

Mecanismo de ação dos agentes hemostáticos locais e adesivos tissulares

Mechanism of action of topical hemostatic and adhesive tissue agents

Marcus Vinicius Henriques de Carvalho¹, Evaldo Marchi²

DOI: 10.5935/2238-3182.20130077

RESUMO

Existe disponível, atualmente, grande variedade de agentes hemostáticos locais, vedantes e adesivos tissulares. O conhecimento do mecanismo de ação de cada um deles é primordial para a escolha do agente ideal para cada tipo de hemorragia. Os agentes hemostáticos são divididos em dois grupos, de acordo com seus mecanismos de ação: a) ativos - os ativadores das plaquetas; b) passivos ou mecânicos - promotores da absorção do sangue, aumentando o seu volume e pressionando o local do sangramento. Os agentes ativos podem ser usados nas coagulopatias, utilizam componentes do plasma humano como trombina e fibrina e, por isto, podem transmitir doenças virais e são mais dispendiosos. Os agentes mecânicos, por criarem uma barreira ao sangramento devido ao aumento de volume, não podem ser usados em áreas confinadas. Neste artigo são feitas considerações sobre as características dos vários agentes hemostáticos.

Palavras-chave: Hemostáticos; Adesivos Teciduais; Cirurgia Geral.

ABSTRACT

A wide variety of topical hemostatic agents, sealants, and tissue adhesives is currently available. Knowledge of the mechanism of action of each of them is essential for choosing the ideal agent for each type of hemorrhage. Hemostatic agents are divided into two groups according to mechanism of action: a) active, which activates platelets b) passive or mechanical, which promotes blood absorption, increase in volume, and creates pressure on the site of the bleeding. Active agents can be used in coagulopathies and use human plasma components like thrombin and fibrin. As such, they can transmit viral diseases and are more expensive. Mechanical agents, because they stop the bleeding due to volume increase cannot be used in confined areas. This article considers the characteristics of various hemostatic agents.

Key words: Hemostatics; Tissue Adhesive; General Surgery.

INTRODUÇÃO

O controle adequado do sangramento durante as operações é primordial para a boa evolução per e pós-operatória. Apesar do fato de que as técnicas operatórias avançaram muito, o sangramento excessivo ainda persiste, sendo a maior complicação associada às operações.¹ A hemorragia excessiva está relacionada às características dos pacientes, a fenômenos iatrogênicos e a procedimentos específicos.¹ As variáveis relacionadas ao paciente são anormalidades na coagulação sanguínea, uso de anticoagulantes e outras doenças, como diabetes *mellitus*, hipertensão arterial sistêmica e insuficiência renal. Os fenômenos iatrogênicos que podem ocorrer são hipotermia, hemodiluição,

Recebido em: 01/08/2011
Aprovado em: 23/11/2011

Instituição:
Faculdade de Medicina de Jundiaí
Jundiaí, SP – Brasil

Autor correspondente:
Marcus Vinicius H. de Carvalho
E-mail: marcus.carvalho@sbcv.org.br

acidose metabólica e técnica operatória inadequada. Procedimentos cirúrgicos na medula espinhal, no coração com uso de circulação extracorpórea devido às doses elevadas de heparina e à hemodiluição, assim como operações em áreas muito vascularizadas, causam sangramento excessivo. Outras situações semelhantes são as que requerem abordagem sobre tecidos friáveis, reoperações em grandes áreas com aderências e sangramentos em superfícies ósseas.² Diante dessas situações, os hemostáticos locais, os vedantes e adesivos tissulares são alternativas para evitar o sangramento excessivo.

MÉTODO

A pesquisa foi realizada por intermédio do PubMed (www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/) e Google (www.google.com), empregando-se os descritores *topic hemostatic agents, sealants, tissue adhesives*. Houve retorno de muitos trabalhos, mas a maioria não se referia ao mecanismo de ação dos agentes hemostáticos locais, vedantes e adesivos tissulares. A seleção dos estudos incluídos nesta revisão foi feita mediante a leitura dos títulos e dos resumos dos trabalhos desta pesquisa. Outros trabalhos incluídos foram pertinentes ao assunto, encontrados nas referências citadas nos trabalhos selecionados.

