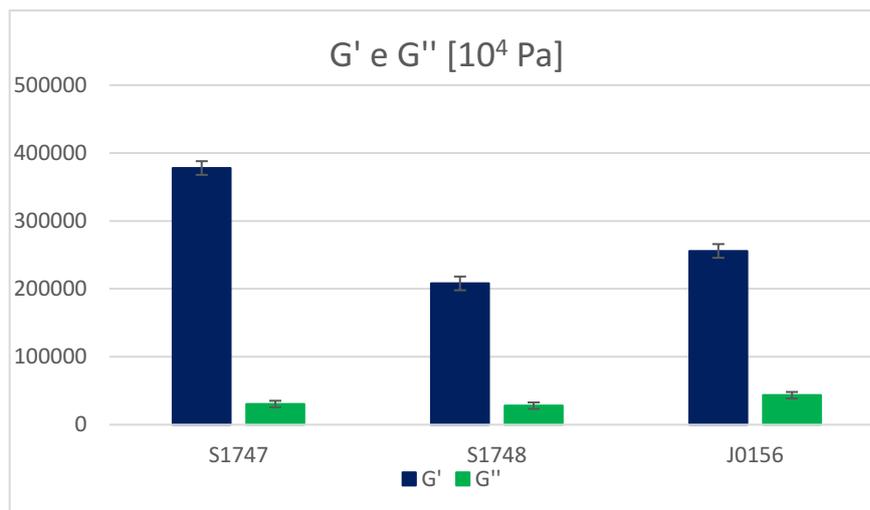
A magnitude dos módulos de armazenamento e de perda para S1747, S1748 e J0156 é similar entre si, entre 10^5 e 10^6 Pa e próximo a 10^5 Pa, respectivamente, e com os valores obtidos para octil e etil cianoacrilatos encontrados por Barkan *et al.* (2017).

É possível obter-se um valor médio para G' e G'' até o limite do início da transição elástico-viscosa, conforme é apresentado na tabela 11. Como ilustrado na figura 30, note-se que S1747, conforme esperado, possui o maior valor absoluto de G' acredita-se que em função do n-butil. S1748 possui G' inferior a S1747 e a J0156. É possível atribuir às modificações da formulação em J0156, as mudanças observadas em G' e G'' , tanto que J0156 apresentou o maior valor de G'' entre todas as amostras, em função do maior teor de octil na formulação.

Tabela 11 - Valores médios de G' e G'' para as amostras S1747, S1748 e J0156.

Amostra	G' (Pa)	G'' (Pa)
S1747	$37,8 \times 10^4 \pm 14,9 \times 10^3$	$30,5 \times 10^3 \pm 10,8 \times 10^3$
S1748	$20,8 \times 10^4 \pm 26,8 \times 10^3$	$27,9 \times 10^3 \pm 11,6 \times 10^3$
J0156	$25,6 \times 10^4 \pm 10,1 \times 10^3$	$43,4 \times 10^4 \pm 4,7 \times 10^3$

Fonte: Autor.

Figura 30 - G' e G'' das amostras S1747, S1748 e J0156.

Fonte: Autor.

O perfil das curvas onde G' é superior a G'' é característico de sólidos viscoelásticos. Barkan *et al.* (2017) utilizam nomenclatura similar para esse comportamento apresentado pelas amostras avaliadas por eles. A força estrutural desses materiais é avaliada dentro desse regime considerado linear.

Em termos de rigidez e flexibilidade é necessário haver equilíbrio. Nesse sentido, J0156 apresenta uma boa combinação entre a rigidez medida pelo módulo de armazenamento e flexibilidade medida pelo módulo de perda.

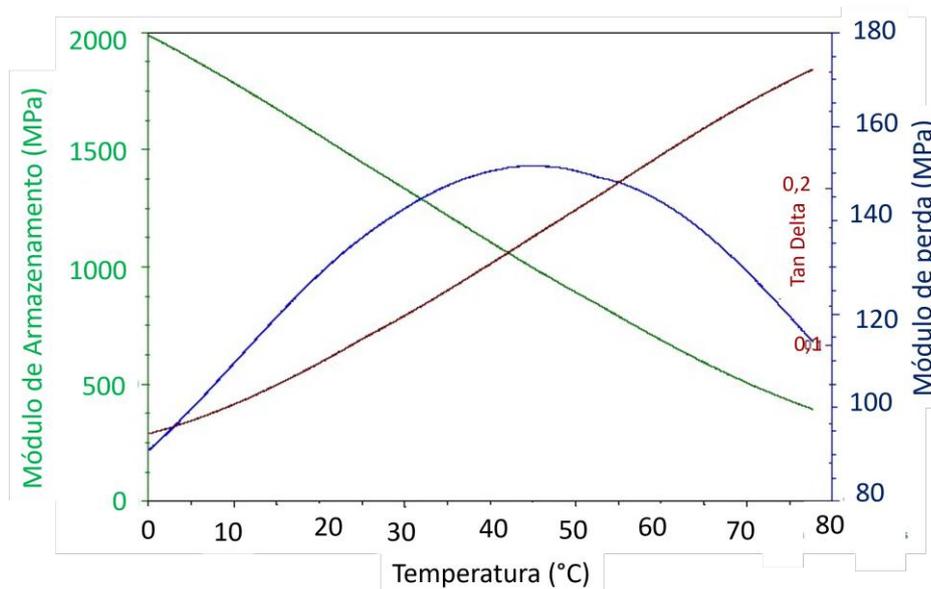
4.2.2 Análise Térmica Dinâmico-Mecânica (DMTA)

A avaliação do comportamento viscoelástico dos adesivos, obtida pelo ensaio DMTA, complementar à reologia oscilatória, é apresentada nas figuras 31 a 33 para S1748 e J0156 em relação a Liquiband®. S1747 não foi considerado no estudo de comparação de desempenho por ser somente a base de n-butil cianoacrilato. Dessa forma, é possível comparar a influência da variação da viscosidade com o ajuste do teor de agente modificador de viscosidade entre S1748

e J0156 e ao mesmo tempo comparar com o desempenho mecânico do padrão Liquiband®.

O perfil similar das curvas de módulo de armazenamento e módulo de perda das amostras S1748 e J0156 é esperado uma vez que ambas são a base de n-butil e 2-octil cianoacrilato, enquanto a amostra Liquiband® apresentou os menores valores. Na região de transição de comportamento elástico para viscoso Liquiband® é 25% inferior que os demais. O mesmo comportamento foi identificado no ensaio de *wound closure strength* – força de fechamento de ferida - onde J0156 apresentou resistência mecânica superior a Liquiband®.

Figura 31 – Módulo de armazenamento, módulo de perda e tan delta em função da variação da temperatura no ensaio DMTA da amostra S1748.

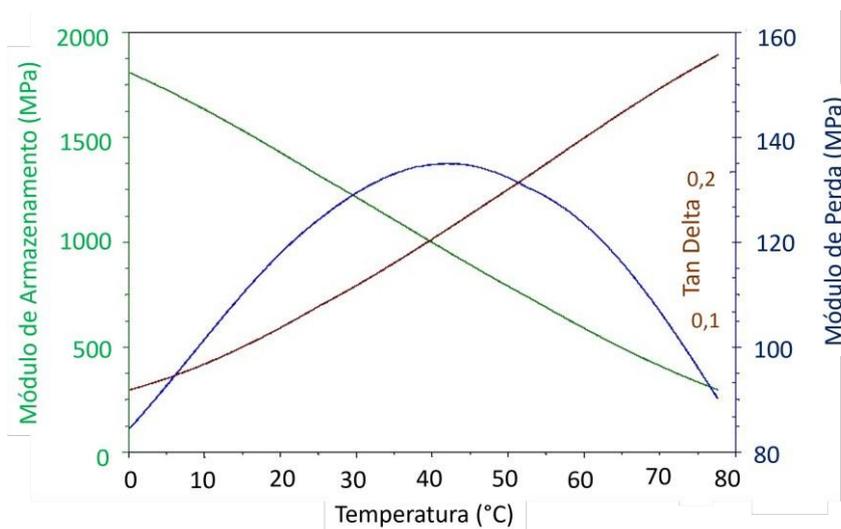


Fonte: Autor.

Entre 40° e 50°C, S1748 e J0156 apresentaram os maiores valores de módulo de perda, cerca de 1400 MPa. Acima dessa temperatura, todas as amostras apresentaram uma diminuição em ambos os módulos, comportamento característico de materiais viscoelásticos, assim como também observado na reologia oscilatória. Na região entre 25° e 35°C, foi identificada uma transição nos módulos de armazenamento e de perda dos materiais.

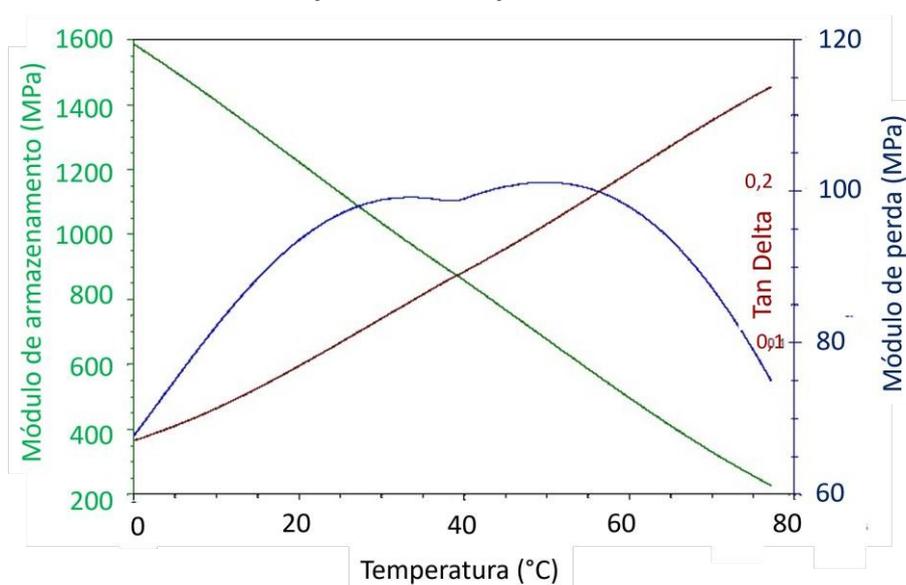
Barkan *et al.* (2017) avaliaram que poli octil cianoacrilatos apresentam um ângulo de fase intermediário constituindo uma estrutura sólida com significativa plasticidade, enquanto n-butil cianoacrilatos tem módulo de armazenamento superior, suportando altas cargas de cisalhamento, porém não são flexíveis.

