

UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS
ESCOLA DE VETERINÁRIA E ZOOTECNIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIA ANIMAL

Disciplina: SEMINÁRIOS APLICADOS

AGENTES HEMOSTÁTICOS UTILIZADOS EM CIRURGIAS

Filipe Augusto Sales Gomes
Orientadora: Dra. Neusa Margarida Paulo

GOIÂNIA
2014

FILIPPE AUGUSTO SALES GOMES

AGENTES HEMOSTÁTICOS UTILIZADOS EM CIRURGIAS

Seminário apresentado junto à Disciplina de Seminários Aplicados do Programa de Pós-Graduação em Ciência Animal da Escola de Veterinária e Zootecnia da Universidade Federal de Goiás.

Nível: Doutorado

Área de concentração:

Patologia, Clínica e Cirurgia Animal

Linha de Pesquisa:

Técnica cirúrgica e anestésica, patologia clínica cirúrgica e cirurgia experimental

Orientadora:

Prof. Dra. Neusa Margarida Paulo – EVZ/UFG

Comite de Orientação:

Prof. Dra. Daniele Brolo Martins – EVZ/UFG

Prof. Dra. Liliana Borges Menezes – IPTSP/UFG

GOIÂNIA
2014

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	1
2. REVISÃO DE LITERATURA	3
2.1. A Hemorragia	3
2.2. A Hemostasia	3
2.2.1. A cascata de coagulação	5
2.2.2. Os neutrófilos	7
2.2.3. O papel do fígado na hemostasia	8
2.3. Os agentes hemostáticos	9
2.3.1. A matriz de gelatina e a trombina	10
2.3.2. Selante de fibrina	11
2.3.3. Hemoesferas microporosas de polissacarídeos	13
2.3.4. Compósito de zeólito	14
2.3.5. Celulose oxidada	15
2.3.6. A quitina e seus derivados	16
2.3.7. O colágeno	18
2.3.8. Ácido tranexâmico	19
2.3.9. ABS (<i>Ankaferd Blood Stopper</i>)	19
2.3.10. Epinefrina	20
2.3.11. Sulfato férrico	21
2.3.12. Sulfato de cálcio	21
3. CONSIDERAÇÕES FINAIS	23
4. REFERÊNCIAS	24

LISTA DE FIGURAS

- FIGURA 1 - Modelo experimental de formação da agregação plaquetária e formação do trombo. A lesão no endotélio expõe a matriz sub-endotelial. As plaquetas interagem com a matriz levando ao rolamento e ativação plaquetária (1). Em seguida, as plaquetas aderem firmemente ao colágeno (2). Fatores intracelulares fazem o recrutamento de mais plaquetas da circulação para o local da lesão (3). Forma-se o agregado plaquetário entremeado de colágeno (4) 4
- FIGURA 2 – Representação do modelo da coagulação baseado em superfícies celulares compreendendo as fases iniciais, amplificação e propagação. Fator tecidual (FT), ativado (a). 6
- FIGURA 3 – Mecanismo de ação do selante de fibrina na coagulação. Emprega-se duas seringas acopladas sendo que uma possui o fibrinogênio e o fator XIII e na outra a trombina e cálcio, sendo que esses componentes são unidos apenas no momento do uso. 12
- FIGURA 4 - Microscopia eletrônica de varredura. a) as células vermelhas do sangue compactados por esferas. b) coágulo bem formado e integrado ao material. 14

1. INTRODUÇÃO

A hemorragia é uma complicação esperada em todos os procedimentos cirúrgicos e importante causa de morte em pacientes politraumatizados. Quando não evitada, ou tratada, a hemorragia pode levar a deiscência de suturas, infecção ou hematoma, resultando em falha cirúrgica. Em decorrência da hemorragia, pode ocorrer também a hemo-artrose, o hemotórax ou o hemopericárdio aumentando a morbidade e a mortalidade secundária¹.

A adequada hemostasia intra-operatória é um dos fatores importantes que afetam o prognóstico em cirurgias, pois não só reduz o tempo cirúrgico mas também aumenta a visualização de estruturas intracavitárias². Por este motivo, o papel de agentes hemostáticos é significativo em cirurgias. Numerosos materiais tem sido analisados e estão sendo propostos como agentes hemostáticos locais no campo cirúrgico³.

Há milhares de anos, o homem busca conter o sangramento de feridas pela aplicação de uma variedade de agentes tópicos. Os egípcios utilizavam uma mistura de cera, graxa e cevada como tentativa de parar a hemorragia. Na Grécia antiga, ervas hemostáticas eram aplicadas sobre os ferimentos⁴. Nos tempos modernos, os avanços na biotecnologia permitiram chegar a um crescimento explosivo de agentes hemostáticos que estão disponíveis para o cirurgião moderno⁵.

A escolha do agente hemostático adequado requer um conhecimento do seu mecanismo de ação, eficácia e possíveis eventos adversos que podem ocorrer. A estabilidade biológica é um requisito importante dos agentes hemostáticos locais, pois eles são colocados em contato direto com os tecidos, incluindo osso, tecidos moles e nervos^{5,6}. A aplicação inadequada de um agente hemostático local em determinada área pode resultar em resposta tecidual local indesejável e complicações sistêmicas. Portanto, as propriedades biológicas do agente hemostático necessitam ser consideradas².

Existem diversos agentes hemostáticos, incluindo os absorvíveis, tópicos, biologicamente ativos e agentes administrados sistemicamente⁶. No entanto, a maioria das investigações estão voltadas apenas para a eficácia hemostática, ao passo que as suas características biológicas não receberam atenção suficiente².

Vários materiais têm sido testados como agentes hemostáticos, tanto para uso tópico como intracavitário. Cada um desses agentes, apresenta vantagens e desvantagens, sendo necessários diversos estudos para a elucidação do mecanismo com que eles atuam para cessar a hemorragia.

A utilização destes agentes hemostáticos visa a prevenção, controle ou diminuição da hemorragia em pacientes politraumatizados com hemorragias ou em procedimentos cirúrgicos na rotina cirúrgica sendo que a utilização destes, requer conhecimento prévio dos materiais comercialmente disponíveis e sua efetividade. Com essa revisão objetiva-se discorrer sobre os principais materiais hemostáticos disponíveis para utilização em cirurgias bem como a eficiência de cada material frente as principais complicações hemorrágicas decorrentes de traumas e procedimentos cirúrgicos.

2. REVISÃO DE LITERATURA

2.1. A hemorragia

A hemorragia continua sendo a principal causa de choque e morte em traumatismos, acidentes automobilísticos, desastres naturais, emergências e cirurgias, apesar das constantes melhorias de técnicas cirúrgicas para contenção desse evento^{2,3}. Sua prevenção, utilizando diversos métodos como medicações sistêmicas, materiais tópicos e ligaduras cirúrgicas, tem sido um grande campo de pesquisa na comunidade cirúrgica mundial^{4,5}.

Em pacientes politraumatizados, a identificação precoce e o controle cirúrgico da hemorragia é o passo crucial para a abordagem de um paciente ferido. No entanto, este objetivo muitas vezes permanece desafiador em pacientes traumatizados em estado grave⁶. Nos Estados Unidos, a hemorragia é a segunda principal causa de morte em paciente que sofreram traumas⁷.

Outro fator importante de hemorragia grave, é a diátese hemorrágica. Este distúrbio é uma tendência que alguns pacientes têm para sangramentos sem causa aparente e hemorragias mais intensas ou prolongadas que o normal após procedimentos cirúrgicos ou traumatismos. Esta patologia, deve-se a uma anormalidade das paredes vasculares, a uma alteração ou deficiência das plaquetas, a distúrbios no sistema de coagulação ou a fibrinólise⁸.

Pacientes com doença hepática grave, também podem apresentar sangramentos graves em procedimentos cirúrgicos. Embora o sangramento espontâneo ocorra com frequência em pacientes com doença hepática, na maioria dos casos, estes são sangramentos causados por deformações vasculares locais e alterações hemodinâmicas causados pela doença hepática, em vez de coagulopatia. Este conhecimento se torna importante na conduta terapêutica pois a utilização de agentes hemostáticos que atuam na cascata de coagulação, não terão influência para cessar esse sangramento⁹.

2.2. A hemostasia

A resposta natural do organismo à lesão compreende três fases: a hemostasia primária com a formação de um tampão de plaquetas, hemostasia secundária na qual se desencadeia uma cascata enzimática que resulta na formação de fibrina, e fibrinólise que é a dissolução do coágulo com a cura da ferida¹⁰. Os mecanismos naturais do corpo não são capazes de controlar a hemorragia massiva causada por traumatismos graves ou cirurgias

resultando na necessidade de intervenção hemostática. Dependendo do tipo de ferimento e da capacidade do local de tratamento, são utilizadas diferentes abordagens hemostáticas¹¹.

A hemostasia é um mecanismo de defesa do paciente que mantém o sistema circulatório em alta pressão e impede a perda de sangue após uma lesão na parede do vaso. Este processo envolve o tecido endotelial, no qual circulam os componentes do sangue, tais como glóbulos vermelhos, plaquetas, leucócitos, bem como as proteínas de coagulação¹². Sob condições fisiológicas, a parede endotelial basal exibe propriedades anti-coagulantes com propriedades anti-adesivas e anti-trombóticas que impedem a ativação do sistema hemostático. No entanto, este sistema hemostático é ativado depois de uma lesão vascular, conduzindo rapidamente à formação de trombos gerados pela agregação plaquetária¹³ (Figura 1).

