



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ
FACULDADE DE FARMÁCIA, ODONTOLOGIA E ENFERMAGEM
CURSO DE FARMÁCIA**

LUCIANA SATIE KUROSAKI CASTRO E SILVA

**ELABORAÇÃO DE PROPOSTA DE PROTOCOLO PARA O USO DA EMULSÃO
LIPÍDICA INTRAVENOSA NO TRATAMENTO DE INTOXICAÇÃO AGUDA POR
ANESTÉSICOS LOCAIS ENVOLVENDO HUMANOS**

FORTALEZA

2018

LUCIANA SATIE KUROSAKI CASTRO E SILVA

ELABORAÇÃO DE PROPOSTA DE PROTOCOLO PARA O USO DA EMULSÃO
LIPÍDICA INTRAVENOSA NO TRATAMENTO DE INTOXICAÇÃO AGUDA POR
ANESTÉSICOS LOCAIS ENVOLVENDO HUMANOS

Trabalho de Conclusão de Curso apresentada
ao Curso de Farmácia da Universidade Federal
do Ceará, como requisito parcial à obtenção do
título de farmacêutico.

Orientadora: Prof.^a. Dr.^a Maria Augusta Drago
Ferreira.

FORTALEZA

2018

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação
Universidade Federal do Ceará
Biblioteca Universitária

Gerada automaticamente pelo módulo Catalog, mediante os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

- S581e Silva, Luciana Satie Kurosaki Castro e.
Elaboração de proposta de protocolo para o uso da emulsão lipídica intravenosa no tratamento de intoxicação aguda por anestésicos locais envolvendo humanos / Luciana Satie Kurosaki Castro e Silva. – 2018.
79 f. : il. color.
- Trabalho de Conclusão de Curso (graduação) – Universidade Federal do Ceará, Faculdade de Farmácia, Odontologia e Enfermagem, Curso de Farmácia, Fortaleza, 2018.
Orientação: Profa. Dra. Maria Augusta Drago Ferreira.
1. Anestésicos locais. 2. Emulsão lipídica. 3. Intoxicação. 4. Protocolo. I. Título.

CDD 615

LUCIANA SATIE KUROSAKI CASTRO E SILVA

ELABORAÇÃO DE PROPOSTA DE PROTOCOLO PARA O USO DA EMULSÃO
LIPÍDICA INTRAVENOSA NO TRATAMENTO DE INTOXICAÇÃO AGUDA POR
ANESTÉSICOS LOCAIS ENVOLVENDO HUMANOS

Trabalho de Conclusão de Curso apresentada
ao Curso de Farmácia da Universidade Federal
do Ceará, como requisito parcial à obtenção do
título de farmacêutico.

Aprovada em: ___/___/_____.

BANCA EXAMINADORA

Prof.^a. Dr.^a Maria Augusta Drago Ferreira (Orientadora)
Universidade Federal do Ceará (UFC)

Prof.^a. Dr.^a Juvenia Bezerra Fontenele
Universidade Federal do Ceará (UFC)

Ms. Ana Cláudia de Brito Passos
Universidade Federal do Ceará (UFC)

AGRADECIMENTOS

À todas as pessoas, professores, servidores técnico-administrativos e alunos que fazem da Universidade Federal do Ceará um ambiente democrático e plural, de aprendizagem, de produção de conhecimento, de desenvolvimento do pensamento reflexivo, de difusão de saberes.

Especialmente aos professores do curso de Farmácia que contribuíram para minha formação não só como profissional, mas como ser humano. Obrigada pela dedicação e paciência para transmitir da melhor forma os conhecimentos e as experiências adquiridas durante os anos de profissão.

À Prof.^a Dr.^a Nádia Accioly Pinto Nogueira, tutora do PET/UFC-Farmácia, e a todos os integrantes do grupo com os quais convivi, pelos momentos de aprendizagem e companheirismo.

Aos farmacêuticos e funcionários do Instituto Dr. José Frota - IJF e do Hospital de Messejana Dr. Carlos Alberto Studart Gomes, pelo tamanho aprendido e confiança em meu trabalho, durante o período de estágio.

À Prof.^a Dr.^a Maria Augusta Drago Ferreira, minha orientadora, por acreditar em mim. Agradeço enormemente pela atenção e dedicação para realização deste trabalho e, também, pelas palavras de apoio, incentivo e força quando eu as precisava ouvir.

Aos participantes da banca examinadora Prof.^a Dr.^a Juvenia Bezerra Fontenele e Ms. Ana Cláudia de Brito Passos pela disponibilidade e valiosas colaborações e sugestões.

À minha mãe e ao meu pai pelo amor, paciência, conselhos, ensinamentos, amizade, carinho dedicados à minha formação como ser humano. Muito obrigada por serem meu alicerce, por acreditarem em mim e me incentivarem na busca pelo conhecimento. Amo vocês.

À minha irmã pela amizade, paciência, carinho, amor, principalmente, nos últimos anos, que apesar dos milhares de quilômetros que nos separam, estamos mais próximas. Muito obrigada por tudo. Amo-te.

Aos meus queridos avós, Clarisse, Selvita e Manuel pelo carinho, compreensão pela ausência, palavras de incentivo e orações.

Às minhas tias, Graça e Glória, tios, Alfeu e Giles e, primas, Alice e Marie, pela grande ajuda durante o período da faculdade, longe de meus pais e irmã.

À minha madrinha pelas mensagens de apoio, carinho, força e a cada “Bom dia” caloroso.

À minha tia, Wilma (Gô) pelo carinho, amor, força, pensamentos positivos, risadas e gargalhadas durante toda minha vida.

À minha tia, Socorro (Totoia) pelo carinho, força, preocupação, orações e pensamentos positivos.

E a todos os meus familiares, pelas palavras de incentivo, pelo carinho, pela ajuda, durante minha vida.

Aos meus amigos pelos incentivos, conselhos, paciência, momentos de reflexão, discussões, alegrias, sorrisos, descontração e companhia.

À Camila por me conduzir para um caminho de reencontro com minha espiritualidade.

À Deus pela força e proteção, principalmente, nos momentos mais difíceis.

Meus mais sinceros agradecimentos e eterna gratidão!

“No “truth” can ever be thought robust until the passage of time has presented new data that it must attempt to explain”

Martyn Harvey e Grant Cave

RESUMO

A emulsão lipídica intravenosa (ELI) vem sendo utilizada no tratamento da intoxicação aguda por anestésicos locais e outros fármacos lipofílicos. O presente trabalho objetivou a elaboração de uma proposta de protocolo para o uso de ELI no tratamento de intoxicações agudas causadas por anestésicos locais. Para isso, foi realizada uma revisão da literatura, utilizando as bases de dados *Medline*, *The Cochrane Library* e *Trip Database*. Os termos de busca usados foram: *lipid*, *emulsion*, "*local anesthetic*", *toxicity*, *intravenous*, "*lipid emulsion*", "*fat emulsion*", *intralipid*, *arrest*, *rescue*, *resuscitation*, *antidote*, "*lipophilic drugs*", *intoxication* e "*intravenous lipid*". Na busca foram levantados os estudos, metanálise, revisão sistemática e ensaio clínico controlado randomizado, versando sobre segurança e eficácia associadas ao uso de ELI no tratamento de intoxicações, publicados nos anos de 2013 a 2018. Outras publicações consideradas foram: guias de uso de ELI contendo indicações, posologia, administração, efeitos adversos e interferências laboratoriais, encontradas em sites de associações internacionais de toxicologia e anestesia, livro de toxicologia clínica, Toxbase[®], IBM Micromedex[®] e monografia do Intralipid[®] (emulsão lipídica mais utilizada em intoxicações). Com base na análise das publicações selecionadas para a realização deste trabalho, a proposta de um protocolo para o uso de ELI nas intoxicações agudas por anestésicos locais deve contemplar as recomendações baseadas nas evidências clínicas disponíveis atualmente, as quais são descritas a seguir. A administração da ELI é recomendada para casos de intoxicação por anestésicos locais em situações clínicas que envolvem risco de vida ao paciente como, parada cardíaca e choque hemodinâmico, após a falha das condutas terapêuticas convencionais. Especificamente para a bupivacaína, em casos de parada cardíaca, é recomendada como tratamento de primeira linha, após início dos procedimentos de Suporte Avançado de Vida Cardiovascular Sendo assim, o uso de ELI deve ser avaliado com cautela, considerando os riscos e benefícios que se apresentam. A formulação mais utilizada é o Intralipid[®] 20%. A posologia deve considerar uma dose de ataque em *bolus* de 1,5 mL/Kg, seguida de infusão contínua de 0,25 mL/Kg/min. Se necessário, a dose em *bolus* pode ser reaplicada no máximo por mais duas vezes, em intervalo de 5 min e a infusão contínua pode ser titulada conforme a resposta clínica do paciente, até a taxa de infusão de 0.5 mL/Kg/min. Respeitando a dose acumulada máxima de 12 mL/Kg e o tempo de infusão de 60 minutos. Efeitos adversos potenciais como pancreatite, síndrome da sobrecarga lipídica, parada cardíaca, embolia gordurosa e outros, além das interferências laboratoriais em consequência da lipemia devem ser avaliados e considerados no uso da ELI. Apesar do crescente

entusiasmo para o uso da emulsão lipídica no tratamento de intoxicações aguda por anestésicos locais, as evidências científicas não são robustas com respeito a recomendação da ELI como tratamento de primeira linha para todos os anestésicos locais ou todas as situações clínicas possíveis.