COAGULAÇÃO SANGUÍNEA

A coagulação sanguínea^{2,4} é processo que requer atuação coordenada das plaquetas e dos fatores de coagulação para formação de coágulo estável de plaqueta e fibrina. A coagulação ocorre em vias primária e secundária. A via primária ocorre pela liberação de fatores vasoativos e ativadores das plaquetas em resposta à lesão dos vasos sanguíneos do tecido, como os fatores tissular, VIIa, IX e X. Essas substâncias provocam vasoconstrição temporária e aderência das plaquetas no local da lesão para formar um tampão mole. Na hemostasia secundária, as plaquetas ativadas secretam serotonina, prostaglandina e tromboxane para manter a vasoconstrição local, enquanto a ativação da cascata da coagulação pela liberação de fatores do tecido lesado resulta

na formação de fibrina e na ligação cruzada e estabilização do tampão de plaquetas.

Os fatores de coagulação são produzidos no fígado, circulam com o sangue no interior dos vasos sanguíneos e, quando ocorre lesão destes vasos, participam de reações enzimáticas sequenciais chamadas “cascata da coagulação”. Os fatores de coagulação que têm ação preponderante nessa cascata são X e V e a trombina. O fator V tem marcante papel, por fazer a convergência entre as vias extrínseca e intrínseca da coagulação e tem primordial importância na formação da trombina, que é a proteína final da cascata da coagulação, responsável pela geração da fibrina.

MECANISMO DE AÇÃO DOS AGENTES HEMOSTÁTICOS LOCAIS

Os agentes hemostáticos locais atuam de duas formas, a saber:

- hemostáticos ativos: promovem ativação das plaquetas e na etapa final da coagulação;^{2,5}
- hemostáticos passivos ou mecânicos:^{2,5} agem de forma a aumentarem de volume (se incham) por absorverem sangue, o que determina pressão sobre o local do sangramento. Atuam também por contato com as plaquetas, o que cria uma base para promoção da agregação plaquetária. Os agentes hemostáticos ativos incluem a trombina e os produtos nos quais a trombina está associada a hemostáticos passivos e o vedante de fibrina, enquanto os hemostáticos passivos incluem preparados de colágeno, gelatina, celulose e polissacarídeos. Os agentes hemostáticos ativos podem ser usados associados a hemostáticos passivos (Figura 1, Tabela 1).

Há uma terceira categoria de hemostáticos que inclui os vedantes e adesivos tissulares compostos pelo vedante de fibrina, hidrogéis de etileno glicol, cola de albumina com glutaraldeído e cola de cianoacrilato, que ao serem aplicadas no local do sangramento favorecem hemostasia por aderência dos tecidos.^{1,5,6} Os vedantes e os adesivos tissulares são apropriados para serem usados, em especial em sangramentos arteriais e suturas vasculares.

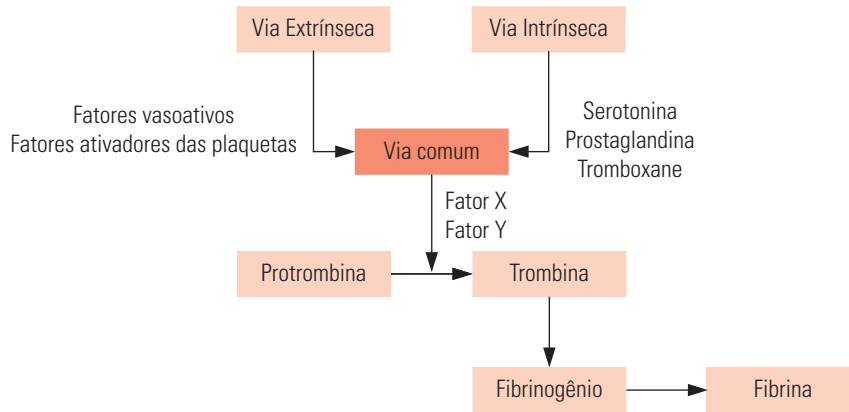


Figura 1 - Esquema simplificado da cascata de coagulação

Tabela 1 - Produtos agrupados em agentes hemostáticos locais, vedantes e adesivos tissulares

Agentes	Substâncias disponíveis
Passivos	Celulose, colágeno, gelatina, polissacarídeos
Ativos	Trombina, trombina + gelatina, trombina + colágeno
Vedantes, adesivos tissulares	Adesivo de fibrina, albumina + glutaraldeído, polímeros de etileno-glicol, adesivo de cianoacrilato

Agentes hemostáticos ativos

O mecanismo básico de ação desses agentes é prover estrutura física ao redor do local do sangramento na qual as plaquetas podem se agregar, permitindo a formação do coágulo. A trombina tem sido usada para estimular a agregação plaquetária e converter o fibrinogênio em fibrina no local do sangramento. A trombina pode ser aplicada em forma de pó, *spray* ou solução, sendo indicada em sangramentos localizados refratários a outras medidas nas operações neurológicas, ortopédicas, cardíacas e vasculares.¹