Figura 32 – Módulo de armazenamento, módulo de perda e tan delta em função da variação da temperatura no ensaio DMTA da amostra J0156



Fonte: Autor.

Figura 33 – Módulo de armazenamento, módulo de perda e tan delta em função da temperatura para DMTA Liquiband®.



Fonte: Autor.

Diferentemente dos resultados da reologia oscilatória, obtidos à temperatura corpórea na faixa de 37°C, os resultados do DMTA foram feitos em uma varredura de temperatura entre 0 e 80°C e nesse sentido não é possível visualizar uma região de viscoelasticidade linear. Dessa forma, não é possível obter-se um valor médio pelos gráficos, contudo, pode-se ponderar valores aproximados para E' e E'' na região de interesse e partir disso calcula-se o $\tan \delta$ (E''/E'). Ainda é possível verificar

a correspondência dos valores calculados com os apresentados nos gráficos das figuras 31, 32 e 33.

Essa avaliação permitiu observar o comportamento das amostras sob a variação da temperatura para uma oscilação constante. a tabela 12 apresenta a aproximação dos resultados para os valores de E' , E'' e $\tan \delta$ (E''/E').

Pela aproximação dos gráficos, à temperatura de 37°C as amostras apresentam comportamento similar, no que tange o $\tan \delta$ (E''/E'), com amplitudes de módulos diferentes. Contudo pela mesma aproximação os valores calculados de $\tan \delta$ (E''/E') apresentam pequena divergência dos da aproximação à 37°C.

Tabela 12 - Aproximação dos valores E' e E'' medidos no DMTA à 37°C.

Amostra	E' (MPa)	E'' (MPa)	$\tan \delta$ (E''/E') calculado	$\tan \delta$ (E''/E') aproximado
S1748	1180	150	0,13	0,14
J0156	1060	135	0,13	0,14
Liquiband®	900	98	0,11	0,13

Fonte: Autor.

Ainda no estudo por Barkan *et al.* (2017) é feita a proposição de utilização de uma blenda de monômeros de n-butil e 2-octil cianoacrilatos, resultando em um polímero com plasticidade ideal sem comprometimento da resistência mecânica, o que vai ao encontro do que foi estudado no desenvolvimento desse projeto, especialmente para a amostra J0156 que em função do maior teor de 2-octil na proporção n-butil e 2-octil, deve apresentar maior plasticidade ante as demais amostras.

Comparando com os resultados de reologia oscilatória, nas figuras 28 e 29, para S1748 e J0156, respectivamente, observa-se que, para a temperatura de 37°C, os valores do módulo de armazenamento são similares ainda que medidos de forma diferente.

Ghasaban *et al.* (2011) no seu estudo dinâmico-mecânico observaram um aumento no módulo de armazenamento com a introdução de elementos de ligação cruzada em um octil cianoacrilato. Também se observou uma diminuição no ângulo de fase com o aumento da concentração de agentes de ligação cruzada. Avaliando a resposta dos ensaios de Ghasaban *et al.* (2011) com os desenvolvidos nesse

estudo, na faixa de temperatura entre 0 e 80°C, nota-se que as curvas dos módulos de armazenamento têm perfis similares, com valores na faixa de 1000 MPa.

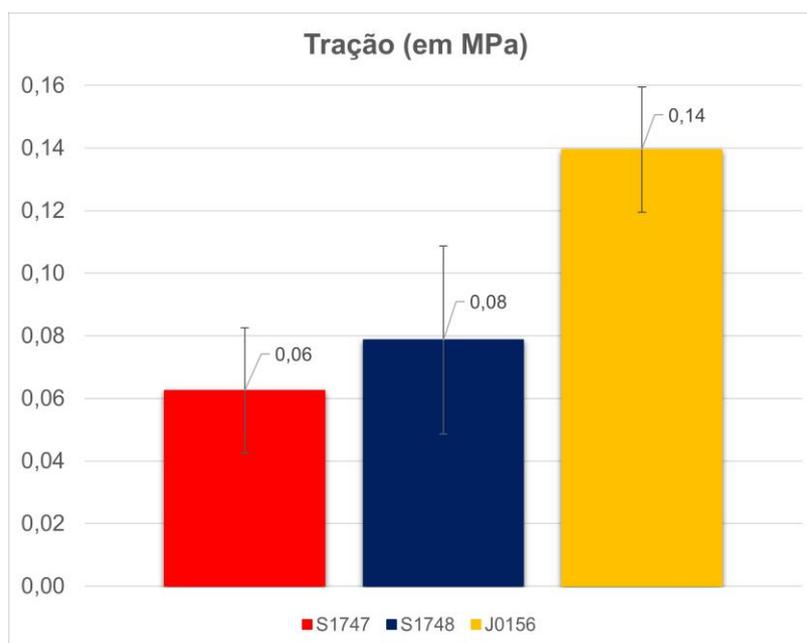
Contudo, não fica claro a se os elementos de ligação cruzada agem de modo a modificar a viscosidade dos materiais avaliados por Ghasaban *et al.* (2011) bem como qual a escala de viscosidade das amostras por eles avaliadas.

Ainda Kelmansky *et al.* (2017) aditivaram amostras de PEG chegando a valores comparáveis de resistência mecânica aos de cianoacrilatos, como aqui estudados. Após a mistura com os aditivos, houve uma transição após o tempo de gelificação onde os valores dos módulos de armazenamento (G') foram superiores aos módulos de perda (G''). Nessa condição as amplitudes dos valores ficaram na mesma escala dos adesivos aqui estudados.

4.2.3 Ensaios Conforme Normas ASTM

A caracterização de desempenho mecânico foi realizada para as amostras S1747, S1748 e J0156 conforme as normas ASTM aplicáveis ao desenvolvimento de adesivos de tecido. Em todos os ensaios foram realizados 10 testes. A figura 34 apresenta os resultados dos ensaios de tração da norma ASTM F2258-05.

Figura 34 - Resultados do ensaio de tração segundo ASTM F2258-05.



Fonte: Autor.

A classificação das falhas no ensaio identificou a ocorrência de um caso de falha do substrato.

A amostra J0156 apresenta melhor desempenho no ensaio de tração comparada às amostras S1747 e S1748, demonstrando que o aumento do teor do agente modificador de viscosidade em cerca de 5% na formulação acompanhado do ajuste na proporção entre presença de n-butil e 2-octil na formulação melhoraram o desempenho da amostra.

Singer & Perry (2012) observaram que Dermabond® Advanced, a base de octil cianoacrilato apresentou maior resistência mecânica na avaliação de tensão máxima de tração. Contudo, pela metodologia descrita pelos autores, os seus resultados são comparáveis aos de *wound closure strength* – força de fechamento de ferida - executados no estudo proposto nesse projeto. Apesar da não existência de um padrão universal para a resistência mecânica de adesivos de tecido, em função da variedade de aplicações que demandam diferentes propriedades para cada caso, como confirmado pela literatura, buscou-se a comparação com um adesivo de tecido comercial, disponível no mercado (Liquiband®), também composto por uma blenda de monômeros a base de n-butil e octil cianoacrilato, no ensaio mais representativo para a aplicação de uso tópico que é o ensaio de força de fechamento de ferida.

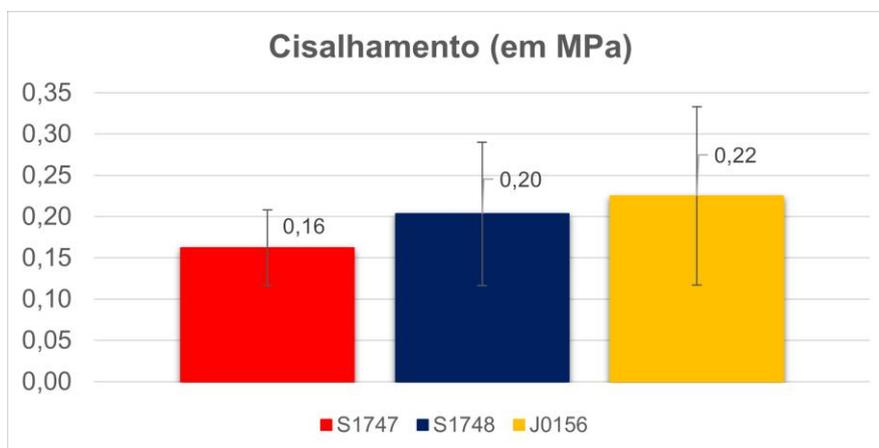
O $\tan \delta$ verificado na reologia oscilatória e no DMTA, cuja aproximação pelo ensaio DMTA é apresentada na tabela 12, é expressão numérica do fator de perda ou do inglês “*damping*”, e é uma medida da capacidade de um material converter energia mecânica. No estudo aqui realizado, é possível inferir que em termos de esforços de tração, não houve modificação nessa propriedade enquanto houve um aumento na resistência mecânica da blenda à temperatura de 37°C, visto que J0156 apresenta o maior valor para os resultados do ensaio de tração.

A figura 35 apresenta os resultados para o ensaio de cisalhamento conforme a ASTM F2255-05. Não foi identificada falha do substrato nos ensaios realizados. A amostra J0156 obteve o maior valor, cerca de 0,225 Mpa.