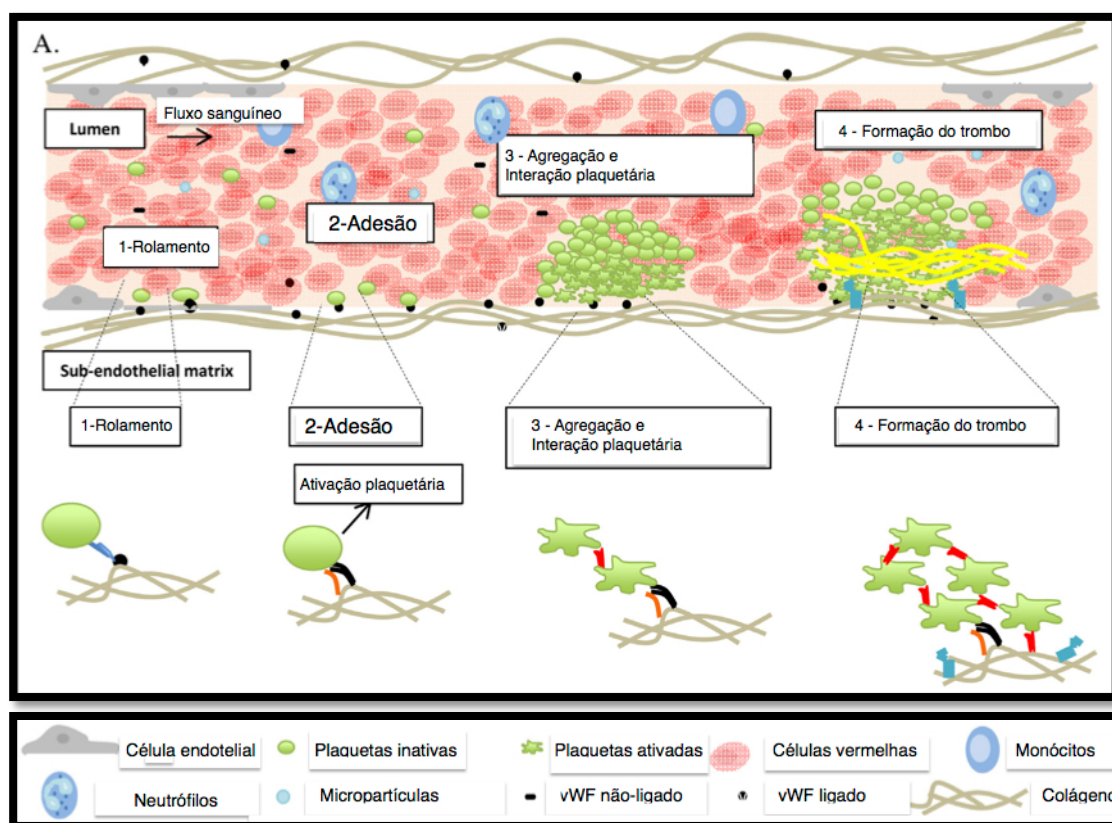


FIGURA 1 - Modelo experimental de formação da agregação plaquetária e formação do trombo. A lesão no endotélio expõe a matriz sub-endorrelial. As plaquetas interagem com a matriz levando ao rolamento e ativação plaquetária (1). Em seguida, as plaquetas aderem firmemente ao colágeno (2). Fatores intracelulares fazem o recrutamento de mais plaquetas da circulação para o local da lesão (3). Forma-se o agregado plaquetário entremeadado de colágeno (4).

Fonte: Adaptado de Darbousset et al.¹⁴

No estado de equilíbrio, as células endoteliais expressam moléculas como a prostaglandina E2 e o óxido nítrico que impedem a ativação e agregação das plaquetas¹⁵.

Estas células também podem expressar inibidores da cascata de coagulação, tais como modulador de tromboembolismo e o fator de inibição tecidual¹⁴.

Na avaliação da função hemostática individual, o tempo de protrombina (TP) e o tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPa) tem sido adotados como indicadores gerais da coagulação em pacientes que são submetidos a procedimentos cirúrgicos. Estes exames foram desenvolvidos como ferramentas para diagnosticar defeitos ou deficiências de proteínas pró-coagulantes individuais¹⁶. Contudo, o TP e TTPa não podem prever o risco de sangramento em pacientes com alterações hemostáticas complexas, como observado na doença hepática^{9, 16}. A principal razão para isso é que estes testes não são sensíveis a níveis plasmáticos dos anticoagulantes, isto é, a via da proteína C, a antitrombina, e o fator de inibição tecidual. Além disso, estes testes não avaliam a função do endotélio no processo hemostático. O tempo de trombina só avalia um número discreto de proteínas pró-coagulantes (fatores VII, X, V e II e fibrinogênio) e, portanto, não pode refletir o estado hemostático verdadeiro de um paciente⁹.

2.2.1. A cascata de coagulação

O passo fundamental da cascata de coagulação é a conversão do fibrinogênio solúvel em fibras de fibrina e proteínas do plasma insolúveis, fator este mediado pela trombina (fator IIa)^{14, 17}.

A cascata de coagulação é desencadeada pela via extrínseca em que o sangue é exposto ao fator tecidual, ou pela via intrínseca onde as superfícies do endotélio são carregadas negativamente¹⁸.

Na via extrínseca, após uma lesão tecidual, o sangue é exposto e liga-se ao fator tecidual (fator VII ativo) da circulação. Este complexo (sangue + fVIIa), conhecido como o complexo tenase extrínseca, cataliza a conversão do fator X (fX) em fator X ativo (fXa) e a conversão de fator IX (fIX) em fator IXa (fIXa)^{18,19}.

Já a via intrínseca começa com a ativação do fator XII, o que levará à ativação do fator XI formando o fator XI ativado (fXIa) que irá ativar o fator IX, o qual forma um complexo tenase intrínseca (fIX+fVIIIa). A tenase intrínseca converterá o fator X em sua forma ativa. Ambas as vias culminarão na via comum de coagulação, em que o complexo da protrombinase (fXa+fVa) converterá a protrombina em trombina^{10,18}. A trombina ativada, ativa os fatores V, VIII e XI em Va, VIIIa e XIa aumentando a atividade dos complexos tenase intrínseco (IXa + VIIIa + X + cálcio) e protrombinase (Xa + Va). A trombina gerada também ativa o fator XIII em XIIIa e cliva o fibrinogênio, uma proteína insolúvel, em um

polímero de fibrina que se torna estável na presença do fator XIIIa. Alternativamente, o complexo tenase extrínseco também catalisa a conversão do fator IX em IXa, que junto ao fator VIIIa, fosfolípido e Ca^{2+} , forma o complexo tenase intrínseco, ativando o fator X em Xa com auxílio do complexo tenase extrínseco^{20,21} (figura 2).

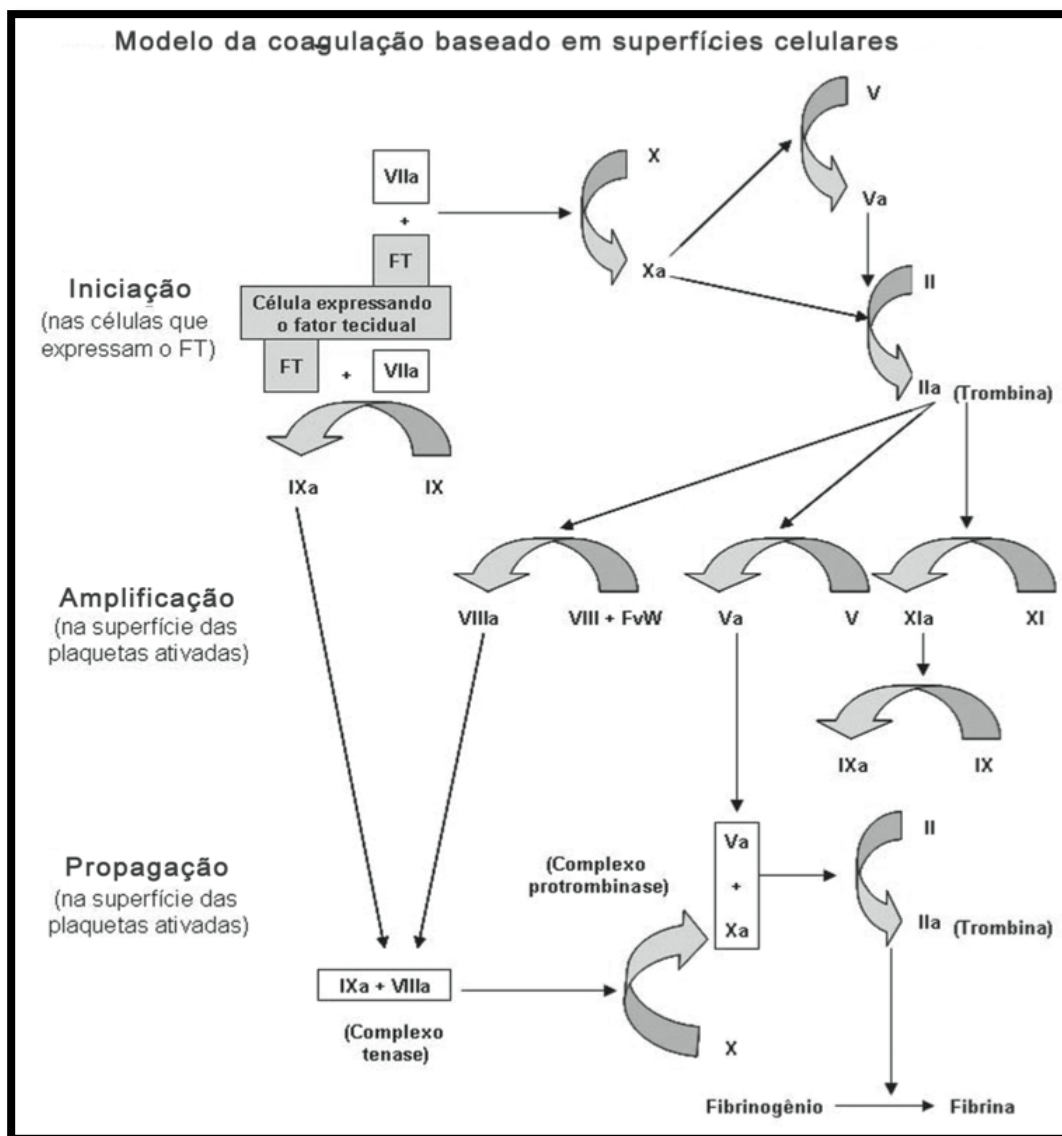


FIGURA 2 – Representação do modelo da coagulação baseado em superfícies celulares compreendendo as fases iniciais, amplificação e propagação. Fator tecidual (FT), ativado (a).

