

Adesivo fibrínico: proposta terapêutica para hemostasia

Fibrinic Adhesive: Therapeutics propose to hemostasis

Francisco Octávio Teixeira PACCA*
Carina CAVALCANTI**
Sâmia Mohamad SALEH**
Alessandra MAZZONI***
Carlos Eduardo X. S. R. da SILVA****
Artur CERRI*****

Associação Brasileira de Odontologia
Seção - Goiás
BIBLIOTECA

RELEVÂNCIA CLÍNICA

É fundamental que o Cirurgião Dentista conheça recursos terapêuticos disponíveis, que possam ser utilizados em pacientes com dificuldades de hemostasia. Os adesivos fibrínicos são muito importantes para obtenção da hemostasia imediata e principalmente impedir hemorragias tardias que eventualmente ocorram após o procedimento cirúrgico.

RESUMO

Os autores fazem uma revisão literária sobre os adesivos fibrínicos atuais, demonstrando suas composições, mecanismos de ação, métodos de aplicação e indicações.

PALAVRAS-CHAVE

Adesivo tecidual de fibrina; hemostasia; coagulação sanguínea.

INTRODUÇÃO

A dificuldade em se obter uma boa hemostasia pode ocorrer durante a prática odontológica, sendo assim importante que o cirurgião dentista tenha conhecimento de alguns recursos terapêuticos disponíveis. Dentre eles, vem se mostrando bastante eficiente os adesivos fibrínicos, pois além de controlar a hemorragia também promovem adesão dos tecidos, substituindo o procedimento de sutura, sendo desta maneira muito utilizado em situações emergenciais ou no tratamento de pacientes com distúrbios de coagulação.

Como já sabemos o mecanismo da coagulação tem fundamental importância para obtenção da hemostasia. Nele são descritos o que conhecemos como efeito cascata, onde a partir de uma lesão vascular, ocorrem uma série de reações que objetivam a formação de uma rede de fibrina, que é a principal responsável pela manutenção da hemostasia. Segundo Berne et al.¹ (1991), este mecanismo pode ser dividido em fases e será des-

crita de forma resumida (Figura 1).

A primeira fase apresenta duas vias no processo de coagulação, chamadas de via intrínseca e via extrínseca.

A via extrínseca é iniciada com lesão do tecido e liberação de tromboplastina tecidual. Nesta via a formação do ativador extrínseco se dá quando o fator III (lipoproteína) é liberado pelos tecidos que estão em torno do vaso sanguíneo, de modo que a função proteica deste fator ativa o fator VII na presença de cálcio e o fator X ativa o fator V que vai agir com a fração lipídica do fator III.

A via intrínseca é iniciada pela exposição do sangue a uma superfície negativamente carregada. Nesta via a formação do ativador intrínseco se dá quando o fator XII se ativa espontaneamente no momento em que entra em contato com as bordas da lesão vascular. Uma vez ativado ele dá origem a uma reação em cascata que consiste na ativação do fator XI na presença do cálcio. O fator XI ativará o fator IX que ativará o fator VIII que ativará o fator X que ativará o fator V. Esse fator V reagirá com fosfolípidos liberados pelas plaquetas, originando desta forma o ativador intrínseco.

Numa segunda fase ocorrerá a transformação da protrombina em trombina, transformação esta catalizada pelos ativadores extrínsecos e intrínsecos formados na fase anterior.

Posteriormente, dentro do que Berne et al.² (1991), chamam de terceira fase do processo de hemostasia, a protrombina cataliza a transformação de fibrinogênio em fibrina.

Numa próxima etapa (quarta fase), ocorrerá a polimerização das moléculas de fibrina transformando-as em filamentos que se entrelaçam formando a rede de fibrina, responsável pela retenção do sangue em suas malhas, originando assim o coágulo sanguíneo. Esta fase é catalizada pelo fator XIII e o coágulo formado é uma estrutura frouxa que pode ser deslocado pela própria pressão do sangue.

