

Jennifer Marques Holanda

Felipressina: uma alternativa de vasoconstritor viável em pacientes cardiopatas?

Faculdade Ciências da Saúde
Universidade Fernando Pessoa
Porto, 2020

Jennifer Marques Holanda

Felipressina: uma alternativa de vasoconstritor viável em pacientes cardiopatas?

Faculdade Ciências da Saúde
Universidade Fernando Pessoa
Porto, 2020

Jennifer Marques Holanda

Felipressina: uma alternativa de vasoconstritor viável em pacientes cardiopatas?

Trabalho apresentado à Universidade Fernando Pessoa
Como parte dos requisitos para obtenção de grau de
Mestre em Medicina Dentária.

(Jennifer Marques Holanda)

RESUMO

Os anestésicos locais promovem diversas vantagens em procedimentos médicos dentários, no entanto, possuem como desvantagem a vasodilatação. Com a descoberta e introdução dos vasoconstritores, surgiu a resolução deste problema. Entretanto, alguns médicos dentistas, no atendimento a pacientes cardiopatas ainda se sentem inseguros em relação ao uso desta substância nos seus procedimentos. Neste estudo, realizou-se um levantamento bibliográfico nas bases de dados e livros com o intuito de esclarecer sobre o assunto. Nos resultados obtidos, foi encontrado que a felipressina, derivado sintético da hormona vasopressina é um vasoconstritor referenciado na literatura para uso em pacientes cardiopatas, pois atua nos recetores não adrenérgicos, o que confere a esse vasoconstritor a propriedade de não apresentar efeitos arterial e cardíaco importantes. Verificou-se, também, a relevância da felipressina em medicina dentária, embora ainda não exista um consenso na literatura, pelo que o seu uso em Portugal ainda não é tão difundido.

Palavras-Chave: Odontologia; Felipressina; Cardiopatas; Anestésicos locais; Doenças Cardiovasculares; Vasoconstritores

ABSTRACT

Local anesthetics have several advantages in dental medical procedures, however, they have vasodilation as a disadvantage. With the discovery and introduction of vasoconstrictors, this problem was solved. However, some dentists, when caring for cardiac patients, still feel insecure about the use of this substance in their procedures. In this study, a bibliographic survey was carried out in the databases and books with the aim of clarifying the subject. In the results obtained, it was found that felipressin, a synthetic derivative of the hormone vasopressin, is a vasoconstrictor referenced in the literature for use in cardiac patients, as it acts on non-adrenergic receptors, which gives this vasoconstrictor the property of not having important arterial and cardiac effects. The relevance of felipressin in dental medicine was also verified, although there is still no consensus in the literature, which is why its use in Portugal is still not so widespread.

Keywords: Dentistry; Felipressin; Heart Diseases; Anesthetics; Anesthetics, Local; Cardiovascular Diseases; Vasoconstrictor Agents

“Todas as vitórias ocultam uma abdicação.”

Simone de Beauvoir

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho ao meu avô José Maria Ferreira Holanda, *in memoriam*, que foi um exemplo de determinação e sempre me incentivou a lutar por um sonho. E a minha mãe, Vera Marques, que é minha referência de honestidade, força e sem ela nada disso teria sido possível.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus, por iluminar meus pensamentos e ações e ter sido meu socorro nos momentos de angústia.

Às minhas famílias brasileira e portuguesa, que são a minha base, meu auxílio e porto seguro.

Ao meu noivo, Emmanuel por estar sempre ao meu lado e me apoiar.

Agradeço à minha orientadora, Maria Inês Guimarães, por toda a disponibilidade, profissionalismo e delicadeza com que me atendeu nas diversas vezes que recorri à sua ajuda.

Aos meus amigos da UFP, por dividir comigo este momento único. Vocês são especiais.

E a todas as pessoas que, de alguma forma, contribuíram para o meu crescimento intelectual e pessoal.

Obrigada!

Índice

| | | |
|-------|---|----|
| I. | INTRODUÇÃO | 1 |
| 1. | Materiais e Métodos | 2 |
| II. | DESENVOLVIMENTO..... | 3 |
| 2.1 | Vasodilatação..... | 3 |
| 2.2 | Vasoconstritor..... | 3 |
| 2.2.1 | Perspectiva Histórica | 3 |
| 2.2.2 | Conceito | 4 |
| 2.2.3 | Mecanismo de ação..... | 4 |
| 2.2.4 | Tipos de vasoconstritor..... | 4 |
| 2.2.5 | Importância do vasoconstritor em pacientes cardiopatas e com doenças vasculares..... | 5 |
| 2.3 | Felipressina | 6 |
| 2.3.1 | Utilidade da felipressina em medicina dentária..... | 6 |
| 2.3.2 | Felipressina versus Adrenalina | 6 |
| 2.3.3 | Porque utilizar felipressina nestes doentes? | 9 |
| 2.3.4 | Limitações..... | 10 |
| III. | DISCUSSÃO | 10 |
| IV. | CONCLUSÃO..... | 14 |
| V. | BIBLIOGRAFIA | 15 |

ÍNDICE DE ABREVIATURAS

EGC: Eletrocardiograma

HAD: Hormona Antidiurética

PA: Pressão arterial

UI/ml: Unidade Internacional por mililitro

I. INTRODUÇÃO

Com o surgimento dos anestésicos locais, fármacos com função de bloquear reversivelmente a condução nervosa de um determinado sítio do corpo, suspendendo funções de sensibilidade térmica, dolorosa, sensação tátil, de pressão e percepção de vibração (nessa ordem), houve também a preocupação com relação à vasodilatação característica dessa substância (Marvão e Guimarães, 2010; Malamed, 2013).

