

## AGENTES HEMOSTÁTICOS APLICADOS NA ODONTOLOGIA

### HEMOSTATIC AGENTS APPLIED IN DENTISTRY

Kalil Madi <sup>1</sup>; Gabriela Torres Zanin <sup>2</sup>; Sandrine Bittencourt Berger <sup>3</sup>; Márcio Florian <sup>4</sup>

### RESUMO

A necessidade permanente de melhoria de agentes hemostáticos é o objeto de pesquisa deste projeto, com o objetivo de desenvolver um agente hemostático mais eficiente com base na literatura e em produtos comerciais consolidados no mercado, com componentes químicos que reduzam o tempo no sangramento e não gerem subprodutos. A proposta deste estudo foi desenvolver quatro formulações de agentes hemostáticos para substituição do cloreto de alumínio por produtos a base de polietilenoglicol (PEG) com diferentes massas molares, água e ácido etilendiamino tetra-acético (EDTA), de modo a variar suas concentrações e composições. Por fim, realizou-se uma caracterização reológica por meio de reômetro rotacional de modo a obter-se uma formulação com viscosidade próxima dos produtos comerciais, verificou-se se há desvio de coloração ao aplicar o material no dente por meio do espectrofotômetro EasyShade e testou a adesão do material com o dente através do ensaio de microcisalhamento com a utilização de dentes bovinos para fazer os corpos de prova. Dentre as quatro formulações testadas, as formulações F1 e F2 apresentaram melhores resultados, sendo ainda necessário, realizar os testes biológicos e tempo de reação dessas formulações.

**PALAVRAS-CHAVE:** Agentes hemostáticos, hemostasia, odontologia.

### ABSTRACT

The permanent need to improve this product is the research object of this project, with the goal of developing a more efficient hemostatic agent based on literature and consolidated commercial products on the market, with chemical components that reduce bleeding time and do not generate by-products. . The objective of this study was to develop four formulations of hemostatic agents to replace aluminum chloride with products based on polyethylene glycol (PEG) with different molar masses, water and Ethylenediamine tetraacetic acid( EDTA), in order to vary their concentrations and compositions. Finally, carry out a rheological characterization using the rotational rheometer in order to obtain a formulation with a viscosity close to the commercial products, check if there is a color deviation when applying the material to the tooth using the spectrophotometer EasyShade equipment and test the adhesion of the material with the tooth through the microshear test using bovine teeth to make the test specimens. Among the four tested formulations, formulations F1 and F2 showed better results, and it is still necessary to carry out biological tests and the time of occurrence of these formulations.

**KEYWORDS:** Hemostatic agents, hemostasis, dentistry.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Voluntário do Curso de Engenharia de Materiais. Universidade Tecnológica Federal do Paraná, Londrina, Paraná, Brasil. E-mail: kalilmadi@alunos.ufpr.edu.br. ID Lattes: 9412611855562465.

<sup>2</sup> Docente no Curso de Odontologia/ Departamento de Odontologia Restauradora/ Programa de Mestrado e Doutorado em Odontologia, Universidade Norte do Paraná, Londrina, Paraná, Brasil. E-mail: gabrielatorreszanin@gmail.com. ID Lattes: 4810636292780374.

<sup>3</sup> Docente no Curso de Odontologia/ Departamento de Odontologia Restauradora/ Programa de Mestrado e Doutorado em Odontologia, Universidade Norte do Paraná, Londrina, Paraná, Brasil. E-mail: berger.sandrine@gmail.com. ID Lattes: 1770238678659506.

<sup>4</sup> Docente no Curso de Engenharia de Materiais/ Departamento Acadêmico de Engenharia de Materiais. Universidade Tecnológica Federal do Paraná, Londrina, Paraná, Brasil. E-mail: marcioflorian@utfpr.edu.br. ID Lattes: 6553321320283225.

## 1. Introdução

As hemorragias intra e pós-operatória continuam sendo uma preocupação para os cirurgiões e, apesar dos vários métodos de hemostasia existirem há muitos anos, o problema não está totalmente resolvido. As técnicas tradicionais para estancar o sangramento são a aplicação de pressão local, sutura e uso do eletrocautério. Os agentes hemostáticos e os adesivos teciduais têm entrado na prática clínica porque agem no sentido de reduzir a perda sanguínea, o tempo do ato cirúrgico, reduzir e evitar transfusão de sangue, diminuir drenagem pós-operatória e diminuir tempo de internação. [1]

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. Os agentes hemostáticos locais atuam de duas formas, a saber: (a) hemostáticos ativos: promovem ativação das plaquetas e na etapa final da coagulação; e (b) hemostáticos passivos ou mecânicos que agem de forma a aumentarem de volume (se incham) por absorverem sangue, o que determina pressão sobre o local do sangramento. [2]