Palavras-chave: Anestésicos locais, Emulsão lipídica, Intoxicação, Protocolo.

ABSTRACT

Intravenous lipid emulsion (ELI) has been used in the treatment of acute intoxication by local anesthetics and other lipophilic drugs. The present work aimed the elaboration of a protocol proposal for the use of ELI in the treatment of acute intoxications caused by local anesthetics. A literature search was performed for in Medline, The Cochrane Library and Trip Database. A combination of specific keywords and MeSH terms were used: lipid, emulsion, "local anesthetic", toxicity, intravenous, "lipid emulsion", "fat emulsion", intralipid, arrest, rescue, resuscitation, antidote, "lipophilic drugs", intoxication e "intravenous lipid". Were included meta-analysis, systematic review and randomized controlled clinical trials, focusing on the safety and efficacy associated with the use of ELI in the treatment of intoxications, published in the years 2013 to 2018. Other publications considered: guidelines for the use of ELI with indications, posology, administration, adverse effects and laboratory interferences found on sites of international toxicology and anesthesia associations, clinical toxicology book, Toxbase[®], IBM Micromedex[®], and Intralipid[®] product monograph (most commonly used lipid emulsion in poisonings). Based on the analysis of the publications selected, the proposal of a protocol for the use of ELI in acute systemic intoxications by local anesthetics should contemplate recommendations based on currently available clinical evidence, which are described below. The administration of ELI is recommended for local anesthetics intoxication in cardiac arrest and life-threatening toxicity, such as hemodynamic shock after other therapies fail. Specifically for bupivacaine, in cases of cardiac arrest, it is recommended as first-line therapy, after initiation of Advanced Cardiovascular Life Support. Therefore, the use of ELI should be evaluated with caution, considering the risks and benefits. The most commonly used formulation is Intralipid[®] 20%. The dose should consider a bolus dose of 1.5 mL/kg, followed by continuous infusion of 0.25 mL/kg/min. If necessary, the bolus could be repeated one or two more times within 5 min between doses and continuous infusion may be titrated according to the clinical response of the patient up to the infusion rate of 0.5 mL/kg/min. Respecting the maximum cumulative dose of 12 mL/kg, and the infusion time of 60 minutes. Potential adverse effects such as pancreatitis, fat overload syndrome, cardiac arrest, fatty embolism and others, furthermore laboratory interferences, as a consequence of lipemia, should be evaluated and considered in ELI use. Despite the growing enthusiasm of lipid emulsion use in local anesthetics acute systemic intoxications, the scientific evidence is not robust about ELI's recommendation as first-line treatment for all local anesthetics or all possible clinical situations.

Keywords: Local anesthetics, Fat emulsion, Toxicity, Protocol.

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1: Estruturas químicas dos anestésicos locais cocaína, lidocaína, bupivacaína, tetracaína, pramocaína e procaína.22
- Figura 2: Esquema dos caminhos dos anestésicos locais até seu sítio de ação: canal de sódio voltagem-dependente na membrana de célula excitável.24

LISTA DE TABELA

Tabela 1: Recomendações de uso de ELI, por Gosselin <i>et al.</i> (2016), para bupivacaína e outros anestésicos locais em diferentes situações clínicas.	40
Tabela 2: Dose do <i>bolus</i> e taxa da infusão contínua indicadas para o uso de emulsão lipídica intravenosa em casos de intoxicação por anestésicos locais.	43
Tabela 3: Término do tratamento com emulsão lipídica para intoxicação, de acordo com cada autor.	46
Tabela 4: Substâncias químicas ou grupo de substâncias relacionadas a recomendações ou sugestões para o uso de ELI em cada uma das situações clínicas referidas, segundo Gosselin <i>et al.</i> (2016).	58

LISTA DE QUADROS

Quadro 1: Emulsões lipídicas (nome comercial, concentração, composição e fabricante) com registro válido de acordo com consulta realizada no site da ANVISA, no dia 21 de outubro de 2018.	27
Quadro 2: Bases de dados, descritores e estratégias de busca utilizadas na revisão de literatura	35
Quadro 3: Resultado da revisão de literatura de acordo com cada estratégia e base de dados	36
Quadro 4: Relação das publicações selecionadas na revisão de literatura, com seus respectivos autores, data de publicação e tipo de estudo.....	36
Quadro 5: Relação dos artigos selecionados (revisões sistemáticas) com as bases de dados e suas respectivas estratégias de buscas.	37
Quadro 6: Outras fontes utilizadas na construção da proposta de protocolo de uso da ELI em casos de intoxicação por anestésicos locais.....	38
Quadro 7: Condutas, recomendadas nas publicações analisadas, para o ajuste das doses (<i>bolus</i> e infusão contínua), de acordo com o quadro clínico do paciente.....	44
Quadro 8: Efeitos adversos citados na bula do medicamento Intralipid [®] , de acordo com o órgão ou sistema afetado e frequência de sua ocorrência.....	49
Quadro 9: Efeitos adversos da emulsão lipídica apresentados por IBM Micromedex [®] (2018) no tópico segurança do medicamento.....	50
Quadro 10: Efeitos adversos citados por Hayes <i>et al.</i> (2016) de acordo com a classificação elaborada pelos autores.....	52
Quadro 11: Efeitos adversos da emulsão lipídica relatados em todas as publicações incluídas no presente trabalho.....	53

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AAGBI	Association of Anaesthetists of Great Britain and Ireland
ACMT	American College of Medical Toxicology
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
ASRA	American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine
dL	Decilitro
ECCR	Ensaio Clínico Controlado Randomizado
ECG	Eletrocardiograma
ECMO	Extracorporeal Membrane Oxygenation
ELI	Emulsão Lipídica Intravenosa
ERC	European Resuscitation Council
FDA	Food and Drugs Administration
g	Gramma (s)
h	Hora (s)
HFVVC	Hemofiltração Venovenosa Contínua
ISRS	Inibidor Seletivo de Recaptação de Serotonina
Kg	Quilograma (s)
L	Litro (s)
LTD/LTDA	Limitada
min	Minuto (s)
mL	Mililitro (s)
n°	Número
nm	Nanômetro
NP	Nutrição Parenteral
NPP	Nutrição Parenteral Parcial
NPT	Nutrição Parenteral Total
OMS	Organização Mundial de Saúde
pKa	Constante de Dissociação
pH	Potencial Hidrogeniônico
RS	Revisão Sistemática
SAVC	Suporte Básico de Vida Cardiovascular
SDRA	Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo

SEG	Síndrome da Embolia Gordurosa
SNC	Sistema Nervoso Central

LISTA DE SÍMBOLOS

α	Alfa
β	Beta
®	Marca registrada
>	Maior
<	Menor
μ	Micrograma
%	Porcentagem
™	Trademark

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	18
2 REFERENCIAL TEÓRICO	21
2.1 Anestésicos locais	21
<i>2.1.1 Histórico dos anestésicos locais</i>	<i>21</i>
<i>2.1.2 Aspectos químicos dos anestésicos locais</i>	<i>22</i>
<i>2.1.3 Mecanismo de ação dos anestésicos locais</i>	<i>23</i>
2.2 Toxicidade dos anestésicos locais.....	24
<i>2.2.1 Sinais e sintomas da intoxicação aguda e tratamento</i>	<i>24</i>
2.3 Emulsão lipídica em nutrição	26
<i>2.3.1 Histórico do uso da emulsão lipídica em nutrição</i>	<i>26</i>
2.4 Emulsão lipídica em toxicologia	28
<i>2.4.1 Histórico do uso da emulsão lipídica em toxicologia</i>	<i>28</i>
<i>2.4.2 Mecanismo de ação da emulsão lipídica em toxicologia</i>	<i>29</i>
<i>2.4.3 Uso da emulsão lipídica em toxicologia.....</i>	<i>31</i>
3. OBJETIVOS	33
3.1 Objetivo geral.....	33
3.2 Objetivos específicos.....	33
4. METODOLOGIA.....	34
4.1 Revisão de literatura	34
<i>4.1.1 Resultado da revisão de literatura.....</i>	<i>35</i>
4.2 Elaboração da Proposta de Protocolo de Uso	37
5. RESULTADOS E DISCUSSÃO	39
5.1 Indicações para anestésicos locais.....	39
5.2 Contraindicações para o uso da emulsão lipídica intravenosa.....	41
5.3 Posologia	42
5.4 Efeitos adversos	47
<i>5.4.1 Efeitos adversos em prematuros e recém nascidos.....</i>	<i>54</i>
<i>5.4.1 Efeitos adversos em idosos</i>	<i>545</i>

<i>5.4.1 Efeitos adversos em grávidas e lactantes</i>	545
5.5 Interferências laboratoriais	56
5.6 Recomendações para agentes tóxicos, que não são anestésicos locais	57
5.7 Proposta de protocolo de uso	60
6. CONCLUSÃO	61
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	63
APÊNDICE A – PROPOSTA DE PROTOCOLO DE USO	71

1 INTRODUÇÃO

Os anestésicos locais são medicamentos utilizados em procedimentos médicos com a finalidade de produzir anestesia (ausência de sensibilidade) em áreas específicas do corpo, onde, de maneira estrita, são administrados. Agem interrompendo reversivelmente a condução e geração dos impulsos nervosos, através da interação com os canais de sódio sensíveis a voltagem, presentes na membrana das células neuronais nestas áreas (TREVOR, KATZUNG E KRUIDERING-HALL, 2015).

