

# Epinefrina Base

## Material Técnico

### Identificação

**Grau:** Farmacêutico (x) Alimentício ( ) Cosmético ( )

**Uso:** Interno ( ) Externo(x)

**Especificação Técnica / Denominação Botânica:** Ativo farmacêutico que contém mínimo e máximo de teor de Epinefrina base anidra, respectivamente 97,0 e 100,5%.

**Equivalência:** Não aplicável.

**Correção:**

Teor: Aplicável.

Umidade / perda por dessecação: Aplicável.

Avaliar o fator correspondente ao teor e /ou umidade de acordo com lote adquirido verificando no certificado de análise e também sob avaliação farmacêutica da **especificação** e da **prescrição**.

**Fórmula Molecular:**  $C_9H_{13}NO_3$ .

**Peso Molecular:** 183.207.

**DCB:** 03441 – Epinefrina.

**CAS:** 51-43-4.

**INCI:** Não aplicável.

**Sinonímia:** Epinefrina, Epinephrine; Adrenaliini; Adrenalin; Adrenalina; Adrénaline; Adrenalinum; Epinefriini; Epinefrin; Epinefryna; Épinéphrine; Epinephrinum; Epirenamine; Levorenin; Suprarenin.

**Aparência Física:** Pó, granulado ou microcristalino de cor branca a praticamente branco, inodoro.

**Composição:** Não aplicável.

### Características Especiais

- Produto de origem sintética.

### Aplicações

**Propriedades:**

- Vasoconstritor (O uso de vasoconstritor com anestésicos locais desempenha dupla função, pois reduz a taxa de absorção e eliminação do anestésico local, isso prolonga o efeito local e reduz os efeitos colaterais sistêmicos)
- Prolongar os efeitos dos anestésicos tóxico;
- Reduzir os efeitos colaterais dos anestésicos tóxico;
- Evitar sangramento excessivo e hemorragia durante o procedimento.

## Indicações:

- Efeito vasoconstritor associado com anestésico local para anestesia local.

**Vias de Administração / Posologia ou Concentração:** Uso tópico em associação aos anestésicos locais: 0,005% (1:200.000) a 0,1% (1:1.000).

**Observações Gerais:** Não aplicável.

## Farmacologia

**Mecanismo de Ação:** A Epinefrina Base tem dupla função, possui ação agonista nos receptores  $\alpha$  e  $\beta$ , na aplicação tópica ocasiona vasoconstrição, reduz a taxa de absorção (não apenas retém o anestésico no local desejado, como também permite que a taxa com que ele é metabolizado no corpo acompanhe a taxa com que é absorvido para a circulação, isso diminui os efeitos tóxicos sistêmicos).

**Efeitos Adversos:** Pode causar inquietação, cefaleia pulsátil, tremor e palpitações. Efeitos adversos mais graves incluem hemorragia cerebral e arritmias cardíacas.

**Contraindicações / Precauções:** O uso de Epinefrina está contraindicado para pacientes que estão recebendo antagonistas bloqueadores não seletivos dos receptores  $\beta$  (por exemplo, propranolol, nadolol e timolol), visto que suas ações sobre os receptores  $\alpha_1$  vasculares, sem oposição, podem resultar em hipertensão e hemorragia cerebral graves.

O uso de vasoconstritores não é indicado quando os anestésicos locais são administrados nas extremidades, a vasoconstrição levar a hipóxia e lesão teciduais, pois a circulação sanguínea nessas áreas são limitadas. É importante salientar que a Epinefrina também dilata os vasos sanguíneos da musculatura esquelética por ações nos receptores  $\beta_2$ -adrenérgicos e, desse modo, pode aumentar os efeitos tóxicos sistêmicos do anestésico depositado nos tecidos musculares.

## Referências Científicas

Os anestésicos locais diminuem a dor durante os procedimentos cutâneos no ambiente ambulatorial e permitem que uma variedade de procedimentos dermatológicos seja realizada sem distorção anatômica da injeção do anestésico local. À medida que o número de procedimentos dermatológicos em consultório continua a crescer, os profissionais se beneficiarão da conscientização das indicações, mecanismos farmacológicos, métodos de aplicação apropriados e perfis de segurança dos anestésicos tópicos atualmente disponíveis.

### Aplicações Clínicas de Anestésicos Locais

Os anestésicos locais são versáteis para a prática de procedimentos dermatológicos ambulatoriais. A aplicação de anestésicos tópicos provou diminuir a dor associada a procedimentos comuns, como biópsias de barbear, biópsias por *punch*, curetagem e eletrocirurgia. A medicina estética e laser têm sido fortes impulsionadores do crescimento de procedimentos dermatológicos ambulatoriais na história recente. Listados abaixo estão os usos populares de anestésicos tópicos para procedimentos estéticos.