*Prof. Titular de Estomatologia da UNILIS

**Alunas do 4º ano de Odontologia da UNICASTELO

***Cirurgião-Dentista do Hospital São Paulo

****Professor Adjunta da UNISA

*****Prof. Titular da UNISA

Na quinta fase ocorre a retração do coágulo, que se caracteriza pela expulsão da água e dos sais minerais, restando apenas a parte celular e as proteínas plasmáticas, assim o coágulo passa a apresentar uma estrutura mais sólida e resistente.

A última fase (sexta fase) é caracterizada pela fibrinólise, que consiste na reabsorção gradual do coágulo simultaneamente com a cicatrização da parede do vaso sanguíneo, processo este que ocorre 24 a 48 horas após o início da coagulação, de forma que a substância responsável pela reabsorção do coágulo é a fibrinolizina, substância esta ativada pelo fator XIII.

Através dos tempos, algumas manobras e/ou recursos terapêuticos vem sendo discu-

tidos na literatura médica e odontológica, com o objetivo de atingir uma boa hemostasia. Estes artifícios são muito importantes, principalmente quando intervirmos em pacientes hemofílicos ou com distúrbios de coagulação.

Dentro do nosso estudo nos propusemos a efetuar uma revisão de literatura sobre os adesivos fibrínicos, focalizando suas composições, mecanismos de ação, aplicação e indicações.

REVISÃO DA LITERATURA

Composição e mecanismo de ação do adesivo fibrínico

Os adesivos fibrínicos, em sua grande maioria, se baseiam na mistura de dois com-

uma pró-enzima que consiste de duas cadeias A e duas B. Este fator é ativado pela trombina através da cadeia A formando o fator XIIIa na presença de íons de cálcio, sendo que este fator, é um catalizador da formação de ligações cruzadas entre as moléculas de fibrina, proporcionando a formação de um coágulo de fibrina estável e insolúvel. Tamakai & Aoki¹⁴ (1982) adicionam ainda que o fator XIIIa também protege o coágulo contra uma possível degradação prematura pela plasmina, pois ele atua como um catalizador do inibidor da plasmina. O fator XIII também mostrou-se capaz na estimulação da proliferação de fibroblastos, melhorando a reparação tecidual Beck et al.¹ (1961).

Bockenstedt et al.⁴ (1986) e Mosher¹⁵ (1984) citam que a fibronectina pode contribuir para a fixação do coágulo no local da lesão quando faz a ligação cruzada com a fibrina.

A trombina humana é uma enzima que converte o fibrinogênio em fibrina, sendo gerada na sua forma inativa, além de ser responsável pela ativação do fator XIII na presença de íons de cálcio.

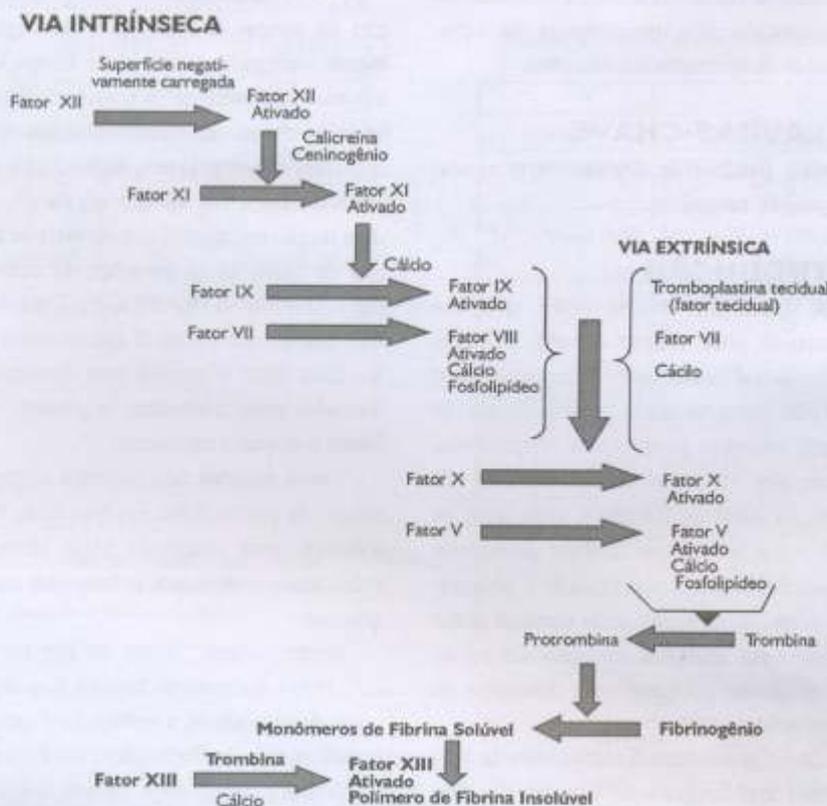
Os componentes do fibrinogênio e trombina, antes do uso, são liofilizados (secagem e eliminação de substâncias voláteis, realizados sob baixa temperatura e pressão reduzida) e solubilizados com soluções de aprotinina e cloreto de cálcio, respectivamente.