Fonte: Adaptado de Ferreira et al.¹⁹

A estabilidade do coágulo é determinada pela taxa de coagulação e fibrinólise. A formação do coágulo denso é observada na doença cardiovascular. Durante a fibrinólise, a fibrina é clivada por ação da plasmina, formada a partir do plasminogênio pelos urocinase ativador do plasminogênio e urocinase tipo ativador de plasminogênio (tPA e uPA), ambos segregados pelas células endoteliais²¹.

O endotélio vascular é muito importante na regulação de plaquetas na respostas de coagulação. Por exemplo, as células endoteliais produzem óxido nítrico, que é um potente inibidor da agregação plaquetária. O óxido nítrico é gerado pela óxido nítrico sintetase endotelial (eNOS), em resposta a agonistas de receptores de superfície celular e estímulos físicos, tais como a tensão ou estresse vascular. Com isso, o óxido nítrico atua por ativação direta da plaqueta guanilato ciclase, o que resulta num aumento intra-plaquetário de cGMP, que reprime a ativação de plaquetas²².

Tradicionalmente, os métodos de triagem para avaliação da coagulação compreendem o TP, que avalia a via extrínseca, e o TTPa, que analisa a via intrínseca da coagulação²⁰. A coagulação baseada em superfícies celulares mostram que a via extrínseca e intrínseca não são redundantes. A via extrínseca age na superfície das células que expressam fator tecidual para iniciar e amplificar o processo de coagulação. Já os componentes da via intrínseca, agem na superfície das plaquetas ativadas para produzir grande quantidade de trombina na qual resultará na formação e estabilização do coágulo de fibrina. Assim, o TP avalia os níveis de pró-coagulantes envolvidos na fase de iniciação da cascata de coagulação, enquanto o TTPa avalia os níveis de pró-coagulantes na produção de trombina na superfície das plaquetas ativadas, durante a fase de propagação^{19,20}.

É importante ressaltar que nenhum ensaio é capaz de fornecer um perfil completo e fidedigno da função hemostática, considerando que o modelo proposto para a hemostasia incorpora a participação ativa de estruturas celulares no direcionamento e controle do processo e nenhum dos testes disponíveis inclui componentes celulares²⁰.

2.2.2. Os neutrófilos

Descobertas recentes sugerem que as células imunológicas ou de defesa, em particular os neutrófilos, podem ser participantes cruciais na formação de trombos arteriais e venosos. Em um modelo de trombose venosa profunda em rato, von Bruhl et al.²³ mostrou que os neutrófilos são cruciais para a propagação de trombos pela ligação e ativação do fator XII através da liberação de fatores extracelulares de neutrófilos²³.

A ligação dos neutrófilos às células do endotélio lesadas é o primeiro passo que leva à formação de trombos e a geração de fibrina^{14,23-25}.

A interação de plaquetas e neutrófilos pode contribuir para trombogênese venosa. Após lesão no endotélio, as superfícies carregadas negativamente podem desencadear a ativação do fXII que inicia a via intrínseca da coagulação. Por serem carregados negativamente, tem-se a hipótese que a rede de neutrófilos formadas pela inflamação local,

poderiam ativar o fXII durante a trombose venosa profunda. Pois, verificou-se que a formação de trombos é significativamente reduzida em camundongos sem fXII^{23,24}.

Para fundamentar ainda mais este conceito, von Bruhl et al.²³ verificaram *in vitro* que na presença de plaquetas ativadas, a capacidade dos neutrófilos em desencadear a ativação do fXII foi aumentada de forma significativa, o que sugere um efeito aditivo dos neutrófilos pelas plaquetas²³.

Uma outra hipótese é que o ATP possa induzir a ativação dos neutrófilos. Tem sido demonstrado que o ATP intermedia a ativação de neutrófilos *in vitro*²⁶. Assim, o ATP parece ser um forte candidato a indutor da ativação de neutrófilos, que vai dar origem a processos de formação de trombos²³⁻²⁵.

2.2.3. O papel do fígado na hemostasia

O fígado desempenha um papel central na hemostasia pois sintetiza quase todos os fatores de coagulação circulantes, assim como alguns dos componentes do sistema fibrinolítico. Além disso, sintetiza trombopoetina, um hormônio essencial para a estimulação da produção de plaquetas a partir de megacariócitos na medula óssea. Portanto, os pacientes com hepatopatias aguda ou crônica, terão a produção de trombopoetina diminuída, causando também trombocitopenia^{9,26}.

No que diz respeito a hemostasia, para que ocorra sinergismo na cascata de coagulação deve haver viabilidade da função hepática²⁶. Em indivíduos saudáveis, a hemostasia é um sólido equilíbrio entre fatores pró-coagulante e anticoagulantes, impedindo assim a hemorragia ou a trombose. Ambos, são reduzidos em pacientes com doença hepática, porém existem mecanismos compensatórios para esses defeitos hemostáticos⁹.

Historicamente, essas tendências de mudanças no perfil hemostático em pacientes hepatopatas foram interpretadas como predisposição para o sangramento e os pacientes muitas vezes recebiam transfusões profiláticas de hemoderivados antes de procedimentos invasivos, com o objetivo de reduzir o risco de sangramento⁹. Este fato ocorria porque a trombocitopenia leve a moderada (contagem de plaquetas entre 50 e 150.000) é vista em pacientes com insuficiência hepática aguda e crônica²⁶. A trombocitopenia ocorre também em pacientes com cirrose hepática, sendo atribuída ao aumento do sequestro de plaquetas pelo baço devido à esplenomegalia congestiva²⁶. Outro fato observado em pacientes com doença hepática, foi que a meia vida da plaqueta também estava diminuída²⁷.

Nos pacientes com cirrose induzida por álcool, a contagem de plaquetas reduzida pode também ser uma consequência da deficiência do ácido fólico ou diminuição na produção de plaquetas, devido aos efeitos tóxicos diretos do etanol sobre a megacariocitopoiese^{9,26}.

Na doença hepática, tanto TP quanto o TTPa estão frequentemente aumentados e o prolongamento é proporcional à gravidade da doença. Isto ocorre porque a produção de trombina fica diminuída. No entanto, em testes realizados em pacientes hepatopatas com o uso da proteína trombomodulina transmembranar endotelial, a geração de trombina sob condições em que os sistemas de anticoagulantes naturais estão totalmente ativados, revelaram uma geração de trombina completamente preservada nos pacientes com doença hepática terminal²⁰.

Muitos pacientes com doença hepática crônica têm hipertensão portal e esplenomegalia, o que leva, respectivamente, a alterações na hemodinâmica e aumento do seqüestro de plaquetas²⁷. Além disso, os pacientes com cirrose podem ter características laboratoriais da fibrinólise acelerada, embora isto seja contraditório^{9,27,28}.

Por fim, a interação entre a parede endotelial e as plaquetas pode estar comprometida devido à proteólise de receptores de plaquetas pela plasmina, ou devido à presença de um hematócrito reduzido²⁶.

2.3. Os agentes hemostáticos

Uma grande variedade de agentes hemostáticos têm sido desenvolvida e estão disponíveis para auxiliar os cirurgiões no tratamento peri-operatório do sangramento, incluindo agentes mecânicos (espumas de gelatina, celulose oxidada, colágeno) e hemostáticos ativos (trombina tópica). No entanto, o desempenho de materiais hemostáticos atuais está longe de ser ideal. A eficácia dos agentes mecânicos requer uma cascata de coagulação intacta para assegurar que a fibrina seja formada, senão estes agentes não serão eficazes quando a hemorragia for causada por uma coagulopatia¹².

Diversos materiais são utilizados como agentes hemostáticos tópicos e intracavitários. Estes podem ser derivados da flora e fauna (celulose, polissacáridos, quitosana, colágeno), proteínas sintéticas (gelatina), proteínas de origem humana (trombina e o fibrinogênio), proteínas recombinantes (trombina, aprotinina)^{1,5,12}.

Agentes hemostáticos tais como, esponja de gelatina, celulose oxidada, colágeno microfibrilar, matriz selante de gelatina e trombina são os materiais comumente utilizados em procedimentos neurocirúrgicos para evitar hemorragias. Porém verificou-se que esses agentes

tem prolongado tempo de degradação demonstrando estar presente no sítio de implantação até sete meses após a cirurgia, mimetizando um tumor intracraniano^{5,29}.

Os biomateriais com a capacidade de formar géis *in situ* têm atraído a atenção de pesquisadores. Estes hidrogéis podem-se aderir a uma superfície de tecido e formar uma barreira física ou selante, sendo esses explorados para aplicações gerais, incluindo a hemostasia, cicatrização de feridas, apoio de sutura, vedação de tecido e carreamento de drogas¹².

2.3.1. A matriz de gelatina e a trombina

A trombina é derivada de diversas fontes e utilizada como adjuvante da hemostasia tópica há mais de 60 anos⁶. Devido ao não fornecimento de uma estrutura firme para aderência do coágulo, a trombina exerce pequeno efeito sobre sangramentos superfícies difusos, pois o coágulo formado é relativamente friável e instável¹².

Este biomaterial, é derivado principalmente do plasma de bovinos e de humanos. Embora a trombina derivada de humanos não tenha sido associada a um alto risco de eventos adversos pós-operatórios³⁰, a trombina de origem bovina e a trombina recombinante demonstraram potencial de auto-imunogenicidade com a formação de anti-corpos pelo receptor e consequentemente coagulopatias adquiridas devido à anti-trombina e anti-fator V^{31,32}.

A trombina associada à matriz de gelatina é utilizada sozinha, ou mais comumente em combinação. A gelatina induz a hemostasia por ativação plaquetária e tamponamento mecânico, enquanto a trombina, uma proteína sérica crucial para a formação do coágulo, quebra o fibrinogênio em fibrina, permitindo interação com plaquetas, formação de trombos e estabilização do coágulo, após ligação cruzada com fator XIII¹².

Além disso, a trombina atua sobre as células musculares lisas causando vasoconstrição, ativa as plaquetas, é agente quimiotático para neutrófilos e fibroblastos, induz o fator de crescimento endotelial vascular, e modula a coagulação em associação com a proteína C³².