- Procedimentos baseados em laser e luz;
- Tratamentos de resurfacing ablativo;
- Cosméticos injetáveis;
- *Peelings* químicos.

Não existem diretrizes padrão para uso ideal e segurança de anestésicos tópicos. Os profissionais devem estar completamente familiarizados com suas características únicas. Sugestões sobre aplicação segura referem-se ao tamanho da área anatômica a ser aplicada, à idade e peso do paciente e à quantidade (em gramas) de anestésico a ser aplicada.

## Algumas Dicas Importantes

- Aplique anestésico tópico apenas na pele intacta;
- Evitar o contato do anestésico com a mucosa ocular;
- Evitar o uso de anestésicos tópicos tipo amida em pacientes com insuficiência hepática;
- Atentar à quantidade de produto aplicada, à área total coberta, à espessura do estrato córneo e à duração da aplicação;
- Para grandes áreas de tratamento, limite a aplicação do produto a áreas selecionadas que sejam mais sensíveis.

## Associação de Vasoconstritores aos anestésicos locais pré-procedimento doloroso

A adição de Epinefrina Base ao anestésico local induz vasoconstrição, o que retarda a remoção do anestésico e aumenta a duração do efeito tecidual local.

Segundo Flynn N *et. al.* (1989), o uso da epinefrina concomitantemente com anestésicas locais é relatada desde 1903, amplamente utilizado na prática clínica afim de proporcionar menos efeitos colaterais dos agentes anestésicos locais. Entretanto, é importante enfatizar que a epinefrina também é agonista dos receptores  $\beta_2$ -adrenérgicos, ocasionando dilatação dos vasos sanguíneos da musculatura esquelética, podendo aumentar os efeitos tóxicos sistêmicos do anestésico depositado nos tecidos musculares.

Um estudo duplo-cego, randomizado e controlado comparou a duração da anestesia com lidocaína, epinefrina e tetracaína (LET) e com uma solução de tetracaína, epinefrina (adrenalina) e cocaína (TAC). Nesse estudo clínico, houve a participação de 171 crianças com lacerações no rosto e couro cabeludo exigindo suturas. Não houve diferença estatística entre TAC e LET na adequação da anestesia antes ou o tempo da anestesia durante a sutura (SCHILLING *et. al.*, 1995). Portanto a formulação descrita como LET é uma alternativa eficaz e segura como pré-anestésico para procedimentos dolorosos.

Um ensaio clínico realizado por SINGER & STARK (2000), avaliou a dor com o uso de LET (lidocaína 2%, epinefrina 1:1.000, tetracaína 2%) contra placebo antes da aplicação de lidocaína injetável em pacientes com lacerações. Nesse estudo, houve a participação de 43 indivíduos (principalmente crianças e homens). Como resultado, os pacientes que tiveram aplicação de LET houve redução da dor antes da aplicação de lidocaína injetável.

## A Importância do pKa e do pH

O conhecimento da dissociação de ácidos e bases fracos é, portanto, fundamental para entender a influência do pH intracelular na estrutura e atividade biológica. O pKa é usado para expressar as forças relativas de ácidos e bases. Para qualquer ácido fraco, seu conjugado é uma base forte, da mesma forma, o conjugado de uma base forte é um ácido fraco.

As forças relativas das bases são expressas em termos do pKa de seus ácidos conjugados. O pKa é o pH em que as concentrações de uma base e seu ácido conjugado são iguais. Portanto, manter o pH final da formulação próximo de 8 a 9, configura que a Epinefrina Base e/ou dos anestésicos locais (cujo pKa está dentro dessa faixa) esteja na forma de metade protonado e outra metade não protonado, assim maior estabilidade para a formulação, absorção e efeito dos anestésicos locais.

## Farmacotécnica

**Estabilidade (produto final):** Não encontrado nas referências bibliográficas pesquisadas.

**pH Estabilidade (produto final):** Anestésicos pré-procedimentos: pH de 7,0 e 7,5.

**pKa:** 8.59 (a 25 °C).

**Obs.:** embora formulações com anestésicos locais apresentem maior eficácia em pH acima de 8,0, em formulações com epinefrina associada aos anestésicos, esta faixa de pH acelera a oxidação da epinefrina reduzindo o prazo de validade do produto.