Note-se que entre S1747 e S1748 tanto sob tração quanto sob cisalhamento, a blenda de n-butil e 2-octil cianoacrilatos (S1748) obteve maior resistência mecânica comparada ao monômero de n-butil cianoacrilato (S1747), como ilustra a figura 36. E o ajuste da viscosidade para a amostra J0156 com o

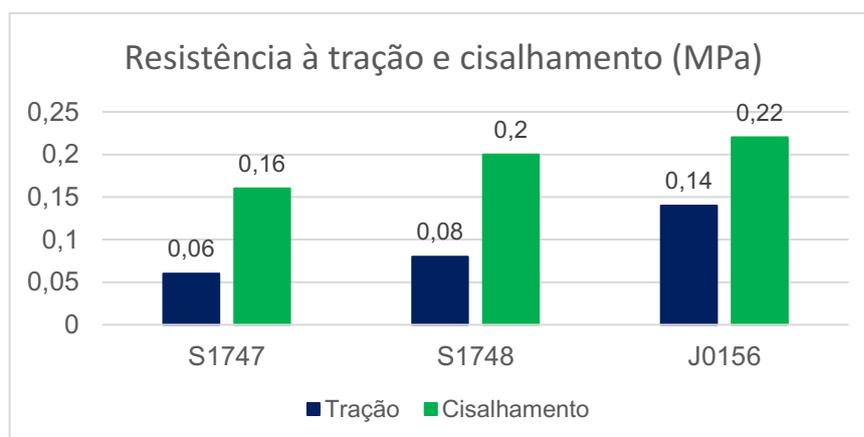
aumento do teor de agente modificador de viscosidade proporcionou um desempenho ainda maior comparado às duas anteriores.

Figura 35 - Resultados do ensaio de cisalhamento conforme ASTM F2255-05.



Fonte: Autor.

Figura 36 - Resistência à tração e cisalhamento das amostras S1747, S1748 e J0156.



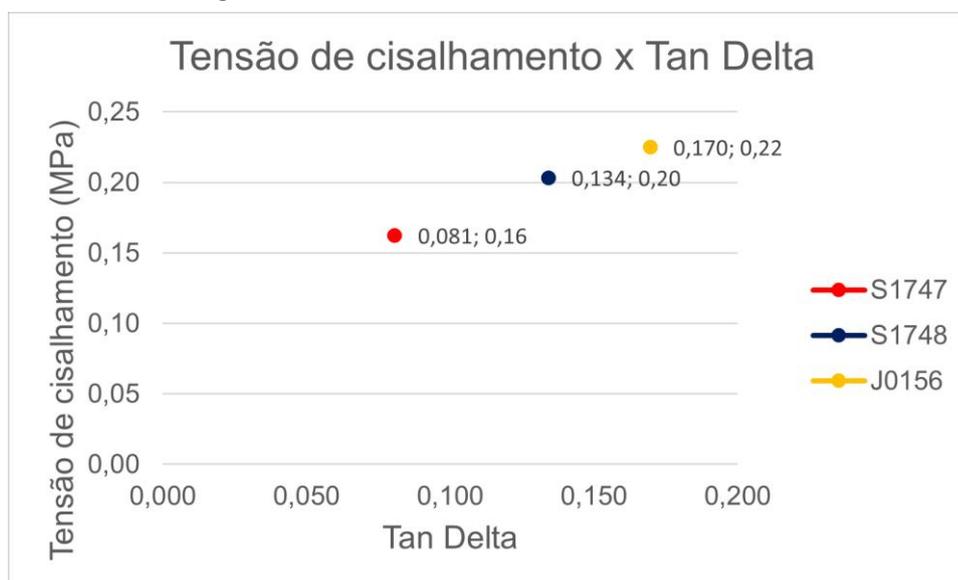
Fonte: Autor.

É possível ainda, verificar uma correlação no aumento da tensão de cisalhamento segundo a ASTM F2255-05, e o $\tan \delta$ (G''/G') avaliado na reologia oscilatória. A figura 37 apresenta a correlação.

Note-se que com o aumento do valor de $\tan \delta$, o valor da tensão de cisalhamento correspondente também aumentou. Sendo $\tan \delta$ a expressão numérica do fator de perda, maiores valores de $\tan \delta$, expressam um aumento no comportamento viscoso. Contudo, uma comparação entre os resultados da reologia oscilatória e os do DMTA, onde na reologia oscilatória o comportamento

viscoelástico foi avaliado segundo um esforço de cisalhamento e no DMTA segundo um esforço de tração, mostra uma divergência nos valores do $\tan \delta$.

Figura 37 - Tensão de cisalhamento x tan delta.



Fonte: Autor.

Hong *et al.* (2019) também avaliaram o cisalhamento de forma adaptada *in vitro* nas amostras por eles estudadas conforme outro estudo de Annabi *et al.* (2017) *apud* Hong *et al.* (2019). As amostras que são a base de hidrogel com características hemostáticas chegaram a apresentar até 0,9 Mpa, que em função da aplicação destinada são superiores aos valores dos adesivos aqui estudados.

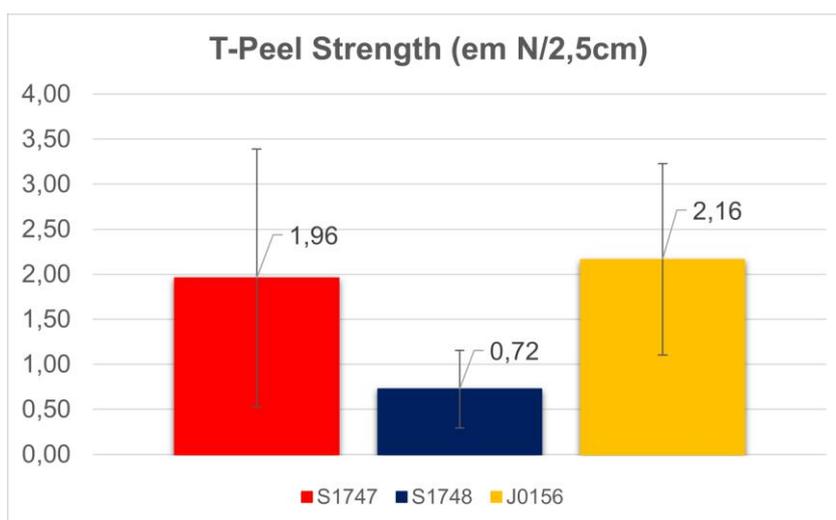
Bochyńska *et al.* (2017) encontram valores entre de 0,065 Mpa e 0,09 Mpa após cura por 24h nas amostras por eles avaliadas sob cisalhamento preparadas a partir de polietileno glicol (PEG). Esses valores são inferiores ao das amostras do estudo aqui realizado, porém com as amostras misturadas foi possível melhorar significativamente as propriedades mecânicas (~ 0,09 Mpa) chegando a valores comparáveis aos dos cianoacrilatos aqui avaliados. Li *et al.* (2020) também avaliaram variações de PEG e encontraram valores de resistência ao cisalhamento entre 0,004 e 0,016 Mpa, também inferiores aos de cianoacrilatos aqui estudados. A viscosidade das amostras foi verificada, porém não foi identificado correlação entre a variação da viscosidade e as propriedades mecânicas das amostras.

Os resultados de Fernández-Gutiérrez *et al.* (2016) para Evobond®, Glubran® e Ifabond® são indiretamente comparáveis ao realizados nesse estudo, devido à metodologia de teste empregada na avaliação de resistência mecânica.

Contudo, seus resultados corroboram a proposição de apresentações comerciais a base de octil cianoacrilato apresentarem desempenho mecânico adequado à aplicação como adesivo de tecido para uso tópico.

A figura 38 apresenta o resultado dos ensaios de *T-Peel strength*. Todas as falhas foram classificadas como do adesivo. Note-se que S1747 tem um resultado 170% superior a S1748, atribuído ao n-butil cianoacrilato. Com o ajuste da formulação com o aumento do teor de agente modificador de viscosidade, mesmo com o aumento do teor de 2-octil da amostra S1748 para J0156, note-se que houve um aumento no *T-Peel strength* de cerca de 190%. Atribui-se ao ajuste da composição química com o aumento da viscosidade esse aumento apresentado por J0156 em relação a S1748.

Figura 38 - Resultado dos ensaios de *T-Peel* conforme ASTM F2256-05.



Fonte: Autor

Harsha & Vasudha (2019) bem como o guia do FDA - *Guidance for Industry and FDA Staff Class II Special Controls Guidance Document: Tissue Adhesive for the Topical Approximation of Skin* incluem a ASTM F2256-05, contudo não foi observado o seu uso extensivo nos estudos de outros autores avaliados, com exceção de Hong *et al.* (2019). Contudo, os metadados atrelados a esse ensaio não estão disponíveis para comparação.

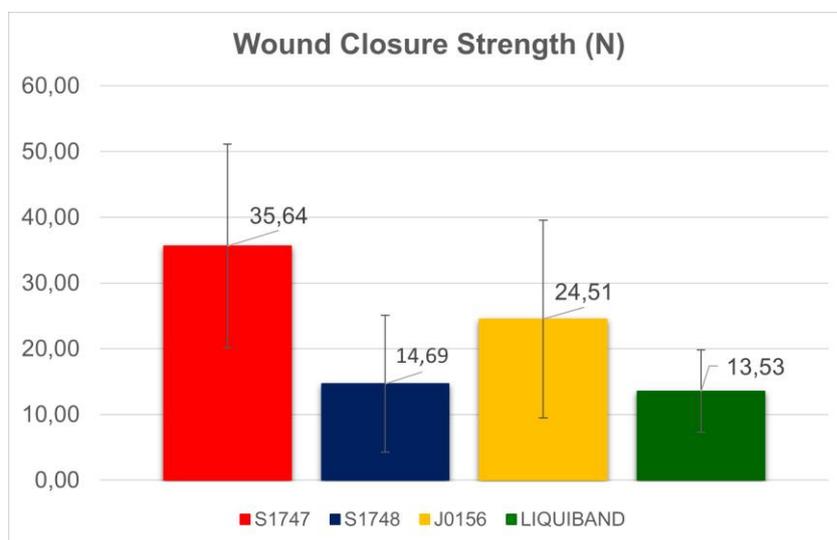
A utilização do n-butil proporciona boa resistência mecânica e rigidez na adesão enquanto o octil proporciona boa flexibilidade, assim como também observam Bao *et al.* (2020) e Barkan *et al.* (2017). Vauthier *et al.* (2003) e Singer &

Pery (2012) avaliam, contudo, octil cianoacrilato como apresentando maior resistência do que outros grupamentos. Outros autores avaliam ainda que diferentes grupamentos poderiam apresentar melhor grau de biocompatibilidade e resistência mecânica, porém não é algo já estabelecido na literatura.