A gelatina pode ser preparada com a trombina como um agente hemostático fluido, pois os agentes hemostáticos fluidos oferecem diversas vantagens sobre os hemostáticos não-fluidos. Estes agentes entram em conformidade com as geometrias de feridas, preenchendo lesões profundas. Além disso, possuem a capacidade de remover o excesso de material com a irrigação. Agentes hemostáticos fluidos demonstraram ser mais eficazes do que os métodos convencionais em várias especialidades cirúrgicas em ensaios clínicos randomizados¹.

A trombina associada a uma matriz de gelatina deve ser ativada por algum agente sendo o glutaraldeído, o mais utilizado. Este agente foi certificado por ter uma eficácia hemostática significativa em uma variedade de situações cirúrgicas, inclusive cardíaca, vascular, cirurgias de coluna, ruptura e ressecção hepática, lesão renal, nefrectomia parcial (aberta e laparoscópica), retirada de cálculo renal por via percutânea, cirurgia endoscópica e cirurgia ginecológica¹². No entanto, vale ressaltar que em aplicações *in situ*, há preocupações de biossegurança associadas ao emprego do glutaraldeído. Esse agente demonstrou ligeira toxicidade como por exemplo, dermatite de contato quando aplicado na pele³².

Por este motivo, foram realizados estudos com a transglutaminase dependente de cálcio (TG), pois esta tem suas aplicações destinadas à indústria de alimentos, tendo sido colocado mais ênfase em suas potenciais aplicações médicas. Comprovou-se que este agente tem o efeito de aumentar a ligação integrativa de feridas na cartilagem articular, promover a cicatrização de feridas da pele e servir de polimerização de fibrina durante a coagulação. Além disso, foi verificado que a TG associada à gelatina promoveu a hemostasia completa em 2,5 minutos em lesões hepáticas e da artéria femoral em ratos^{1, 12, 33}.

A transglutaminase catalisa a reação de reticulação entre as proteínas glutamina e lisina. Os hidrogéis catalisados por esta enzima, são mais fortes, permanentes e são formados mais lentamente. Trabalhos demonstram que os selantes de gelatina associados à TG podem ligar-se ao tecido úmido e que a força adesiva é igual ou melhor do que os selantes à base de fibrina³⁴.

A eficácia de produtos comercialmente disponíveis da trombina derivados de diferentes espécies e de fontes recombinantes foram semelhantes. A utilização da trombina humana derivada ou recombinante é preferida quando comparada a trombina bovina pois essa pode formar anticorpos que atacaram o fator V humano, resultando em deficiência de coagulação¹.

2.3.2. Selantes de fibrina

O selante de fibrina é um produto que vem sendo avaliado há vários anos em cirurgias cardiovasculares³⁵ e, mais recentemente, tem sido utilizado para tratar lesões hemorrágicas decorrentes de traumas esplênicos, sendo uma opção para promover a hemostasia em casos de lesões hepáticas graves³⁶.

Os materiais disponíveis comercialmente, contêm dois componentes: fibrinogênio humano e trombina humana ou bovina. Esses componentes são colocados em seringas separadas e associados apenas no momento de uso. Uma das seringas conterá fibrinogênio

desidratado, fator XIII e fibronectina. Na outra seringa terá trombina. A mistura desses dois componentes forma um coágulo de fibrina insolúvel no local da aplicação⁶ (figura 3). Alguns outros produtos, incluem a adição de um agente antifibrinolítico como a aprotinina ou o ácido tranexâmico, para evitar a degradação enzimática do coágulo formado³⁷.

O selantes de fibrina possuem propriedades de adesão, sendo vedantes e não tóxicos. Proporcionam hemostasia tópica e promovem aproximação dos tecidos^{6,36}. Quando comparados com o adesivo de cianoacrilato, mostraram-se mais eficientes como complemento de sutura em anastomoses intestinais pois produziram menores índices de estenose³⁸. Em um estudo comparando o adesivo de fibrina com o de cianoacrilato, os autores constataram que os ferimentos hepáticos de ratos tiveram melhor reparação tecidual com o adesivo de fibrina³⁹.

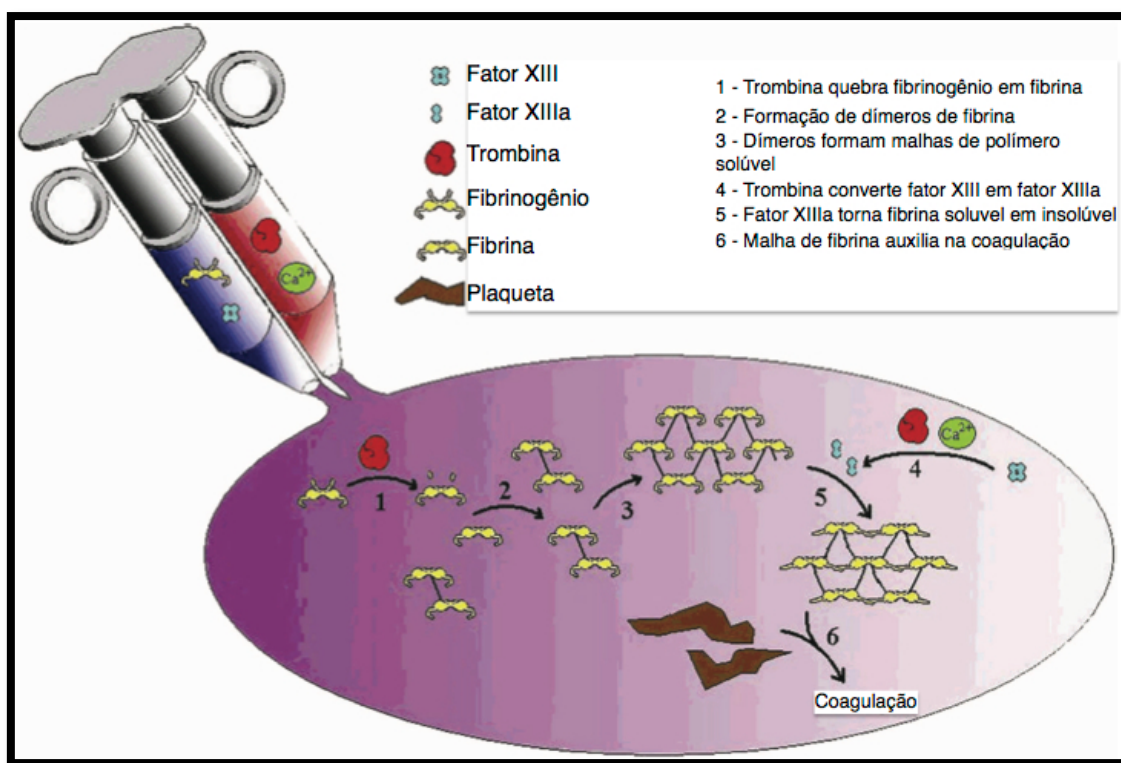


FIGURA 3 – Mecanismo de ação do selante de fibrina na coagulação. Emprega-se duas seringas acopladas sendo que uma possui o fibrinogênio e o fator XIII e na outra a trombina e cálcio, sendo que esses componentes são unidos apenas no momento do uso.

Fonte: Adaptado de Achneck et al.⁶

Este material teve o seu uso restrito por muitos anos devido à probabilidade de transmissão do vírus da hepatite, mas com os avanços na capacidade de purificação da trombina e do fibrinogênio e nos exames para detecção do vírus, esse risco tem diminuído³⁶.

Uma vez que a fibrina é uma proteína hemostática biocompatível e biodegradável, ela é utilizada para a cicatrização de feridas, como adesivo cirúrgico e matriz de enxerto cutâneo, pois, além de reduzir a perda de sangue, a fibrina sequestra fatores de crescimento e forma um arcabouço para as células do sistema imunológico, os fibroblastos e os queratinócitos. Uma compreensão mais profunda das interações com a fibrina pode se traduzir em novas terapias regenerativas, sendo portanto, uma área ativa de pesquisa na engenharia de tecidos¹⁸.

O fibrinogênio é precursor da fibrina e representa o elemento básico do coágulo. A transformação do fibrinogênio em fibrina estável ocorre através da trombina e do fator XIII, o qual é ativado pela trombina^{17, 36}. O mecanismo de ação é a mimetização das etapas finais da coagulação, quando o fibrinogênio é convertido em fibrina na presença da trombina. Em seguida, há proliferação de fibroblastos e formação de tecido de granulação no decorrer de algumas horas da polimerização. Apesar de simular as etapas finais da coagulação, esse mecanismo de selagem é autônomo do mecanismo de coagulação do corpo, tornando assim o adesivo de fibrina efetivo mesmo em pacientes com coagulopatia ou que estejam recebendo anticoagulante^{18,36-39}.

2.3.3. Hemoesferas microporosas de polissacarídeos

É um agente hemostático feito de amido purificado de batatas. Ele é formado por partículas microporosas fortemente modificadas com porosidade controlada e diâmetros esféricos, e foi recentemente aprovado pela *Food and Drug Administration* (FDA/USA) para uso intracavitário. Quando aplicado sobre áreas sangrantes, estas partículas se comportam como peneiras moleculares que absorvem rapidamente pequenas moléculas de fluido sanguíneo com baixo peso molecular, concentrando-se, assim, as plaquetas, a trombina, o fibrinogênio e outras proteínas de baixo peso molecular sobre as superfícies exteriores das partículas. Esta desidratação localizada do sangue, ativa os processos de coagulação endógenos e acelera o desenvolvimento de uma malha de plaquetas⁵. Este coágulo formado pelas microesferas se mostrou mais robusto que o coágulo formado na coagulação habitual⁴⁰.

Este agente foi também estudado na prevenção de aderências pos-laparotomia e demonstrou ser eficiente além de restringir a inflamação no local da cirurgia⁴¹.

Todo material hemostático tópico residual de qualquer natureza pode servir como fonte de infecção em qualquer ferida cirúrgica e pode induzir uma reação de corpo estranho. A vantagem das hemoesferas é que, a medida que o coágulo é desfeito, essas microesferas dissolvem-se enzimaticamente através da α -amilase, em fragmentos solúveis em água não

deixando nenhum vestígio de material após 12 horas^{40,41}. Todavia, não foram identificadas em 6 ou 12 horas após a sua aplicação sobre o fígado e a pele respectivamente⁴⁰.