A aprotinina é obtida do tecido pulmonar bovino e é um inibidor de proteases. Possui um efeito antifibrinolítico porque inibe fortemente a plasmina. Assim, podemos dizer que a aprotinina tem como função impedir a fibrinólise excessivamente rápida do coágulo de fibrina pela plasmina endógena.

O cloreto de cálcio é um componente inorgânico composto por íons de cálcio necessários para a ativação do fator XIII e para a manutenção de sua forma ativa. Tais íons influenciam na estabilização da fibrina através de ligações cruzadas.

A mistura dos dois componentes é feita na presença de íons de cálcio, reproduzindo a última fase da cascata da coagulação e levando à polimerização gradual da principal proteína estrutural do sangue (fibrinogênio), ocorrendo a formação de coágulos de fibrina insolúveis, quando estão em união com as plaquetas.

Figura 1 - Representação esquemática do processo de coagulação



ponentes, onde o primeiro representa um concentrado de fibrinogênio, fator XIII e fibronectina, e o segundo representa um concentrado de trombina obtidos do plasma humano.

O fibrinogênio após transformado em fibrina, forma uma rede de sustentação para o

coágulo. Assim, alguns estudos comprovaram que quanto maior a concentração de fibrinogênio (até 120mg/ml), maior é a resistência à tração do coágulo que será formado.

Hermans & Macdonagh⁷ (1982) relatam que o fator XIII obtido do plasma humano é

Com relação ao agente antifibrinolítico (aprotinina), Martinowitz & Schulman¹⁸ (1995) falam que a quantidade total utilizada no adesivo é menor quando comparada com a quantidade total administrada à pacientes hemofílicos. A aplicação experimental de adesivo fibrínico na ausência de um agente antifibrinolítico pode diminuir a resistência do coágulo, principalmente em casos onde a atividade proteolítica é elevada.

No que diz respeito à protease coagulante (trombina), os adesivos fibrínicos produzidos nos EUA são em sua maioria, produzidos com trombina derivada de plasma humano, para evitar problemas imunológicos encontrados no

plasma bovino.

Segundo Sierra¹⁷ (1993) a fibrina é capaz de interagir com tecidos através de ligações covalentes com a fibronectina, às plaquetas e aos fibroblastos fixando assim o coágulo ao colágeno. A fibrina vai sendo degradada através da atividade proteolítica do coágulo e os produtos de sua degradação estimulam a migração de monócitos que se convertem em macrófagos para remover a fibrina degradada por fagocitose. Os fibroblastos estimulados que migram para dentro da rede de fibrina depositam colágeno e separam os ativadores de plasminogênio que contribuem para a lise da fibrina, favorecendo a neovascularização.

APLICAÇÕES CLÍNICAS DO ADESIVO FIBRÍNICO

Os primeiros resultados clínicos do uso do adesivo utilizando trombina bovina foram observados em paciente submetidos à cirurgias oftálmicas e tais resultados foram excelentes. Mas somente após muitos anos, o produto começou a ser comercializado porque já possuía uma maior segurança viral.

Para todos os tipos de cirurgias a hemostasia rápida e eficiente é de extrema importância. Assim sendo, o adesivo fibrínico tem sido um bom indicador para hemostasia local e para prevenção de hemorragia recorrente em praticamente todas as indicações cirúrgicas.

Berg et al.⁷ (1991) e Morawitz¹² (1995), avaliaram as recidivas de sangramento em pacientes hemofílicos submetidos a pequenas cirurgias e constataram que com a utilização do adesivo fibrínico diminuiu em aproximadamente quatro vezes as hemorragias tardias, quando comparados a pacientes operados sem o adesivo.