Com a descoberta e a incorporação de substâncias vasoconstritoras aos anestésicos locais, tal situação foi solucionada, pois os vasoconstritores possibilitaram a diminuição da velocidade de absorção e difusão dos anestésicos, aumentando o tempo de bloqueio. Essas características conferiram aos anestésicos maior segurança, pois garantiram redução do risco de toxicidade (Malamed, 2013). Entretanto, mesmo com a diminuição da toxicidade e aumento da margem de segurança, verificou-se que o uso de vasoconstritor estava associado a efeitos não desejáveis a nível cardíaco e também vascular, os quais dependiam da quantidade da substância e do local injetado (Kyosaka, 2019).

A preocupação com esses efeitos indesejáveis fez a comunidade científica desenvolver mais estudos no intuito de esclarecer a relação custo benefício do uso desse tipo de substância em certos perfis de paciente. Nas clínicas de medicina dentária, o atendimento não só de pacientes cardiopatas mas também com doenças cardiovasculares, das quais algumas podem ter repercussões cardíacas é uma realidade, uma vez que 40,5% das alterações sistêmicas que acometem a população portuguesa são de caráter cardiovascular (Esteves e Quintanilla, 2013). Por esse motivo deve haver domínio por parte do profissional sobre as peculiaridades que envolvem este tipo de indivíduo para que possa selecionar a melhor opção anestésica e vasoconstritora, evitando riscos para a vida do paciente (Bhateja, 2012).

Por isso, o atendimento ao paciente cardiopata deve envolver várias esferas de conhecimento e relação direta com o médico quando procedimentos de caráter mais invasivo constarem do planejamento do médico dentista. Diante dessa relação médico e médico dentista, pode ser observado algumas vezes certa restrição por parte do médico em relação ao vasoconstritor, o que pode gerar recomendações para não ser administrada a substância. Por vezes o médico dentista escolhe seguir a recomendação sem recordar que, a quantidade de vasoconstritor presente num anestubo é menor que a

quantidade utilizada em situações médicas (Conrado *et al.*, 2007) e prefere não optar por vasoconstritores que atuam de maneira diferente, por não haver na literatura informações objetivas e consensuais sobre o uso de vasoconstritores alternativos.

Sabe-se que embora os vasoconstritores sejam usados com a mesma finalidade nas soluções de anestésicos locais, eles podem agir em sítios distintos, gerando efeitos diferentes. A adrenalina, vasoconstritor mais utilizado no mundo associado à lidocaína, pode causar alguns efeitos indesejáveis e perigosos em pacientes cardiopatas. No entanto, a felipressina, um análogo sintético da vasopressina, não atua nos mesmos recetores que a adrenalina (Malamed, 2013), sendo então esperado que não manifeste os mesmos efeitos cardiovasculares que esta.

Deste modo, este trabalho tem como objetivo verificar, através de uma revisão bibliográfica, se a felipressina pode ou não ser um vasoconstritor viável para uso em procedimentos médico dentários, em particular em pacientes cardiopatas e em indivíduos com hipertensão arterial, por esta doença também ter a possibilidade de gerar efeitos cardíacos importantes, além de apresentar como outras finalidades:

- Revisão da literatura sobre a importância da felipressina em medicina dentária.
- Revisão da literatura sobre o risco/benefício da epinefrina, comparando a sua segurança em relação à felipressina em pacientes com doenças cardiovasculares;

1. Materiais e Métodos

Para realizar a presente revisão foram recolhidos dados através de pesquisa bibliográfica nas bases de dados Pubmed, Scielo, RCAAP, Biblioteca Virtual em Saúde e em alguns livros. Foram incluídos artigos com a data entre 2000 e 2020, assim como algumas referências bibliográficas com data anterior, devido à sua importância histórica. As palavras chave utilizadas foram: Odontologia; Felipressina; Cardiopatas; Anestésicos locais; Doenças Cardiovasculares; Vasoconstritores, algumas combinadas entre si. Esta seleção teve como base os seguintes critérios de inclusão: artigos com relevância para o trabalho, artigos escritos nas línguas Inglesa, Portuguesa ou Francesa. Foram excluídos artigos que, após leitura do título, ou resumo não apresentavam relevância para o trabalho, artigos repetidos, devido várias combinações de palavras

chave utilizadas, assim como artigos que não possuíam texto completo. Foram encontrados 19.950 artigos na Pubmed, 74 na base de dados Scielo, 193 no RCAAP e 196 na Biblioteca Virtual em Saúde e 4 livros. Após a aplicação dos filtros e critérios mencionados acima, foram selecionados 29 artigos e 2 livros.

II. DESENVOLVIMENTO

2.1 Vasodilatação

Todos os anestésicos locais clinicamente eficazes são dotados de ação vasodilatadora, característica que gera alterações indesejáveis nos procedimentos médico dentários. A dilatação dos vasos de menor calibre produz um aumento da taxa de absorção do anestésico pelo sistema cardiovascular, ocasionando aumento do risco de toxicidade sistêmica. Além disso, a vasodilatação é responsável pela curta duração do anestésico e aumento do sangramento, dificultando a realização de procedimentos invasivos (Malamed, 2020). Para resolver esta problemática, foram necessárias substâncias capazes de se contrapor a este efeito.

2.2 Vasoconstritor

2.2.1 Perspectiva Histórica

George Oliver, um médico inglês, foi o responsável pela descoberta da síntese de substância a qual atuava sobre o sistema cardiovascular. Substância esta que é produzida pelas glândulas supra renais, foi classificada por John Abel, em 1897, como epinefrina e comercializada por Jokichi Takamine, a partir de 1900, como adrenalina (Yagiela,1995).

