

## REVISÃO INTEGRATIVA DE AGENTES HEMOSTÁTICOS TÓPICOS EM CIRURGIA

## INTEGRATIVE REVIEW OF TOPICAL HEMOSTATIC AGENTS IN SURGERY

## REVISIÓN INTEGRADORA DE AGENTES HEMOSTÁTICOS TÓPICOS EN CIRUGÍA

Rafael Colodetti<sup>1</sup>João Augusto Diniz Moura<sup>2</sup>Lorena Souza Rittberg Maurício<sup>3</sup>Débora Kiyu Kissimot Gusmão<sup>4</sup>Lucas Neves Freichos<sup>5</sup>Sonia Alves Gouvea<sup>6</sup>

<sup>1</sup> Universidade Federal do Espírito Santo. Programa de Pós-graduação em Biotecnologia, Centro de Ciências da Saúde (CCS). Vitória, Espírito Santo – Brasil. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7642-3702>. E-mail:

rafael.colodetti@edu.ufes.br

<sup>2</sup> Universidade Federal do Espírito Santo. Programa de Pós-graduação em Biotecnologia, Centro de Ciências da Saúde (CCS). Vitória, Espírito Santo – Brasil. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1676-1301>. E-mail:

joao.a.moura@edu.ufes.br

<sup>3</sup> Universidade Federal do Espírito Santo. Programa de Pós-graduação em Biotecnologia, Centro de Ciências da Saúde (CCS). Vitória, Espírito Santo – Brasil. ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-9398-1423>. E-mail:

lorenarittberg18@gmail.com

<sup>4</sup> Centro Universitário Multivix Vitória. Programa de Graduação em Medicina. Vitória, Espírito Santo – Brasil.

ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-5069-2347>. E-mail:

deboragusmao@aluno.multivix.edu.br

<sup>5</sup> Centro Universitário Multivix Vitória. Programa de Graduação em Medicina. Vitória, Espírito Santo – Brasil.

ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-1703-2235>. E-mail:

lucasfreichos@aluno.multivix.edu.br

<sup>6</sup> Universidade Federal do Espírito Santo. Programa de Pós-graduação em Biotecnologia, Centro de Ciências da Saúde (CCS). Vitória, Espírito Santo – Brasil. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5180-471X>. E-mail:

sonia.gouvea@ufes.br

**Autor correspondente**

Rafael Colodetti

Rua Carlos Nicoletti Madeira, Barro Vermelho, Ed. Juan Fernandes, apto 803, Vitória, Espírito Santo, Brasil. CEP 29057-520. Telefone: +5527 981227838 E-mail: rcolodetti07@gmail.com

**Submissão:** 14-12-2024

**Aprovado:** 10-01-2025

**RESUMO**

**Introdução:** O controle do sangramento em todos os períodos operatórios é de suma importância, a fim de se alcançar bom desfecho clínico no tratamento intervencionista, já que a perda de sangue significativa pode resultar em morte. Portanto, é importante compreender melhor os materiais hemostáticos disponíveis. **Objetivo:** Descrever, analisar e categorizar as evidências associadas ao uso de agentes hemostáticos tópicos em cirurgia. **Métodos:** Foi realizada uma pesquisa integrativa da literatura através da base de dados PubMed, nos idiomas português, inglês e espanhol, utilizando termos relacionados a hemostáticos para controle de sangramento. Os resumos foram selecionados para determinar a relevância e, se era necessária, uma revisão adicional adequada dos artigos originais. Com base nessas descobertas, este artigo fornece uma revisão de uma variedade de agentes hemostáticos (AH), desde produtos clinicamente aprovados para uso humano, até conceitos recentemente desenvolvidos, com grande potencial para uso em ambientes intra-hospitalares. Estes AH podem ser administrados localmente para controle do sangramento através de diferentes matérias-primas, apresentações e mecanismos de ação. **Resultados:** Dentre as quarenta e duas publicações identificadas, onze foram selecionadas por atenderem aos critérios de inclusão. **Conclusão:** O melhor conhecimento dos hemostáticos tópicos disponíveis permite um plano de manejo sanguíneo rápido e eficaz, a fim de alcançar resultados ideais, como redução da mortalidade e do tempo geral do procedimento, contribuindo para uma recuperação mais rápida e evitando possíveis eventos adversos. **Palavras-chave:** Materiais Hemostáticos; Polímero; Nanofibras; Uso Médico.

**ABSTRACT**

**Background:** Controlling bleeding during all operative periods is extremely important in order to achieve a good clinical outcome in interventional treatment, as significant blood loss can result in death. Therefore, it is important to better understand the hemostatic materials available. **Aim:** Describe, analyze and categorize the evidence associated with the use of topical hemostatic agents in surgery. **Methods:** An integrative literature search was carried out through the PubMed database, in Portuguese, English and Spanish, using terms related to hemostatics for bleeding control. Abstracts were screened to determine relevance and, if necessary, appropriate additional review of the original articles. Based on these findings, this article provides a review of a variety of hemostatic agents (HA), from products clinically approved for human use, to recently developed concepts with great potential for use in in-hospital settings. These has can be administered locally to control bleeding through different raw materials, presentations and mechanisms of action. **Results:** Among the forty-two publications identified, eleven were selected because they met the inclusion criteria. **Conclusion:** Better knowledge of available topical hemostatics allows for a quick and effective blood management plan in order to achieve ideal results, such as reducing mortality and overall procedure time, contributing to faster recovery and avoiding possible adverse events. **Keywords:** Hemostatic Materials; Polymer; Nanofibers; Medical Use.