A trombina foi inicialmente disponibilizada na forma de trombina bovina, mas atualmente é disponível como trombina humana recombinante, desenvolvida para reduzir o risco de doenças transmissíveis potencialmente veiculadas pela trombina humana e para evitar as reações imunológicas da trombina bovina.¹ Entretanto, essas modificações elevam acentuadamente o preço do produto. A aplicação da trombina torna-se mais fácil quando empregada em combinação com agentes hemostáticos passivos como esponjas de gelatina embebidas em trombina.⁷

Agentes hemostáticos passivos ou mecânicos

O mecanismo básico de ação dos hemostáticos mecânicos é prover alicerce no qual as plaquetas podem se agregar e formar o coágulo e assim criar barreira mecânica para impedir o sangramento. Os agentes hemostáticos mecânicos são disponíveis em várias formas e métodos de aplicação e isso pode ser fator importante para determinar sua efetividade.⁷ As formas em esponja e lã são as mais usadas entre cirurgiões, entretanto, as apresentações em lã (microfibrilar) e pó podem ter carga eletrostática e provocar a adesão desses produtos nos instrumentos cirúrgicos e luvas, dificultando o seu manejo.²

Colágeno

O colágeno em contato com a superfície sangrante atrai plaquetas as quais aderem às fibrilas do colágeno, promovendo a degranulação e iniciando a agregação plaquetária que resulta na formação de trombos nos interstícios do colágeno e inicia a formação do tampão fisiológico de plaquetas.^{7,8} O colágeno microfibrilar é feito do colágeno bovino e processado em microcristais, que podem ser manipulados para serem oferecidos como agentes hemostáticos em pó, lenços e espuma.⁹

Celulose

A celulose oxidada e regenerada é hemostático local bioabsorvível parecido com a gaze. Os produtos

com base em celulose são fáceis de manusear e não aderem ao instrumental cirúrgico, como ocorre com os baseados em colágeno. Entretanto, a biodegradabilidade desses produtos não é boa e só devem ser usados em pequenas quantidades.^{5,7,8}

Gelatina

As características da gelatina permitem que os produtos que a contêm sejam usados em feridas com contorno irregular, o que os permite adquirir os contornos e geometria da ferida, aumentando e se adaptando ao formato delas, promovendo efeito mecânico de tamponamento. Assim, o *inchamento* do hemostático de gelatina restringirá o fluxo sanguíneo e promoverá uma matriz estável ao redor da qual o coágulo se formará.^{2,7,8}

Polissacarídeos

Os polissacarídeos (Arista HA) são derivados de plantas e atuam por desidratação do sangue. Agem como uma *peneira* proporcionando efeito de concentração dos componentes sólidos do sangue, aumentando a formação de barreira ao sangramento, e auxiliam quando a atividade das plaquetas e das proteínas da coagulação é normal. Os polissacarídeos podem ter capacidade de *inchar* em até 500%.⁵ Assim, esse material não é seguro em operações neurológicas, urológicas e oftalmológicas.^{5,8}

Vedantes e adesivos tissulares

Vedante de Trombina

A trombina é enzima natural, com importante papel na hemostasia e inflamação. É proveniente da protrombina como resultado das vias extrínseca e intrínseca da coagulação, base para o coágulo de fibrina, por transformar o fibrinogênio em fibrina. A de origem do soro bovino tem se mostrado muito efetiva com forte poder de conversão do fibrinogênio em fibrina, em ativar as plaquetas e em induzir à vasoconstrição. Entretanto, ela tem causado reações imunológicas.¹⁰ A trombina derivada do plasma humano apresenta o risco potencial de transmissão de doenças virais e, por isto, foi preparada a trombina

recombinante, mas seu custo é elevado.^{8,11} Estão disponíveis também apresentações de compostos de trombina com gelatina e com colágeno.^{8,11,12}

Vedante de fibrina

O vedante de fibrina é preparado em duas seringas, sendo uma com concentrado de fibrinogênio, fator XIII e fibronectina e outra com trombina e ácido tranexâmico ou aprotinina.¹³ Os componentes das duas seringas são misturados no momento da aplicação. O acréscimo de aprotinina ou ácido tranexâmico contribui para a estabilização do coágulo de fibrina. O fibrinogênio é precursor da fibrina, a qual representa o elemento básico do coágulo. A transformação do fibrinogênio em fibrina estável ocorre por meio da ação da trombina e do fator XIII. O vedante de fibrina mimetiza as etapas finais da cascata da coagulação, de maneira autônoma em relação ao mecanismo de coagulação, sendo também efetiva nos pacientes com coagulopatias ou naqueles que estão recebendo heparina ou anticoagulantes.^{13,14}