Enquanto a adrenalina era associada à cocaína, numa experiência realizada em ratos, em 1960 a felipressina era pioneiramente obtida a partir da arginina-vasopressina (Boissonnas e Guttmann, 1960).

No decorrer dos anos, os anestésicos locais começaram a ser associados aos vasoconstritores que, embora figurem como adjuvantes na anestesia local, têm a sua

expressividade na medicina dentária devido à capacidade de redução da toxicidade, aumento da duração do efeito anestésico, sendo o seu estudo cada vez mais difundido no mundo (Naftalin e Yagiela , 2002).

2.2.2 Conceito

Os vasoconstritores são substâncias sintetizadas que possuem como característica a capacidade de promover a lenta absorção do anestésico (Mariano *et al.*, 2000). Eles aumentam a duração da substância anestésica, promovem maior controlo do sangramento e maior conforto ao paciente. O uso de vasoconstritor reduz em 50% a dose sistémica necessária de um determinado anestésico, o que, conseqüentemente reduz a toxicidade do mesmo. Entretanto, a sua utilização em pacientes cardiopatas e hipertensos é um assunto ainda um pouco controverso (Marra *et al.*, 2009; Klein *et al.*, 2017), sendo necessárias mais pesquisas que evidenciem o efeito destes agentes em pacientes com doenças cardiovasculares mais graves (Figallo, 2012).

2.2.3 Mecanismo de ação

O mecanismo de ação dos vasoconstritores consiste na constrição do leito vascular terminal da zona de absorção , localizado no próprio sítio em que o anestésico foi injetado. Desta forma, há redução do fluxo capilar, o que culmina na redução da absorção. Como os vasoconstritores possuem uma inativação lenta nos tecidos, isso garante uma concentração efetiva do anestésico por um maior período de tempo junto ao tecido nervoso. Graças a esse mecanismo foi possível administrar anestésias mais intensas, com maior duração e doses reduzidas de substância anestésica (Yagiela,1995).

2.2.4 Tipos de vasoconstritor

Os vasoconstritores mais comuns encontrados são a adrenalina (epinefrina), noradrenalina (norepinefrina), fenilefrina e octapressina (felipressina) (Marra *et al.*, 2009). Farmacologicamente, os vasoconstritores podem ser divididos em dois grupos: os vasoconstritores idênticos aos mediadores do sistema nervoso simpático recebem o nome de adrenérgico ou simpaticomiméticos, como por exemplo, a adrenalina (epinefrina) e o grupo dos vasoconstritores análogos à vasopressina , como a octapressina (felipressina) (Malamed, 2020).

Os receptores adrenérgicos fazem parte do grupo de receptores ligados à proteína G (proteína envolvida na transdução de sinais celulares, convertendo um sinal ou estímulo em outro). Eles são encontrados em grande parte dos tecidos do corpo e são alvos das catecolaminas (adrenalina ou epinefrina e noradrenalina ou norepinefrina) (Malamed, 2020). Cada grupo de vasoconstritor age num tipo de receptor. Existem os receptores α , os quais são divididos em α_1 e α_2 e, o seu estímulo desencadeia várias ações, entre elas, o aumento da resistência vascular periférica e a sua vasoconstrição e vasoconstrição das artérias coronárias. Existem também os receptores β , que são classificados em β_1 , β_2 e β_3 . A estimulação desse receptor repercute-se num aumento da força de contração cardíaca, seguido do aumento da frequência cardíaca, aumento da secreção salivar e dilatação da musculatura lisa dos brônquios (Naftalin e Yagiela, 2002).

O vasoconstritor adrenalina atua nos receptores β (causando elevação da pressão sistólica, por estimulação de receptores β_1 do miocárdio e em receptores α (Matos de Oliveira *et al.*, 2010), diferentemente da felipressina, a qual atua em outro tipo de receptor.

2.2.5 Importância do vasoconstritor em pacientes cardiopatas e com doenças vasculares

A realização da anestesia local sem vasoconstritor pode, por vezes, provocar um malefício ao aumentar a produção de adrenalina endógena em doses superiores a um anestubo, devido ao stress e dor de várias infusões de anestésico administradas (Garcia, 1987). Em adultos saudáveis a taxa de secreção da adrenalina varia entre 0,17 a 0,54 μg por minuto, podendo aumentar de 20 a 40 vezes esses valores quando em situações de tensão emocional, como por exemplo, uma consulta ou procedimento no consultório médico dentário (Pérusse *et al.*, 1992).

À vista disso, a literatura sugere que durante uma consulta médico dentária de pacientes com patologias cardiovasculares, seja também realizado o protocolo de controlo de ansiedade com *Diazepam* na noite anterior ao procedimento e, no dia do procedimento, 1h antes. Em casos como o de pacientes com isquemia cardíaca, o medo, ansiedade e dor podem levar o organismo a libertar catecolaminas endógenas as quais, em excesso na corrente circulatória, levam ao aumento da exigência de oxigênio para o

miocárdio, agravando o quadro da doença (Esteves *et al.*, 2011). Desta forma, não há propriamente uma contraindicação ao uso de vasoconstritores, e a não utilização pode, inclusive, gerar respostas capazes de desencadear arritmia aguda (Godzieba *et al.*, 2014).