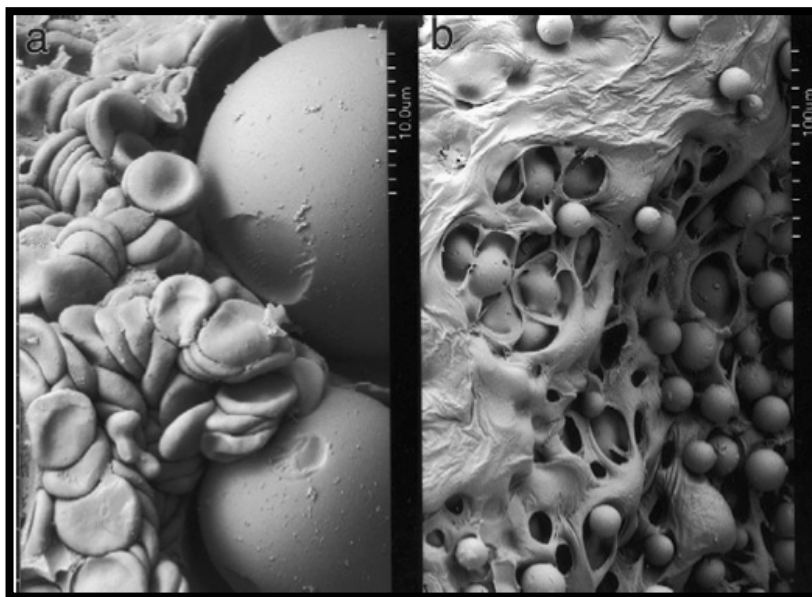


FIGURA 4 - Microscopia eletrônica de varredura. a) as células vermelhas do sangue compactados por esferas. b) coágulo bem formado e integrado ao material. Fonte: Francois-Joseph et al.⁴⁰

2.3.4. Compósito de zeólito

O compósito de zeólito é um material hemostático que foi desenvolvido por Z-Medica, em 2002. Foi lançado no mercado com a aprovação da FDA/USA e tem sido utilizado no Afeganistão e no Iraque. É superior aos materiais hemostáticos tradicionais em termos de eficiência hemostática e taxa de permanência no sítio implantado⁴².

Por ser um agente hemostático em pó, pode ser aplicado sobre feridas de qualquer forma e profundidade, o que muitas vezes não pode ser alcançado com os agentes hemostáticos tradicionais ou ligaduras cirúrgicas. Sua conveniência e facilidade de portabilidade e armazenamento também fazem do composto de zeólito uma alternativa muito atraente. Por outro lado, um grande problema é que, quando absorve água, este material gera calor, atingindo cerca de 100 °C em um curto espaço de tempo, o que pode levar a queimaduras e lesões no local de aplicação como pele periférica, músculos, nervos, vasos e tecidos⁴³.

Foi relatado que na guerra do Iraque, alguns pacientes norte-americanos feridos tiveram queimaduras de grau II por causa da aplicação desse compósito. Portanto, a fim de reduzir a queimadura gerada pelo calor, o pó deve ser removido e o ferimento lavado com

água em abundância durante o desbridamento, que é muitas vezes inconveniente para seguir os tratamentos no local aplicado^{42,43}.

A fim de corrigir o problema da exotermia, foi proposto a pré-hidratação do zeólito para que ele absorva menos água e assim cause uma reação exotérmica menor, quando em contato com líquidos. Rhee et al.⁴⁴ mediram a temperatura máxima do novo composto em lesões na virilha suínos e obtiveram temperaturas médias de 42,3°C^{6,44}.

Este produto é comercializado para o público em geral em kits de primeiros socorros. No entanto, até o momento, não houve quaisquer estudos independentes publicados sobre a eficácia do produto após modificação⁴⁴.

2.3.5. Celulose oxidada

A celulose oxidada foi introduzida na medicina em 1942 e celulose regenerada oxidada em 1960. Seus efeitos hemostáticos incluem: a absorção de sangue, proteínas de superfície e interações entre as plaquetas, ativação de vias extrínsecas e intrínsecas da coagulação. Acredita-se que a cascata de coagulação é ativada através da superfície carregada negativamente de celulose oxidada, resultando na produção de trombina, na ativação e adesão de plaquetas e na produção de fibrina⁴⁵.

Os selantes de fibrina e colas sintéticas, como a celulose oxidada, têm sido os agentes hemostáticos tópicos mais eficazes no controle de hemorragias. A Autoridade Nacional Francesa de Saúde recomenda o uso de material hemostático tópico como medida complementar à técnica de sutura de vasos quando realiza-se nefrectomia⁴⁶.

A celulose oxidada regenerada é utilizada sozinha ou associada com esponja de fibrina. Quando associada à fibrina, leva à hemostasia ativando a via intrínseca da coagulação pois a fibrina aciona a cascata de coagulação, com a ajuda da trombina, encontrada em atividade no sangramento. Porém quando utilizada isolada, a celulose oxidada mostrou-se mais eficiente. Isso ocorre porque a celulose, quando em contato com água, torna-se um gel que se adere à superfície do leito sangrante permitindo a vedação da superfície e uma hemostasia mais rápida. Já quando associada a fibrina em forma de esponja, o sangue vai entremear no material formando um coágulo que é preso na malha, sem vedação da superfície do sangramento⁴⁵.

Qualquer uma das formas de celulose oxidada reduz o pH no local de implantação. Esse baixo pH provoca a lise dos glóbulos vermelhos, o que explica a coloração marrom do agente após o contato com o sangue. A hemoglobina liberada por essa lise, reage com o ácido para formar o ácido de hematina. Todavia, uma das vantagens desse pH baixo é o

efeito antimicrobiano. Além disso, o pH baixo atua como um agente cáustico provocando hemostasia através da geração de um coágulo artificial. Já a desvantagem da celulose é que, o baixo pH inativa outros agentes hemostáticos biologicamente ativos como a trombina e, a sua natureza ácida pode aumentar a inflamação local e atrasar a cicatrização do tecido^{6,46}.

Outra particularidade da celulose é que, quando em forma de filme, facilita o manuseio uma vez que as folhas hemostáticas podem ser cortadas para caber justapostas às lesões ocorridas, porém devem ser manuseadas com luvas e instrumentos secos. Qualquer contacto com o sangue ou com líquidos diversos irá desencadear a hidrólise do monômero de celulose, tornando-o aderente a qualquer material no campo operatório⁴⁷.

A dissolução da celulose depende da quantidade utilizada e varia de 2 a 6 semanas⁶. No entanto, há relatos que descrevem a evidência histológica de fibras de celulose oxidadas vários anos após cirurgia cardíaca. Foram relatados casos em que o material utilizado para controle da hemorragia durante toracotomia passou através do forame intervertebral, causando a compressão da medula espinhal. Por isso, a menor quantidade necessária deve ser utilizada e o excesso deve ser removido⁴⁸.

Este agente não deve ser utilizado como técnica hemostática primária em grandes sangramentos, porque os filmes de celulose são difíceis de trabalhar, quando em contato com fluido. No entanto, pode ajudar a hemostasia uma vez que o excesso de sangramento será controlado utilizando esponjas ou ligaduras dos vasos, sendo recomendado como agente hemostático secundário^{6,45-47}.

2.3.6. A quitina e seus derivados

A quitina é o único polissacarídeo de natureza alcalina e os seus derivados são materiais biomédicos biodegradáveis e biocompatíveis para os seres humanos e muitos animais⁴⁹. Há inúmeros estudos e aplicações sobre a quitina como material hemostático, condutor de medicamentos e material de reparação tecidual⁵⁰.

O mecanismo hemostático da quitina inclui dois métodos. Um deles é que a quitina e as plaquetas se aderem uma a outra através de proteínas de mediação e em seguida, o composto formado por quitina/plaquetas, acelera a polimerização de monômeros de fibrina e formam coágulos. Por outra via, a quitina induz a agregação de eritrócitos e estimula a vasoconstrição. Consequentemente, forma-se a trombose local selando a ferida⁴⁹.

Os polissacarídeos, tais como quitosana (derivada da quitina) e alginato, são rentáveis, biodegradáveis e biocompatíveis. Curiosamente, a quitosana tem várias atividades biológicas, tais como bacteriostática, o favorecimento da cicatrização de feridas e a

hemostasia. Já o alginato de sódio tem uma maior taxa de absorção de água. Além disso, eles pode ser facilmente manipulado em micropartículas⁵¹.

A quitosana é um polissacarídeo abundante, de baixo custo, que tem sido utilizada comercialmente como agente hemostático desde 2003. A sua utilização e eficácia em formato sólido, em modelos de hemorragia tem sido questionada. Já quando utilizada como agente hemostático na forma de spray apresenta melhores resultados devido a sua propriedade hidrofóbica melhorando a sua capacidade hemostática⁴⁹.

Em um estudos com animais, a quitina mostrou-se eficaz no tratamento de feridas menores, mas demonstrou resultados variáveis em feridas mais graves. Em outro estudo, quando aplicada a uma laceração esplênica em suínos, levou 23 segundos para causar coagulação, tempo significativamente mais rápido quando comparado aos 173 segundos da cola de fibrina⁶.

Micropartículas esféricas com superfície porosa com base em alginato de sódio e quitosana foram avaliadas quanto a morfologia, a capacidade de absorção de água, o comportamento de degradação e a citotoxicidade. A fim de melhorar a eficácia hemostática das micropartículas, foi associado o ácido tranexâmico, um agente hemostático local. Verificou-se neste estudo, que estas micropartículas esféricas tiveram uma absorção de água satisfatória, biodegradabilidade e segurança aceitável. Adicionalmente, foi visto que o ácido tranexâmico melhorou consideravelmente o desempenho hemostático dessas micropartículas⁵².

Na forma de pó hemostático, a quitosana demonstrou um bom desempenho pois pôde ser utilizada em qualquer ferida com profundidade ou geometria irregular⁴⁹.