Agentes hemostáticos são reivindicados para remover a camada de esfregaço da dentina do canal radicular, sendo comumente usados para irrigação final durante a endodontia tratamento. O agente quelante mais comum é ácido etilenodiaminotetracético (EDTA), que, em pH, reage com os íons cálcio na dentina e forma quelatos de cálcio solúveis. No entanto, se for extrudado em tecidos periapicais, pode causar apoptose, necrose, inflamação e efeitos citotóxicos. [3]

Em 1951, foram publicados os primeiros relatos sobre o efeito desmineralizante do ácido etilenodiaminotetracético (EDTA) nos tecidos duros dentários. Os quelantes foram introduzidos pela primeira vez na endodontia, que recomendou o uso de uma solução de EDTA a 15% (pH=7,3) com a seguinte composição: - Sal dissódico de EDTA (17,00 g), água destilada (100,00 mL) e 5 molar de hidróxido de sódio (9,25 mL). [4]

Atualmente na odontologia, o cloreto de alumínio é o principal composto ativo utilizado para a hemostasia em líquidos hemostáticos e pastas retratoras gengivais, porém é um composto muito reativo e agressivo. Por um lado, isso é positivo, pois o tempo de reação da hemostasia tende a ser menor, contudo, o cloreto de alumínio também pode acabar reagindo como dente, podendo prejudicar a parte estética e gerando produtos da reação química indesejáveis para o paciente. [5]

O objetivo desta pesquisa é desenvolver um agente hemostático mais eficiente visando um menor desvio de cor ao aplicar o produto, boas propriedades mecânicas de adesão e boas propriedades reológicas.

## 2. Materiais e métodos

Para a realização desta pesquisa foram propostas inicialmente 3 formulações de agentes homeostáticos, sendo elas: F1(13 mL de água destilada + 10 g de PEG 400 + 10g de PEG 1500), F2(20 mL de água destilada + 1,5 g de EDTA + 10 g de PEG 400 + 10 g de PEG 1500), F3(20 mL de água + 1,5 g de EDTA + 10 g de PEG 400 + 10 g de PEG 6000) e F4(20 mL de água + 1,5 g de EDTA + 10 g de PEG 400).

Para realizar as soluções foram pesados os materiais com uma balança analítica, três béckers (50mL), uma proveta (50mL) um agitador magnético com aquecimento para

dissolver o polietilenoglicol e o EDTA. Nas formulações que contém o EDTA, foi realizado um controle do pH pela adição de hidróxido de amônia ( $\text{NH}_4\text{OH}$ ) para solubilizá-lo.

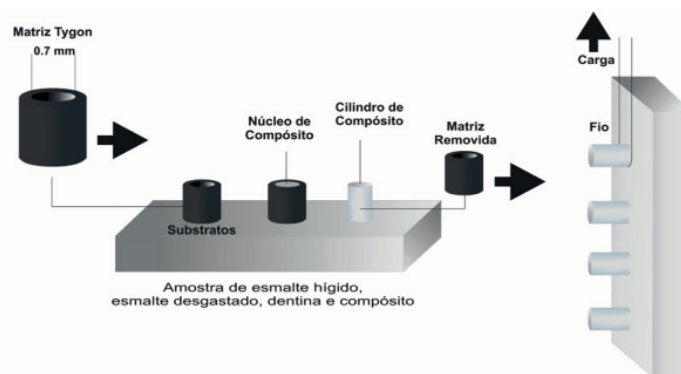
Na caracterização reológica, foi utilizado um reômetro rotacional tipo cone-placa com sensor de 50 mm de diâmetro, as formulações foram ensaiadas com uma taxa de cisalhamento constante de  $5000 \text{ s}^{-1}$  e a uma temperatura de  $25^\circ\text{C}$ . Nas quais além das formulações propostas, foi ensaiado um líquido hemostático comercial à base de cloreto de alumínio para se determinar uma viscosidade referência para um fluido hemostático.

Foram realizados testes de coloração e de microcisalhamento, nos quais para a realização desta pesquisa foram utilizados um total de 82 dentes bovinos que passaram devidamente por refrigeração e hidratados por meio de um ambiente úmido até a data de seu uso. Os dentes bovinos foram devidamente lavados com água e detergente para remover o tecido periodontal e divididos da seguinte forma: 40 dentes para corpos de prova de desvio de coloração e 42 dentes para corpos de prova de microcisalhamento .