Albumina bovina e glutaraldeído

A cola de albumina e glutaraldeído também consta de duas soluções separadas que são *dispensadas* por um sistema de aplicação de seringas de duas câmaras. No momento do uso as soluções são misturadas dentro do aplicador e as ligações cruzadas se iniciam. As moléculas covalentes do glutaraldeído fazem ligações com as de albumina e, ao serem aplicadas, fazem ligações também com as proteínas do local sangrante, criando uma vedação mecânica independente do mecanismo de coagulação do corpo.^{14,15} Esse adesivo é resistente, proporciona facilidade no seu uso, possui preço mais acessível quando comparado com os demais. O uso da cola de albumina com glutaraldeído, entretanto, pode associar-se a lesão tecidual, embolia e pseudoaneurisma.¹⁶

Polímeros de polietileno-glicol

São hemostáticos locais sintéticos formados por hidrogéis que promovem vedação de tecidos orgânicos. Quando aplicados na ferida, o produto

absorve os fluidos e se expande, oclui a lesão e cria pressão contra os tecidos, impedindo o sangramento. O produto consiste em duas soluções polímeras de etileno-glicol e cloreto de hidrogênio e solução de fosfato desódio e carbonato desódio. Esse hemostático é indicado como adjunto para hemostasia de vasos sanguíneos para vedação mecânica nas áreas de vazamento^{5,17,18} ou para diminuir ou coibir vazamento de ar em operações pulmonares.¹⁹

Adesivo de Cianoacrilato

O cianoacrilato age por polimerização ao contato com as proteínas orgânicas que funcionam como catalisadoras e essa reação produz calor e uma crosta sobre a superfície onde foi aplicada. Esse adesivo não depende do estado da coagulação sanguínea e pode ser usado quando há coagulopatia²⁰ e tem o poder idêntico ao da sutura em manter os tecidos unidos.²¹ O cianoacrilato é bactericida e bacteriostática e com a nova fórmula a cola de cianoacrilato tem mínima toxicidade tecidual.²²

CONCLUSÕES

Existem muitos agentes hemostáticos locais, vedantes e adesivos tissulares disponíveis atualmente (Tabela 2). Entretanto, a escolha do agente mais adequado para o tipo de hemorragia depende do conhecimento do seu mecanismo de ação. O uso da gelatina deve ser evitado próximo de nervos e áreas confinadas, pois atua criando uma barreira mecânica ao sangramento ao aumentarem de volume. A trombina associada à celulose oxidada, entretanto, poderá ser usada nessa circunstância. O colágeno, gelatina e celulose têm pouco ou nenhum efeito em pacientes em uso de heparina ou de antiagregantes plaquetários. Ao contrário, hemostáticos baseados em trombina ou em fibrina, por atuarem nos estágios finais da coagulação, estão indicados diante do uso desses medicamentos e em coagulopatias. É importante considerar que um único agente hemostático não é capaz de ser eficaz em todos os casos de sangramento.

Tabela 2 - Produto, nome comercial, fabricante e mecanismo de ação

Produtos	Nome comercial	Fabricante	Mecanismo de ação
Celulose	Surgicel	Johnson&Johnson	Ativação de contato com início da cascata da coagulação
Colágeno	Avitene/Instat/ Lyostypt	Bard/ Johnson&Johnson/ Braun	Ativação de contato com início da cascata da coagulação e promoção de agregação de plaquetas
Gelatina	Gelfoan/Surgiflo	Upjohn/ Johnson&Johnson	Ativação de contato com início da cascata da coagulação
Polissacarídeos	Arista HA	Medafor	Atuam desidratando o sangue, concentrando os elementos sólidos do sangue e promovendo a formação de barreira
Trombina	Evithrom/Recothrom	Johnson&Johnson/ ZymoGenetics	Interage com o fibrinogênio do sangue e forma o coágulo de fibrina
Trombina + gelatina	FloSeal	Baxter	Hemostático fluido que quando aplicado nos tecidos causa polimerização e endurece. Quando o material entra em contato com o sangue passa a aderir onde há fibrinogênio
Trombina+colágeno	TachoSil	Baxter	O produto é uma esponja seca, que pode ser usado em locais com sangramento ativo e atua liberando fatores de coagulação
Adesivo de fibrina	Tissucol/Beriplast/ Quixil	Baxter/Aventis/ Johnson&Johnson	Dois seringas separadas disponibilizam fibrinogênio, trombina e fator XIII que, misturados, formam o coágulo
Albumina + glutaraldeído	Bioglue	Cryolife	Albumina e glutaraldeído fazem uma ligação cruzada com as proteínas dos tecidos, formando um adesivo forte
Polímeros de etileno-glicol	CoSeal/DuraSeal	Baxter/Covidien	Os polímeros de etileno-glicol absorvem grande quantidade de fluidos e se expandem, ocluindo a ferida e criando uma pressão contra o local sangrante
Adesivo de cianoacrilato	Glubran/Omnex	Gem/Johnson&Johnson	Os monômeros líquidos do cianoacrilato formam polímeros em presença de água e rapidamente colam superfícies que estão adjacentes