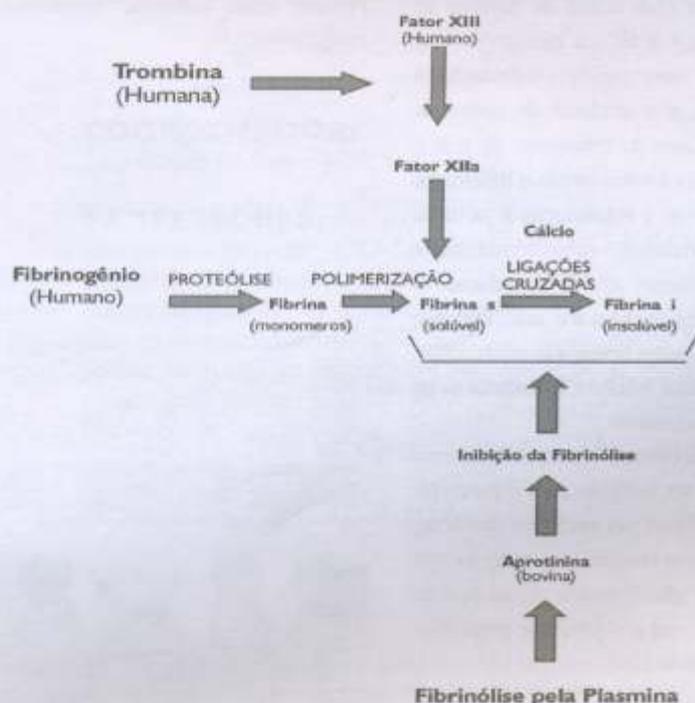
Em se tratando de hemostasia em cirurgias dentárias, Martinowitz et al.¹¹ (1990) realizou um estudo com 59 pacientes portadores de distúrbios de coagulação, onde a recidiva de sangramento foi de 3% (2 pacientes), demonstrando assim que com a alta potência hemostática do adesivo, obteve-se novas opções de tratamento cirúrgico em pacientes de alto risco, sem substituição excessiva dos fatores de coagulação ou suspensão da terapia anticoagulante. Gust et al.⁶ (1990) e Koike et al.⁷ (1985) citam outra área que comprovou a eficácia do adesivo foi na selagem de cavidades corporais, como na cirurgia torácica para fechamento do esterno, anastomose da traquéia e, particularmente, na selagem de lesões pulmonares, onde podem levar a infecções em 2 a 3 % dos pacientes segundo afirmações de Williams & Lewis¹⁹ (1976).

Em se tratando de reações adversas, Martinowitz & Schulman¹⁸ (1995) dizem que estas são discretas, caracterizando-se por eventuais febres, calafrios e pequenas reações alérgicas e são observadas em apenas 1% dos casos.

Componentes usuais dos adesivos fibrínicos comerciais

Fibrinogênio (coagulável)	80 - 120 g/l	Plasma Humano
Fator XIII (atividade)	10 - 30 UI/ml	Plasma ou placenta humana
Fibronectina (antígeno)	5 - 20 g/l	Plasma humano
Trombina (atividade)	300 - 600 UI/ml	Plasma humano ou
Aprotinina	3.000 UIK/ml	Pulmão Bovino
Cloreto de cálcio	40 - 60 mM	Inorgânico

Representação esquemática do mecanismo de ação dos componentes do adesivo fibrínico



MÉTODOS DE APLICAÇÃO

Redl et al.¹⁵ (1973) afirmam que a aplicação do adesivo fibrínico pode ser realizada através de duas técnicas diferentes, a técnica seqüencial e a técnica simultânea.

A técnica seqüencial consiste na utilização de duas seringas auxiliadas por cânulas, spray ou catéteres, estes desenvolvidos para aplicação endoscópica. Neste caso deve-se primeiramente lavar o catéter com solução salina, fazer a aplicação do fibrinogênio, lavar novamente com solução salina, realizar a aplicação de trombina e finalmente lavar com solução salina.