Para a realização do teste de desvio de cor, os dentes bovinos lavados foram escolhidos aleatoriamente e foi delimitada uma área central com o auxílio de um esmalte vermelho, de modo a sempre buscar os dados dos parâmetros de cor da mesma região. Foram coletados os valores antes e após a aplicação das formulações em contato com o dente para verificar se houve mudança na cor.

Para a confecção dos corpos de prova de microcisalhamento, os dentes lavados foram inseridos em um tubo oco de PVC com a face voltada para baixo, seguida do embutimento do dente com adição de uma resina acrílica. Após isso, a amostra é lixada em uma lixa d'água com granulometria 600 por 30 segundos a fim de remover a resina na superfície do dente seguida pela secagem da amostra. Sequencialmente, é realizado um ataque químico com ácido fosfórico 37% por 30 segundos, seguido de lavagem com água destilada, remoção do excesso de umidade, e aplicação do adesivo fotopolimerizável. Antes da fotoativação da camada de adesivo foram posicionados 2 tubos de polietileno (Tygon) de 1 mm de diâmetro por 1 mm de altura, que permaneceram fixados na posição. Por meio de uma sonda exploradora, os tubos foram preenchidos com resina composta, a qual foi fotopolimerizada por 20 segundos. Os tubos foram seccionados resultando em dois cilindros de resina composta e levados para a estufa a  $37^\circ\text{C}$  por 24 horas e por fim, foram realizados ensaio de microcisalhamento, onde os cilindros de resina composta são envoltos por um fio de aço (0,010 polegadas de diâmetro) a uma taxa de 1mm/min até que ocorra a falha. [6]

Figura 1 - Esquemática da metodologia aplicada



Fonte: [7]

### 3. Resultados e Discussão

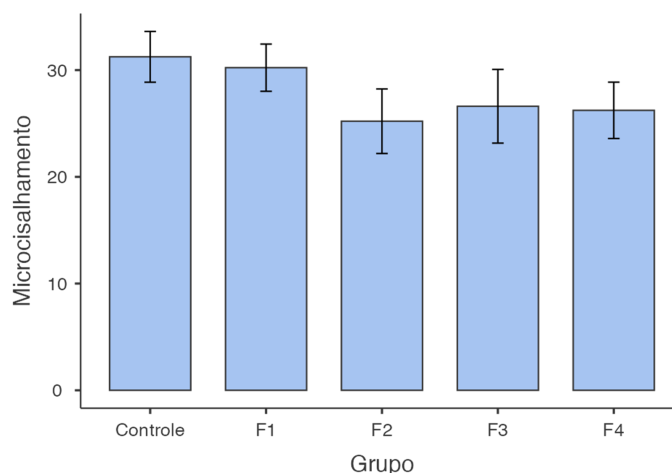
Os resultados obtidos pelo ensaio de microcisalhamento estão representados na Figura 2, sendo que a formulação F1 apresentou maior resistência dentre as formulações que foi de 30,2 MPa. No geral, observa-se que as formulações que apresentaram o EDTA, apresentaram menor resistência à adesão, contudo os valores obtidos no geral foram dentro do esperado. Os resultados obtidos (MPa) foram adicionados ao Quadro 1 e analisados estatisticamente por meio da análise de variância e Tukey, com nível de significância de 5%, sendo que não foram identificadas diferenças estatisticamente significantes ( $p = 0,467$ ).

Quadro 1 - Valores de resistência à adesão (MPa) e desvio padrão por formulação

Formulações	Média	Desvio padrão
Controle	30	± 6,76
F1	30,2	± 6,26
F2	25,2	± 8,55
F3	26,6	± 9,77
F4	26,2	± 8,35

Fonte: Elaborado pelos autores (2023)

Figura 2 - Diagrama de distribuição dos valores de resistência de união (MPa) entre as formulações avaliadas



Fonte: Elaborado pelos autores (2023)

Com o auxílio do espectrofotômetro, foi possível obter os parâmetros de cor (L, a e b) e aplicá-los à Equação 1, para então obter o valor do  $\Delta E$ . Os valores médios obtidos e o desvio padrão foram calculados e adicionados ao Quadro 2.

$$\Delta E = [(\Delta L)^2 + (\Delta a)^2 + (\Delta b)^2]^{1/2} \quad (1)$$

**Quadro 2 - Valor médio da diferença de cor ( $\Delta E$ ) e seus desvios padrões de cada formulação**

Formulações	$\Delta E$	Desvio Padrão
F1	3,40	$\pm 1,84$
F2	2,26	$\pm 1,35$
F3	6,06	$\pm 3,97$
F4	6,02	$\pm 3,81$

Fonte: Elaborado pelos autores (2023)

No Quadro 2, é possível observar que as formulações F3 e F4 apresentaram maior desvio de cor, levantando a hipótese de que o polietilenoglicol de maior massa molar cause um desvio de cor mais elevado.