Curativos de quitosana parecem funcionar através da selagem mecânica das feridas aderindo-se ao tecido circunvizinho. Uma avaliação de 64 casos do uso desses curativos, indica que ele foi bem sucedido em 97% dos casos. Um outro estudo concluiu que este agente controlou o sangramento em 79% dos casos. No entanto, a falha em 17% dos casos foi atribuída a um erro na utilização do material, por falta de treinamento do usuário⁶.

A acidificação da quitosana com o ácido acético, forma comercialmente disponível, é considerada uma vantagem pois permite que este material quebre as membranas de bactérias Gram-negativas, proporcionando-lhe propriedades antimicrobianas naturais. Pequenos pedaços deste material aplicado a feridas contaminadas com bactérias em ratos demonstraram a eficiência bactericida do material e impediram a migração dessas bactérias para a corrente sanguínea e posterior morte por sepse⁵³.

2.3.7. O colágeno

O colágeno microfibrilar foi desenvolvido pelo Hait em 1970⁶. É um biomaterial derivado de tecidos orgânicos e tem como características a considerável força de tensão, alta afinidade pela água, baixa antigenicidade, é absorvido pelo corpo e promove a ativação plaquetária⁵⁴.

Os agentes hemostáticos derivados do colágeno promovem a hemostasia através da ativação por contato e a agregação plaquetária ocorre como resultado direto do contato entre o sangue e o colágeno^{36,54,55}. Estes materiais podem ser aplicados no local do sangramento, na forma de pó, pasta ou esponja. Como qualquer produto de origem animal, o colágeno bovino tem o potencial de induzir reações alérgicas ou reações imunes, mas na prática essa incidência é baixa⁵⁵.

Comercialmente, tem-se o colágeno em forma de pó ou esponja porosa feita de gelatina liofilizada com colágeno suíno hidrolisado que é totalmente absorvido dentro de 15 dias. É amplamente utilizado na cirurgia oral, devido à sua elevada capacidade de cicatrização e hemostasia. Este material é inserido dentro da cavidade onde é requerida a hemostasia, podendo ou não ser retirado após um período de tempo⁵⁶.

As esponjas de colágeno têm sido muito utilizadas em odontologia, principalmente por sua biocompatibilidade e propriedade hemostática. Elas são fisiologicamente metabolizadas, totalmente reabsorvidas, não apresentam reação adversa, têm um efeito favorável sobre a cicatrização de feridas e na coagulação sanguínea e facilitam a maturação da ferida aumentando o coágulo inicial e a formação de ligações de fibrina. Também têm sido utilizadas como veículo para substâncias em cirurgia periodontal, sem resposta inflamatória prejudicial⁵⁷.

Após a implantação da esponja de colágeno, essa tende a recuperar a sua forma original, fornecendo um arcabouço para as células envolvidas no processo de cicatrização e estabilidade do coágulo. Como consequência, o espaço ocupado pelo material é substituído por tecido conjuntivo, o que aumenta a espessura do tecido local onde foi implantado⁵⁶.

A hemostasia é geralmente atingida dentro de 2 a 5 minutos. O seu mecanismo de ação depende de ativação plaquetária sendo menos eficaz em pacientes com trombocitopenia, mas atinge com sucesso a hemostasia, mesmo em pacientes heparinizados⁵⁴⁻⁵⁷.

Análises histológicas quantitativas e qualitativas do tecido após implantação da esponja de colágeno mostraram que, após oito semanas da implantação, as esponjas de colágeno tinham sido completamente absorvidas e substituídas por tecido conjuntivo. Porém, tanto as células adiposas e infiltrado inflamatório foram observados no tecido neoformado⁵⁶.

Já na análise histológica realizada por Carnio e Hallmon⁵⁷ mostraram que a área avaliada tinha uma estrutura idêntica a original, sem evidências de inflamação, resíduos do material implantado e não foi visualizado tecido adiposo⁵⁷.

2.3.8. Ácido tranexâmico

O ácido tranexâmico é um análogo sintético da lisina que apresenta elevada afinidade em ligação com o plasminogênio e a plasmina. Possui uma forte atividade anti-fibrinolítica *in vitro* e *in vivo*, através da prevenção da interação do plasminogênio e da plasmina com resíduos de lisina na superfície da fibrina⁵⁸.

Este agente, é sete a dez vezes mais potente que o ácido aminocapróico, primeiro agente anti-fibrinolítico. Do mesmo modo, o ácido tranexâmico está amplamente distribuído ao longo dos compartimentos intra e extracelulares sendo excretado inalterado na urina. A sua administração pode ser por via oral ou intravenosa. Por ter excreção renal, este produto deve ser utilizado com cautela em pacientes com função renal anormal⁵.

Estudos em animais demonstraram que este agente hemostático pode ter um efeito epileptogênico se aplicado topicamente no córtex, via intratecal ou mesmo por via intravenosa. Contudo, existem poucos relatos de convulsões induzidas por ácido tranexâmico em humanos⁵⁹.

O ácido tranexâmico, como o ácido 1-amino-capróico, impede a dissolução prematura do coágulo hemostático e reduz o volume de sangramento. Embora a eficácia do TXA em reduzir o sangramento perioperatório ter sido demonstrada em muitos estudos, seu efeito sobre os eventos tromboembólicos e a mortalidade peri-operatória não tem sido devidamente avaliado e permanece obscuro⁵⁸⁻⁶⁰.

2.3.9. ABS (*Ankaferd Blood Stopper*)

O ABS é um agente hemostático derivado de um medicamento tradicional que tem sido utilizada durante séculos na Turquia. Este material, é uma mistura padronizada de folhas secas de plantas como *Thymus vulgaris*, *Glycyrrhiza glabra*, *Vitis vinifera*, *Alpinia officinarum*, e raiz de *Urtica dioica*, sendo que cada um desses, tem alguns efeitos sobre o endotélio, células sanguíneas, proliferação celular, dinâmica vascular e/ou mediadores celulares⁶²¹.

Embora o mecanismo de ação do ABS ainda não esteja elucidado, suspeita-se que este agente cause a formação de uma rede de proteínas encapsuladas representando pontos focais para a agregação de eritrócitos. Esta rede abrange o sistema hemostático primário e

secundário, sem interferir nos fatores de coagulação individuais. O ABS também afeta as funções eritróides e urotensina II⁶².

Goker et al.⁶³, observaram que o fibrinogênio do plasma, a proteína total, a albumina e os níveis de globulina diminuíram em resposta ao ABS. Este mecanismo representa uma vantagem sobre os outros agentes hemostáticos locais⁶³.

Baykul et al.⁶⁴ investigaram o efeito da aplicação tópica de ABS na diátese hemorrágica em quatro pacientes doentes após diferentes procedimentos dentários. Na maioria dos pacientes, o ABS controlou efetivamente o sangramento dentro de 10 a 20 minutos após a cirurgia dentária⁶⁴. Kazancıoglu et al.⁶⁵, observaram que o ABS é um agente hemostático eficaz e seguro. Em seu estudo apenas um paciente, que possuía hemofilia A grave e teve três dentes extraídos ao mesmo tempo, apresentou sangramento pós-cirúrgico prolongado, que foi cessado com reaplicação de ABS três horas após as extrações⁶⁵.

2.3.10. Epinefrina

A epinefrina é um agente simpaticomimético, que atua como agonistas dos receptores α e β adrenérgicos. Ela induz uma vasoconstrição por se ligar ao receptor $\alpha 1$, e vasodilatação através da ligação ao receptor $\beta 2$ ⁶⁶. Este agente tem sido recomendada como agente hemostático local eficaz em cirurgias endodônticas².

Reação tecidual local adversa tem sido raramente relatada com aplicação clínica da epinefrina. No entanto, devido ao seu forte efeito vasoconstritor, a epinefrina tem sido associada com uma isquemia local e necrose do tecido. A segurança da injeção de epinefrina relacionada com subsequente isquemia local em extremidades como dedo e nariz tem estado em debate há décadas na cirurgia plástica. No entanto, recentes estudos clínicos demonstraram que a baixa concentração (1: 100.000) é segura no nariz, mãos e dedo².

A adrenalina estimula fortemente a função cardíaca através do aumento tanto do débito cardíaco como da pressão arterial. Assim, a adrenalina está intimamente relacionada com alteração da função cardiovascular quando entra na circulação sistêmica. Nenhum dos estudos clínicos existentes que investigaram o efeito cardiovascular da epinefrina aplicada topicamente evidenciou resposta cardiovascular significativa durante o procedimento cirúrgico⁶⁷.

2.3.11. Sulfato férrico

$\text{Fe}_2(\text{SO}_4)_3$ é um composto químico que foi introduzido pela primeira vez no campo dermatológico como solução de Monsel em 1856, e tem sido popularmente utilizada na área odontológica como agente hemostático local².

A vantagem desse material é a sua facilidade de aplicação. Quando aplicado sobre o sangramento, o sulfato férrico forma imediatamente um coágulo sem a necessidade de pressão adicional, e a hemostasia poderia ser mantida em até 5 minutos⁶⁹. Isto é atribuído ao mecanismo de ação do sulfato férrico que causa aglutinação de proteínas do sangue devido ao seu pH ácido, o que faz com que se formem plugs de proteínas nos capilares, cessando o sangramento^{2,68}.

Diversos pesquisadores relataram extensa reação de corpo estranho causado pelo material, com formação de reações inflamatórias exacerbadas e formação de abscessos, recomendando a retirada do mesmo após cessar o sangramento⁶⁹.

Apesar de ser uma medida eficaz como hemostático local, a solução de Monsel (20% de subsulfato férrico), resultou em uma série de complicações pós-operatórias, tais como atraso na reepitelização e despigmentação em tecidos moles².

2.3.12. Sulfato de cálcio

O sulfato de cálcio existe naturalmente como dihidrato ($\text{CaSO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$), que também é conhecido como gesso. Através do processo de aquecimento chamado de calcinação, o sulfato de cálcio dihidrato é transformado em sulfato de cálcio hemi-hidrato ($\text{CaSO}_4 \cdot \frac{1}{2}\text{H}_2\text{O}$), que é conhecido como gesso de Paris⁷⁰. Quando misturado com a água, o hemi-hidrato reverte-se rapidamente para a forma de dihidrato formando uma rede cristalina rígida, *in vivo*^{2,70}.