A comparação global de desempenho entre S1747 e S1748 aliada a análise da literatura que indica a utilização de compostos com maior grau de biocompatibilidade sem deterioração das propriedades mecânicas à luz do uso pretendido do produto, possibilitou a seleção do uso de uma blenda com maior viscosidade a base de n-butil e 2-ctil cianoacrilato (J0156), como já abordado. Dessa forma a comparação de desempenho foi atrelada às blendas S1748, J0156 e o padrão comercial Liquiband®. Assim foi possível confirmar a influência do ajuste da viscosidade no desempenho mecânico do adesivo de tecido.

A figura 39 apresenta os resultados do ensaio de *wound closure strength*. Além de caracterizar o desempenho das amostras, foi possível realizar uma comparação com as amostras selecionadas. Não foi identificada falha do substrato nos ensaios.

Figura 39 - Resultados do ensaio de *wound closure strength* força de fechamento de ferida - conforme a norma ASTM F2458-05.



Fonte: Autor.

A hipótese de que os dados em todos os ensaios seguem uma distribuição normal foi considerada. A tabela 13 apresenta os valores para o teste de normalidade de Anderson-Darling das amostras. Somente em duas ocasiões não se

pode afirmar se os dados seguem uma distribuição normal ou não (T-Peel de S1747 e força de fechamento de ferida para S1748).

Tabela 13 - Teste de normalidade dos dados das amostras S1747, S1748, J0156 e Liquiband®.

Ensaio	Tração (em MPa) –	Cisalhamento (em MPa)	T-Peel (em N/2,5cm)	Wound Closure Strength – Força de fechamento de ferida (em N)
Teste de normalidade de Anderson-Darling	Valor-p			
S1747	0,199	0,214	≤0,005	0,638
S1748	0,744	0,06	0,704	0,019
J0156	0,289	0,108	0,272	0,774
Liquiband®	-	-	-	0,300

Fonte: Autor.

Para os dados do ensaio T-Peel da amostra S1747 e do ensaio de força de fechamento de ferida da amostra S1748, foi realizado o Teste de Grubbs ($\alpha = 0,05$) para identificação de *outliers*. Para o T-Peel de S1747 identificou-se que o maior valor (5,84 N/2,5cm) obtido no ensaio pode ser um *outlier* (valor-p = 0,000). Analogamente, para a força de fechamento de ferida de S1748, identificou que o maior valor obtido no ensaio (41 N) também pode ser um *outlier* (valor-p = 0,007).

Desconsiderando-se os esses valores e reaplicando o teste de normalidade encontrou-se um valor-p de 0,443 para S1747 no ensaio T-Peel e um valor-p de 0,108 para S1748 no ensaio de força de fechamento de ferida. Nesse cenário os dados são considerados normais.

A tabela 14 mostra os resultados dos ensaios conforme as normas ASTM. Por comparação via teste de equivalência para 2 amostras ($\alpha = 0,05$) tomado 2 a 2 para os resultados da tabela 14, tendo como referência a amostra J0156, os resultados foram analisados. O ajuste nos resultados de ensaio de tração desconsiderando os valores oriundos de falhas do substrato não promoveram alteração nos valores médios e desvio padrão. Para os demais ensaios o ajuste não se fez necessário em função da não ocorrência de falha do substrato.

O ajuste dos resultados de T-Peel para S1747 e força de fechamento de ferida de S1748 desconsiderando os *outliers*, promoveu alteração dos valores médios medidos. Os resultados são apresentados também na tabela 14.

Pelo valor-p apresentado na tabela 15 para cada teste, tendo como referência a amostra J0156, é possível verificar que no ensaio de tração J0156 é

superior as demais com nível de confiança de 95% (valor-p < 0,05). Para o cisalhamento isso não é possível, ainda que os valores médios medidos, conforme tabela 14, sejam superiores as demais amostras

Tabela 14 - Comparação dos resultados dos ensaios conforme normas ASTM.

Ensaio	Tração (em MPa)	Cisalhamento (em MPa)	T-Peel (em N/2,5cm)	Wound Closure Strength – Força de fechamento de ferida (em N)
Amostra				
S1747	0,06 +/- 0,025	0,16 +/- 0,05	1,96 +/- 1,43 (1,53 +/- 0,46)	35,64 +/- 15,54
S1748	0,08 +/- 0,030	0,20 +/- 0,09	0,72 +/- 0,43	14,69 +/- 10,45 (11,76 +/- 5,17)
J0156	0,14 +/- 0,02	0,22 +/- 0,11	2,16 +/- 1,06	24,51 +/- 15,05
Liquiband®	-	-	-	13,53 +/- 6,29

Fonte: Autor.

Nota: Resultados dos ensaios de T-Peel e *Wound Closure Strength* entre parênteses calculados após correção com exclusão de *outliers*.

Para o valor de T-Peel é possível afirmar que J0156 é superior a S1748, somente (valor-p = 0,001 < 0,05). Na força de fechamento de ferida é possível afirmar que J0156 é superior a Liquiband (valor-p = 0,027 < 0,05) e, considerando os dados ajustados com a exclusão do *outlier* para S1748, e reaplicando o teste de equivalência para 2 amostras ($\alpha=0,05$), é possível afirmar que J0156 é superior também a S1748 com 95% de confiança ($\alpha=0,05$, valor-p = 0,014).

Tabela 15 - Teste de equivalência entre médias tomado 2 a 2.

Ensaio	Tração (em MPa) –	Cisalhamento (em MPa)	T-Peel (em N/2,5cm)	Wound Closure Strength – Força de fechamento de ferida (em N)
Teste de equivalência				
	Valor-p			
S1747 e J0156	0,000	0,059	0,361 (0,056)	0,061
S1748 e J0156	0,000	0,0315	0,001	0,055 (0,014)
Liquiband® e J0156	-	-	-	0,027

Fonte: Autor.

Nota: Valor-p entre parentes calculado a partir dos dados corrigidos com a exclusão de *outliers*.

Essa dispersão nos resultados é devida a natureza do substrato de porcina que promove dificuldade de repetibilidade nos ensaios conforme apontado pelas normas ASTM, ainda que o preparo das amostras siga metodologia padronizada pela norma.

Sob uma avaliação global, a amostra J0156 apresenta-se como melhor alternativa em termos de desempenho mecânico, inclusive com valor médio superior ao medido para a amostra Liquiband®, que é o padrão de comparação comercial.

Para Singer & Perry (2012), Dermabond® Advanced e outros octil cianoacrilatos apresentaram valores entre 3,9 e 8,6 N de resistência máxima a tração e avaliaram Liquiband® que apresentou 2,4 N. Existe divergência nos valores numéricos encontrados nos estudos, contudo, octil cianoacrilato apresenta melhor desempenho sob esse esforço que butil cianoacrilatos.

Lee *et al.* (2015) para os ensaios conforme a ASTM F2458-05 apresenta Dermabond® e Histroacryl® com resultados similares após 7 dias, em torno de 5 N/mm². O adesivo estudado por eles apresentou resistência de cerca de 6 N/mm². Note-se que a ASTM F2458-05 determina metodologia para avaliação da força de fechamento de ferida instantaneamente pós-cura, o que foi adaptado no estudo apresentado por Lee *et al.* (2015). Já Hong *et al.* (2019) obtiveram na sua formulação final de hidrogel cerca de 82 KPa.

Zhu *et al.* (2018) elencaram vários adesivos de tecido e selantes, bem como constituintes usados como agentes de ligação cruzada e, mais especificamente, o método usado para medir a resistência à adesão desses compostos. Em 12 ocasiões o teste utilizado foi o teste de cisalhamento conforme ASTM F2255-05 ou adaptações a metodologia proposta na norma, em 6 ocasiões a referência foi um teste de tração e em 1 ocasião o teste de T-Peel *strength*.

Zhu *et al.* (2018), Jain & Wairkar (2019), Harsha & Vasudha (2019), Bao *et al.* (2020), Nam & Mooney (2021) e Ge & Chen (2021) apresentam extensiva revisão sobre adesivos de tecido e selantes. Fica claro a vasta gama de aplicações a que esses materiais são utilizados e as novas proposições de uso para eles.

A tabela 16 mostra uma comparação qualitativa entre os principais constituintes de adesivos de tecido a base de cianoacrilato e as suas características baseadas nas avaliações de Nam & Mooney (2021), Barkan *et al.* (2017), Ge & Chen (2021) e Harsha & Vasudha (2019)

Existem divergências entre os autores nas avaliações da literatura, o que mostra que a escolha do adesivo de tecido ótimo ainda não foi definida.

Além disso, os aditivos, estabilizantes e agentes modificadores de propriedades, como os modificadores de viscosidade, interferem na avaliação holística da escolha da formulação adequada do adesivo de tecido a base de cianoacrilato para uma aplicação específica.

Tabela 16 - Comparação qualitativa entre os principais constituintes de policianoacrilatos.

Principais constituintes da fórmula do adesivo	Grau de biocompatibilidade e comprimento de cadeia secundária	Resistência mecânica e adesão	Tempo de cura (polimerização)
Metil cianoacrilato	Cadeia curta. Em desuso para adesivos de tecido conforme Bao <i>et al.</i> (2020) devido a rápida degradação e toxicidade	Alta, rígido e frágil	Baixo
Etil cianoacrilato	Cadeia curta. Em desuso para adesivos de tecido conforme Barkan <i>et al.</i> (2017) e Bao <i>et al.</i> (2020) devido à rápida degradação e toxicidade	Alta, rígido e frágil	Baixo
n-Butil cianoacrilato	Cadeia longa. Considerado seguro e com bom grau de biocompatibilidade, porém inferior a octil cianoacrilato devido a diferença no comprimento da cadeia secundária. Degradação mais lenta que constituintes com comprimento de cadeia menor.	Média/Alta, rígido e um pouco frágil	Médio
2-Octil cianoacrilato	Cadeia longa. Considerado seguro e com bom grau de biocompatibilidade. Degradação mais lenta que a maioria das apresentações de adesivos de tecido.	Média/Baixa, maior flexibilidade	Alto

Fonte: Autor.