Com respeito a sua toxicidade, os anestésicos locais podem produzir efeitos tóxicos locais (por exemplo, anestesia prolongada) ou sistêmicos. Os efeitos sistêmicos ocorrem quando há absorção do fármaco, ou seja, seu ingresso na circulação sanguínea, em grande quantidade, com resultante manifestação de sinais e sintomas associados, principalmente, ao sistema nervoso central e ao sistema cardiovascular (OLSON *et al.*, 2017; TREVOR, KATZUNG E KRUIDERING-HALL, 2015). Segundo Gosselin *et al.*, (2015) a toxicidade sistêmica exercida por anestésicos locais é uma ocorrência grave, cuja apresentação clínica varia, com manifestação de convulsões, disritmias e até parada cardíaca.

O tratamento convencional da intoxicação sistêmica ocasionada por esses fármacos baseia-se na manutenção dos sinais vitais e emprego de medicamentos específicos, tais como, barbitúricos e/ou benzodiazepínicos, havendo a manifestação de convulsões e epinefrina para hipotensão (TREVOR, KATZUNG E KRUIDERING-HALL, 2015). Recentemente, a administração de emulsão lipídica por via intravenosa (ELI) é uma outra forma de tratamento que vem sendo utilizada e estudada nesses casos de intoxicação.

Tradicionalmente, em terapia nutricional, a emulsão lipídica tem sido indicada, especificamente, para o uso parenteral, em situações de necessidade de reposição energética e de ácidos graxos essenciais, quando há impossibilidade ou insuficiência de nutrição enteral (CLINOLEIC, 2016).

Os primeiros relatos de uso de ELI, em casos de intoxicação envolvendo humanos, foi em situação de parada cardíaca induzida pelos anestésicos locais bupivacaína e mepivacaína (ROSENBLATT *et al.*, 2006) e por ropivacaína (LITZ *et al.*, 2006). Nesses casos, após a falha das medidas terapêuticas convencionais empregadas, houve sucesso na reanimação dos pacientes quando ELI foi administrada.

O mecanismo de ação que sustenta o uso de ELI em casos de intoxicação, não foi completamente esclarecido. Três hipóteses têm maior aceitação: sequestro do agente tóxico

em uma fase lipídica expandida no plasma (Teoria *lipid sink* ou “pia lipídica”); modificação da utilização de ácido graxo no miocárdio afetado pelo agente tóxico (Teoria Bioenergética) e ativação de canais de cálcio sensíveis à voltagem.

Face a essas teorias e com base em estudos utilizando modelos experimentais em animais, acreditou-se que a emulsão lipídica seria eficaz frente a outras substâncias lipofílicas, além dos anestésicos locais. Sendo assim, em 2008, foi publicado o primeiro relato de uso de ELI, com sucesso, em um caso de intoxicação por via oral, com manifestação de parada cardíaca, causada pelos fármacos bupropiona e lamotrigina. Também nesse caso, ELI foi administrada, depois que o tratamento convencional falhou. (SIRIANNI *et al.*, 2008).

A partir da publicação desse relato, ELI passou a ser usada em casos de intoxicação devido a diferentes substâncias químicas lipofílicas, tais como, antidepressivos tricíclicos (amitriptilina), anti-histamínicos (difenidramina), bloqueadores dos canais de cálcio (diltiazem e verapamil), baclofeno, ivermectina, beta-bloqueadores, inseticidas (malation), antiarrítmicos, sendo administrada, frente a outros sintomas, além de parada cardíaca e até mesmo antes do emprego dos métodos convencionais, ou seja, como o tratamento de primeira linha (GOSSELIN *et al.*, 2016).

Apesar da crescente empolgação com relação a ELI, sua indicação no tratamento de intoxicações agudas continua *off-label*, ou seja, sem aprovação de órgãos reguladores, como a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) e Food and Drug Administration (FDA). Além disso, a sustentação para seu uso é baseada em relatos ou série de casos, os quais apresentam muito viés e qualidade científica pobre; opiniões de especialistas; estudos com animais, de generalização incerta para seres humanos; algumas revisões sistemáticas e estudos controlados, os quais têm melhor qualidade científica.

Ademais, guias de orientação para o uso seguro da emulsão lipídica têm sido elaborados por várias associações e sociedades internacionais de anestesiologia e toxicologia, como a Association of Anaesthetists of Great Britain and Ireland (AAGBI), American College of Medical Toxicology (ACMT), American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine (ASRA) (CAVE e HARVEY, 2014; GOSSELIN *et al.*, 2016).

No Brasil, existem alguns relatos de caso do uso da ELI como tratamento de intoxicações agudas por substâncias lipofílicas. Martins e Filho Andrade (2017) relatam o uso da ELI, em um hospital de Minas Gerais, no tratamento de intoxicação aguda por fármaco β -bloqueador. E a Política de Antídotos na Rede de Atenção à Saúde no Estado de Santa Catarina, incluí a ELI na lista de antídotos e medicamentos para utilização dentro da primeira hora do atendimento ao paciente intoxicado, com indicação principal: reversão de toxicidade

cardiovascular, dando destaque para os antidepressivos tricíclicos (SANTA CATARINA, 2014).

Outrossim, a emulsão lipídica é um medicamento que não é desprovido de toxicidade, sendo seus efeitos adversos pouco estudados no uso em intoxicações (CAVE e HARVEY, 2014).

Dessa maneira, o uso de ELI no cenário de intoxicações por substâncias químicas lipofílicas deve ser realizado com cautela, analisando as melhores evidências científicas. Para tanto, faz-se necessária a elaboração e implantação de protocolos, tendo em vista sua administração de maneira segura, em situações clínicas específicas, de interesse nas unidades de saúde.

Face ao exposto, o propósito do presente trabalho foi analisar as evidências clínicas, atualmente disponíveis na literatura especializada, com respeito a segurança e eficácia no emprego da emulsão lipídica intravenosa para o tratamento das intoxicações agudas por anestésicos locais, com intuito de elaborar uma proposta de protocolo para esse uso.

2 REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 Anestésicos locais

2.1.1 *Histórico dos anestésicos locais*

A primeira substância empregada como anestésico local foi a cocaína, um alcalóide obtido a partir das folhas da planta *Erythroxylon coca*, a qual é conhecida por suas ações de bem-estar e euforizante e muito utilizada pelos povos andinos (FERREIRA e MARTINI, 2001).

No início do século XIX, com o desenvolvimento de técnicas químicas de isolamento e identificação de compostos orgânicos, Albert Niemann isolou a cocaína, no ano de 1859. Suas atividades psicofarmacológicas foram estudadas por Thomas Moreno e Maiz, que reconheceram as propriedades dessa substância para o uso como anestésico local. Carl Köller foi quem, em 1884, introduziu o uso da cocaína como anestésico tópico em procedimentos cirúrgicos, especificamente na oftalmologia, em cirurgia de glaucoma e, segundo Trevor, Katzung e Kruidering-Hall (2015), a anestesia local foi então caracterizada como a perda de sensibilidade em uma parte do corpo, sem comprometimento do nível de consciência ou controle das funções vitais pelo SNC (SIEGEL e HIRSCHMAN, 1983; GULHERMANO *et al.*, 2010).

A elucidação da estrutura química da cocaína, em 1989, permitiu a síntese de outras moléculas de anestésicos locais, na busca por substâncias mais seguras e eficazes. A primeira delas foi a procaína por Alfred Einhorn, em 1905 e, posteriormente, a lidocaína em 1943 (FERREIRA e MARTINI, 2001).