2.3 Felipressina

A felipressina é um análogo sintético da hormona da vasopressina. A vasopressina, hormona antidiurética (HAD) é produzida pela neurohipófise e atua nos receptores V1 e V2, participando na regulação da pressão arterial (PA). De maneira um pouco diferente, a felipressina atua nos receptores V1 presentes no músculo liso das paredes dos vasos sanguíneos, de forma mais acentuada na microcirculação venosa que na arteriolar. Por isso, não controla a hemostasia (Yagiela, 1995; Koshimizu *et al.*, 2012). O facto de não agir em receptores α e β confere à felipressina a vantagem de não atuar em receptores adrenérgicos como é o caso da adrenalina, e por isso a felipressina não é capaz de provocar alterações importantes na frequência cardíaca. Sob a forma de anestésico local, a felipressina é comercializada em associação com o sal anestésico prilocaína 3%, por essa associação causar maior vasoconstrição, (Boissonnas e Guttmann, 1960) tendo ação direta na musculatura lisa vascular em anestésias locais (Cáceres *et al.*, 2008) e meia vida de 4 a 7 minutos (Klein *et al.*, 2017).

2.3.1 Utilidade da felipressina em medicina dentária

Por não atuar em receptores adrenérgicos, não apresentar efeito arterial, cardíaco ou potencial arritmogénico importantes, a felipressina apresenta-se como um recurso vantajoso em medicina dentária, pois essas características permitem a viabilidade do seu uso em perfis diferentes de pacientes, nomeadamente aqueles que possuem alguma doença cardiovascular associada (Marra *et al.*, 2009; Klein *et al.*, 2017).

2.3.2 Felipressina versus Adrenalina

Apesar de em alguns trabalhos, como o de Godzieba *et al.*, 2014, mencionar não haver contraindicações ao uso de vasoconstritores, principalmente epinefrina e felipressina em pacientes cardiopatas e hipertensos, deve-se salientar que existem

algumas diferenças significativas entre as duas, que precisam ser evidenciadas com o intuito de se verificar qual a melhor alternativa.

Num estudo pré-clínico, após administração de anestésicos associados a vasoconstritores, entre eles, a felipressina, não foi encontrada alteração da PA em ratos normotensos ou hipertensos (Salles *et al.*, 1999).

Em estudos realizados em ratos, foram administrados anestésicos locais contendo adrenalina e felipressina de forma intravascular(simulando um possível erro) com o objetivo de avaliar os efeitos na pressão sanguínea de ratos fumadores e não fumadores, hipertensos sem tratamento com atenolol e hipertensos tratados com atenolol e normotensos. Foi verificado um baixo efeito hipertensivo em ratos fumadores com e sem tratamento com atenolol quando a felipressina foi administrada. Em relação ao efeito dos dois vasoconstritores em ratos hipertensos fumadores e não fumadores sem tratamento com atenolol, não foi encontrada diferença relevante. Em ratos normotensos não fumadores foi observado um efeito hipertensivo maior da felipressina em relação ao da epinefrina. Portanto, foi concluído que o tabagismo passivo diminuiu a vasodilatação da epinefrina e elevou a resposta hipertensiva quando comparada à felipressina. A felipressina foi considerada segura para uso em pacientes hipertensos e a epinefrina mais indicada para utilização em pacientes não fumadores e normotensos, pela segurança que apresenta (Fleury *et al.*, 2020).

Em outra pesquisa, foi observado o efeito da felipressina e outros vasoconstritores na PA, em pacientes hipertensos controlados com necessidade de tratamento periodontal. Foi observado um aumento da PA sistólica após a administração da solução anestésica. Esta elevação ocorreu de forma independente do tipo de associação feita (com felipressina ou outro vasoconstritor), sendo atribuída ao traço de ansiedade. E foi também relatado um aumento na PA diastólica ao ser injetada uma solução contendo felipressina, sem alterar no entanto os níveis de ansiedade. Sendo assim, foi concluído que a felipressina promoveu um aumento da PA diastólica em pacientes hipertensos controlados e a pressão sistólica foi alterada por fatores relacionados com o medo e a ansiedade (Bronzo *et al.*, 2012).

Numa investigação com o intuito de verificar as respostas cardiovasculares de pacientes transplantados cardíacos a soluções de anestésicos usados em medicina dentária, utilizou-se 30 pacientes (20 transplantados cardíacos e 10 indivíduos saudáveis) excluindo da pesquisa os que usavam beta-bloqueadores adrenérgicos. Os

pacientes foram submetidos a anestesia prévia, procedimentos cirúrgicos orais e foram feitos registros de ECG, PA e frequência cardíaca. Foram administradas 4,4 ml de solução anestésica local, num grupo foi injetada lidocaína a 2% com epinefrina 1:80.000 e no outro, prilocaína a 3% com 0,03 UI/ml de felipressina. Nesse estudo verificou-se que houve um aumento da frequência cardíaca 10 minutos após a injeção do anestésico com epinefrina em pacientes transplantados, enquanto que no grupo que recebeu o anestésico com felipressina não foi observado esse aumento. Não houve aumentos significativos da PA pós injeção dos dois tipos de anestesia e não foram registrados efeitos importantes no ECG. Foi concluído que a prilocaína pode ser a primeira escolha para tratamentos médico dentários sob anestesia local nesse grupo de pacientes (Meecham *et al.*, 2002).

Numa experiência realizada por Zeytinoğlu *et al.*, 2013, um monitor de ECG Holter foi ligado a 20 pacientes com alto risco de doença arterial coronariana antes e durante o procedimento médico dentário. Foram injetadas soluções anestésicas de prilocaína com felipressina, lidocaína com adrenalina e lidocaína sem vasoconstritor. Constatou-se que o uso da lidocaína com epinefrina pode ser recomendado com segurança. Em relação à felipressina, embora ela não tenha causado alterações significativas na frequência cardíaca, apresentou como inconveniente o facto da sua ação vasoconstritora ser menor do que a da epinefrina.