Nesse sentido, a tabela 17 mostra uma matriz de avaliação de propriedades baseada na literatura e nos resultados dos ensaios aqui realizados, justificando a escolha de uma blenda como alternativa interessante para o desenvolvimento de um adesivo de tecido a base de cianoacrilato.

É necessário haver equilíbrio em cada um dos aspectos apresentados na tabela 17. Isso é atingido através da introdução de aditivos, estabilizantes e agentes modificadores de propriedades nos cianoacrilatos, assim como os utilizados na formulação de S1747, S1748 e J0156, contudo, em termos de resistência mecânica, grau de biocompatibilidade, taxa de polimerização e taxa de degradação, em grande parte, as características são função dos grupos funcionais utilizados na base da formulação.

Por isso, em consonância com o que apresenta a literatura e especificamente, Barkan *et al.* (2017), blendas de n-butil cianoacrilato e 2-octil cianoacrilatos podem apresentar boa combinação de propriedades sem comprometimento da biocompatibilidade.

Tabela 17 - Matriz de avaliação de propriedades de cianoacrilatos.

Aspectos a considerados na seleção de um adesivo de tecido	Característica	Efeito
Viscosidade	Baixa	Escorrimento para fora do sítio de aplicação do adesivo
	Alta	Aplicação <i>in situ</i> de forma mais precisa
Tempo de cura (polimerização)	Curto	Cura prematura, normalmente atrelado a alta taxa de polimerização e alta taxa de degradação
	Longo	Falha no fechamento da lesão ou incisão. Normalmente atrelado a baixa taxa de polimerização e baixa taxa de degradação
Resistência mecânica e adesão	Baixa	Deiscência da lesão, desalinhamento de borda, contaminação da região
	Alta	Desalinhamento de borda, repuxo da lesão
Grau de biocompatibilidade e comprimento de cadeia secundária	Menor	Limitação de aplicação em função da toxicidade
	Maior	Ampliação das aplicações e uso pretendido do adesivo em função da baixa toxicidade
Taxa de degradação	Menor	Atrelado à toxicidade do adesivo e com o seu grau de biocompatibilidade. Quanto menor a taxa de degradação menor a toxicidade. Cadeias secundárias de maior comprimento apresentam MENOR taxa de degradação
	Maior	Atrelado à toxicidade do adesivo e com o seu grau de biocompatibilidade. Quanto maior a taxa de degradação maior a toxicidade. Cadeias secundárias de comprimento menor apresentam MAIOR taxa de degradação.

Fonte: Autor.

Assim, a amostra J0156 é a formulação final indicada para o uso como adesivo a base de cianoacrilato, com o aditivo de estabilização e agente modificador de viscosidade utilizados para modelar as propriedades de forma a garantir bom

desempenho no uso pretendido de fechamento de incisões laparoscópicas, lacerações traumáticas e aproximação de borda da pele humana.

5 CONCLUSÕES E RECOMENDAÇÕES

O desenvolvimento de adesivos de tecido não é trivial e demanda de conhecimento de diversas áreas. As especificações ideais são: alto grau de biocompatibilidade, resistência mecânica adequada, boa adesão ao sítio de aplicação, tempo de cura suficiente para promover correta aplicação e uso, sem liberação de calor excessivo e escorrimento para fora do sítio de aplicação do adesivo. Objetivando o alcançar esses critérios, pode-se concluir com o desenvolvimento dessa pesquisa que: a modelagem das propriedades de adesivos de tecido pode ser mediada através da utilização de blendas de diferentes monômeros além da incorporação de elementos modificadores de propriedades, como os agentes modificadores de viscosidade e agentes estabilizantes, por exemplo.

Os grupos funcionais que determinam o grau de biocompatibilidade dos adesivos de tecido foram identificados pela técnica FTIR. Nas amostras S1747, S1748 e J0156 foram identificados os grupos característicos de cianoacrilatos e os grupamentos n-butil e 2-octil que se apresentam como alternativa estabelecida em termos de grau de biocompatibilidade sem comprometer as propriedades mecânicas dos adesivos de tecido.

A amostra J0156 apresentou maior sensibilidade na variação da viscosidade em função da variação da temperatura do que S1747 e S1748, porém, nenhuma das amostras apresentou degradação à temperatura corpórea de 37°C. Pode-se concluir que todas podem ser empregadas como adesivo de tecidos, em relação a esse critério. Contudo, sob a ótica do uso pretendido específico do adesivo aqui desenvolvido, fica evidente que somente J0156 atende ao requisito de não escorrer para fora do sítio de aplicação do adesivo, haja vista a sua viscosidade.

As amostras S1748, J0156 e o padrão comercial Liquiband apresentam similaridade no comportamento viscoelástico avaliado pela técnica DMTA. Todas as amostras têm módulo de armazenamento superior ao módulo de perda à temperatura de 37°C. A reologia oscilatória também apresentou valores dos módulos de armazenamento superiores aos módulos de perda para as amostras na região de viscoelasticidade considerada como linear, à temperatura corpórea de 37°C na

avaliação pós-cura dos materiais. Conclui-se que nessas condições os adesivos de tecidos apresentam comportamento primeiramente elástico ($G' > G''$).

O efeito da composição e variação nas propriedades mecânicas segundo às normas ASTM aplicáveis a adesivos de tecido foi verificado e comparado aos resultados do DMTA e reologia oscilatória. Observou-se uma correlação entre o aumento do tan delta e o aumento da tensão de cisalhamento. Para as amostras avaliadas, J0156 obteve o maior valor correspondente. Já com relação aos esforços de tração, não foi possível verificar uma correlação direta entre os módulos e a respectiva tensão de tração do material.

A fórmula J0156 foi selecionada como melhor opção no desenvolvimento de um adesivo de tecido a base de cianoacrilato, composto por uma blenda de n-butil e 2-octil cianoacrilato, em consonância com o que diz a literatura, em termos de resistência mecânica e grau de biocompatibilidade. Além disso, as modificações da fórmula J0156 incluíram o ajuste da viscosidade que se apresenta adequado ao uso pretendido, evitando o escorrimento para fora do sítio de aplicação sem comprometimento das propriedades mecânicas do adesivo.

Finalmente, ainda que vários esforços tenham sido despendidos no desenvolvimento de alternativas nos adesivos de tecido a base de cianoacrilato, é necessário reconhecer que estabelecer um único adesivo que seja capaz de cumprir com a vasta gama de requisitos para as mais diversas aplicações reportadas aqui e na literatura é virtualmente impossível.

De forma a complementar o estudo aqui realizado, recomenda-se uma avaliação do tempo de cura da fórmula J0156 via cinética de reação de polimerização, em conformidade com os requisitos apontados na literatura, além de uma avaliação biológica extensiva do adesivo de tecido de acordo com as normas aplicáveis em um estudo de avaliação biológica.

REFERÊNCIAS

ASTM F2255-05(2015), **Standard Test Method for Strength Properties of Tissue Adhesives in Lap-Shear by Tension Loading**, ASTM International, West Conshohocken, PA, 2015, www.astm.org.

ASTM F2258-05(2015), **Standard Test Method for Strength Properties of Tissue Adhesives in Tension**, ASTM International, West Conshohocken, PA, 2015, www.astm.org

ASTM F2256-05(2015), **Standard Test Method for Strength Properties of Tissue Adhesives in T-Peel by Tension Loading**, ASTM International, West Conshohocken, PA, 2015, www.astm.org

ASTM F2458-05(2015), **Standard Test Method for Wound Closure Strength of Tissue Adhesives and Sealants**, ASTM International, West Conshohocken, PA, 2015, www.astm.org

Annabi, N. et al. **Engineering a highly elastic human protein–based sealant for surgical applications**. Sci. Transl. Med. 9, eaai7466 (2017).

ANÁLISES, Central de. Equipamentos. 2020. Acessado em: 11 Jun. 2020. Disponível em:<http://www.utfpr.edu.br/pesquisa-e-pos-graduacao/laboratorios-multiusuarios/laboratorios/central-de-analises-ca/equipamentos>.

ANVISA. ANVISA Institucional. 2019. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/institucional>. Acesso em: 10 de Novembro de 2019.

Bae, S. H. (2019). Transcatheter embolization of the esophagomediastinal fistula with N-butyl cyanoacrylate glue: A case report. International Journal of Surgery Case Reports, 65, 73–77. <https://doi.org/10.1016/j.ijscr.2019.10.054>

Banks, H. T., Hu, S., & Kenz, Z. R. (2011). **A brief review of elasticity and viscoelasticity for solids**. Advances in Applied Mathematics and Mechanics, 3(1), 1–51. <https://doi.org/10.4208/aamm.10-m1030>

BARKAN, Yoav; LEVINMAN, Mira; VEPRINSKY-ZUZULIYA, Ilana; TSACH, Tsadok; MERQIOUL, Emmanuelle; BLUM, Galia; DOMB, Abraham J.; BASU, Arijit.

Comparative evaluation of polycyanoacrylates. Acta Biomaterialia, Acta Materialia Inc., v. 48, p. 390–400, 2017. ISSN 18787568. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.actbio.2016.11.011>.

Bellón, J. M., Fernández-Gutiérrez, M., Rodríguez, M., Sotomayor, S., Pérez-Köhler, B., Kuhnhardt, A., Pascual, G., & San Román, J. (2017). **Bioassay of cyanoacrylate tissue adhesives used for intraperitoneal mesh fixation.** Journal of Biomedical Materials Research - Part B Applied Biomaterials, 105(2), 312–319. <https://doi.org/10.1002/jbm.b.33558>

BHENDE, Shubhangi; ROTHENBURGER, Stephen; SPANGLER, Daniel J.; DITO, Melanie. **Invitro assessment of microbial barrier properties of Dermabond® topical skin adhesive.** Surgical Infections, v. 3, n. 3, p. 251–257, 2002. ISSN 10962964.

BOCHYŃSKA, Agnieszka Izabela; HANNINK, Gerjon; JANSSEN, Dennis; BUMA, Pieter; GRIJPMA, Dirk W. **Development of a fast-curing tissue adhesive for meniscus tear repair.** Journal of Materials Science: Materials in Medicine, v. 28, n. 1, 2017. ISSN 15734838.