**Solubilidade:** Praticamente insolúvel em água, em etanol (96°GL).

**Excipiente / Veículo Sugerido / Tipo de Cápsula:** Uso local em veículo oclusivo.

### Orientações Farmacotécnicas:

- A Epinefrina Base é fotossensível, por isso aconselhamos adicionar ao veículo previamente como sistema antioxidante o **metabissulfito de sódio a 0,15%** antes de acrescentar a Epinefrina Base.
- Caso a farmácia opte em realizar diluição da Epinefrina base (semi-acabado) aconselhamos acrescentar o metabissulfito de sódio na diluição.
- Para a escolha do excipiente para diluição (diluído) cabe avaliação farmacêutica, pois esta avaliação contempla a compatibilidade do veículo final e da Epinefrina Base.
- No caso de diluição, a farmácia deverá atender os requisitos da RDC 67/2007.

**Compatibilidades (para veículos):** Não aplicável.

**Capacidade de Incorporação de Ingredientes Farmacêuticos (para veículos):** Não aplicável.

**Incompatibilidades:** Não encontrado nas referências bibliográficas pesquisadas.

**Conservação / Armazenamento do insumo farmacêutico definido pelo fabricante:** Acondicionar em recipientes herméticos, ao abrigo da luz, calor e umidade. Temperatura ambiente.

**Conservação / Armazenamento do produto final definido pelo farmacêutico RT da farmácia:** De acordo o critério de conservação do insumo definido pelo fabricante, sugerimos conservar o produto final acondicionados em recipientes herméticos, ao abrigo da luz, calor e umidade. Temperatura ambiente, porém cabe também avaliação farmacêutica conforme a formulação, sistema conservante e condições do produto.

## Formulações

### Uso Tópico

<b>Anestésico Pré-Procedimento: Lidocaína + Epinefrina + Tetracaína</b>	
Lidocaína Base	4%
Epinefrina	0,05% (1:2.000)
Cloridrato de Tetracaína	0,5%
SaltStable LS Advanced™	qsp 50g
Posologia: Aplicar 1 ml (frasco dosador) na área ou conforme orientação médica.	
pH $\cong$ 7,0 a 7,5	

## Referências Bibliográficas

1. BRITISH Pharmacopoeia 2013. Vol. I. London: The Stationery Office, 2013, p.73-75.
2. BRUNTON, Laurence L.; CHABNER, Bruce A.; KNOLLMANN, Bjorn C.. In: GOODMAN & GILMAN As bases farmacológicas da terapêutica de GOODMAN & GILMAN. [tradução: Augusto Langeloh et al.; revisão técnica Almir Lourenço da Fonseca]. – 12 ed. Porto Alegre : AMGH, 2012.
3. Dossiê Técnico do Fabricante.
4. FLYNN N, O'TOOLE DP, BOURKE E, O'MALLEY K, CUNNINGHAM AJ. The effect of local anaesthetics on epinephrine absorption following rectal mucosal infiltration. Can J Anaesth., jul., 1989.
5. GOLAN, David E. et. al. Princípios de farmacologia: A base fisiopatológica da farmacoterapia. 2. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2009
6. National Center for Biotechnology Information. PubChem Compound Database; CID=5816, <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/5816>
7. PARFITT, K., & MARTINDALE, W. (1999). Martindale: the complete drug reference. London, UK, Pharmaceutical Press, Thirty-sixth edition, 2009.
8. SARMENTO JUNIOR, Krishnamurti Matos de Araujo; TOMITA, Shiro; KOS, Arthur Octavio de Ávila. Uso tópico da adrenalina em diferentes concentrações na cirurgia endoscópica nasal. Rev. Bras. Otorrinolaringol., São Paulo , v. 75, n. 2, p. 280-289, Abril 2009 .

9. SCHILLING CG, BANK DE, BORCHERT BA, KLATZKO MD, UDEN DL. Tetracaine, epinephrine (adrenalin), and cocaine (TAC) versus lidocaine, epinephrine, and tetracaine (LET) for anesthesia of lacerations in children. *Ann Emerg Med.* Fev., 1995.
10. SINGER A., STARK M. LET versus EMLA for pretreating lacerations: a randomized trial. *Academic Emergency Medicine* 2001;8(3):223-30.

*A Fagron, multinacional holandesa, está presente em mais de 30 países e é líder mundial em inovação e otimização no tratamento farmacêutico personalizado.*

Fagron Brasil  
Av. Eng. Luís Carlos Berrini, 105 - 27º andar  
Edifício Berrini One - 04571-010 - São Paulo - Brasil  
Telefones: +55 11 2050 23 00 / 0800 701 1974 / 0800 771 1974