**RESUMEN**

**Introducción:** Controlar el sangrado durante todos los períodos operatorios es de suma importancia para lograr un buen resultado clínico en el tratamiento intervencionista, ya que una pérdida significativa de sangre puede provocar la muerte. Por tanto, es importante comprender mejor los materiales hemostáticos disponibles. **Objetivo:** Describir, analizar y categorizar la evidencia asociada al uso de agentes hemostáticos tópicos en cirugía. **Métodos:** Se realizó una búsqueda integradora de literatura a través de la base de datos PubMed, en portugués, inglés y español, utilizando términos relacionados con hemostáticos para el control de hemorragias. Se examinaron los resúmenes para determinar la relevancia y, de ser necesario, una revisión adicional apropiada de los artículos originales. Con base en estos hallazgos, este artículo proporciona una revisión de una variedad de agentes hemostáticos (HA), desde productos clinicamente aprobados para uso humano, hasta conceptos desarrollados recientemente con gran potencial para su uso en entornos hospitalarios. Estos HA pueden administrarse localmente para controlar el sangrado a través de diferentes materias primas, presentaciones y mecanismos de acción. **Resultados:** De las cuarenta y dos publicaciones identificadas, se seleccionaron once porque cumplían con los criterios de inclusión. **Conclusión:** Un mejor conocimiento de los hemostáticos tópicos disponibles permite un plan de manejo sanguíneo rápido y efectivo para lograr resultados ideales, como reducir la mortalidad y el tiempo general del procedimiento, contribuir a una recuperación más rápida y evitar posibles eventos adversos. **Palabras clave:** Materiales Hemostáticos; Polímero; Nanofibras; Uso Médico.



## INTRODUÇÃO

O sangramento causado por trauma ou cirurgia é um sério problema de saúde e o sangramento incontrolável pode resultar em morte. Portanto, é importante desenvolver materiais hemostáticos seguros, eficazes e convenientes. Os agentes hemostáticos (AH) ativos atualmente utilizados para investigar o campo da hemostasia são divididos em quatro grandes categorias: polímeros naturais, polímeros sintéticos, materiais inorgânicos e materiais contendo metais. Os materiais hemostáticos são preparados em diversas formas para aplicações no tratamento de feridas com base nos ingredientes ativos utilizados. Estes materiais incluem nanofibras, géis, esponjas e nanopartículas. Os AH encontram suas aplicações na área de tratamento de feridas e também são utilizados para hemostasia durante cirurgias, principalmente de tumores malignos, já que uma hemostasia rápida e eficaz pode reduzir a possibilidade de disseminação de células tumorais com sangue, além de diminuir o volume perdido<sup>1</sup>.

A quantidade de sangue em uma pessoa saudável permanece relativamente constante durante toda a sua vida, sendo o volume sanguíneo, proporcional ao peso corporal<sup>2</sup>. Quando a perda de sangue atinge 20% do volume de sangue total, torna-se difícil manter o volume sanguíneo e a pressão arterial normais. Quando a extensão da perda de sangue excede 40% num curto espaço de tempo, desenvolvem-se condições potencialmente fatais, se o sangue não for transfundido a tempo<sup>3</sup>.

O sangramento na cavidade craniana apresenta desafios únicos no campo da neurocirurgia. Os neurocirurgiões do final do século XIX utilizavam instrumentos cirúrgicos gerais mal-adaptados, que eram ferramentas grosseiras da era pré-antisséptica<sup>4</sup>.

Os avanços científicos e tecnológicos exigem conhecimentos específicos e aprendizado constante dos profissionais de saúde para oferecer a mais alta qualidade de serviço<sup>5</sup>. Eventualmente, foram desenvolvidos instrumentos capazes de auxiliar na hemostasia intra e pós-operatória. Compreender esta história é importante para futuras melhorias e inovações na área com consideráveis especificidades. Os diferentes métodos de obtenção de hemostasia são agrupados em três categorias: mecânico, químico e térmico<sup>1</sup>.

Portanto, é importante controlar a extensão do sangramento. O controle do sangramento em lesões teciduais é realizado através de uma série de eventos fisiológicos, como vasoconstrição, trombose plaquetária e coagulação sanguínea<sup>6</sup>. Considerando a importância de uma prática baseada em evidências (PBE), este estudo busca responder à seguinte questão: a nova geração de materiais hemostáticos em cirurgia mantém a segurança do paciente e, conseqüentemente, evita possíveis riscos e complicações?

Portanto, o objetivo deste estudo foi descrever, analisar e categorizar as evidências associadas ao uso de AH tópicos em cirurgia, a fim de auxiliar no controle do sangramento em todos os tempos cirúrgicos.



## MÉTODOS

Foi realizada uma revisão da literatura utilizando a base de dados PubMed Central (*National Library of Medicine – National Center for Biotechnology Information*). Foram analisados todos os artigos relacionados ao uso de AH tópicos, publicados nos últimos cinco anos (2019-2024), livre acesso, disponibilizados na íntegra, nos idiomas português, inglês e espanhol. As palavras-chave para obtenção desses artigos foram: materiais hemostáticos, polímeros, nanofibras e uso médico.