BOUTEN, Petra J M; ZONJEE, Marleen; BENDER, Johan; YAUW, Simon T K; GOOR, Harryvan; HEST, Jan C M van; HOOGENBOOM, Richard. **The chemistry of tissue adhesive materials.** Progress in Polymer Science, v. 39, n. 7, p. 1375–1405, 2014. ISSN 0079-6700. Disponível em: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0079670014000215>.

BUDYNAS, R G. **Advanced Strength and Applied Stress Analysis.** McGraw-Hill Education, 1999. (Engineering mechanics series). ISBN 9780070089853.

BULL, Taressa; CORLEY, Amanda; SMYTH, Danielle J.; MCMILLAN, David J.; DUNSTER, Kimble R.; FRASER, John F. **Extracorporeal membrane oxygenation line-associated complications: in vitro testing of cyanoacrylate tissue adhesive and securement devices to prevent infection and dislodgement.** Intensive Care Medicine Experimental, Intensive Care Medicine Experimental, v. 6, n. 1, p. 1–12, 2018. ISSN 2197-425X.

Burns, B. (2016). **Polycyanoacrylates.** Encyclopedia of Polymer Science and Technology, 1–27. <https://doi.org/10.1002/0471440264.pst256.pub2>

BURKS, Sandra; SPOTNITZ, William. **Safety and usability of hemostats, sealants, and adhesives**. AORN Journal, Elsevier Ltd, v. 100, n. 2, p. 160–176, 2014. ISSN 00012092. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.aorn.2014.01.026>.

CANEVAROLO, Sebastião Vicente. **Técnicas de Caracterização de Polímeros**. Técnicas de caracterização de polímeros, p. 1–448, 2017. Disponível em: www.artliber.com.br.

CATON-RICHARDS, Michelle. **Closure of minor wounds with tissue adhesive**. Emergency Nurse, v. 18, n. 9, p. 18–20, 2011. ISSN 13545752.

CIOLA, R. **Fundamentos da cromatografia a líquido de alto desempenho: HPLC**. Edgard Blucher, 1998. ISBN 9788521201380. Disponível em: <https://books.google.com.br/books?id=X42zjgEACAAJ>.

CORLEY, Amanda; MARSH, Nicole; ULLMAN, Amanda J.; RICKARD, Claire M. **Tissue adhesive for vascular access devices: Who, what, where and when?** British Journal of Nursing, v. 26, n. 19, p. S4–S17, 2017. ISSN 09660461.

Desai, P. N., Patel, C. N., Kabrawala, M. V., Mehta, R. M., Nandwani, S. K., Prajapati, R., Patel, N., & Sethia, M. (2021). **Use of cyanoacrylate glue in gastric variceal bleed: a modified technique without using lipiodol**. VideoGIE, 6(4), 155–158. <https://doi.org/10.1016/j.vgie.2020.11.021>

DUFFY, Cormac; ZETTERLUND, Per B.; ALDABBAGH, Fawaz. **Radical polymerization of alkyl 2-cyanoacrylates**. 2018.

DaBROWSKA, A. K.; ROTARU, G.-M.; DERLER, S.; SPANO, F.; CAMENZIND, M.; ANNAHEIM, S.; STÄMPFLI, R.; SCHMID, M.; ROSSI, R. M. **Materials used to simulate physical properties of human skin**. Skin Research and Technology, v. 22, n. 1, p. 3–14, 2016. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/srt.12235>.

EBEWELE, Robert O. **Polymer science and technology**. [S.l.: s.n.], 2000. 1–531 p. ISSN02613069. ISBN 9781420057805.

Fedak, P. W. M., Kieser, T. M., Maitland, A. M., Holland, M., Kasatkin, A., Leblanc, P., Kim, J. K., & King, K. M. (2011). **Adhesive-enhanced sternal closure to improve postoperative functional recovery: A pilot, randomized controlled trial**.

Annals of Thoracic Surgery, 92(4), 1444–1450.
<https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2011.05.014>

FELISBERTI, Maria Isabel; CASSU, Silvana Navarro. **COMPORTAMENTO DINÂMICO-MECÂNICO E RELAXAÇÕES EM POLÍMEROS E BLENDS POLIMÉRICAS**. Quimica Nova, v. 28, n. 2, p. 255–263, 2005.

FERNÁNDEZ-GUTIÉRREZ, Mar; RODRIGUEZ-MANCHEÑO, Marta; PÉREZ-KÖHLER, Bárbara; PASCUAL, Gemma; BELLÓN, Juan Manuel; ROMÁN, Julio San. **Structural Analysis and Application of n-Alkyl Cyanoacrylate Surgical Adhesives to the Fixation of Meshes for Hernia Repair**. Macromolecular Bioscience, v. 16, n. 12, p. 1803–1814, 2016. ISSN 16165195.

GE, Liangpeng; CHEN, Shixuan. **Recent advances in tissue adhesives for clinical medicine**. MDPI AG, v. 12, n. 4, Abril 2020. ISSN 20734360.

GHASABAN, S.; ATAI, M.; IMANI, M.; ZANDI, M.; SHOKRGOZAR, M. A. **Photo-crosslinkable cyanoacrylate bioadhesive: Shrinkage kinetics, dynamic mechanical properties, and biocompatibility of adhesives containing TMPTMA and POSS nanostructures as crosslinking agents**. Journal of Biomedical Materials Research - Part A, v. 99 A, n. 2, p. 240–248, 2011. ISSN 15493296.

HAN, Moon Gyu; KIM, Sanghoon; LIU, Sean X. **Synthesis and degradation behavior of poly(ethyl cyanoacrylate)**. Polymer Degradation and Stability, v. 93, n. 7, p. 1243–1251, 2008. ISSN 01413910.

Harsha Kathpalia, Vasudha Prabhu, S. M. (2019). **Cyanoacrylates : an Overview in Its Application As a Tissue**. European Journal of Pharmaceutical and Medical Research, 6(3), 61–65.

https://www.ejpmr.com/admin/assets/article_issue/1551267592.pdf

Hong, Y., Zhou, F., Hua, Y., Zhang, X., Ni, C., Pan, D., Zhang, Y., Jiang, D., Yang, L., Lin, Q., Zou, Y., Yu, D., Arnot, D. E., Zou, X., Zhu, L., Zhang, S., & Ouyang, H. (2019). **A strongly adhesive hemostatic hydrogel for the repair of arterial and heart bleeds**. Nature Communications, 10(1), 1–11. <https://doi.org/10.1038/s41467-019-10004-7>

INTERNATIONAL ORGANIZATION FOR STANDARDIZATION. **ISO 10993-1:2018: Biological evaluation of medical devices — part 1: Evaluation and testing within a risk management process**. [S.I.], 2018.

IONASHIRO, Massao. **Fundamentos da Termogravimetria Análise Térmica Diferencial Calorimetria Exploratória Diferencial**. 1. ed. Araraquara: Gin Editorial, 2004. 96 p. ISBN85-8843-413-X.

JAIN, Ritu; WAIRKAR, Sarika. **Recent developments and clinical applications of surgical glues: An overview**. International Journal of Biological Macromolecules, Elsevier B.V., v. 137, p.95–106, 2019. ISSN 18790003. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2019.06.208>.

Kelmansky, R., McAlvin, B. J., Nyska, A., Dohlman, J. C., Chiang, H. H., Hashimoto, M., Kohane, D. S., & Mizrahi, B. (2017). **Strong tissue glue with tunable elasticity**. Acta Biomaterialia, 53(305661), 93–99. <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2017.02.009>

KUCKLICK, T R. **The Medical Device R&D Handbook**, Second Edition. Taylor & Francis, 2012. ISBN 9781439811894. Disponível em: https://books.google.com.br/books?id={_}zDx7xAM6.

Ladurner, R., Drosse, I., Bürklein, D., Plitz, W., Barbaryka, G., Kirchhoff, C., Kirchhoff, S., Mutschler, W., Schieker, M., & Mussack, T. (2011). **Cyanoacrylate glue for intra-abdominal mesh fixation of polypropylene-polyvinylidene fluoride meshes in a rabbit model**. Journal of Surgical Research, 167(2), 157–162. <https://doi.org/10.1016/j.jss.2009.11.710>

LAMAP. Equipamentos. 2020. Acesso em: 22 Jun. 2020. Disponível em: <http://www.utfpr.edu.br/pesquisa-e-pos-graduacao/laboratorios-multiusuarios/laboratorios/laboratorio-multiusuario-de-apoio-a-pesquisa-do-campus-apucarana-lamap/equipamentos>.

LEE, Young Ju; SON, Ho Sung; JUNG, Gyeong Bok; KIM, Ji Hye; CHOI, Samjin; LEE, Gi Ja; PARK, Hun Kuk. **Enhanced biocompatibility and wound healing properties of biodegradable polymer-modified allyl 2-cyanoacrylate tissue adhesive**. Materials Science and Engineering C, Elsevier B.V., v. 51, p. 43–50, 2015. ISSN 09284931. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.msec.2015.02.042>.

LI, Y. J.; BARTHÈS-BIESEL, D.; SALSAC, A. V. **Polymerization kinetics of a mixture of Lipiodol and Glubran 2 cyanoacrylate glue upon contact with a proteinaceous solution**. Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials, v. 74, n. March, p. 84–92, 2017. ISSN18780180.

Lim, J. I., & Kim, J. H. (2015). **Enhanced biocompatibility and adhesive properties of modified allyl 2-cyanoacrylate-based elastic bio-glues**. Colloids

and Surfaces B: Biointerfaces, 133, 19–23.
<https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2015.05.004>

LLORIS-CARSÍ, José M.; BALLESTER-ÁLVARO, Jaime; BARRIOS, Carlos; ZARAGOZÁ-FERNÁNDEZ, Cristobal; Gómez-De La Cruz, Carlos; GONZÁLEZ-CUARTERO, Chelo; PRIETO-MOURE, Beatriz; CEJALVO-LAPEÑA, Dolores.
Randomized clinical trial of a new cyanoacrylate flexible tissue adhesive (Adhflex) for repairing surgical wounds. Wound Repair and Regeneration, v. 24, n. 3, p. 568–580, 2016. ISSN 1524475X.