O sulfato de cálcio como agente hemostático local foi descrito inicialmente em 1997 tendo excelente biocompatibilidade, reabsorção e preço barato como vantagens⁶⁸.

Este biomaterial é conhecido por ser absorvido rápido e completamente *in vivo*, quase não causando resposta inflamatória⁷⁰. Além disso, é relacionado a liberação de fatores de crescimento (BMP-2, BMP-7, TGF- β e PDGF), angiogênese e migração de fibroblastos, o que poderia aumentar a osteogênese⁷¹.

Por essa razão, o sulfato de cálcio demonstra muitas qualidades próximas ao agente hemostático local ideal, apresentando propriedades altamente biocompatíveis e bioabsorvíveis, realização e manutenção eficaz da hemostasia, facilidade de manipulação, e

baixo custo². A aplicação do sulfato de cálcio é uma opção de tratamento nas grandes lesões que necessitam de enxerto ósseo adicional como barreira mecânica^{2,68,70}.

3. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A utilização de agentes hemostáticos em cirurgia é um avanço na área médica e se torna cada dia mais importante para uma adequada hemostasia durante procedimentos cirúrgicos. No entanto, a escolha de qual agente usar, depende do tipo de sangramento, mecanismo de ação específico do agente, a sua interação com meio e as alterações da coagulação individuais do paciente. O custo e a disponibilidade do agente são fatores que também influenciam.

A escolha e a aplicação inadequada de agentes hemostáticos pode causar respostas imunológicas e teciduais indesejáveis, desfavorecendo o prognóstico da cirurgia. Embora a eficácia hemostática do agente seja um requisito importante para a homeostase do paciente, a cura adequada do tecido e a viabilidade dos tecidos circunvizinhos devem ser preservadas, a menos que isso não seja possível com a utilização de agentes hemostáticos locais. Por este motivo, os cirurgiões devem estar cientes das propriedades biológicas e mecanismo de ação dos agentes hemostáticos e seus veículos, dando a devida atenção para as possíveis complicações e como solucioná-las.

O agente hemostático ideal deve ser de fácil manuseio, altamente eficaz, não-antigênico, totalmente absorvível e de baixo custo. Infelizmente, este agente não existe. São necessárias mais pesquisas para garantir a segurança dos agentes hemostáticos e para melhorar as propriedades biológicas desses materiais, tornando-os mais perto do agente hemostático ideal.

4. REFERÊNCIAS

1. Lewis KM, Atlee HD, Mannone AJ, Dwyer , Lin L, Goppelt A, Redl H. Comparison of Two Gelatin and Thrombin Combination Hemostats in a Porcine Liver Abrasion Model. *J Invest Surg.* 2013;26:141-148.
2. Jang Y, Kim H, Roh BD, Kim E. Biologic response of local hemostatic agents used in endodontic microsurgery. *Restor Dent Endod.* 2014;39(2):79-88.
3. Cho YW, Kim E. Is stopping of anticoagulant therapy really required in a minor dental surgery? - How about in an endodontic microsurgery?. *Restor Dent Endod.* 2013;38(3):113-118.
4. Sigerist H. *A History of Medicine.* Vol 1. New York(NY): Oxford University Press; 1951.
5. ErethMH, Schaff M, Ericson EF, Wetjen NM, Nuttall GA, Oliver WC Jr. Comparative safety and efficacy of topical hemostatic agents in a rat neurosurgical model. *Neurosurgery.* 2008;63(4suppl2): 369-372.
6. Achneck HE, Sileshi B, Jamiolkowski RM, Albala DM, Shapiro ML, Lawson JH. A comprehensive review of topical hemostatic agents: efficacy and recommendations for use. *Ann Surg.* 2010;251(2):217-228.
7. Bhattacharjee H, Gurley SN, Allison PB, Zhang X, Moore BM. Evaluation of Novel Vanilloid-Based Hemostatic Agents in Rats. *J Trauma.* 2010;68(3):676-681.
8. Turgut M, Tutkun F, Celebi N, Muglali M, Haznedaroglu IC, Goker H. Topical Ankaferd Bloodstopper in the Management of Critical Bleedings due to Hemorrhagic Diathesis. *Int J Hematol.* 2011;21(3):160-165.
9. Weeder PD, Porte RJ, Lisman T. Hemostasis in Liver Disease: Implications of New Concepts for Perioperative Management. *Transfus Med Rev.* 2014;28(3):107-113.
10. Davie EW, Fujikawa K, Kisiel W. The Coagulation Cascade: Initiation, Maintenance, and Regulation. *Biochemistry.* 1991;30(43):10363-10370.
11. Behrens AM, Sikorski MJ, Li T, Wu ZJ, Griffith BP, Kofinas P. Blood-aggregating hydrogel particles for use as a hemostatic agent. *Acta Biomater.* 2014;10(2):701-708.
12. Xie X, Tian JK, Lv FQ, Wu R, Tang WB, Luo YK, Huang YQ, Tang J. A novel hemostatic sealant composed of gelatin, transglutaminase and thrombin effectively controls liver trauma-induced bleeding in dogs. *Acta Pharmacol Sin.* 2013;34(7):983-988.
13. Furie B, Furie BC. Mechanisms of Thrombus Formation. *N Engl J Med.* 2008;359(9):938-949.
14. Darbousset R, Mezouar S, Dignat-George F, Panicot-Dubois L, Dubois C. Involvement of neutrophils in thrombus formation in living mice. *Pathol Biol (Paris).* 2014;62(1):1-9.

15. Radomski mW, Palmer RM, Moncada S. The anti-aggregating properties of vascular endothelium: interactions between prostacyclin and nitric oxide. *Br J Pharmacol.* 1987;92(3):639-646.
16. Caldwell S, Shah N. The prothrombin time-derived international normalized ratio: great for Warfarin, fair for prognosis and bad for liver-bleeding risk. *Liver Int.* 2008;28(10):1325-1327.
17. Reinertsen E, Skinner M, Wu B, Tawil B. Concentration of Fibrin and Presence of Plasminogen Affect Proliferation, Fibrinolytic Activity, and Morphology of Human Fibroblasts and Keratinocytes in 3D Fibrin Constructs. *Tissue Eng Part A.* [on line] 2014. [acesso: 25 jul 2014]. Disponível em: <http://online.liebertpub.com/doi/full/10.1089/ten.tea.2013.0423>. DOI: 10.1089/ten.tea.2013.0423.
18. Van der Stoep M, Korporaal SJ, Van Eck M. High-density lipoprotein as a modulator of platelet and coagulation responses. *Cardiovasc Res.* 2014;103(3):362-371.
19. Ferreira CN, Souza MO, Dusse LMS, Carvalho MG. O novo modelo da cascata de coagulação baseado nas superfícies celulares e suas implicações. *Rev Brás Hematol Hemoter.* 2010;32(5):416-421.
20. Tripodi A, Salerno F, Chantarangkul V, Clerici M, Cazzaniga M, Primignani M, Mannuccio Mannucci P. Evidence of normal thrombin generation in cirrhosis despite abnormal conventional coagulation tests. *Hepatology.* 2005;41(3):553–558.
21. Undas A, Ariens RA. Fibrin Clot Structure and Function: A Role in the Pathophysiology of Arterial and Venous Thromboembolic Diseases. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2011;31(12):88-99.
22. Dangel O, Mergia E, Karlisch K, Groneberg D, Koesling D, Friebe A. Nitric oxide-sensitive guanylyl cyclase is the only nitric oxide receptor mediating platelet inhibition. *J Thromb Haemost.* 2010;8(6):1343-1352.
23. Von Bruhl ML, Stark K, Steinhart A, Chandraratne S, Konrad I, Lorenz M, Khandoga A, Tirniceriu A, Coletti R, Kollnberger M, Byrne RA, Laitinen I, Walch A, Brill A, Pfeiler S, Manukyan D, Braun S, Lange P, Riegger J, Ware J, Eckart A, Haidari S, Rudelius M, Schulz C, Echtler K, Brinkmann V, Schwaiger M, Preissner KT, Wagner DD, Mackman N, Engelmann B, Massberg S. Monocytes, neutrophils, and platelets cooperate to initiate and propagate venous thrombosis in mice in vivo. *J Exp Med.* 2012;209(4):819-835.
24. Darbousset R, Thomas GM, Mezouar S, Frère C, Bonier R, Mackman N, Renné T, Dignat-George F, Dubois C, Panicot-Dubois L. Tissue factor–positive neutrophils bind to injured endothelial wall and initiate thrombus formation. *Blood.* 2012;120(10):2133-2143.
25. Chen Y, Yao Y, Sumi Y, Li A, To UK, Elkhail A, Inoue Y, Woehrle T, Zhang Q, Hauser C, Junger WG. Purinergic Signaling: A Fundamental Mechanism in Neutrophil Activation. *Sci Signal.* [on line] 2010;3(125) [acesso: 29 jul 2014]. Disponível em: <http://stke.sciencemag.org/content/3/125/ra45>.
26. Lisman T, Leebeek FW, de Groot PG. Haemostatic abnormalities in patients with liver disease. *J Hepatol.* 2002;37(2):280-287.