A busca nas bases de dados restringiu-se ao PubMed, pois há maior número de publicações nesta área específica. Porém, termos como “Neurocirurgia”; “Hemostáticos”; “Hemostasia”; e “Pediatria” foram desconsiderados por registrarem demais a busca, indicando uma possível baixa, ou mesmo inexistência, de publicações sobre o tema. Adicionar “Cirurgia” às palavras-chave resultou no mesmo resultado da pesquisa. Porém, substituindo “Cirurgia” por “Neurocirurgia”, nenhum artigo foi encontrado.

Os resumos foram selecionados para determinar a relevância e, se era necessária, uma revisão adicional adequada dos artigos originais, por não atenderem em sua totalidade os critérios de inclusão.

Com base nessas descobertas, este artigo fornece uma revisão de uma variedade de novos AH, desde produtos clinicamente aprovados para uso humano, até conceitos recentemente desenvolvidos, com grande potencial para uso em ambientes intra-hospitalares. Estes AH

podem ser administrados localmente para controle do sangramento através de diferentes matérias-primas, apresentações e mecanismos de ação.

O referencial teórico adotado foi a PBE, que enfatiza o uso da pesquisa para orientar a decisão clínica e exige o aprendizado de habilidades específicas para os diferentes processos utilizados para avaliar artigos de forma analítica e reflexiva. Portanto, a PBE combina a pesquisa e a competência clínica do profissional e as preferências dos pacientes para tomar uma decisão sobre um problema específico<sup>7</sup>.

Evidência é definida como a presença de fatos ou sinais que mostram claramente que algo existe e é verdadeiro, ou seja, evidência é a prova ou demonstração de que essa coisa pode ser legalmente submetida à avaliação da veracidade de uma questão<sup>8,9</sup>.

Foi proposta uma classificação adaptada de seis etapas para avaliar as evidências dos estudos: 1ª Etapa - identificação do tema e seleção da questão norteadora da pesquisa; 2ª Etapa - estabelecimento de critérios para inclusão e exclusão dos estudos; 3ª Etapa - definição das informações a serem extraídas dos estudos selecionados e categorização destes; 4ª Etapa - avaliação dos estudos incluídos na revisão; 5ª Etapa - interpretação dos resultados; 6ª Etapa - apresentação da revisão e síntese do conhecimento<sup>10</sup>. Esta classificação considera a abordagem metodológica do estudo, o delineamento utilizado na pesquisa e seu rigor. Assim, a análise sistemática dos artigos



envolveu: título, ano, objetivos, delineamento, principais resultados e recomendações.

## RESULTADOS

Esta revisão apresenta diferentes AH, com variações de suas matérias-primas, apresentações para uso e informações ligadas à eficácia, no que tange ao objetivo de auxiliar a hemostasia e o processo de cicatrização nas feridas operatórias. Apresentamos, também, os resultados obtidos, quando vários AH, baseados em nanomateriais, foram estudados. Por fim, concentramo-nos nos prós e contras das diversas formas de AH e relatamos as perspectivas de aplicação e a importância dessas biotecnologias

no campo da saúde. Os dados aqui apresentados fornecem uma perspectiva para futuras direções de pesquisa, que continuará em pauta à importância da hemostasia e cicatrização. Acredita-se que haverá um aumento de opções de AH tópicos adjuvantes, sendo que a biotecnologia continuará desempenhando um papel fundamental dentro deste contexto.

Foram encontrados quarenta e dois artigos, mas apenas onze deles atenderam ao objetivo deste estudo. Apresenta-se uma síntese dos artigos incluídos na presente revisão integrativa (Tabela 1).

**Tabela 1** - Artigos associados ao uso de agente hemostático tópico em cirurgia.

Material	Forma	Modelo de teste	Eficácia	Ref.
Polímeros naturais, polímeros sintéticos, materiais inorgânicos e contendo metais	Nanofibras à base de quitosana (CS)  Eponjas de gelatina e de colágeno (COL)  Polissacarídeos naturais  Hidrogéis	Revisão de múltiplos estudos controlados	Nanofibras à base de quitosana, esponjas de gelatina, colágeno, hidrogéis e outros polissacarídeos naturais podem causar reações alérgicas. Materiais hemostáticos preparados na forma de hidrogéis e esponjas aderem bem aos tecidos lesionados. Polímeros sintéticos possuem fraca bioatividade. Materiais inorgânicos demonstram estabilidade física e química a longo prazo, sem biotoxicidade. Íons metálicos conferem melhor eficácia, além de propriedades antimicrobianas aos materiais de ação hemostática.	[1]
Aminoácidos eletrofiados	Nanofibras preparadas por eletrofiação de diversos polímeros	Revisão de múltiplos estudos controlados	Nanofibras são amplamente pesquisadas e aplicadas, devido ao seu tamanho, em nanoescala. Atualmente, a eletrofiação de polímero único não pode mais atender aos requisitos para agentes hemostáticos.	[11]
Nanocelulose, obtida por fermentação da bactéria <i>Komagataeibacter xylinus</i> , com oxidação TEMPO (OBNC)	Esponja OBNC  Esponja OBNC-DFO	Ensaio clínicos randomizados, in vitro (em modelo de amputação da cauda de rato) e in vivo (em modelo de trauma)	A DFO foi associada através de uma ligação amida e promoveu a formação de coágulos, ativando uma reação de coagulação por rápida absorção sanguínea, devido à elevada área total de poros. A liberação adicional de DFO estimulou a secreção de HIF-1 $\alpha$ e a reconstrução do fluxo sanguíneo, alcançando assim uma rápida hemostasia	[12]