Diferente do que ocorre com a adrenalina, após a administração do anestésico contendo felipressina há uma recuperação do calibre dos vasos ao final da fase de vasoconstrição. Portanto, há ausência da vasodilatação secundária, a qual acontece quando é utilizada adrenalina. Dessa forma, com o uso da felipressina, a hemorragia pós cirúrgica é evitada, embora a sua ação vasoconstritora seja menor do que a da adrenalina (Cáceres *et al.*, 2008).

Porém, a felipressina pode gerar uma descompensação entre a demanda e a oferta de oxigénio no miocárdio de pacientes cardiopatas, mesmo com alterações mínimas na frequência cardíaca e PA (Inagawa, 2010).

Embora exista essa descompensação, recomendações com o intuito de prevenir o enfarte agudo do miocárdio e angina de peito durante o atendimento médico dentário incluem o uso de prilocaína contendo felipressina em pacientes coronarianos com arritmia ventricular complexa, por ser considerada segura. Em pacientes cardiopatas compensados deve-se respeitar a indicação de um máximo 2 anestubos de anestésico. E

em pacientes cardiopatas de alto risco com, angina instável, doença arterial coronária com disfunção do ventrículo esquerdo, é contraindicação absoluta o uso de vasoconstritor (Neto, 2016).

Em pacientes com risco cardíaco, a dose máxima de adrenalina 1:50 000 equivale a 01 anestubo; 1:100 000, a 02 anestudos e 04 anestubos em concentração de 1:200 000. Para a felipressina (comercializada numa diluição de 0.03 UI por mililitro com 3% de prilocaína) a dose máxima corresponde a 0.27 UI (9 anestubos) (Malamed, 2020).

2.3.3 Porque utilizar felipressina nestes doentes?

Com base nas experiências e estudos realizados ao longo dos anos pode-se destacar que a felipressina tem-se apresentado como um vasoconstritor bem aceite para emprego em pacientes cardiopatas e/ou com doenças vasculares associadas. Em relação à sua utilização, a prilocaína associada a felipressina 0,03UI/ml é considerada segura para uso em pacientes coronarianos, com arritmia ventricular complexa (Cáceres *et al.*, 2008). Também é vista como segura em pacientes com hipertensão controlada no estágio I ou II (Matos de Oliveira *et al.*, 2010), sendo atualmente apontada como o vasoconstritor de escolha para cardiopatas, sem apresentar perigos, por não causar aumento da PA associada ao seu uso, desde que se evite a injeção intravascular (Fabris *et al.*, 2018).

Em baixas concentrações, a felipressina não aumenta a toxicidade endovenosa das soluções de prilocaína (Marra *et al.*, 2009). Também não produz alterações na frequência cardíaca de forma acentuada e a isquemia inerente a ela, não é seguida de hipóxia tecidual (Malamed, 2020).

Em relação à interação medicamentosa, pacientes que fazem uso de medicação podem ter reações indesejáveis após a administração de vasoconstritores adrenérgicos (Fleury *et al.*, 2020). Desta forma, o uso da felipressina como vasoconstritor em anestesia local em pacientes cardiopatas, hipertensos e também em pacientes com restrições ao uso de vasoconstritores tipo amina simpaticomimética é sugerido (Matos de Oliveira *et al.*, 2010).

Embora a epinefrina seja considerada pela *American Dental Association* o vasoconstritor mais seguro para ser utilizado em pessoas com doenças cardiovasculares,

pacientes a utilizar betabloqueadores e que são fumadores não devem ser tratados com ela. A felipressina, por não apresentar casos de interação com tabagismo descritos na literatura, é uma alternativa segura (Fleury *et al.*, 2020).

2.3.4 Limitações

A felipressina dispõe de ampla margem de segurança. A quantidade de reações não desejáveis é reduzida. Entretanto, ela possui limitações em determinados grupos de pacientes. A felipressina não é recomendada para uso em pacientes grávidas, pois relaciona-se com a ocitocina (hormona produzida pelo hipotálamo, o qual tem como uma das funções promover as contrações uterinas) (*Council on Clinical Affairs, American Academy of Pediatric Dentistry*, 2015). Portanto, a administração de felipressina poderia induzir contrações uterinas, causando efeitos nocivos para a gravidez (Faria e Marzola, 2001).

Também apresenta contraindicação relativa em pacientes com metamoglobinemia idiopática ou congénita, hemoglobinopatias, anemia. Tal contraindicação deve-se ao facto do metabolismo da prilocaína (associada à felipressina) originar a ortotoluidina, um metabolito capaz de induzir a formação da metahemoglobina (uma forma de hemoglobina incapaz de se ligar ao oxigénio) (Malamed, 2020).

III. DISCUSSÃO

Quando se fala em vasoconstritor, podem ser comumente encontradas diferentes tipos de substância. Entre elas existem grupos distintos: os que atuam nos receptores adrenérgicos e não adrenérgicos, gerando repercussões sistémicas importantes segundo o tipo de receptor (Marra *et al.*, 2009). De acordo com Mariano *et al.*, 2000, o uso de vasoconstritores é fundamental, não só pelo facto de reduzir a toxicidade. Eles também são importantes pois suspendem a sensação dolorosa e, sobretudo garantem maior conforto ao paciente (Marra *et al.*, 2009; Klein *et al.*, 2017).

Em indivíduos cardiopatas, alvos desse estudo, o uso de vasoconstritores divide opiniões. A adrenalina (vasoconstritor adrenérgico) é atualmente o mais utilizado em medicina dentária (Zeytinoglu *et al.*, 2013). Mesmo assim, há uma certa falta de esclarecimento em relação às suas limitações e possibilidades de uso em pacientes com estas doenças para os médicos dentistas.