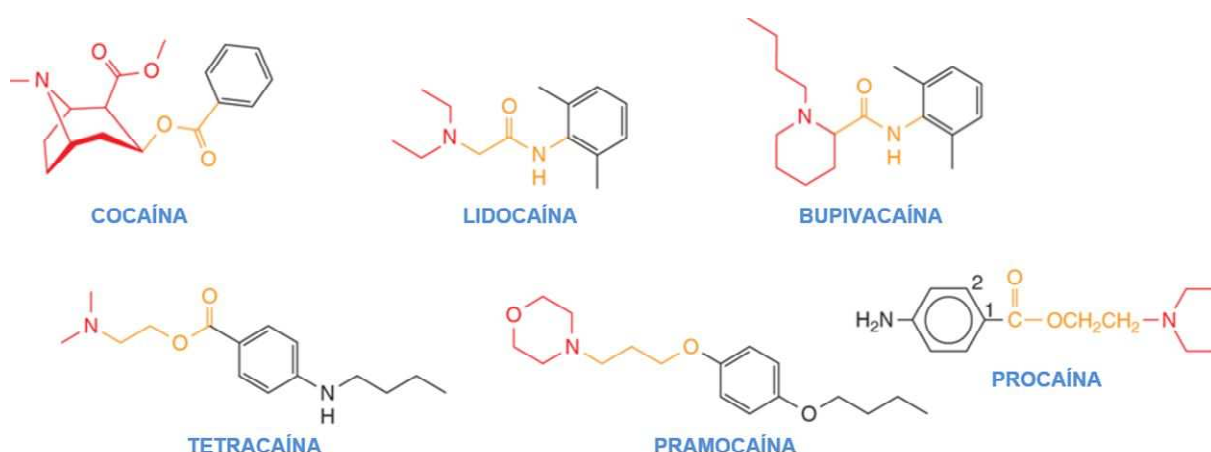
Os anestésicos locais, além do emprego em procedimentos cirúrgicos, podem ser utilizados em outras circunstâncias clínicas para o alívio da dor, tanto aguda como crônica. Esses fármacos podem ser administrados para produzir os seguintes tipos de anestesia local: (1) anestesia de infiltração, por aplicação no tecido subcutâneo/submucoso, que afeta as fibras sensitivas da pele/submucosa e as terminações nervosas; (2) anestesia troncular, por aplicação na vizinhança de um tronco nervoso periférico, que afeta, após um período de latência, todos os tecidos inervados pela porção distal do nervo; (3) anestesia raquidiana ou subdural, por administração no líquido cefalorraquidiano espinal, que afeta todas as raízes motoras, sensitivas e simpáticas vizinhas do local de ação; (4) anestesia epidural, por administração no espaço extradural, com resultados semelhantes à anestesia raquidiana; (5) anestesia local

intravenosa, por administração numa veia superficial de um membro garrotado, bloqueando-se todas as fibras da sua porção distal (NELSON *et al.*, 2011; BERN, *et al.*, 2011)

2.1.2 Aspectos químicos dos anestésicos locais

De maneira geral, a estrutura básica dos anestésicos locais tem três componentes principais, um anel aromático lipofílico unido por meio de uma ligação éster ou amida a uma cadeia intermediária alquila, curta, ligada a uma amina terciária (ou com menor frequência, secundária) hidrofílica. A amina é uma base (aceptora de próton), que fica parcialmente ionizada em pH fisiológico (NELSON *et al.*, 2011).

Figura 1: Estruturas químicas dos anestésicos locais cocaína, lidocaína, bupivacaína, tetracaína, pramocaína e procaína.



Fonte: Traduzido de CATTERALL e MACKIE, 2017

Legenda: Em vermelho, a cadeia lateral com o grupo amina. Em amarelo, o grupo éster ou amida (exceção para a pramocaína). Em preto, o anel aromático do composto.

Há algumas exceções como a benzocaína, anestésico local para uso tópico, a qual apresenta um grupo alifático ao invés do anel aromático e a pramocaína, composta por um grupo éter como ligante entre as partes lipofílica (anel aromático) e hidrofílica (grupo amina) da molécula (Figura 1) (CATTERALL e MACKIE, 2017).

Considerando a relação entre a estrutura química e atividade farmacológica, a presença de grupamento éster ou amida determina a via de metabolização da molécula. Anestésicos locais éster são metabolizados pela ação da enzima pseudocolinesterase (colinesterase plasmática ou butirilcolinesterase). A hidrólise do grupo éster é muito rápida e os metabólitos formados são hidrossolúveis e excretados na urina. De modo diferente, os anestésicos locais amida são metabolizados por reações de oxidação (N-desalquilação e

hidroxilação) catalisadas pela enzima microssômica hepática, citocromo P-450, e a metabolização destes é, em geral, significativamente mais lenta que a dos anestésicos locais éster.

Além disso, a lipossolubilidade dos anestésicos locais determina a potência analgésica do fármaco, o tempo de meia vida e a toxicidade, que são diretamente proporcionais. Assim, quanto maior a lipossolubilidade, maior será o tempo de meia vida, devido a menor taxa de metabolização e, conseqüentemente, maior será a toxicidade do fármaco. (CATTERALL e MACKIE, 2017).

Os anestésicos locais são bases fracas com valores de pKa variando entre 8 e 9, para maioria dos fármacos. Por isso, em pH fisiológico, a maior parte das moléculas encontra-se ionizada, o que diminui a velocidade de transposição da membrana plasmática e, conseqüentemente, o fármaco demora mais tempo para atingir o sítio alvo de sua ação e produzir seu efeito farmacológico (RANG *et al.*, 2012; BUTTERWORTH, MACKIE e WASNICK, 2013). Tanto a forma não-ionizada quanto a ionizada são importantes para o desenvolvimento da ação do fármaco. A primeira é responsável pela difusão deste através da membrana plasmática e citoplasma, alcançando o sítio de ação e a segunda, pela ligação com seu receptor e produção do efeito farmacológico, como mostra a Figura 2 (TREVOR, KATZUNG E KRUIDERING-HALL, 2015).

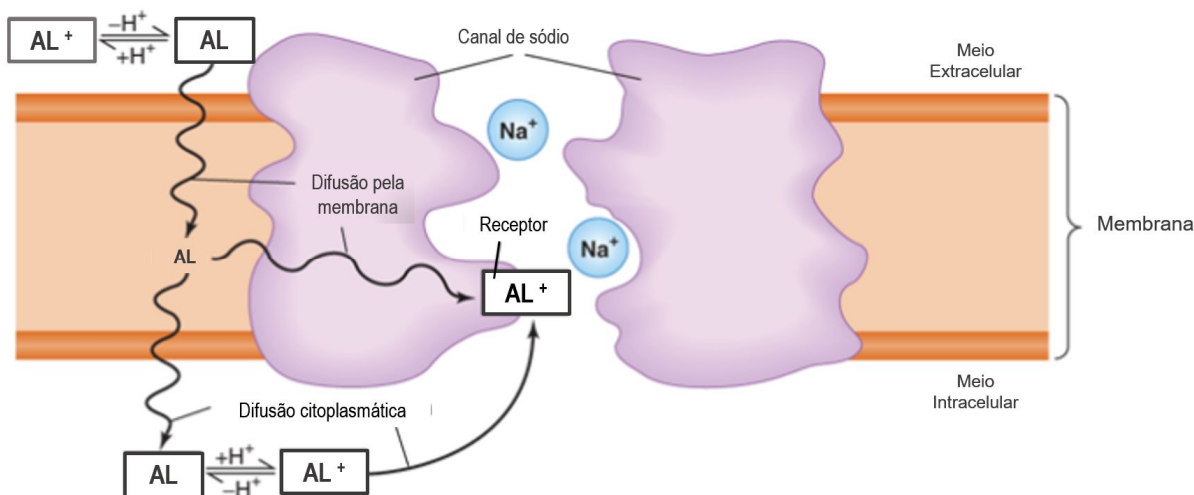
2.1.3 Mecanismo de ação dos anestésicos locais

Os anestésicos locais promovem seus efeitos farmacológicos pela atuação na membrana da célula, ligando-se em uma região específica (subunidade α , parte voltada para o interior da célula) dos canais de sódio voltagem-dependente, bloqueando a ativação do canal e inibindo o influxo de sódio importante para a despolarização da membrana e conseqüentemente para propagação dos impulsos nervosos (BUTTERWORTH, MACKIE e WASNICK, 2013; CATTERALL e MACKIE, 2017).

A ligação dos anestésicos locais (forma ionizada) ao canal de sódio depende do estado conformacional (repouso, aberto ou inativado) em que este se encontra, tendo maior afinidade quando ativado (aberto) ou inativado do que no repouso (fechado). Portanto, a fração de canais ligados ao fármaco aumenta com a despolarização da célula. Sendo assim, quanto maior a frequência de geração de potencial de ação em uma célula, mais rápida é a ação dos anestésicos locais nesta. Conseqüentemente o grau de bloqueio produzido por esses fármacos são frequência e voltagem dependentes, os quais variam de acordo com características físico-químicas da molécula, como o pKa, lipofilicidade, tamanho e afinidade

pelos diferentes estados conformacionais do canal (BUTTERWORTH, MACKEY e WASNICK, 2013; CATTERALL e MACKIE, 2017).

Figura 2: Esquema dos caminhos dos anestésicos locais até seu sítio de ação: canal de sódio voltagem-dependente na membrana de célula excitável.