<p>Droga angiogênica desferroxamina (DFO)</p>		<p>hepático)</p>	<p>e vascularização em tecidos danificados. Elevada capacidade absorção de água, a uma taxa aproximada de 1,70g/s, aumentando rapidamente a formação de coágulos, na fase inicial da hemostasia. A coagulação nos experimentos in vitro e in vivo com OBNC e OBNC-DFO demonstraram efeitos de pró-coagulação superiores aos das esponjas hemostáticas de colágeno (COL). Esponjas de OBNC e OBNC-DFO promoveram agregação e ativação de glóbulos vermelhos e plaquetas com menor tempo de coagulação do sangue total, ativação mais robusta das vias de coagulação e menor perda de sangue. Nos ensaios celulares in vitro, OBNC-DFO prevaleceu sobre OBNC, promovendo a proliferação de células endoteliais da veia umbilical humana (HUVECs). Além disso, a liberação do DFO melhorou a secreção de HIF-1<math>\alpha</math>, fortalecendo ainda mais a vascularização danificada, indicando a conquista de regeneração estrutural e funcional da área lesionada. Trata-se de um novo e altamente promissor AH, por ser um biomaterial e pelos efeitos de pró-regeneração vascular, ativar rapidamente as vias de coagulação e permitir a regeneração da pele.</p>	
<p>Aerogel hemostático de nanofibras oxidadas por tempo</p>	<p>Nanofibras de nanocelulose-colágeno-quitosana (TCNF-COL-CS)</p>	<p>Ensaio clínicos randomizados, in vitro (avaliação das propriedades antibacterianas, citotóxicas, hemostáticas e de degradação) e in vivo (avaliação das propriedades hemostáticas e de degradação)</p>	<p>Experimentos de coagulação in vitro revelaram as propriedades pró-coagulantes favoráveis do TCNF/COL/CS juntamente com alta adesão a eritrócitos e plaquetas. O aerogel TCNF/COL/CS aumentou significativamente a eficácia hemostática em 59,8% e diminuiu a perda sanguínea em 62,2%, no modelo de lesão hepática, quando comparado ao Surgicel® (AH mais utilizado). Além disso, demonstrou uma excelente biodegradabilidade tanto in vitro como in vivo, e um aumento substancial na resistência (96.8% contra E. coli e 95.4% contra S. aureus) em comparação com o TCNF. As características hemostáticas e biodegradáveis significativas do TCNF/COL/CS podem ser atribuídas à sua estrutura porosa interligada, maior porosidade e absorção eficiente de água, juntamente com o efeito sinérgico dos seus três constituintes. O novo aerogel composto de Nanocelulose, derivado de planta, possui excelentes características antibacterianas e hemostáticas, além de maior biocompatibilidade, in vivo.</p>	<p>[13]</p>

<p>Doador de óxido nítrico (NO) S-nitrosoglutationa (GSNO) misturado com poli-hidroxibutirato (PHB) e um ácido polilático (PLA)</p>	<p>Nanofibras antimicrobianas liberadoras de NO adaptadas para aplicações de contato com o sangue</p>	<p>Estudos quase-experimentais, como ensaio clínico não randomizado, grupo único antes e depois do teste, série temporal ou caso controle</p>	<p>As nanofibras liberadoras de NO reduziram com sucesso a contagem de bactérias aderidas viáveis em ~80% após 24 horas de exposição ao <i>Staphylococcus aureus</i>. Quando expostas ao plasma suíno, reduziram à adesão plaquetária em 64.6%, em comparação com as nanofibras de controle. Também foram consideradas não citotóxicas (&gt;95% de viabilidade) para fibroblastos de camundongos NIH/3T3, e a coloração com DAPI e faloidina, mostrou que os fibroblastos cultivados em fibras liberadoras de NO, melhoraram adesão e funcionalidade celular. Portanto, essas novas nanofibras liberadoras de NO fornecem um revestimento antimicrobiano e hemocompatível seguro para dispositivos médicos que entram em contato com o sangue.</p>	<p>[14]</p>
<p>Sistema de fibras eletrofiadas de proteína-polímero e bioabsorvível e trombina</p>	<p>Nanofibras preparadas com PEO - poli(óxido de etileno), carregado por acoplamento não covalente de trombina</p>	<p>Testes in vitro e in vivo</p>	<p>Quando as nanofibras com trombina estão em contato com o tecido lesionado, a presença de água na pele ou no sangue catalisa a degradação das membranas, liberando assim trombina. A trombina, então, acelera o processo de coagulação, promovendo uma hemostasia rápida. Em contraste com outros materiais hemostáticos, as nanofibras de PEO/trombina não requerem remoção mecânica após aplicação, e a natureza viscoelástica de tais biomateriais, permite sua conformação a uma variedade de topografias de feridas. Notavelmente, PEO/trombina são materiais funcionais promissores e seu uso é uma estratégia poderosa para o tratamento hemostático, desde simples primeiros socorros e selamento de feridas, até pequenos procedimentos cirúrgicos. Biocompatíveis e de fácil uso.</p>	<p>[15]</p>
<p>Nanofibras com revestimento adicional de poli(dimetilsiloxano) hidrofóbico</p>	<p>Nanofibras de quitosana (CS)/poli(óxido de etileno) (PEO) com poli(dimetilsiloxano)</p>	<p>Estudos quase-experimentais, como ensaio clínico não randomizado, grupo único antes e depois do teste, série temporal ou caso controle</p>	<p>Nanofibras de quitosana (CS)/poli(óxido de etileno) (PEO) por si só são capazes de iniciar o processo de cura e regeneração em um estágio muito inicial da lesão. As nanofibras não modificadas apresentaram estrutura altamente porosa com presença de nanofibras uniformes e alinhadas aleatoriamente, em contraste com materiais revestidos nos quais quase todos os espaços livres foram preenchidos com poli(dimetilsiloxano). O revestimento com poli(dimetilsiloxano) hidrofóbico (aplicado para favorecer a remoção de nanofibras da superfície da ferida) impactou a porosidade e diminuiu as propriedades mecânicas e a aderência à pele humana excisada, embora os valores</p>	<p>[16]</p>