Losi, P., Burchielli, S., Spiller, D., Finotti, V., Kull, S., Briganti, E., & Soldani, G. (2010). **Cyanoacrylate surgical glue as an alternative to suture threads for mesh fixation in hernia repair.** Journal of Surgical Research, 163(2), e53–e58.
<https://doi.org/10.1016/j.jss.2010.05.003>

Man, S. Y., Wong, E. M. L., Ng, Y. C., Lau, P. F., Chan, M. S., Lopez, V., Mak, P. S. K., Graham, C. A., & Rainer, T. H. (2009). **Cost-Consequence Analysis Comparing 2-Octyl Cyanoacrylate Tissue Adhesive and Suture for Closure of Simple Lacerations: A Randomized Controlled Trial.** Annals of Emergency Medicine, 53(2), 189–197. <https://doi.org/10.1016/j.annemergmed.2008.03.003>

MARK-10. *Mark-10 Products*. 2021. Acesso em 08 Jul de 2021. Disponível em: <https://mark-10.com/products/motorized-test-stands/esm303/>

MATIKAINEN, M.; KÖSSI, J.; SILVASTI, S.; HULMI, T.; PAAJANEN, H.
Randomized Clinical Trial Comparing Cyanoacrylate Glue Versus Suture Fixation in Lichtenstein Hernia Repair: 7-Year Outcome Analysis. World Journal of Surgery, v. 41, n. 1, p. 108–113, 2017. ISSN 14322323.

MCMAHON; SEAN; SALBER; JOCHEN; DÜRIG; THOMAS; BI; VIVIAN; DUFFY, PATRICK; PIERUCCI; LUCA; O'CEARBHAILL; EOIN; BERTOLLO; NICKY; WANG; WENXIN. **Bio-resorbable polymer stents: a review of material progress and prospects.** Progress in Polymer Science, v. 83, 06 2018.

MEDSCAPE. **2-Octyl Cyanoacrylate (Dermabond) Wound Adhesives.** 2018. Disponível em: <https://emedicine.medscape.com/article/874047-overview>. Acesso em: 24 de Novembro de 2019.

MEHDIZADEH, Mohammadreza; YANG, Jian. **Design Strategies and Applications of Tissue Bioadhesives.** Macromolecular Bioscience, v. 13, n. 3, p. 271–288, 2013.

ISSN 16165187. Disponível em:
<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/mabi.201200332>.

MENARD, Kevin Peter. **Dynamic Mechanical Analysis: a practical introduction**. 1999. 1–205 p. ISBN 0849386888.

MICHAELIS. Definição de Biocompatibilidade. 2019. Disponível em:
<https://michaelis.uol.com.br/moderno-portugues/busca/portugues-brasileiro/biocompatibilidade/>. Acesso em: 10 de Janeiro de 2020.

Mizrahi, B., Stefanescu, C. F., Yang, C., Lawlor, M. W., Ko, D., Langer, R., & Kohane, D. S. (2011). **Elasticity and safety of alkoxyethyl cyanoacrylate tissue adhesives**. *Acta Biomaterialia*, 7(8), 3150–3157.
<https://doi.org/10.1016/j.actbio.2011.04.022>

Mohammadi Tofigh, A., Karimian Ghadim, M., & Bohlooli, M. (2021). **Comparing suture with N-Hexyl Cyanoacrylate glue for mesh fixation in inguinal hernia repair, a randomised clinical trial**. *American Journal of Surgery*, 222(1), 203–207.
<https://doi.org/10.1016/j.amjsurg.2020.10.029>

MONTANARO, L., ARCIOLA, C. R., CENNI, E., GIAPETTI, G., SAVIOLI, F., FILIPPINI, F., BARSANTI, L. A. **Cytotoxicity, blood compatibility and antimicrobial activity of two cyanoacrylates glues for surgical use**. *Biomaterials* v. 22, p 59-66, 2001.

Nam, S., & Mooney, D. (2021). **Polymeric Tissue Adhesives**. In *Chemical Reviews*. American Chemical Society. <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.0c00798>

Omran, A. M., Mohamed, A., Shaheen, Y., Maher, A., & Mahlab, A. S. (2018). **2-Octyl Cyanoacrylate (Dermabond®) skin adhesive versus polyglactin for skin closure in endoscopic radial artery harvesting**. *Journal of the Egyptian Society of Cardio-Thoracic Surgery*, 26(1), 37–42. <https://doi.org/10.1016/j.jescts.2018.01.003>

PALACIO, Evandro Pereira; PEREIRA, Gilberto José Cação; SILVARES, Paulo Roberto de Almeida; STASI, Gabriel Guimarães Di; STAUT, Caio de Andrade; SARDENBERG, Trajano. **The effects of ethyl-2-cyanoacrylate and butyl-2-cyanoacrylate in the process of bone healing in rats. A controlled experimental study**. *Revista Brasileira de Ortopedia (English Edition)*, v. 53, n. 1, p. 53–59, 2018. ISSN 22554971.

PASCUAL, Gemma; SOTOMAYOR, Sandra; RODRÍGUEZ, Marta; PÉREZ-KÖHLER, Bárbara; KÜHNHARDT, Andréé; FERNÁNDEZ-GUTIÉRREZ, Mar; San Román, Julio; BELLÓN, Juan Manuel. **Cytotoxicity of Cyanoacrylate-Based Tissue Adhesives and Short-Term Preclinical In Vivo Biocompatibility in Abdominal Hernia Repair**. PloS one, v. 11, n. 6, p.e0157920, 2016. ISSN 19326203.

Paula, D. S. de, Lima, L. V. R., Cavalcante, R. B., Silva, P. G. de B., Alves, A. P. N. N., & Silva, B. R. da. (2021). **Fixation of free gingival grafts with cyanoacrylate glues: A histomorphometric and immunohistochemical study**. Saudi Dental Journal. <https://doi.org/10.1016/j.sdentj.2021.05.002>

Polymer Database. **Poly(butyl cyanoacrylate)**. Disponível em: <http://www.polymerdatabase.com/polymers/polybutylcyanoacrylate.html>. Acesso em 20/01/2022.

Polymer Database. **Poly(octyl cyanoacrylate)**. Disponível em: <http://polymerdatabase.com/polymers/polyoctylcyanoacrylate.html>. Acesso em 20/01/2022.

Penoff, J. (1999). **Skin closures using cyanoacrylate tissue adhesives**. Plastic and Reconstructive Surgery, 103(2), 730-731. doi:10.1097/00006534-199902000-00061

Picciariello, A., Papagni, V., Martines, G., Palasciano, N., & Altomare, D. F. (2019). **The management of esophago-gastric necrosis due to caustics ingestion: Anastomotic reinforcement with Cyanoacrylate glue and damage control with Vacuum Assisted Closure Therapy—A case report**. International Journal of Surgery Case Reports, 60, 327–330. <https://doi.org/10.1016/j.ijscr.2019.06.032>

QUINN, J V. **Tissue Adhesives in Clinical Medicine**. BC Decker, Incorporated, 2005. (Pmph USA Ltd Series). ISBN 9781550092820.

RATNER, B D; HOFFMAN, A S; SCHOEN, F J; LEMONS, J E. **Biomaterials Science: An Introduction to Materials in Medicine**. Elsevier Science, 2012. ISBN 9780080877808.

Seeton, C. J. (2006). **Viscosity-temperature correlation for liquids**. Proceedings of STLE/ASME International Joint Tribology Conference, IJTC 2006, 2006(1), 1–12. <https://doi.org/10.1115/ijtc2006-12139>

Singer, A. J., & Perry, L. (2012). **A comparative study of the surgically relevant mechanical characteristics of the topical skin adhesives**. *Academic Emergency Medicine*, 19(11), 1281–1286. <https://doi.org/10.1111/acem.12009>

Singer, A. J., Giordano, P., Fitch, J. L., Gulla, J., Ryker, D., & Chale, S. (2003). **Evaluation of a new high-viscosity octylcyanoacrylate tissue adhesive for laceration repair: A randomized, clinical trial**. *Academic Emergency Medicine*, 10(10), 1134–1137. [https://doi.org/10.1197/S1069-6563\(03\)00376-2](https://doi.org/10.1197/S1069-6563(03)00376-2)

Shanbhag, S. S., Chodosh, J., & Saeed, H. N. (2019). **Sutureless amniotic membrane transplantation with cyanoacrylate glue for acute Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis**. *Ocular Surface*, 17(3), 560–564. <https://doi.org/10.1016/j.jtos.2019.03.001>

Sung, H. -, Huang, D. -, Chang, W. -, Huang, L. L. H., Tsai, C. -, & Liang, I. -. (1999). **Gelatin-derived bioadhesives for closing skin wounds: An in vivo study**. *Journal of Biomaterials Science, Polymer Edition*, 10(7), 751-771. doi:10.1163/156856299X00621

Villarreal-Gómez, A. M., Torregrosa-Coque, R., & Martín-Martínez, J. M. (2013). **Comparative Properties of Ethyl, n-Butyl, and n-Octyl Cyanoacrylate Bioadhesives Intended for Wound Closure**. *Springer Series in Biomaterials Science and Engineering*, 1, 89–106. https://doi.org/10.1007/978-1-4614-4328-5_5

Wang, B., Zeng, Y., Zhao, Z., Wang, T., Ma, Z., & Yu, G. (2020). **A safe and novel method for video-assisted thoracic surgery preoperative localization of small pulmonary nodules by using ZT medical glue (2-octyl cyanoacrylate)**. *Surgical Oncology*, 33(December 2019), 164–169. <https://doi.org/10.1016/j.suronc.2020.02.001>

**APÊNDICE A - TERMO DE COOPERAÇÃO EM PESQUISA FIRMADO ENTRE
UTFPR Campus Curitiba e BMR Medical S.A.**



TERMO DE COMPROMISSO E CONFIDENCIALIDADE DE PESQUISA

Aos 11 dias do mês de março de 2019, na cidade de Curitiba, Estado do Paraná, neste ato, as partes abaixo qualificadas, celebram entre si Termo de Compromisso e Confidencialidade de Pesquisa, nos termos das cláusulas e condições que seguem especificadas a seguir:

EMPRESA PARCEIRA NA PESQUISA

DENOMINAÇÃO:	BMR Medical Ltda		
CNPJ:	07.213.544/0001-80	FONE (41) 3093-3900	FAX: (41) 3335-7217
Representada por:	RAFAEL MARTINELLI DE OLIVEIRA	CEO da BMR Medical Ltda	

ALUNO (A) DE PÓS-GRADUAÇÃO

NOME:	MIGUEL GRISSAI SANTOS	MATRÍCULA:	841285
-------	-----------------------	------------	--------

PROGRAMA ONDE SERÁ CONDUZIDA A PESQUISA

CURSO/PROGRAMA:	PROGRAMA DE POS-GRADUAÇÃO EM ENGENHARIA BIOMÉDICA	ÁREA DE CONHECIMENTO:	ENGENHARIA BIOMÉDICA
COORDENADOR	GILSON YUKIO SATO	INSTITUIÇÃO DE ENSINO:	Universidade Tecnológica Federal do Paraná – UTFPR

CLÁUSULA PRIMEIRA - Compromissos do Aluno de Pós-Graduação

1- Conduzir os trabalhos de pesquisa para o desenvolvimento de uma dissertação, sob a orientação do Prof. Giuseppe Pintaúde e co-orientação da Prof. Marjorie Benegra, vinculados ao Programa de Pós-Graduação em Engenharia Biomédica por um período de dois anos, iniciando-se em março/2019, passível de prorrogação, por decisão das partes.