Fonte: Traduzido de TREVOR, KATZUNG E KRUIDERING-HALL (2015)

Legenda: AL – anestésico local. AL⁺ - anestésico local ionizado. Na⁺ - íon de sódio. H⁺ - íon de hidrogênio.

Com o aumento da concentração do fármaco no local de ação, a taxa de canais de sódio ligados ao fármaco aumenta, cresce também, gradativamente, o limiar para produção de potencial de ação e diminui a condução e magnitude até o momento em que não há mais impulso nervoso (BUTTERWORTH, MACKEY e WASNICK 2013; CATTERALL e MACKIE, 2017).

2.2 Toxicidade dos anestésicos locais

2.2.1 Sinais e sintomas da intoxicação aguda e tratamento

Os anestésicos locais podem produzir efeitos tóxicos locais, como a anestesia prolongada ou deficiência sensorial e motora (rara), ou sistêmicos Estes ocorrem devido a aumento na concentração livre no plasma, resultante de desequilíbrio entre a taxa de absorção e a taxa de eliminação do fármaco (OLSON *et al.*, 2017; CATTERALL e MACKIE, 2017).

Os efeitos tóxicos sistêmicos decorrem da administração de altas doses fármaco e/ou do estado clínico do paciente, tais como, capacidade de metabolização diminuída (por

exemplo: hepatopatias), excreção comprometida (insuficiência renal), diminuição da concentração de proteínas plasmáticas, principalmente a α -1-glicoproteína ácida, o que influi diretamente na quantidade de moléculas livres do fármaco, ou a idade, já que recém-nascidos possuem menor quantidade de proteínas no plasma (OLSON *et al.*, 2017; RANG *et al.*, 2012; CATTERALL e MACKIE, 2017).

As circunstâncias de exposição relatadas com maior frequência, como causa de intoxicação por esses fármacos são: a administração acidental de uma dose terapêutica em um vaso sanguíneo (veia ou arteríola), o uso repetido da dose terapêutica ou a administração não intencional de uma dose tóxica (NELSON *et al.*, 2011).

Os principais efeitos adversos dos anestésicos locais são produzidos no sistema nervoso central (SNC) e no sistema cardiovascular, sendo a intensidade desses efeitos proporcional a concentração do fármaco presente na circulação sistêmica (RANG *et al.*, 2012; CATTERALL e MACKIE, 2017).

Em altas concentrações plasmáticas do fármaco, manifestam-se primeiramente os sintomas associados aos efeitos produzidos no SNC e, em seguida, os associados ao sistema cardiovascular (RANG *et al.*, 2012). Dentre os anestésicos locais, a bupivacaína é o que tem, potencialmente, maior cardiotoxicidade (OLSON *et al.*, 2017).

Dessa maneira, na intoxicação sistêmica por anestésicos locais, os sintomas associados a ação neurológica que podem se manifestar, incluem: agitação, confusão, espasmos musculares e convulsão e, em seguida, sonolência, fala arrastada, sedação, coma e parada respiratória. Sintomas inespecíficos, tais como, diplopia, tontura, dormência circumoral, gosto metálico e zumbido, também podem se apresentar (ASRA, 2017; OLSON *et al.*, 2017).

Os sintomas associados aos efeitos produzidos no sistema cardiovascular, manifestados em casos graves, incluem, principalmente, hipertensão, taquicardia, arritmias ventriculares, que podem evoluir para hipotensão, bloqueio atrioventricular, bradicardia e parada cardíaca (ASRA, 2017; OLSON *et al.*, 2017).

Além disso, também podem ocorrer reações de hipersensibilidade, normalmente associadas aos anestésicos locais do tipo éster, manifestadas por dermatites alérgicas ou ataque asmático e até reação anafilática aguda, contudo rara (RANG *et al.*, 2012; CATTERALL e MACKIE, 2017).

O tratamento é sintomático focado na manutenção dos sinais vitais. Portanto, as primeiras medidas são: a interrupção da administração do fármaco, se aplicável, manutenção das vias respiratórias com ventilação adequada e oxigênio a 100%, manutenção da circulação

sanguínea e, se parada cardíaca, iniciar protocolo de reanimação cardiopulmonar. Em caso de manifestação de convulsões são indicados barbitúricos (tiopental) ou benzodiazepínicos (diazepam); bradicardia e hipotensão, pode ser administrada a epinefrina; para arritmias, podem ser usados amiodarona, cloreto de cálcio e sulfato de magnésio. Além disso, é importante o monitoramento dos sinais vitais: pressão arterial, frequência cardíaca, oxigenação, de duas a seis horas após o início do tratamento (BARBOSA, BONI e ANDRADE, 2010; OLSON *et al.*, 2017; TREVOR, KATZUNG E KRUIDERING-HALL, 2015).

Outra alternativa de tratamento da intoxicação aguda por anestésicos locais, relatada recentemente na literatura científica, é o uso de emulsões lipídicas com possíveis efeitos benéficos para o paciente.

2.3 Emulsão lipídica em nutrição

2.3.1 Histórico do uso da emulsão lipídica em nutrição

De acordo com a Portaria nº 272, de 8 de abril de 1998 do Ministério da Saúde (BRASIL, 1998), a terapia nutricional é a manutenção ou recuperação do estado nutricional do paciente feita por meio da nutrição enteral ou da nutrição parenteral (NP), sendo essa última definida como

solução ou emulsão, composta basicamente de carboidratos, aminoácidos, lipídios, vitaminas e minerais, estéril e apirogênica, acondicionada em recipiente de vidro ou plástico, destinada à administração intravenosa em pacientes desnutridos ou não, em regime hospitalar, ambulatorial ou domiciliar, visando a síntese ou manutenção dos tecidos, órgãos ou sistemas (BRASIL, 1998).

Indicada para pacientes quando há impossibilidade ou insuficiência da nutrição enteral, como por exemplo, na disfunção intestinal grave, desnutrição com perda de massa corporal superior à 20%, situações de hipercatabolismo, como em grandes queimaduras, sepse, politraumatismo e pancreatite aguda (MARCHINI, 1998; KFOURI FILHO e AKAMINE, 2005).

A NP pode ser classificada em nutrição parenteral parcial (NPP) ou nutrição parenteral total (NPT), nesta todos os elementos essenciais à necessidade nutricional humana, ou seja, aminoácidos, carboidratos, eletrólitos, lipídeos, oligoelementos e vitaminas são administrados ao paciente (GUIMARÃES *et al.*, 2012).

Na nutrição parenteral, os lipídios, importantes fontes energéticas e de ácidos graxos essenciais, estão disponíveis na forma farmacêutica de emulsão e se constituem em triglicerídeos de cadeia longa ou em combinação com os de cadeia média, nas concentrações de 10%, 20% ou 30%. O óleo de soja, oliva, peixe, coco e semente de palma são as fontes de triglicerídeos. (KFOURI FILHO e AKAMINE, 2005).

As emulsões lipídicas para NP são produzidas pela indústria farmacêutica em frascos individuais ou em soluções 3 em 1, produto com um sistema de bolsa de três câmaras separadas, contendo soluções de glicose, aminoácidos e eletrólitos e emulsão lipídica, as quais devem ser rompidas com a finalidade de misturar os líquidos para sua administração.

De acordo com o site da ANVISA, na seção de consulta aos medicamentos registrados, as emulsões lipídicas (como produto individual) disponíveis no Brasil são apresentadas no Quadro 1 (ANVISA, 2018a).

Quadro 1: Emulsões lipídicas (nome comercial, concentração, composição e fabricante) com registro válido de acordo com consulta realizada no site da ANVISA, no dia 21 de outubro de 2018.

EMULSÃO LIPÍDICA				EMPRESA
Nome Comercial	Concentração	Princípio Ativo	Excipientes	
ÓLEO DE SOJA				
LIPOVENOS®	20%	Óleo de soja	lecitina de ovo, glicerol, oleato de sódio e água para injetáveis	Fresenius Kabi Brasil
CELEPID® TM*	10 e 20%	Óleo de soja	-	Clarís Produtos Farmacêuticos do Brasil
ÓLEO DE SOJA + OUTROS princípios ativos (Óleo de oliva, peixe, TCM)				
CLINOLEIC®	20%	Óleo de soja (4%) e oliva (16%)	fosfolipídios de ovo, glicerol, oleato de sódio, hidróxido de sódio, água para injetáveis	Baxter Hospitalar
LIPOFUNDIN®	20%	Óleo de soja (10%) + TCM (10%)	lecitina de ovo, glicerol, oleato de sódio, α -tocoferol e água para injetáveis	Laboratórios B. Braun
LIPOVENOS® MCT	20%	Óleo de soja (10%) + TCM (10%)	lecitina de ovo, glicerol, oleato de sódio, hidróxido de sódio e água para injetáveis.	Fresenius Kabi Brasil

Quadro 1: Continuação

LIPIDEM®	20%	TCM (100g) + Óleo de soja (80g) + Triglicerídeos do ácido ômega-3 (20g)	lecitina de ovo, glicerol, α -tocoferol, palmitato de ascorbila, hidróxido de sódio, oleato de sódio, água para injetáveis	Laboratórios B. Braun
SMOFLIPID®	20%	Óleo de soja (6%) + TCM (6%) + Óleo de oliva (5%) + Óleo de peixe (3%)	lecitina de ovo, glicerol, oleato de sódio, hidróxido de sódio, água para injetáveis e racealfatocoferol	Fresenius Kabi Brasil
OMEGAIVEN®	10%	Óleo de peixe (10%)	lecitina de ovo, glicerol, oleato de sódio, hidróxido de sódio e água para injetáveis.	Fresenius Kabi Brasil

Legenda: (*) - Não encontrado, a bula ou informações adicionais do produto, além das apresentadas nos resultados da consulta. / TCM - triglicerídeos de cadeia média.