			obtidos tenham sido comparáveis aos obtidos para materiais comerciais semelhantes às hidrofibras, compostas de carboximetilcelulose sódica ou alginato de cálcio. Estudos in vitro de citotoxicidade e irritação mostraram biocompatibilidade e nenhuma resposta irritante das nanofibras em contato com um modelo tridimensional de pele humana reconstituído, enquanto o ensaio de arranhão usando a linha celular de fibroblastos humanos HDFa revelou o valioso potencial das nanofibras CS/PEO para promover a migração celular em um estágio inicial da lesão.	
Hidrogéis híbridos mineralizados	Hidrogéis de álcool polivinílico (PVA) mineralizado-alginato de sódio (Alg) e nanofibras de celulose oxidadas por TEMPO (TCNFs)	Testes in vitro com células da pele HFB-4 e HSF para investigar preliminarmente a citotoxicidade e a viabilidade celular na presença dos materiais propostos.	A presença de células cutâneas HFB-4 e HSF confirmaram uma baixa citotoxicidade dos hidrogéis híbridos mineralizados, e também destacaram um aumento significativo na viabilidade celular. Estes resultados preliminares sugerem um uso promissor de hidrogéis híbridos mineralizados à base de Alg/PVA/TCNFs para aplicações de cicatrização óssea e de feridas.	[17]
Biopolímeros eletrofiados resistentes a bactérias e com propriedades de reparação de tecidos lesionados	Nanofibrilas de PVA-quitosana-colágeno-alcaçuz (PCCLNM)	In vitro	Um método de difusão em disco foi utilizado para investigar propriedades antibacterianas, revelando forte atividade contra a bactéria <i>Staphylococcus aureus</i> ( <i>S. aureus</i> ), com zona de inibição de 20 mm, devido aos constituintes químicos do alcaçuz e do composto de quitosana. Como o PVA foi utilizado para fornecer resistência estrutural, o alcaçuz e a quitosana possuem intrinsecamente propriedades antibacterianas, enquanto a nanofibra de colágeno ajuda no crescimento celular, pois é uma proteína importante para os tecidos conjuntivos. Os resultados deste estudo mostram a resistência bacteriana, propriedades moderadas de gerenciamento de umidade e biocompatibilidade intrínseca do hemostático nanofibroso de base biológica. Pode-se concluir que o PCCLNM é um candidato promissor para ser utilizado como material para a cicatrização de tecidos lesionados.	[18]
Hemostáticos com diferentes tipos de bioelastômeros	Esonja porosa de nanofibras em 3D com poliuretano (PU) sintetizado e eletrofiado; reticulada com	In vitro, lesão hepática em ratos	A esponja PU-TA/Gel apresentou a maior porosidade, taxa de absorção de água e exibiu citocompatibilidade, hemólise insignificante e menor tempo de coagulação. Também induziu rapidamente coágulos sanguíneos estáveis com menor	[19]



	glutaraldeído (GA) e Gel (gelatina) – PU-TA/Gel		tempo de hemostasia e menor volume de sangramento em um modelo de lesão hepática em ratos. Estes resultados mostraram que as esponjas à base de PU-TA/Gel podem oferecer uma plataforma alternativa para hemostasia e cicatrização de feridas.	
Hidrogéis com quitosana dupla quaternizada antibacteriana (DQC) com poliuretano não isocianato à base de cistamina (NIPU-Cys) e nanofibrilas de celulose (TEMPO-CNF)	Hidrogéis antimicrobianos biocompatíveis, imprimíveis em 3D, compostos por DQC, NIPU-Cys e TEMPO-CNF	In vitro	Descobriu-se que os hidrogéis resultantes são materiais adequados para impressão 3D por meio de uma técnica de escrita direta com tinta (DIW), produzindo hidrogéis porosos e biocompatíveis dotados de atributos valiosos, adequados para diversas aplicações biomédicas, como hemostasia e cicatrização de feridas. A incorporação do DQC teve efeitos menores na capacidade de impressão da tinta e nas propriedades mecânicas das estruturas de hidrogel, presumivelmente devido à interrupção da rede ordenada. Além disso, as tintas de hidrogel exibiram um comportamento favorável de afinamento, juntamente com uma gelificação eficiente e rápida, tornando-as adequadas para impressão 3D DIW. Além disso, as tintas de hidrogel exibiram um comportamento favorável de afinamento, juntamente com uma gelificação eficiente e rápida, tornando-as adequadas para impressão 3D DIW. Os hidrogéis também exibiram boas taxas de inchaço e arquitetura porosa, tornando-os particularmente adequados para aplicações como tratamento de tecidos lesionados. É importante ressaltar que a introdução do DQC aumentou a proliferação celular in vitro nas estruturas sem impactar negativamente a viabilidade. Isto indica que as tendências ligeiramente citotóxicas da quitosana quaternária diminuem quando está presente numa matriz NIPU-CNF. Logo, a combinação de DQC em uma matriz NIPU-Cys-CNF surge como uma composição promissora para a elaboração de hidrogéis porosos, biocompatíveis e imprimíveis em 3D, com excelentes propriedades de intumescimento. Estes materiais possuem um potencial significativo como constituintes para a criação de materiais biocompatíveis para diversas aplicações biomédicas.	[20]