A técnica simultânea é realizada através de um dispositivo que permite a aplicação simultânea, sendo composta por uma peça em forma de Y que é fixada nas extremidades das seringas e uma cânula ou catéter, sendo selecionado o mais apropriado de acordo com o procedimento cirúrgico em questão. Primeiramente deve lavar os catéteres com solução salina, realizar a aplicação simultânea dos componentes do adesivo fibrínico (fibrinogênio e trombina) e por último nova lavagem com solução salina.

A utilização de duas seringas é indicada para aplicação do adesivo fibrínico em pequenas superfícies do corpo. A técnica de vaporização ou spray é indicada em situações de hemorragia difusa ou grandes áreas por ser aplicada sob a superfície em forma de aerossol, assegurando uma cobertura homogênea do tecido a distância considerada ideal para a aplicação varia de dez a vinte centímetros.

INDICAÇÕES DO ADESIVO FIBRÍNICO

O tampão com base de fibrina é utilizado em alguns países Europeus, sendo composto por camadas liofilizadas de colágeno, fibrinogênio, fibrina e aprotinina. Ele é utilizado em procedimentos cirúrgicos de órgãos moles que apresentam uma eficácia melhor em relação a sutura e cauterização. Kevy et al.⁴ (1996) afirmam que atualmente existem novos métodos que combinam fibrinogênio, plaquetas e trombina, já Riquet et al.¹⁶ (1990) relatam métodos que combinam fibrinogênio, elastina e trombina.

Pelo fato do adesivo apresentar consideráveis propriedades na coaptação de tecidos,



Aplicação do adesivo fibrínico em paciente hemofílico logo após a extração promovendo hemostasia

como agente hemostático entre outras, este passou a ter disponibilidade para usos clínicos em variadas indicações, de modo que as aplicações mais comuns do adesivo é no campo cirúrgico e em pacientes portadores de coagulopatias.

Em traumatologia o uso do adesivo é de grande valia e eficácia, pois em casos de acidentes a fraturas compreende tanto estruturas moles quanto duras, resultando em quadros hemorrágicos muito intensos dificultando ou até mesmo impossibilitando o uso de suturas com recurso de intervenção. Ensaio experimentais realizados por Egkher et al.⁵ (1986) demonstram que com o uso do adesivo de fibrina em cirurgia de tecidos moles obteve-se com resultado uma rápida cicatrização e melhor estética, com ausência de complicações, pois nos casos de tratamento de pele o adesivo de fibrina é considerado o tratamento ideal por promover a regeneração a partir de tecidos circunvizinhos, substituindo desta maneira o tratamento através de suturas. O adesivo de fibrina também é o mais indicado em situações de lesões ósseas das articulações, pois promove uma eficácia considerável no processo de osteossíntese.

Nas cirurgias odontológicas convencionais o adesivo pode ser utilizado para o preenchimento de cavidades nas extrações dentárias, em pacientes com tendência ao sangramento ou que estejam administrando algum tipo de anticoagulante, com o objetivo de proporcionar uma hemostasia local.

Radosevich et al.¹⁴ (1997) afirmam que o adesivo fibrínico também pode ser utilizado

associado a administração de drogas como meio de controle de liberação em regiões selecionadas como alvo, principalmente os agentes quimioterápicos e os antibióticos, ou junto a hormônios associados com os fatores de cicatrização.

CONCLUSÃO

O adesivo fibrínico demonstrou ser, muito útil em diversas aplicações nos diversos campos cirúrgicos para controle de hemorragias, coaptação e fechamento de feridas e principalmente na manipulação de pacientes hemofílicos ou com distúrbios de coagulação. Em virtude da flexibilidade de seu uso e, mais recentemente da diversidade de dispositivos para a sua aplicação, esse derivado do plasma humano vem se tornando essencial, prático e eficaz na cirurgia em diversas situações clínicas. O adesivo fibrínico é um produto biológico e biodegradável que, em contraste com adesivos sintéticos, não causam reações adversas ao tecido.

ABSTRACT

The authors did a literary review about the fibrinic adhesives demonstrating their compositions application methods indications.

KEYWORDS

Fibrinic tissue adhesive; hemostasis; blood coagulation.



Componentes do adesivo fibrínico