Com a utilização do reômetro rotacional, foi possível obter os valores de viscosidade ao se dividir a tensão de cisalhamento pela taxa de cisalhamento. Ao observar os gráficos é possível concluir que as quatro formulações e o líquido hemostático comercial se tratam de fluidos newtonianos, visto que sua viscosidade é uma propriedade intrínseca desses materiais. Em outras palavras, a viscosidade se mantém constante para os valores de taxa de cisalhamento aplicados.

**Quadro 3 - Viscosidades das formulações obtidas pelo reômetro**

Formulações	Viscosidade (Pa.s)
F1	0,022887
F2	0,022274
F3	0,046176
F4	0,020574
Comercial	0,005579

Fonte: Elaborado pelos autores (2023)

#### 4. Conclusão

Dentre as formulações propostas, a formulação F1 apresentou melhores resultados de desvio de cor, adesão e uma viscosidade mais próxima do líquido hemostático comercial estudado. Contudo, a formulação F2 apresentou resultados no desvio de cor e viscosidade semelhante a F1, perdendo apenas no teste de adesão. Para definir qual é melhor para essa aplicação, sugere-se como pesquisa futura o estudo do desempenho da ação hemostática entre essas formulações e a influência do componente EDTA que difere as duas formulações.

## Agradecimentos

Agradecemos a Universidade Tecnológica Federal do Paraná (UTFPR) e a Universidade Norte do Paraná (Unopar) por disponibilizar os laboratórios e equipamentos para tornar a pesquisa possível.

Agradecemos também ao Prof. Dr. Silvio de Oliveira Rodrigues por dar apoio e disponibilizar os dentes bovinos utilizados nesta pesquisa.

## Conflito de interesse

Não há conflito de interesse.

## REFERÊNCIAS

[1] CARVALHO, Marcus Vinicius H. de et al. Agentes hemostáticos locais e adesivos teciduais. **Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgias**, v. 40, p. 66-71, 2013. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rcbc/a/N4ryWgWPZtT35F5M7FD8cWR/?lang=pt>. Acesso em: 9 nov. 2021.

[2] DE CARVALHO, Marcus Vinicius Henriques; MARCHI, Evaldo. Mecanismo de ação dos agentes hemostáticos locais e adesivos tissulares. **Rev Med Minas Gerais**, v. 23, n. 4, p. 504-509, 2013. Disponível em: <http://rmmg.org/artigo/detalhes/413>. Acesso em: 9 nov. 2021.

[3] PIVATTO, Kellin et al. Cytotoxicity of chelating agents used in endodontics and their influence on MMPs of cell membranes. **Brazilian dental journal**, v. 31, p. 32-36, 2020. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/bdj/a/jvHB8mXZY5Zj6qcNRtVVSQFw/?lang=en>. Acesso em: 7 dez. 2021.

[4] HÜLSMANN, Michael; HECKENDORFF, M.; LENNON, A. Chelating agents in root canal treatment: mode of action and indications for their use. **International endodontic journal**, v. 36, n. 12, p. 810-830, 2003. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1365-2591.2003.00754.x?sid=nlm%3Apubmed>. Acesso em: 9 dez. 2021.

[5] NASCIMENTO SOBRINHO, Kleyver do et al. Efeito do gel hemostático de cloreto de alumínio 25% na resistência de união dentinária com diferentes sistemas adesivos. 2016. Disponível em: <https://tede.ufam.edu.br/bitstream/tede/5070/5/Disserta%C3%A7%C3%A3o%20-%20Kleyver%20do%20Nascimento%20Sobrinho.pdf>. Acesso em: 16 nov. 2021.

[6] DE BARROS, Sarah Cavalcante et al. Avaliação da Resistência de União Entre Resina Composta e Substrato Dentinário Exposto à Quitosana. **Journal of Health Sciences**, v. 19, n. 3, p. 191-195, 2017. Disponível em: <https://docs.bvsalud.org/biblioref/2017/12/876140/4793-17991-1-pb.pdf>. Acesso em: 18 dez. 2022.

[7] GARCIA, Rubens Nazareno et al. Avaliação da resistência de união de dois sistemas adesivos autocondicionantes-Revisão de literatura e aplicação do ensaio de microcissalhamento. **RSBO Revista Sul-Brasileira de Odontologia**, v. 4, n. 1, p. 37-45, 2007. Disponível em: <https://www.redalyc.org/pdf/1530/153014356006.pdf>. Acesso em: 18 dez. 2022.