## DISCUSSÃO

Os dados do presente estudo foram muito úteis para iniciar discussões sobre o uso de novas biotecnologias como o AH tópico em cirurgia. Três são os aspectos considerados principais sobre os agentes hemostáticos (AH): se possuem ingredientes hemostáticos ativos, forma dos materiais e suas aplicações nas especificidades médicas. Sendo, quatro categorias principais de materiais usados para realizar a hemostasia: polímeros naturais, polímeros sintéticos, materiais inorgânicos e materiais contendo metais.

Nanofibras à base de quitosana, esponjas hemostáticas e hidrogéis têm sido utilizados para obter resultados satisfatórios em modelos animais, caracterizados por baixos volumes de sangramento. Entretanto, o mesmo desempenho não pôde ser alcançado para os casos de feridas com alto sangramento.

Os polímeros sintéticos estão prontamente disponíveis, podendo ser produzidos a granel, e modificados de maneira conveniente e funcional. Contudo, sua fraca bioatividade, dificulta a sua aplicação prática.

Os materiais inorgânicos demonstraram estabilidade física e química a longo prazo sem biotoxicidade. Mas, por exemplo, a zeólita emite muito calor quando encontra água ou sangue. Isso resulta em um aumento na temperatura local da ferida operatória, podendo causar queimaduras na pele e dificultar o processo de cicatrização e recuperação do paciente. Os vários íons metálicos usados para preparar os materiais hemostáticos conferem excelentes propriedades

antibacterianas aos materiais, além de melhorar a eficiência de coagulação dos materiais hemostáticos.

Há uma tendência crescente de projetar materiais hemostáticos inteligentes que possam imitar processos hemostáticos naturais. Por exemplo, imitadores de plaquetas que promovem a formação do trombo e nanofibras estruturadas em fibrina que facilitam a formação de coágulos, podem apontar para o desenvolvimento de novos materiais hemostáticos. Atualmente, a maioria dos AH comercialmente disponíveis são projetados para feridas grandes e planas, e devem ser desenvolvidos materiais para tratar feridas profundas e irregulares. Materiais hemostáticos flexíveis que aderem firmemente ao tecido circundante devem ser desenvolvidos, mesmo quando o sangramento for excessivo, dificultando sua aderência.

Devido ao seu tamanho em nanoescala, as nanofibras podem imitar bem a estrutura da membrana extracelular humana, bem como sua porosidade, alta área superficial específica e outras características com boa permeabilidade ao ar e retenção de umidade. Sendo, a eletrofiação, um método importante para preparar nanofibras, também é um ponto relevante de pesquisa nos últimos anos.

Hoje em dia, novas técnicas de eletrofiação são combinadas com uma variedade de polímeros com propriedades compatíveis ou complementares, selecionados para serem misturados com nanopartículas inorgânicas, medicamentos e substâncias bioativas, a fim da obtenção de nanofibras com estruturas paralelas,

coaxiais e triaxiais, que podem ser usadas para auxílio da hemostasia, ação antimicrobiana tópica, cicatrização acelerada de feridas, bem como nas áreas de transporte e liberação controlada de medicamentos, assim como redução de complicações, como por exemplo, encapsulamento de substâncias ativas, entre outros.

A eletrofição de diversos polímeros compatíveis ou complementares, associados com nanopartículas inorgânicas, medicamentos e substâncias bioativas tem sido aplicada também nas áreas hemostasia, ação antimicrobiana e cicatrização acelerada de tecidos lesionados.

## CONCLUSÕES

O recente desenvolvimento de biomateriais hemostáticos tem sua relevância na aplicação biomédica, por serem necessários como adjuvantes no processo de prevenção e controle do sangramento. Sendo assim, um importante passo na cicatrização de feridas e na prevenção de sérios e diversificados problemas de saúde.

Diante do histórico da hemostasia artificial, por meio de métodos mecânicos, físicos ou químicos, a pesquisa atual incluiu produtos biocompatíveis à base de nanofibras, de ação antimicrobiana ou não, preparados por eletrofição de diversos polímeros, por exemplo, à base de quitosana, gelatina, colágeno, nanocelulose oxidada, polissacarídeos naturais e hidrogéis. O melhor conhecimento destes novos hemostáticos tópicos disponíveis permite um plano de manejo sanguíneo rápido e eficaz, a fim

de alcançar resultados ideais, como redução da mortalidade e do tempo geral do procedimento, contribuindo para uma recuperação mais rápida e evitando possíveis eventos adversos, como complicações pós-operatórias ocasionadas por alergias, citotoxicidade, encapsulamento de materiais sintéticos, além da necessidade de transfusões sanguíneas e aumento dos custos.

Estudos futuros devem priorizar a segurança do paciente e modularizar a criação de mecanismos similares ao processo fisiológico da coagulação, permitindo o aprimoramento de vários materiais e tecnologias, a fim de se encontrar o sistema ideal para promover e fortalecer a agregação ativa de plaquetas e, conseqüente, formação local da rede de fibrina, acelerando o processo de cicatrização.