A felipressina, substância que atua em receptores diferentes dos receptores adrenérgicos, pode vir a ser um importante vasoconstritor em medicina dentária para atendimento em pacientes cardiopatas e também hipertensos. Por apresentar características diferenciadas, ela não atua de forma importante em alterações cardiovasculares (Cárceres *et al.*, 2008; Marra *et al.*, 2009; Koshimizu *et al.*, 2012; Klein *et al.*, 2017; Fabris *et al.*, 2018), ao contrário do que acontece com a adrenalina, a qual atua nos receptores β e α , responsáveis pelo aumento da pressão sistólica, aumento da vasoconstrição das artérias coronárias, dilatação da musculatura lisa dos brônquios, entre outros (Naftalin e Yagiela, 2012).

Desde a obtenção da felipressina em 1960, alguns estudos foram desenvolvidos com o intuito de esclarecer as vantagens, desvantagens e aplicações desse vasoconstritor (Boissonnas e Guttman, 1960). Existem diferenças importantes entre a adrenalina e a felipressina que puderam ser comprovadas por estudos, com intuito de elucidar determinados mecanismos de ação e possíveis efeitos sistêmicos (Salles *et al.*, 1999; Meechan *et al.*, 2002; Cáceres *et al.*, 2008; Inagawa, 2010; Bronzo *et al.*, 2012; Zeytinoglu *et al.*, 2013; Fleury *et al.*, 2020).

O mecanismo de ação da felipressina consiste na atuação em receptores V1, agindo pouco na microcirculação arteriolar (Cárceres *et al.*, 2008; Koshimizu *et al.*, 2012) e tal facto confere a esse vasoconstritor um possível recurso mediante casos envolvendo este tipo de pacientes (Malamed, 2020).

Alguns resultados obtidos na literatura corroboram com essa possibilidade, tais como o facto de a felipressina quando comparada à adrenalina não ser capaz de produzir grandes alterações na frequência cardíaca (Meechan *et al.*, 2002; Marra *et al.*, 2009; Klein *et al.*, 2017), não produzir arritmias (Marra *et al.*, 2009; Klein *et al.*, 2017), não alterar a PA (Meechan *et al.*, 2002; Fabris *et al.*, 2018), a isquemia por ela gerada não ser seguida de hipoxia (Malamed, 2020), sendo considerada segura (Zeytinoglu *et al.*, 2013; Fabris *et al.*, 2018; Fleury *et al.*, 2020; Malamed, 2020) e primeira escolha em procedimentos médico dentários em pacientes transplantados cardíacos (Meechan *et al.*, 2002).

No entanto, a felipressina não possui um tempo de ação tão alto em comparação à adrenalina (Cárceres *et al.*, 2008; Zeytinoglu *et al.*, 2013), o que permite inferir que a felipressina pode ser mais indicada em procedimentos mais curtos.

É recomendado o uso da prilocaína com felipressina em pacientes coronarianos com arritmia ventricular complexa, já em pacientes cardiopatas de alto risco, com angina instável ou doença arterial coronariana com disfunção do ventrículo esquerdo, é contraindicado o uso de qualquer tipo de vasoconstritor (Neto, 2016). Cárceres *et al.*, 2008 demonstraram em estudos que o uso da felipressina é confiável em pacientes coronarianos e com arritmia ventricular complexa. E, Matos de Oliveira *et al.*, 2010 acrescentaram que em pacientes hipertensos controlados no estágio I ou II o uso da felipressina é seguro.

Salles *et al.*, 1999 em estudo pré-clínico feito com anestésicos associados a vasoconstritores mostrou não haver alteração da PA em ratos normotensos e hipertensos com a utilização da felipressina. Posteriormente, em estudos também em ratos, Fleury *et al.*, 2020 concluíram que a felipressina é viável para uso em pacientes hipertensos, mesmo em caso de injeção intravenosa acidental.

Marra *et al.*, 2009 revalidam, afirmando que em baixas concentrações a felipressina não aumenta a toxicidade endovenosa da prilocaína. Godzieba *et al.*, 2014 não descartaram o uso da adrenalina em doentes cardiopatas e hipertensos desde que sejam respeitadas as doses terapêuticas.

Embora tenha uso justificado, ainda são necessários mais pesquisas no contexto dos efeitos causados por esses agentes vasoconstritores em casos mais graves das doenças cardiovasculares (Figallo, 2012).

E esta necessidade de mais estudos advém de resultados encontrados em trabalhos nos quais a utilização da felipressina em pacientes com problemas cardiovasculares não foi seguramente recomendada. Inagawa (2010) observou que a felipressina pode gerar algum nível de descompensação entre oferta e demanda de oxigênio no miocárdio no grupo de pacientes com cardiopatias. Cáceres *et al.*, 2008 e Bronzo *et al.*, 2012 mencionaram que os vasoconstritores associados ao anestésico promoveram alterações cardiovasculares em humanos. Porém, Godzieba *et al.*, 2014 citaram que esses efeitos cardiovasculares não são tão expressivos para ter relevância em medicina dentária, dessa forma aconselhou o uso de vasoconstritor associado ao anestésico local e Malamed (2020) alertou para fossem respeitadas as doses terapêuticas, a fim de que os vasoconstritores não interfiram no fluxo sanguíneo, nem induzam constrição dos vasos cutâneos.

Zeytinoğlu *et al.*, 2013, também em estudos em humanos, verificaram que o uso da lidocaína com epinefrina não está contraindicado em pacientes com alto risco de doença arterial coronariana. No entanto, observaram que a felipressina não causou alterações relevantes na frequência cardíaca.

Como foi visto, muito ainda há que ser esclarecido para que possa haver consenso entre os profissionais, os quais são utilizadores destas substâncias em procedimentos ambulatoriais e hospitalares.