Fonte: Elaborado pela autora.

2.4 Emulsão lipídica em toxicologia

2.4.1 Histórico do uso da emulsão lipídica em toxicologia

O uso da emulsão lipídica intravenosa (inicialmente de Intralipid®) foi sugerido por Weinberg e colaboradores (1998) para o tratamento da cardiotoxicidade induzida por anestésicos locais, especificamente a bupivacaína, com base nas observações, que doses maiores desse anestésico eram necessárias para a produção de assistolia (parada cardíaca) em ratos, após tratamento prévio com Intralipid, gerando um aumento de 50% da dose letal de bupivacaína (DL50 para a administração em bolus, por dez segundos do anestésico local), além de uma maior taxa de sobrevivência em animais reanimados pelo tratamento com ELI. A principal hipótese elaborada, pelo autor, era a formação de um compartimento lipídico no sangue, separado da fase aquosa do plasma, na qual substâncias lipofílicas poderiam se dissolver.

Os primeiros relatos de casos em seres humanos foram publicados em 2006, por Rosenblatt e por Litz e seus respectivos colaboradores, os quais demonstraram clinicamente a eficácia de ELI na reanimação de pacientes com parada cardíaca, quando usada após a falha dos métodos de tratamento convencionais. O primeiro relato foi de um caso de intoxicação por bupivacaína e mepivacaína o qual evoluiu para convulsões tônico clônicas e posteriormente parada cardíaca em assistolia e o segundo foi de intoxicação por ropivacaína

em paciente idosa com desenvolvimento do mesmo quadro clínico; em ambos os casos a emulsão lipídica utilizada foi o Intralipid® 20%.

Posteriormente, Cave, Harvey e Castle (2006), Tebbutt *et al.* (2006) e Harvey e Cave (2007) publicaram estudos com modelos em animais utilizando ELI (Intralipid®) frente a intoxicações por outras substâncias lipofílicas, como propranolol, no primeiro artigo, verapamil, no segundo e clomipramina, no terceiro. Em seres humanos, Sirianni *et al.* (2008) introduziram o uso de ELI em intoxicações por diferentes substâncias químicas que não eram anestésicos locais, administradas por outra via, que não a intravenosa, ao publicar um relato de caso, com desfecho positivo para o paciente, de parada cardiorrespiratória por overdose de bupropiona e lamotrigina, via oral, após a realização de procedimentos padrão de reanimação cardiopulmonar sem sucesso para restabelecer a circulação espontânea. Após essa publicação a ELI tem sido empregada em diversas situações clínicas frente a intoxicações por várias substâncias.

Intralipid® é a emulsão lipídica mais utilizada em casos de intoxicação, já que os primeiros estudos em animais e relatos de casos em humanos usaram este produto, que é constituído de óleo de soja (20%), glicerol (2,5%), fosfolipídeos de ovo (1,2%), hidróxido de sódio e água para injetáveis. Outras marcas também vêm sendo utilizadas, como ClinOleic®, Liposyn® III, Lipofundin®, Lipovenos®, Medialipid®, SmoFlipid® (CAO *et al.*, 2015; WEINBERG, 2012; HOEGBERG *et al.*, 2016). No Brasil, o Intralipid®, comercializado pela Fresenius Kabi Brasil LTDA, apresenta situação de registro cancelado no site da ANVISA. Contudo o Quadro 1 mostra os produtos com registro válido no país, dentre eles o Lipofundin®, Lipovenos®, SmoFlipid® e ClinOleic®.

2.4.2 Mecanismo de ação da emulsão lipídica em toxicologia

Várias teorias têm sido propostas para explicar o mecanismo de ação da emulsão lipídica no tratamento de intoxicações, no entanto três são as mais aceitas atualmente: a teoria do particionamento (*lipid sink*), a teoria de aumento do metabolismo cardíaco (ou teoria bioenergética) e a ativação de canais de cálcio (GOSSELIN *et al.*, 2015; CAO *et al.*, 2015).

A teoria do particionamento (*lipid sink*), proposta por Weinberg *et al.* (1998), embasa a eficácia de ELI frente a diversos agentes químicos lipofílicos (fármacos ou tóxicos). Essas substâncias se depositariam na fase lipídica — criada pela infusão de ELI nos vasos sanguíneos — resultando na diminuição de sua concentração disponível no plasma e, conseqüentemente, gerando um gradiente de concentração, favorável a passagem das

moléculas do agente tóxico dos tecidos — onde poderiam se ligar aos receptores — para o compartimento intravascular. Isso ocasionaria a redução dos efeitos adversos produzidos, com a melhora do quadro clínico do paciente (OLSON *et al.*, 2017; CAO *et al.*, 2015; IBM MICROMEDEX[®], 2018).

O tecido muscular cardíaco, em condições normais, metaboliza preferencialmente os ácidos graxos para produção de energia, segundo Aires *et al.* (2012), em uma proporção de 60% de ácido graxos e 40%, carboidratos. No entanto, em situações de estresse cardíaco, a energia necessária para prover a demanda metabólica do órgão é mantida preferencialmente pela metabolização de carboidratos. A teoria bioenergética argumenta que a infusão de emulsão lipídica fornece um suprimento continuado de ácidos graxos aos miócitos cardíacos, aumentando a performance do órgão, mesmo em condições de estresse (CAO *et al.*, 2015; TURNER-LAWRENCE e KERNS II, 2008).

O fornecimento de ácidos graxos é importante, também, em casos intoxicação por anestésicos locais com perfil cardiotoxico, especialmente a bupivacaína, os quais atuam como inibidores da enzima carnitina-acilcarnitina translocase — responsável pelo transporte de ácidos graxos através das membranas da mitocôndria, organela na qual eles são metabolizados para produção de energia. Assim, a infusão de emulsão lipídica em grandes quantidades, aumenta a concentração citoplasmática de ácidos graxos nos miócitos cardíacos, transpondo a inibição provocada por esses fármacos e permitindo, conseqüentemente, a normalização da geração de energia (WEINBERG *et al.*, 2000; TURNER-LAWRENCE e KERNS II, 2008).

Os ácidos graxos de cadeia longa, tanto instaurados como saturados, podem ativar canais de cálcio dependentes de voltagem nos miócitos cardíacos, aumentando a concentração do cálcio no meio intracelular. Dessa forma ocorre um aumento da contratilidade do músculo cardíaco e restauração da função do miocárdio. Esse mecanismo seria benéfico na depressão miocárdica sem isquemia em intoxicações induzidas por fármacos, como bloqueadores de canais de cálcio, contudo geralmente é visto como prejudicial para o tecido isquêmico. (TURNER-LAWRENCE e KERNS II, 2008).

Embora o mecanismo exato de ação não tenha sido totalmente elucidado, a eficácia de ELI em casos de intoxicações pode ser uma combinação dessas teorias, ou um conjunto de outras hipóteses a serem, ainda, comprovadas (CAO *et al.*, 2015).

2.4.3 Uso da emulsão lipídica em toxicologia

Observando os resultados obtidos por Fosberg *et al.* (2017), a maioria dos casos de intoxicação analisados foram devido à fármacos não anestésicos locais administrados por via oral, correspondendo a 72% (94 casos), como exemplo, antidepressivos tricíclicos e bloqueadores do canal de cálcio. E os principais sintomas para a indicação do uso da ELI, nesses casos, foram arritmia (33%) seguido de hipotensão (41%). Já para as intoxicações envolvendo anestésicos locais (36 casos), foram parada cardíaca (39%) seguido de complicações neurológicas (36%). Esses resultados refletem o uso cada vez mais difundido da emulsão lipídica em toxicologia frente a várias situações clínicas e agentes tóxicos.

Segundo Fosberg *et al.* (2017), essa difusão alcançou tal entusiasmo que a emulsão lipídica tem sido, algumas vezes, administrada como tratamento de primeira linha em cenários com manifestação de sintomas moderados após a ingestão de doses modestas de agentes químicos lipofílicos, o que caracteriza-se como um problema, já que isso pode diminuir o tempo, que é valioso, para uso de outras terapias já estabelecidas e bem estudadas.