## REFERÊNCIAS

1. Guo Y, Wang M, Liu Q, Liu G, Wang S, Li J. Recent advances in the medical applications of hemostatic materials. *Theranostics*. 2023 Jan 1;13(1):161-196. doi: 10.7150/thno.79639. PMID: 36593953; PMCID: PMC9800728.
2. Dries DJ. The contemporary role of blood products and components used in trauma resuscitation. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med*. 2010; 18: 63.
3. Dudaryk R, Hess AS, Varon AJ, Hess JR. What is new in the blood bank for trauma resuscitation. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2015; 28(2): 206-09.
4. Blackbourne LH, Baer DG, Eastridge BJ, Kheirabadi B, Bagley S, Kragh JF, Jr, et al. Military medical revolution: Prehospital combat casualty care. *J Trauma Acute Care Surg*. 2012; 73(6 Suppl 5): S372-77.
5. Ferreira AM, Andrade D de. Integrative review of the clean and sterile technique: agreement and disagreement in the execution of dressing. *Acta Paul Enferm* [Internet].



- 2008Jan;21(1):117–21. doi: 10.1590/S0103-21002008000100019.
6. Mecwan M, Li J, Falcone N, Ermis M, Torres E, Morales R, et al. Recent advances in biopolymer-based hemostatic materials. *Regen Biomater*. 2022; 9: rbac063.
7. Nobre MRC, Bernardo WM, Jatene FB. A prática clínica baseada em evidências. Parte I: questões clínicas bem construídas. *Rev Assoc Med Bras* (1992). 2003; 49(4): 445-9.
8. Stetler CB, Morsi D, Rucki S, Broughton S, Corrigan B, Fitzgerald J, et al. Utilization-focused integrative reviews in a nursing service. *Appl Nurs Res*. 1998; 11(4):195-206.
9. Galvão CM, Sawada NO, Rossi LA. A prática baseada em evidências: considerações teóricas para sua implementação na enfermagem perioperatória. *Rev Latinoam. Enferm*. 2002;10(5): 690-5.
10. Stetler CB, Morsi D, Rucki S, Broughton S, Corrigan B, Fitzgerald J, et al. Utilization-focused integrative reviews in a nursing service. *Appl Nurs Res*. 1998; 11(4):195-206.
11. Ji Y, Song W, Xu L, Yu DG, Annie Bligh SW. A Review on Electrospun Poly(amino acid) Nanofibers and Their Applications of Hemostasis and Wound Healing. *Biomolecules*. 2022 Jun 7;12(6):794. doi: 10.3390/biom12060794. PMID: 35740919; PMCID: PMC9221312.
12. Bian J, Bao L, Gao X, Wen X, Zhang Q, Huang J, Xiong Z, Hong FF, Ge Z, Cui W. Bacteria-engineered porous sponge for hemostasis and vascularization. *J Nanobiotechnology*. 2022 Jan 21;20(1):47. doi: 10.1186/s12951-022-01254-7. PMID: 35062972; PMCID: PMC8780714.
13. Liu L, Liu L, Chen L, Chen G, Wei Y, Hong FF. Synthesis of hemostatic aerogel of TEMPO-oxidized cellulose nanofibers/collagen/chitosan and in vivo/vitro evaluation. *Mater Today Bio*. 2024 Aug 14;28:101204. doi: 10.1016/j.mtbio.2024.101204. PMID: 39221199; PMCID: PMC11364910.
14. Douglass M, Hopkins S, Pandey R, Singha P, Norman M, Handa H. S-Nitrosoglutathione-Based Nitric Oxide-Releasing Nanofibers Exhibit Dual Antimicrobial and Antithrombotic Activity for Biomedical Applications. *Macromol Biosci*. 2021 Jan;21(1):e2000248. doi: 10.1002/mabi.202000248. Epub 2020 Oct 5. PMID: 33021079; PMCID: PMC7855517.
15. Mendes LG, Ferreira FV, Sielski MS, Livi S, Rocco SA, Sforça ML, Burga-Sánchez J, Vicente CP, Mei LHI. Electrospun Nanofibrous Architectures of Thrombin-Loaded Poly(ethylene oxide) for Faster in Vivo Wound Clotting. *ACS Appl Bio Mater*. 2021 Jun 21;4(6):5240-5250. doi: 10.1021/acsabm.1c00402. Epub 2021 Jun 2. PMID: 35007006.
16. Szymańska E, Wojasiński M, Czarnomys R, Dębowska R, Łopianiak I, Adasiewicz K, Ciach T, Winnicka K. Chitosan-Enriched Solution Blow Spun Poly(Ethylene Oxide) Nanofibers with Poly(Dimethylsiloxane) Hydrophobic Outer Layer for Skin Healing and Regeneration. *Int J Mol Sci*. 2022 May 5;23(9):5135. doi: 10.3390/ijms23095135. PMID: 35563526; PMCID: PMC9105710.
17. Abouzeid RE, Salama A, El-Fakharany EM, Guarino V. Mineralized Polyvinyl Alcohol/Sodium Alginate Hydrogels Incorporating Cellulose Nanofibrils for Bone and Wound Healing. *Molecules*. 2022 Jan 21;27(3):697. doi: 10.3390/molecules27030697. PMID: 35163962; PMCID: PMC8838367.
18. Shahid MA, Hasan MM, Alam MR, Mohebullah M, Chowdhury MA. Antibacterial multicomponent electrospun nanofibrous mat through the synergistic effect of biopolymers. *J Appl Biomater Funct Mater*. 2022 Jan-Dec;20:22808000221136061. doi: 10.1177/22808000221136061. PMID: 36346022.
19. Guo W, Zhao B, Shafiq M, Yu X, Shen Y, Cui J, Chen Y, Cai P, Yuan Z, El-Newehy M, El-Hamshary H, Morsi Y, Sun B, Pan J, Mo X. On the development of modular polyurethane-based bioelastomers for rapid hemostasis and wound healing. *Regen Biomater*. 2023 Mar 9;10:rbad019. doi: 10.1093/rb/rbad019. PMID: 36969314; PMCID: PMC10038391.
20. Laurén I, Farzan A, Teotia A, Lindfors NC, Seppälä J. Direct ink writing of biocompatible chitosan/non-isocyanate polyurethane/cellulose nanofiber hydrogels for wound-healing applications. *Int J Biol Macromol*. 2024 Feb;259(Pt 2):129321. doi:



10.1016/j.ijbiomac.2024.129321. Epub 2024 Jan 11. PMID: 38218294.

21. Himmler M, Garreis F, Paulsen F, Schubert DW, Fuchsluger TA. Optimization of polycaprolactone - based nanofiber matrices for the cultivation of corneal endothelial cells. *Sci Rep*. 2021 Sep 22;11(1):18858. doi: 10.1038/s41598-021-98426-6. PMID: 34552187; PMCID: PMC8458296.

22. Khosravimelal S, Chizari M, Farhadhosseinabadi B, Moosazadeh Moghaddam M, Gholipourmalekabadi M. Fabrication and characterization of an antibacterial chitosan/silk fibroin electrospun nanofiber loaded with a cationic peptide for wound-dressing application. *J Mater Sci Mater Med*. 2021 Aug 28;32(9):114. doi: 10.1007/s10856-021-06542-6. PMID: 34455501; PMCID: PMC8403119.

23. Ashoori Y, Mohkam M, Heidari R, Abootalebi SN, Mousavi SM, Hashemi SA, Golkar N, Gholami A. Development and In Vivo Characterization of Probiotic Lysate-Treated Chitosan Nanogel as a Novel Biocompatible Formulation for Wound Healing. *Biomed Res Int*. 2020 Dec 28;2020:8868618. doi: 10.1155/2020/8868618. PMID: 33778064; PMCID: PMC7979291.

24. Dong R, Liu C, Tian S, Bai J, Yu K, Liu L, Tian D. Electrospun polycaprolactone (PCL)-amniotic nanofibrous membrane prevents adhesions and promotes nerve repair in a rat model of sciatic nerve compression. *PLoS One*. 2020 Dec 18;15(12):e0244301. doi: 10.1371/journal.pone.0244301. Erratum in: *PLoS One*. 2021 Jun 17;16(6):e0253699. doi: 10.1371/journal.pone.0253699. PMID: 33338083; PMCID: PMC7748280.

25. Rao F, Wang Y, Zhang D, Lu C, Cao Z, Sui J, Wu M, Zhang Y, Pi W, Wang B, Kou Y, Wang X, Zhang P, Jiang B. Aligned chitosan nanofiber hydrogel grafted with peptides mimicking bioactive brain-derived neurotrophic factor and vascular endothelial growth factor repair long-distance sciatic nerve defects in rats. *Theranostics*. 2020 Jan 1;10(4):1590-1603. doi: 10.7150/thno.36272. PMID: 32042324; PMCID: PMC6993237.

## Fomento e Agradecimento:

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES) – Código de Financiamento 001.

Estendemos os nossos agradecimentos à Fundação de Amparo à Pesquisa e Inovação do Espírito Santo (FAPES).

## Crerios de autoria (contribuies dos autores)

- **Rafael Colodetti** = 1. contribuiu substancialmente na concepção e/ou no planejamento do estudo; 2. na obtenção, na análise e/ou interpretação dos dados; 3. assim como na redação e/ou revisão crítica e aprovação final da versão publicada;
- **João Augusto Diniz Moura** = 2. na obtenção, na análise e/ou interpretação dos dados; 3. assim como na redação e/ou revisão crítica e aprovação final da versão publicada;
- **Lorena Souza Rittberg Maurício** = 2. na obtenção, na análise e/ou interpretação dos dados; 3. assim como na redação e/ou revisão crítica e aprovação final da versão publicada;
- **Débora Kiyo Kissimot Gusmão** = 2. na obtenção, na análise e/ou interpretação dos dados; 3. assim como na redação e/ou revisão crítica e aprovação final da versão publicada;
- **Lucas Neves Freichos** = 2. na obtenção, na análise e/ou interpretação dos dados; 3. assim como na redação e/ou revisão crítica e aprovação final da versão publicada;
- **Sonia Alves Gouvea** = 1. contribuiu substancialmente na concepção e/ou no planejamento do estudo; 2. na obtenção,



na análise e/ou interpretação dos dados;  
3. assim como na redação e/ou revisão crítica e aprovação final da versão publicada.

### **Declaração de conflito de interesses**

Nada a declarar

**Editor Científico:** Francisco Mayron Moraes Soares. Orcid: <https://orcid.org/0000-0001-7316-2519>