Ainda sobre o uso de vasoconstritores, outro aspecto relevante é a utilização concomitante de medicamentos e, até mesmo, de cigarro pelos pacientes com problemas cardiovasculares submetidos a procedimentos médicos dentários mais invasivos. Muitos destes agentes podem interagir com vasoconstritores adrenérgicos, proporcionando efeitos indesejáveis. Fleury *et al.*, 2020 verificaram que a felipressina provocou um efeito hipertensivo pouco danoso, em ratos fumadores tratados com atenolol e não fumadores sujeitos ao mesmo medicamento.

Outra questão pertinente abordada pelos autores Pérusse *et al.*, 1992 e Esteves *et al.*, 2011 foi a influência do stresse e dor causados não só pela quantidade de injeções que seriam dadas caso não se utilizasse vasoconstritor nas soluções anestésicas, como também pelo estado emocional do paciente perante o procedimento a ser executado pelo médico dentista. Tais fatores desencadeiam o aumento da produção de catecolaminas endógenas (Garcia, 1987), o que em pacientes cardiopatas, em específico os que apresentam isquemia cardíaca gera um aumento da demanda de oxigénio para o miocárdio, agravando a doença. Desta forma, é imprescindível considerar o uso de medicamentos que atuam no controlo de ansiedade, tais como Diazepam antes do procedimento médico dentário (Esteves *et al.*, 2011).

Embora apresente inquestionáveis conveniências, a felipressina não está indicada em todos os tipos de pacientes (Faria e Marzola, 2001), nomeadamente as grávidas (*Council on Clinical Affairs, American Academy of Pediatric Dentistry*, 2015), pacientes com metahemoglobinemia idiopática ou congénita, hemoglobinopatias, anemias (Malamed, 2020), e em situações em que a hemostasia seja essencial e decisiva, pois a felipressina apresenta como característica não promover o controlo do sangramento (Yagiela, 1995; Cárceres *et al.*, 2008; Koshimizu *et al.*, 2012).

IV. CONCLUSÃO

Apesar de ainda não haver um consenso sobre a utilização da felipressina, a literatura demonstra haver viabilidade na utilização deste vasoconstritor como alternativa segura em pacientes cardiopatas. É válido ressaltar que entre os tipos de vasoconstritor disponíveis em medicina dentária, a adrenalina é um dos mais utilizados. Porém, a literatura menciona que a felipressina pode ser uma boa alternativa nestes casos específicos.

Com este estudo pretende-se evidenciar que os procedimentos médico dentários sem vasoconstritor, desecandeam piores resultados em pacientes com doença cardiovascular. Fatores psicológicos e a dor gerados durante a consulta aumentam a adrenalina endógena em doses superiores às de um anestubo. Desta forma, o uso de vasoconstritores é importante. Mais relevante ainda é conhecer os mecanismos de ação dessas substâncias, para ser feita uma escolha de forma segura. Pelo que foi visto, apesar de autores mencionarem haver a possibilidade do uso de epinefrina como vasoconstritor em pacientes cardiopatas, o facto da felipressina não se ligar a receptores não adrenérgicos, que provocam diversas alterações a nível cardiovascular, confere-lhe a ela uma escala de confiabilidade maior.

Assim, a importância da felipressina para a medicina dentária está no facto dela ser uma alternativa em procedimentos invasivos que envolvam pacientes com certas restrições ao uso de vasoconstritor adrenérgico. Em relação ao risco/benefício do uso da epinefrina, pode-se concluir que ela é um bom vasoconstritor, porém pode vir a causar determinadas alterações as quais podem ser evitadas utilizando-se outro tipo de agente, nomeadamente a felipressina.

Dessa forma, evidencia-se a necessidade do domínio dos médicos dentistas sobre as substâncias que utiliza para proporcionar maior conforto e segurança ao paciente.

V. BIBLIOGRAFIA

Boissonnas, R.A. e Guttman, S. (1960). Synthèse d'analogues de l'oxytocine et de la lysine-vasopressine contenant de la phénylalanine ou de la tyrosine en positions 2 et 3. *HCA*, 43, pp. 190-200.

Bhateja, S. (2012). High prevalence of cardiovascular diseases among other medically compromised conditions in dental patients: A retrospective study. *J. Cardiovasc. Dis. Res.*, 3(2), pp. 113-116.

Bronzo, A. L. A., Cardoso, C.G. Jr., Ortega, K.C., Mion, D. Jr. (2012). Felipressina aumenta pressão arterial durante procedimento odontológico em pacientes hipertensos. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, 99(2), pp. 724-731.

Cáceres, M. T. F. et al. (2008). Efeito de anestésicos locais com e sem vasoconstritor em pacientes com arritmias ventriculares. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, 91(3), pp.142-147.

Conrado, V.C.L.S. et al. (2007). Cardiovascular effects of local anesthesia with vasoconstrictor during dental extraction in coronary patients. *Arq Bras Cardiol.*, 88(5), pp. 13-507.

Council on Clinical Affairs, American Academy of Pediatric Dentistry. (2015) . Guideline on Use of Local Anesthesia for Pediatric Dental Patients. *Pediatr Dent*, 37(5), pp.71-77.

Esteves et al. (2011). Assistência cirúrgico-odontológica a pacientes com história de infarto do miocárdio. *RGO, Rev. Gaúcha Odontológica*, 59(2).

Esteves, H. J. M. e Quintanilla, J. M. S. (2013) Identification of medically compromised dental patients in a Portuguese population. *Oral Health. Prev. Dent.*, 11(4), pp. 315-322.

Faria, F.A.C. e Marzola, C. (2001). Farmacologia dos anestésicos locais – considerações gerais. *BCI: Revista Brasileira de Cirurgia e Implantodontia*. 8(29), pp-19-30.