REFERÊNCIAS

1. Boucher BA, Traub O. Achieving hemostasis in the surgical field. *Pharmacotherapy*. 2009; 29(7Pt):S2-S7
2. Samudrala S. Topical hemostatic agents in surgery: a surgeon's perspective. *AORN J*. 2008; 88(3):S2-S11
3. Rutheford EJ, Brecher ME, Fakhry SM. Hematologic principles in surgery. In: Townsend CM Jr, Beauchamp RD, Evers BM, Mattox KL. *Sabiston Textbook of Surgery: the biological basis of modern surgery practice*. 18th ed. Philadelphia: Saunders; 2008. p. 113-42.
4. Moake J. How blood clots. [Citado em 2011 ago. 19]. Disponível em: www.merckmanuals.com/home/sec14/ch173a.
5. Spontnitz WD. Hemostats, sealants and adhesives: components of the surgical toolbox. *Transfusion*. 2008; 48:1502-16.
6. Tomizawa Y. Clinical benefits and risk analysis of topical hemostats: a review. *J Art Organs*. 2005; 8:137-42.
7. Silesh B, Achneck HE, Lawson JH. Management of surgical hemostasis: topical agents. *Vascular*. 2008; 16(1):S22-S28.
8. Seyednejad H, Imani M, Jamieson T, Seifalian AM. Topical hemostatic agents. *Br J Surg*. 2008; 95:1197-225.
9. Sundaran CP, Keenan AC. Evolution of hemostatic agents in surgical practice. *Indian J Urol*. 2010; 26(3):374-8.
10. Dunn BL, Uber WE, Ikonomidis JS. Topical thrombin preparations and their use in cardiac surgery. *Open Access Surg*. 2009; 2:15-34.
11. Oz M, Rondinone JF, Shargill NS. Floseal Matrix: New generation topical hemostatic sealant. *J Card Surg*. 2003; 18:486-93.
12. Oz MC, Cosgrove DM, Badduke BR, Hill D, Flannery MR, Palumbo R, *et al*. Controlled clinical trial of a novel hemostatic agent in cardiac surgery. *Ann Thorac Surg*. 2000; 69(5):1376-82.
13. Achneck HE, Sileshi B, Jamiolkowski RM, Abala DM, Shapiro ML, Lawson JH. A comprehensive review of topical hemostatic agents. Efficacy and recommendations for use. *Ann Surg*. 2010; 251(2):217-28.
14. Spotnitz WD. Fibrin sealant: past, present, and future: A brief review. *World J Surg*. 2010; 34:632-4.
15. Barnard J, Millner R. A review of topical hemostatic agents for use in cardiac surgery. *Ann Thorac Surg*. 2009; 88:1377-83.
16. Spotnitz WD, Burks S. Hemostats, sealants, and adhesives II: Update as well as how and when to use the components of surgical toolbox. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2010; 16(5):497-514.
17. Traver MA, Assimos DG. New generation tissue sealants and hemostatic agents: Innovative urologic applications. *Rev Urol*. 2006; 8(3):104-11.
18. White JK, Titus JS, Tanabe H, Arets T, Torchiana DF. The use of a novel tissue sealant as a hemostatic adjunct in cardiac surgery. *Heart Surg Forum*. 2000; 3(1):5-61.
19. Ryou M, Thompson CC. Tissue adhesives: a review. *Tech Gastrointest Endosc*. 2006; 8:33-7.
20. Mobley SR, Hilinski J, Toriumi DM. Surgical tissue adhesives. *Facial Plast Surg Clin N Am*. 2002; 10:147-54.
21. Shapiro AJ, Dinsmore RC, North JH. Tensile strength of wound closure with cyanoacrylate glue. *Am Surg*. 2001; 67:1113-5.
22. Barbilinardo RJ, Citrin P, Franco CD, Hobson RW. A comparison of isobutyl 2-cyanocrylate glue, fibrin adhesive, and oxidised regenerated cellulose for control of needle hole bleeding from polytetrafluoroethylene vascular prosthesis. *J Vasc Surg*. 1986; 4:220-3.