2- Não publicar ou se valer de informações confidenciais para uso próprio ou de qualquer natureza, a menos que sua divulgação ou uso tenha sido aprovada, por escrito, pelas partes.

2.1- Todas as informações e/ou dados pertencentes à empresa parceira, BMR, somente poderão ser utilizados nos limites estipulados neste termo e mediante consentimento dela, ficando expressamente vedada a utilização para fins diversos daqueles pretendidos com a pesquisa acadêmica, sob pena de responsabilidade pessoal do usuário de tais informações e/ou dados.

CLÁUSULA SEGUNDA - Compromissos da BMR Medical Ltda

1- Fornecer amostras do monômero a base de cianoacrilato para ensaios térmicos, de caracterização e ensaios mecânicos e soluções de interesse durante o período especificado na cláusula primeira;

2- Em caráter eventual disponibilizar ajuda de custo para ensaios de caracterização;

3- Disponibilizar acesso ao aluno de pós-graduação às instalações da BMR para estudo do processo de utilização das amostras e realização de ensaios na empresa quando cabíveis para melhoria da pesquisa;



4- Dispor informações sobre a empresa, seus produtos e processos, sempre que forem necessários para a execução da pesquisa, mantidos, sempre que for o caso, as condições de sigilo estipuladas na Cláusula Sexta deste Termo de Compromisso de Pesquisa.

4.1- A BMR não é obrigada a divulgar informações e/ou dados que julgar sensíveis para seus negócios, podendo, no entanto, celebrar termo específico de confidencialidade para determinadas informações e/ou dados;

4.2- Sem prejuízo do contido na Cláusula Sexta, é dever do aluno manter o mais absoluto sigilo acerca das informações e dados da BMR cuja divulgação possa, direta ou indiretamente, lhe causar prejuízos.

CLÁUSULA TERCEIRA - Compromissos do programa de pós-graduação onde será conduzida a pesquisa na UTFPR

1- Controlar o andamento da pesquisa;

2- Indicar os professores Giuseppe Pintaúde e Marjorie Benegra para orientação e co-orientação, respectivamente no desenvolvimento da pesquisa;

3- Ceder espaço físico (laboratórios e salas de estudo) e disponibilizar o acesso aos seus equipamentos e recursos materiais tangíveis.

CLÁUSULA QUARTA – Objeto da Pesquisa

Dentre os principais objetivos da pesquisa, os quais não são limitados aos aqui estipulados, pois podem ser modificados no período vigente deste Termo, estão:

1– Avaliar as propriedades físicas do monômero a base de cianoacrilato através de técnicas termogravimétricas e de calorimetria exploratória diferencial;

2– Avaliar as propriedades mecânicas das amostras do monômero a base de cianoacrilato;

3– Testar o mecanismo de adesão do material polimérico através de técnicas tribológicas;

CLÁUSULA QUINTA - Propriedade Intelectual

1– O objeto de estudo da presente pesquisa não é passível de gerar propriedade intelectual.

2– O ALUNO declara estar ciente e reconhece que não possui nenhum direito de propriedade sobre dados, informações, projetos, materiais e demais bens, materiais ou não, de propriedade da BMR que forem utilizados na pesquisa, não lhe sendo transferidas, pelo presente instrumento, quaisquer prerrogativas neste sentido. Todos os direitos decorrentes de tais elementos, patrimoniais ou não, comerciais, de nome, uso, fruição, cessão, entre outros, são de única e exclusiva propriedade da BMR.

CLÁUSULA SEXTA - Confidencialidade

1- Todas as informações técnicas, administrativas, financeiras, comerciais ou de qualquer natureza, tais como, mas sem se limitar, relatório de clientes, desenhos industriais, fórmulas, marcas, logotipos, nomes, produtos ou outras sob qualquer forma, que a parte proprietária e



reveladora das informações ("Parte Divulgadora") assinalar ou de outra forma designar como confidenciais serão consideradas informações confidenciais e exclusivas ("Informações Confidenciais"), sendo vedada sua reprodução e divulgação a qualquer tempo durante a vigência desde contrato e pelo período adicional de 5 (cinco) anos contados do seu término, por qualquer que seja o motivo.

2- A parte receptadora das Informações Confidenciais ("parte receptora") deverá manter as Informações Confidenciais em sigilo, e não poderá, sem o prévio consentimento por escrito da parte divulgadora(a) usar qualquer parte das Informações Confidenciais para qualquer fim diverso do cumprimento de suas obrigações sob esse Contrato; ou (b) divulgar qualquer parte das Informações Confidenciais a quaisquer pessoas ou entidades exceto para seus empregados que efetivamente precisem ter acesso às Informações Confidenciais para cumprir o disposto nesse Contrato e desde que estejam vinculados às obrigações de confidencialidade nos mesmos termos aqui previstos.

3- A parte receptora não será responsável pela divulgação das Informações Confidenciais ou de qualquer parte dessas se puder comprovar que tais Informações Confidenciais (a) eram de domínio público sem qualquer violação por parte da parte receptora; (b) eram conhecidas por ou eram de propriedade da parte receptora à época do recebimento; ou (c) tornaram-se conhecidas pela parte receptora de uma fonte que não a parte divulgadora sem violação de uma obrigação de confidencialidade. Na hipótese de qualquer ação ou processo legal ou exigência legal para divulgação de Informações Confidenciais fornecidas nos termos deste Contrato, a parte receptora notificará imediatamente a parte divulgadora e, mediante a solicitação e à custa da parte divulgadora, cooperará com a parte divulgadora para contestar legalmente a obrigatoriedade de tal divulgação.

CLÁUSULA SÉTIMA - Publicidade

1- Qualquer das partes poderá utilizar os resultados finais das pesquisas oriundas deste Termo, mediante consulta prévia e guardadas as devidas autorias, obrigando-se, contudo, em caso de publicação, a consignar destacadamente o presente Termo, bem como, qualquer que seja o veículo de comunicação, a remeter pelo menos 1 (um) exemplar de cada edição, às demais partes, no prazo de 30 (trinta) dias, contado da data de sua publicação.

2- Quanto aos resultados técnicos parciais, cujos trabalhos de pesquisa ainda não tenham sido concluídos, ou ainda estejam dependendo de pronunciamento técnico definitivo, as partes somente poderão divulgá-los mediante prévio consenso, por escrito, hipótese em que também se aplicarão as exigências correspondentes às publicações estabelecidas no "caput" desta cláusula.

3- Nenhuma das partes poderá utilizar o nome da outra, para fins promocionais, sem sua prévia aquiescência, por escrito.

4- Caso não seja autorizada a divulgação do resultado parcial, incompleto, ou diferente daquele realmente alcançado, à parte infratora arcará com indenização por perdas e danos ocasionados, sem prejuízo de ter também, que reembolsar a parte prejudicada pelas despesas que esta efetuar com a comunicação pública dos resultados técnicos reais e completos, em ordem a afastar, corrigir ou evitar dúvidas ou equívocos gerados pela divulgação incorreta. Para efetuar essa republicação, a parte prejudicada poderá valer-se do mesmo veículo de comunicação utilizado pela parte infratora, ou, a seu livre critério, de qualquer outro que entenda mais eficiente à rápida eliminação ou prevenção das dúvidas ou equívocos.

CLÁUSULA OITAVA - Rescisão



1- O presente Termo poderá ser rescindido caso ocorra uma das seguintes situações:

- a) por interesse da Instituição;
- b) de comum acordo entre as partes.
- c) no caso de cometimento de falta grave por parte do Aluno que torne a relação com a empresa parceira insustentável, a qual comunicará à Instituição a quebra fidúcia entre as partes.

CLÁUSULA NONA - Comunicações

1- As comunicações escritas entre CONTRATANTE e CONTRATADA podem ser realizadas por e-mail, exceto quando o procedimento estabelecido neste contrato requerer correspondência escrita via notificação/comunicação física. Com os e-mails, o destinatário deve enviar a confirmação do recibo.

CLÁUSULA DÉCIMA – do foro

1- As partes elegem como competente o Foro Central da Comarca da Região Metropolitana de Curitiba, Estado do Paraná, com exclusão de qualquer outro, por mais privilegiado que seja, para dirimir quaisquer dúvidas, conflitos e/ou controvérsias na execução do presente contrato.

E, assim por estarem justos e contratados assinam o presente em 2 (duas) vias de igual forma, teor, na presença de 2 (duas) testemunhas.

Curitiba,PR, 11 de março de 2019.

Gilson Yukio Sato

Coordenador do Programa de Pós-graduação
em Engenharia Biomédica

Rafael Martinelli de Oliveira

CEO da BMR Medical Ltda

Miguel Grissai Santos

Aluno do Programa de Pós-graduação em
Engenharia Biomédica

Testemunhas:

Giuseppe Pintaúde

NOME: Giuseppe Pintaúde (Orientador)

RG:

CPF: 71497501091

Marjorie Benegra

NOME: Marjorie benegra (Co-orientadora)

RG:

CPF: 253.611.748-07