27. Kawasaki T, Okamoto K, Kawasaki C, Sata T. Thrombomodulin Improved Liver Injury, Coagulopathy. *Anesth Analg*. 2014;118(5):956-963.
28. Lisman T, Bakhtiari K, Pereboon IT, Hendriks HG, Meijiers JC, Porte RJ. Normal to increased thrombin generation in patients undergoing liver transplantation despite prolonged conventional coagulation tests. *J Hepatol*. 2010;52(3):355-361.
29. Ribalta T, McCutcheon IE, Neto AG, Gupta D, Kumar AJ, Biddle DA, Langford LA, Bruner JM, Leeds NE, Fuller GN. Textiloma (Gossypiboma) Mimicking Recurrent Intracranial Tumor. *Arch Pathol Lab Med*. 2004;128(7):749-758.
30. Lawson JH, Lynn KA, Vanmatre RM, Domzalski T, Klemp KF, Ortel TL, Niklason LE, Parker W. Antihuman factor V antibodies after use of relatively pure bovine thrombin. *Ann Thorac Surg*. 2005;79(3):1037-1038.
31. Schoenecker JG, Johnson RK, Leshner AP, Day JD, Love SD, Hoffman MR, Ortel TL, Parker W, Lawson JH. Exposure of mice to topical bovine thrombin induces systemic autoimmunity. *Am J Pathol*. 2001;159(5):1957-1969.
32. Schmiedt CW, Kohler R, Brainard BM. Use of topical bovine thrombin in an anticoagulated rat model of hepatic injury. *Res Vet Sci*. 2012;93(3):1498-1503.
33. Ballantyne B, Jordan SL. Toxicological, medical, and industrial hygiene aspects of glutaraldehyde with particular reference to its biocidal use in cold sterilization procedures. *J Appl Toxicol*. 2001; 21(2):131-51.
34. Liu Y, Kopelman D, Wu LQ, Hijji K, Attar I, Preiss-Bloom O, Payne GF. Biomimetic sealant based on gelatin and microbial transglutaminase: an initial in vivo investigation. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater*. 2009; 91(1):5-16.
35. Rocha EAV, Souza C. Avaliação hemodinâmica de anastomoses arteriais reforçadas com selante de fibrina: estudo experimental em suínos. *Rev Bras Cir Cardiovasc*. 2007;22(1):81-6.
36. Carvalho MVH, Marchi E, Pantoroto M, Rossini M, Silva DMS, Teodoro LFF, Pantaroto A. Agentes hemostáticos locais e adesivos teciduais. *Rev Col Bras Cir*. 2013;40(1):66-71.
37. Hanna EM, Martinie JB, Swan RZ, Iannitti DA. Fibrin sealants and topical agents in hepatobiliary and pancreatic surgery: a critical appraisal. *Langenbecks Arch Surg*. [on line] 2014 [acesso 25 jun 2014]. Disponível em: <http://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00423-014-1215-5>. DOI: 10.1007/s00423-014-1215-5.
38. Amaral AT, Taha MO, Fagundes DJ, Simões MJ, Novo NF, Juliano Y. Estudo morfológico das êntero-anastomoses com suturas em pontos separados complementados com adesivo sintético ou biológico em coelho. *Acta Cir Bras*. 2004;19(4):393-405.
39. Fontes CE, Taha MO, Fagundes DJ, Ferreira MV, Prado Filho OR, Mardegan MJ. Estudo comparativo do uso da cola de fibrina e cianoacrilato em ferimento de fígado de rato. *Acta Cir Bras*. 2004;19(1):37-42.

40. Murat FJ, Ereth MH, Dong Y, Piedra MP, Gettman MT. Evaluation of microporous polysaccharide hemospheres as a novel hemostatic agent in open partial nephrectomy: favorable experimental results in the porcine model. *J Urol*. 2004;172(3):1119-1122.
41. Hoffmann NE, Siddiqui SA, Agarwal S, McKellar SH, Kurtz HJ, Gettman MT, Ereth MH. Choice of Hemostatic Agent Influences Adhesion Formation in a Rat Cecal Adhesion Model. *J Surg Res*. 2009;155(1):77-81.
42. Li D, Li P, Zang J, Liu J. Enhanced Hemostatic Performance of Tranexamic Acid-Loaded Chitosan/Alginate Composite Microparticles. *J Biomed Biotechnol*. [on line] 2012 [accessed: 25 jul 2014]. Disponível em: <http://www.hindawi.com/journals/bmri/2012/981321>. DOI: 10.1155/2012/981321.
43. Wright JK, Kalns J, Wolf EA, Traweek F, Schwarz S, Loeffler CK, Snyder W, Yantis LD Jr, Eggers J. Thermal injury resulting from application of a granular mineral hemostatic agent, *J Trauma*, 2004;57(2);224–230.
44. Rhee P, Brown C, Martin M, Salim A, Plurad D, Green D, Chambers L, Demetriades D, Velmahos G, Alam H. QuikClot use in trauma for hemorrhage control: case series of 103 documented uses. *J Trauma*. 2008;64(4):1093–1099.
45. Chalupoyá M, Suchy P, Prazanoyá G, Bartosová L, Sopuch T, Hayelka P. Local tissue reaction after the application of topical hemostatic agents in a rat partial nephrectomy model. *J Biomed Mater Res A*. 2012;100(6):1582-1590.
46. Ferretti L, Qiu X, Villalta J, Lin G. Efficacy of BloodSTOP iX, Surgicel, and Gelfoam in Rat Models of Active Bleeding From Partial Nephrectomy and Aortic Needle Injury. *Urology*. 2012;80(5):1161-1166.
47. Nooh N, Abdullah WA, Grawish Mel-A, Ramalingam S, Jayed F, Al-Hezaimi K. The effects of surgicel and bone wax hemostatic agents on bone healing: An experimental study. *Indian J Orthop*. 2014;48(3):319-325.
48. Banerjee T, Goldschmidt K. “Surgiceloma” manifested as cauda equina syndrome. *South Med J*. 1998;91(5):481–483.
49. Zhang W, Sun YL, Chen DH. Effects of Chitin and Sepia Ink Hybrid Hemostatic Sponge on the Blood Parameters of Mice. *Mar Drugs*. 2014;12(4):2269-2281.
50. Muzzarelli, R.A.A. Chitins and chitosans for the repair of wounded skin, nerve, cartilage and bone. *Carbohydr Polym*. 2009;76(3):167–182.
51. Jang, D.H.; Weaver, M.D.; Pizon, A.F. In vitro study of N-acetylcysteine on coagulation factors in plasma samples from healthy subjects. *J Med Toxicol*. 2013;9(1):49–53.
52. Deylin JJ, Kircher S, Kozen BG, Littlejohn LF, Johnson AS. Comparasion of ChitoFlex®, CELOX™, and QuikClot® in controlo f hemorrhage. 2011; 41(3):237-245.
53. Burkatovskaya M, Castano AP, Demidova-Rice TN, Tegos GP, Hamblin MR. Effect of chitosan acetate bandage on wound healing in infected and noninfected wounds in mice. *Wound Repair Regen*. 2008;16(3):425–431.

54. Tomizawa Y. Clinical benefits and risk analysis of topical hemostats: a review. *J Artif Organs*. 2005;8(3):137-42.
55. Samudrala S. Topical hemostatic agents in surgery: a surgeon's perspective. *AORN J*. 2008;88(3):S2-11.
56. Rocha AL, Shirasu BK, Hayacibara RM, Magro-Filho O, Zanoni JN, Araújo MG. Clinical and histological evaluation of subepithelial connective tissue after collagen sponge implantation in the human palate. *J Periodontal Res*. 2012;47(6):758-765.
57. Carnio J, Hallmon WW. A technique for augmenting the palatal connective tissue donor site: clinical case report and histologic evaluation. *Int J Periodontics Restorative Dent*. 2005;25(3):257-263.
58. Bhat A, Bhowmik DM, Vibha D, Dogra M, Agarwal SK. Tranexamic Acid Overdosage-induced Generalized Seizure in Renal Failure. *Saudi J Kidney Dis Transpl*. 2014;25(1):130-132.
59. Yeh H, Lau H, Lin P, Sun W, Mok MS. Convulsions and refractory ventricular fibrillation after intrathecal injection of a massive dose of tranexamic acid. *Anesthesiology* 2003;98:270-2.
60. Joshi N, Kopec AK, Towery K, Willims KJ, Luyendyk JP. The Antifibrinolytic Drug Tranexamic Acid Reduces Liver Injury and Fibrosis in a Mouse Model of Chronic Bile Duct Injury. *J Pharmacol Exp Ther*. 2014;349(3):383-392.
61. Beyazit Y, Kurt M, Kekilli M, Goker H, Haznedaroglu IC. Evaluation of hemostatic effects of Ankaferd as an alternative medicine. *Altern Med Rev* 2010; 15(4):329-336.
62. Satar NYG, Akkoc A, Oktay A, Topal A, Inan K. Evaluation of the hemostatic and histopathological effects of Ankaferd Blood Stopper in experimental liver injury in rats. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2013;24:518-524.
63. Goker H, Haznedaroglu IC, Ercetin S, Kirazli S, Akman U, Ozturk Y, Firat HC. Haemostatic actions of the folkloric medicinal plant extract, Ankaferd blood stopper. *J Int Med Res*. 2008;36(1):163-170.
64. Baykul T, Alanoglu EG, Kocer G. Use of Ankaferd Blood Stopper as a hemostatic agent: a clinical experience. *J Contemp Dent Pract*. 2010;11(1):88-94.
65. Kanzancioglu HO, Cakir O, Ak G, Zulfikar B. The Effectiveness of a New Hemostatic Agent (Ankaferd Blood Stopper) for the Control of Bleeding following Tooth Extraction in Hemophilia: A Controlled Clinical Trial. *Turk J Haematol*. 2013;30(1):19-24.
66. Katzung BG, Masters S, Trevor A. Basic and clinical pharmacology. 12th ed. Columbus: McGraw-Hill Education; 2011. p.129-149.
67. Vickers FJ, Baumgartner JC, Marshall G. Hemostatic efficacy and cardiovascular effects of agents used during endodontic surgery. *J Endod* 2002;(4)28:322-323.
68. Kim S, Kratchman S. Modern endodontic surgery concepts and practice: a review. *J Endod*. 2006;32(7):601- 623.

69. von Arx T, Jensen SS, Hänni S, Schenk RK. Haemostatic agents used in periradicular surgery: an experimental study of their efficacy and tissue reactions. *Int Endod J*. 2006;39(10):800-808.
70. Thomas MV, Puleo DA. Calcium sulfate: properties and clinical applications. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater*. 2009;88(2):597-610.
71. Walsh WR, Morberg P, Yu Y, Yang JL, Haggard W, Sheath PC, Svehla M, Bruce WJ. Response of a calcium sulfate bone graft substitute in a confined cancellous defect. *Clin Orthop Relat Res*. 2003;406:228-236.