Ressalta-se que, a administração da emulsão lipídica não está isenta de efeitos adversos, como se observa com a administração de alta dose e/ou taxa de infusão na terapia nutricional, que é como esse medicamento é usado no tratamento de intoxicações (CAO *et al.*, 2015; GRUNBAUM *et al.*, 2016).

No Brasil, a ELI não é aprovada para o uso em intoxicações agudas pela ANVISA, sendo seu uso considerado *off-label* e, não está incluído na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (Rename) de 2018 (BRASIL, 2018). No entanto, a Secretaria de Saúde do estado de Santa Catarina inclui em sua Política de Antídotos na Rede de Atenção à Saúde, a ELI, na lista de antídotos e medicamentos para utilização dentro da primeira hora do atendimento ao paciente intoxicado. Com indicação principal, a reversão de toxicidade cardiovascular, apresentando a intoxicação por antidepressivos tricíclicos, como exemplo (SANTA CATARINA, 2014).

Internacionalmente, a ELI não é aprovada no FDA para o uso no tratamento de intoxicações agudas, no entanto, diversas associações e sociedades de anestesiologia e toxicologia publicaram guias para orientar o uso da emulsão lipídica. Segundo Picard *et al.* (2009), o primeiro guia foi publicado em 2007, pela AAGBI e atualizado em 2010, recomendando o uso de ELI nas intoxicações por anestésicos locais e orientando, no sentido de ter em estoque o antídoto nos locais onde esses fármacos são utilizados. Posteriormente, guias foram disponibilizados pela ASRA em 2010, com atualização em 2017, ACMT e

European Research Council (ERC) — TRUHLÁŘ *et al.* (2015), ambos em 2015. Além desses guias, algumas revisões sistemáticas, em particular uma elaborada por um grupo de trabalho internacional composto por profissionais de associações de toxicologia médica e de centros de controle de intoxicações da Ásia-Pacífico, Europa, Canadá e Estados Unidos da América, publicada em 2016 trazem recomendações, baseadas em evidências clínicas, para o uso de ELI em casos de intoxicação por anestésicos locais e outros agentes químicos lipofílicos (GOSSELIN *et al.*, 2016). Tais publicações e outras foram objetos de análise no presente trabalho.

3. OBJETIVOS

3.1 Objetivo geral

Elaborar uma proposta de protocolo para o uso da emulsão lipídica intravenosa no tratamento de intoxicação aguda por anestésicos locais envolvendo humanos.

3.2 Objetivos específicos

Analisar as **indicações** para o uso de ELI em casos de intoxicação aguda por **anestésicos locais**;

Identificar as **contraindicações** para o uso de ELI;

Propor uma **posologia** para o uso de ELI em casos de intoxicação aguda por anestésicos locais;

Analisar os **efeitos adversos** do uso de ELI no tratamento da intoxicação aguda por anestésicos locais;

Analisar as **interferências laboratoriais** ocasionadas pelo uso de ELI em casos de intoxicação aguda por anestésicos locais;

Apresentar as **indicações** do uso de ELI em casos de intoxicação aguda causadas por **outros agentes químicos lipofílicos**, além dos anestésicos locais, relatados na literatura científica.

4. METODOLOGIA

O presente trabalho foi realizado em duas etapas. Primeiramente, foi realizada revisão da literatura especializada, em busca das mais recentes evidências clínicas, sobre a eficácia e segurança associadas ao uso da emulsão lipídica intravenosa no tratamento de intoxicações. Posteriormente, os dados obtidos foram analisados, juntamente com outras publicações, tendo em vista a elaboração de um protocolo proposto para o uso de ELI no tratamento da intoxicação aguda por anestésicos locais.

4.1 Revisão de literatura

A revisão da literatura foi realizada conforme descrito por Santos (2013), que se propôs a responder a seguinte hipótese: "a emulsão lipídica intravenosa é um antídoto eficaz e seguro no tratamento de intoxicações causadas por anestésicos locais ou outros fármacos lipofílicos, comparada ao tratamento convencional?". Dessa maneira, no presente trabalho, as bases de dados *online* e os termos e estratégias para a busca foram os mesmos que aqueles utilizados pelo autor citado.

A busca foi realizada no mês de junho de 2018 nas bases de dados *Medline (via Pubmed)*, *The Cochrane Library* e *Trip Database*; os termos escolhidos foram: *lipid, emulsion, "local anesthetic", toxicity, intravenous, "lipid emulsion", "fat emulsion", intralipid, arrest, rescue, resuscitation, antidote, "lipophilic drugs", intoxication* e "*intravenous lipid*", e foram realizadas três buscas com diferentes estratégias, utilizando os termos adequados para cada uma dessas bases de dados. Tais estratégias estão descritas no Quadro 2.

Foram incluídos os artigos de revisão sistemática, metanálise ou ensaios clínicos controlados randomizados com texto completo disponíveis gratuitamente nas línguas espanhola, inglesa e portuguesa no período temporal compreendido de 2013 à junho de 2018, os quais tiveram correspondência com a hipótese levantada por Santos (2013). E excluídas, as publicações encontradas previamente em outra estratégia de busca e/ou base de dados.

Utilizaram-se filtros durante a pesquisa de acordo com cada base de dados, para o *Medline (via Pubmed)* foram aplicados os, de linguagem, tipo de estudo e data de publicação; para o *The Cochrane Library* somente o filtro de data de publicação e, no *Trip Database*, tipo de estudo e data de publicação; de acordo com os critérios de inclusão estabelecidos.

Quadro 2: Bases de dados, descritores e estratégias de busca utilizadas na revisão de literatura

Bases de dados	Estratégia de busca	
Medline (via Pubmed)	1 ^a	<i>lipid AND emulsion AND "local anesthetic" AND toxicity</i>
	2 ^a	<i>intravenous AND ("lipid emulsion" OR "fat emulsion" OR intralipid) AND (toxicity OR arrest OR rescue OR resuscitation OR antidote)</i>
	3 ^a	<i>intravenous AND "fat emulsion" AND antidote AND "lipophilic drugs"</i>
The Cochrane Library	1 ^a	<i>fat AND emulsions AND "anesthetics, local" AND intoxication</i>
	2 ^a	<i>intravenous AND ("lipid emulsion" OR "fat emulsion" OR intralipid) AND (toxicity OR arrest OR rescue OR resuscitation OR antidote)</i>
	3 ^a	<i>intravenous AND "fat emulsion" AND antidote</i>
Trip Database	1 ^a	<i>"intravenous lipid" AND emulsion AND antidote</i>
	2 ^a	<i>intravenous AND ("lipid emulsion" OR "fat emulsion" OR intralipid) AND (toxicity OR arrest OR rescue OR resuscitation OR antidote)</i>
	3 ^a	<i>intravenous AND "lipid emulsion" AND antidote</i>

Fonte: Elaborada pelo autor

A análise dos artigos encontrados foi realizada primeiramente, pela leitura dos títulos, respectivos resumos e palavras chaves e, a posteriori, o texto completo.

4.1.1 Resultado da revisão de literatura

Os resultados encontrados nas bases de dados e as respectivas estratégias são resumidas no Quadro 3. A coluna de "Resultados" é dividida em "Total", relacionado ao total de resultados encontrados e "Tipo de estudo (Selecionados/Encontrados)", representando através de fração os artigos selecionados, após aplicação do critério de inclusão (numerador), e o total de publicações identificadas correspondente ao tipo de pesquisa (denominador) - revisão sistemática (RS) ou ensaio clínico controlado randomizado (ECCR). Não foi encontrada nenhuma metanálise sobre o assunto em nenhuma das base de dados selecionadas.

Na primeira e segunda estratégias de busca na base de dados Medline alguns resultados, mesmo com o filtro de tipo de pesquisa aplicado, não correspondiam à artigo de metanálise ou revisão sistemática ou ensaio clínico controlado randomizado, dessa maneira a soma dos denominadores na coluna "Tipo de estudo (Selecionados/Encontrados)" não será igual ao valor descrito na coluna "Total".

Quadro 3: Resultado da revisão de literatura de acordo com cada estratégia e base de dados

Bases de dados	Estratégia de busca	Resultados	
		Total	Tipo de estudo (Selecionados/Encontrados)
Medline	1ª	12	RS = 5/9; ECCR = 0/1
	2ª	22	RS = 6/17; ECCR = 0/4
	3ª	1	ECCR = 0/1
The Cochrane Library	1ª	1	RS = 0/1
	2ª	1	RS = 0/1
	3ª	1	ECCR = 0/1
Trip Database	1ª	1	ECCR = 0/1
	2ª	8	RS = 0/1; ECCR = 0/7
	3ª	1	ECCR = 0/1

Legenda: RS - Revisão sistemática; ECCR - Ensaio clínico controlado randomizado. O resultado é representado em fração, em que o numerador se refere a quantidade de artigos selecionados depois de aplicados os critérios de inclusão e o denominador, ao total das publicações encontradas correspondentes ao tipo de estudo.

Fonte: Elaborado pelo autor

Após a aplicação dos critérios de exclusão, foram selecionados um total de 6 (seis) publicações, todas revisões sistemáticas, sendo estas descritas no Quadro 4, juntamente com os respectivos autores e data de publicação.