Fabris, V., Scortegagna, A.R., Oliveira, G.R., Scortegagna, G. T. e Fernando Malmann, F. (2018).Conhecimento dos cirurgiões dentistas sobre o uso de anestésicos locais em pacientes: diabéticos, hipertensos, cardiopatas, gestantes e com hipertireoidismo. *Journal of Oral Investigations*, 7(1), pp. 33-51.

Figallo, M.A.S. (2012). Use of anesthetics associated to vasoconstrictors for dentistry in patients with cardiopathies. Review of the literature published in the last decade . *J Clin Exp Dent*, 4(2), pp. 107-111.

Fleury, A. C. et al. (2020). Impacto do Tabagismo Passivo na Resposta Pressórica à Epinefrina e Felipressina em Ratos Hipertensos 1K1C Tratados ou não com Atenolol. *Arq Bras Cardiol*, 114(2), pp. 295-303.

Garcia, G. (1987). Uso de anestésico local contendo adrenalina ou noradrenalina em cardiopatas e hipertensos. *Odontol. Mod.*, 14(6), pp. 17-23.

Godzieba, A., Smektała, T., Jędrzejewski, M. e Sporniak-Tutak, K. (2014). Clinical assessment of the safe use local anaesthesia with vasoconstrictor agents in cardiovascular compromised patients: a systematic review. *MedSciMonit*, 10(20), pp-393-398.

Inagawa, M., Ichinohe, T. e Kaneko Y. (2010). Felypressin, but Not Epinephrine, Reduces Myocardial Oxygen Tension After an Injection of Dental Local Anesthetic Solution at Routine Doses. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 68(5), pp. 1013–1017.

Kyosaka, Y. (2019). Cardiovascular Comparison of 2 Types of Local Anesthesia With Vasoconstrictor in Older Adults: A Crossover Study. *Anesth Prog.* 66(3) ,pp. 133–140.

Koshimizu, T.A., Nakamura, K., Egashira, N., Hiroyama, M., Nonoguchi, H. e Tanoue, A. (2012). Vasopressin receptors: From molecules to physiological system, *Physiological Reviews.* 92(4), pp. 1813-1864.

Klein, G.P., Ferranti, N.K. e Pietroski, C.G. (2017). Sais anestésicos utilizados na odontologia: revisão de literatura. *Journal of Oral Investigations*, 6(1), pp. 75-84.

Malamed, S. (2013). Manual de anestesia local In: Malamed, S. (Ed.) 6. Rio de Janeiro. Elsevier.

Malamed, S. F. (2020a). Pharmacology of Vasoconstrictors. In: Malamed , S. F. (Ed.). *Handbook of local Anesthesia*. Rio de Janeiro. Elsevier, pp. 41-54.

Malamed, S. F. (2020b). Clinical Action of Specific Agents. In: Malamed , S. F. (Ed.). *Handbook of local Anesthesia*. Rio de Janeiro. Elsevier, pp.70-71.

Marra, M.,Silva, J.O., Pereira, V.C., Marcussi, D.M., Cunha, T.M.P. e Melo, C.S. (2009). Odontologia em Pacientes Portadores de Dispositivos Cardíacos Eletrônicos Implantáveis (DCEI). *JBAC*, 22(3), pp.125-129.

Mariano, R.C., Santana, S.I. e Coura, G.S. (2000). Análise comparativa do efeito anestésico da lidocaína 2% e da prilocaína 3%. *BCI: Revista Brasileira de Cirurgia e Implantodontia*, 7 (27), pp. 9-15.

Marvão, J. e Guimarães, I. (2010). Anestésicos Locais e a Medicina Dentária-Parte I. *Revista da Faculdade de Ciências da Saúde*, 7, pp. 218-233.

Matos de Oliveira, A.E., Simone, J.L. e Ribeiro, R. A. (2010). Pacientes hipertensos e a anestesia local na Odontologia: devemos utilizar ou não soluções anestésicas com vasoconstritores?. *HU Revista*, 36(1).[Em linha]. Disponível em <<https://periodicos.ufjf.br/index.php/hurevista/article/view/879>>. [Consultado em 09/06/2020].

Meechan, J.G., Parry, G., Rattray, D.T. e Thomason, J.M. (2002). Effects of dental local anaesthetics in cardiac transplant recipients. *British Dental Journal*, 192(3), pp. 161-163.

Naftalin, L. W. e Yagiela, J. A. (2002). Vasoconstrictors: indications and precautions. *Dent Clin N Am.*, 46, pp. 733-746.

Neto, J.N.C. (2016). Emergências odontológicas em dor no peito. Dental emergencies involving chest pain. *Revista Brasileira de Ciências da Saúde*, 20(1), pp. 79-84.

Pérusse, R., Goulet, J.P. e Turcotte, J.Y. (1992). Contraindications to vasoconstrictors in dentistry: Part I. Cardiovascular diseases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*, 74(5), pp. 679-686.

Salles, C.L.F., Martinez, A. de. C., Pavan, A. J., Daniel, A. N. e Cuman, R. K. N. (1999). Influência de vasoconstritores associados a anestésicos locais sobre a pressão arterial de ratos hipertensos e normotensos. *Acta Scientiarum*. 21(2), pp. 395-401.

Yagiela, J. (1995) Vasoconstrictor Agents for local Anesthesia. *Anesth. Prog.*, 42, pp. 116-120.

Zeytinoğlu, M., Tuncay, Ü., Akay, M.C., Soydan, İ. (2013). Holter ECG assessment of the effects of three different local anesthetic solutions on cardiovascular system in the sedated dental patients with coronary artery disease. *Anadolu Kardiyol Derg.* 13,pp. 480-485.