Quadro 4: Relação das publicações selecionadas na revisão de literatura, com seus respectivos autores, data de publicação e tipo de estudo.

	Artigos selecionados	Autores	Ano de publicação	Tipo de estudo
1	Intravenous lipid emulsion in the emergency department: a systematic review of recent literature.	Cao <i>et al.</i>	2015	RS
2	Review of the effect of intravenous lipid emulsion on laboratory analyses.	Grunbaum <i>et al.</i>	2015	RS
3	Systematic review of the effect of intravenous lipid emulsion therapy for local anesthetic toxicity.	Hoegberg <i>et al.</i>	2016	RS
4	Systematic review of clinical adverse events reported after acute intravenous lipid emulsion administration.	Hayes <i>et al.</i>	2016	RS
5	Evidence-based recommendations on the use of intravenous lipid emulsion therapy in poisoning.	Gosselin <i>et al.</i>	2016	RS
6	No support for lipid rescue in oral poisoning: A systematic review and analysis of 160 published cases	Forsberg <i>et al.</i>	2017	RS

Fonte: Elaborado pelo autor

Legenda: RS - Revisão Sistemática

Já no Quadro 5 estão relacionadas a amostra e a estratégia de busca e bases de dados nas quais o artigo selecionado foi encontrado, sendo a sigla M1^a, C1^a e T1^a correspondente a 1^a (primeira) estratégia de busca realizada nas respectivas bases de dados - *Medline (M)*, *The Cochrane Library (C)* e *Trip Database (T)* - as siglas M2^a, C2^a e T2^a referente a 2^a (segunda) estratégia de busca e, M3^a, C3^a e T3^a, à 3^a (terceira) estratégia de busca utilizada na metodologia da atualização da revisão de literatura.

Quadro 5: Relação dos artigos selecionados (revisões sistemáticas) com as bases de dados e suas respectivas estratégias de buscas.

Artigos selecionados	Medline (via Pubmed)			The Cochrane Library			Trip Database		
	M1 ^a	M2 ^a	M3 ^a	C1 ^a	C2 ^a	C3 ^a	T1 ^a	T2 ^a	T3 ^a
Intravenous lipid emulsion in the emergency department: a systematic review of recent literature.	x	x							
Review of the effect of intravenous lipid emulsion on laboratory analyses.		x							
Systematic review of the effect of intravenous lipid emulsion therapy for local anesthetic toxicity.	x	x							
Systematic review of clinical adverse events reported after acute intravenous lipid emulsion administration.		x							
Evidence-based recommendations on the use of intravenous lipid emulsion therapy in poisoning.	x	x							
No support for lipid rescue in oral poisoning: A systematic review and analysis of 160 published cases.	x	x							

Fonte: Elaborado pelo autor

Legenda: M1^a, C1^a e T1^a correspondem a 1^a estratégia de busca nas respectivas bases de dados. M2^a, C2^a e T2^a correspondem a 2^a estratégia de busca nas respectivas bases de dados. M3^a, C3^a e T3^a correspondem a 3^a estratégia de busca nas respectivas bases de dados.

4.2 Elaboração da Proposta de Protocolo de Uso

A elaboração de uma proposta de protocolo de uso de emulsão lipídica intravenosa em casos de intoxicação por anestésicos locais foi fundamentada nos artigos selecionados na atualização da revisão de literatura já relacionados no Quadro 4 e em outras publicações (Quadro 6), dentre as quais, guias para o tratamento de intoxicações por anestésicos locais e para a utilização da emulsão lipídica publicados por associações internacionais de toxicologia e anestesiologia, conselho europeu de reanimação, base de dados e livro de toxicologia clínica, base de dados sobre medicamentos, além da monografia do Intralipid[®], emulsão lipídica mais utilizada na literatura científica para casos os intoxicação.

Foram avaliados em todas as publicações indicações, doses, tempo de administração, duração do tratamento, contraindicações, efeitos adversos e interferências em exames laboratoriais da ELI em casos de intoxicação por anestésicos locais. E para outras substâncias, as recomendações e/ou sugestões de uso da emulsão lipídica.

Quadro 6: Outras fontes utilizadas na construção da proposta de protocolo de uso da ELI em casos de intoxicação por anestésicos locais

Título do documento	Autores	Data
Checklist do tratamento da toxicidade sistêmica por anestésicos locais (<i>Checklist for Treatment of Local Anesthetic Systemic Toxicity</i>)	<i>American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine (ASRA)</i>	2017
Manejo da toxicidade severa por anestésicos locais (<i>Management of Severe Local Anaesthetic Toxicity</i>)	<i>Association of Anaesthetists of Great Britain and Ireland (AAGBI)</i>	2010
Guia da terapia de reanimação lipídica (<i>Lipid Resuscitation Therapy Guidelines</i>)	<i>American College of Medical Toxicology (ACMT)</i>	2015
Circunstâncias especiais em parada cardíaca (<i>Cardiac arrest in special circumstances</i>)	TRUHLÁŘ <i>et al.</i> (<i>European Resuscitation Council - ERC</i>)	2015
Intralipid®	Toxbase®	2018
Seção III: Fármacos terapêuticos e antídotos - Emulsão Lipídica (Section III: Therapeutic Drugs and Antidotes / LIPID EMULSION)	Olson <i>et al.</i>	2017
Emulsões lipídicas (<i>Fat Emulsions</i>)	IBM Micromedex®	-
Monografia do produto: Intralipid® (<i>Product Monograph</i>)	Fresenius Kabi Canadá Ltd.	2017

Fonte: Elaborado pelo autor

5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1 Indicações para anestésicos locais

A possível eficácia da emulsão lipídica como antídoto em toxicologia foi primeiramente demonstrada em modelos animais por Weinberg e colaboradores em seus estudos com cardiotoxicidade da bupivacaína, publicados em 1998 (rato), 2003 (cachorro) e 2006 (coração de rato isolado). Os primeiros relatos de uso em humanos foram divulgados por Rosenblatt *et al.* (2006) e Litz *et al.* (2006), o primeiro apresentou um caso de paciente com intoxicação por bupivacaína e mepivacaína o qual evoluiu para convulsões tônico clônicas e posteriormente parada cardíaca em assistolia e o segundo, intoxicação por ropivacaína em paciente idosa com desenvolvimento do mesmo quadro clínico.

As publicações incluídas neste trabalho, as quais abordam recomendações/sugestões de uso da emulsão lipídica intravenosa como antídoto para casos de intoxicação por anestésicos locais consideram os sinais e sintomas apresentados pelo paciente, baseados nas evidências científicas disponíveis.

Analisando o cenário de uso de ELI nas intoxicações por anestésicos locais, Hoegberg *et al.* (2016), examinaram 83 relatos de caso envolvendo humanos, e relataram o uso concomitante de ELI com outras terapias em 60 pacientes (72%), sendo que em 35 desses (58%) o uso se deu após falha das intervenções terapêuticas convencionais e, em 14 (17%), a ELI foi a única terapia administrada. Os sintomas manifestados com maior frequência pelos pacientes para a indicação do antídoto foram: depressão do SNC/coma ou agitação em 54% dos pacientes (45); convulsões em 59% (49); hipo ou hipertensão, alterações no eletrocardiograma (ECG) ou arritmias em 47% (39) e parada cardíaca em 22% (18).

A revisão sistemática elaborada por Gosselin *et al.* (2016) avalia o uso de ELI para diferentes agentes tóxicos ou categorias de agentes tóxicos, já relatados na literatura científica. No caso dos anestésicos locais as recomendações são resumidas na Tabela 1.

Os autores separam a bupivacaína dos outros anestésicos locais, pois este é o fármaco com o maior número de publicações científicas sobre o uso da ELI em toxicologia. Além disso, os primeiros relatos e estudos envolveram casos de cardiotoxicidade devido, especificamente, a bupivacaína. Outrossim, a variedade dos perfis lipofílico e das intoxicações, dos outros anestésicos locais em comparação a bupivacaína, impede uma recomendação por semelhança.

Tabela 1: Recomendações de uso de ELI, por Gosselin *et al.* (2016), para bupivacaína e outros anestésicos locais em diferentes situações clínicas.

Situações clínicas	Bupivacaína	Outros Anestésicos Locais
Parada Cardíaca	Recomendado após início do SAVC	Neutro
Toxicidade COM risco de vida	Recomendado se falha terapêutica ou último recurso	Sugerido como último recurso
Toxicidade SEM risco de vida	Neutro	Neutro

Fonte: Elaborado pelo autor

Legenda: SAVC - Suporte Avançado de Vida Cardiovascular

Apesar da recomendação clara para o uso de ELI em casos de intoxicação por bupivacaína com manifestação de parada cardíaca, não existem evidências clínicas suficientes para indicar qual dos medicamentos utilizados para a reanimação do paciente, se ELI, epinefrina ou bicarbonato de sódio, deve ser utilizado primeiro ou qual a sequência de administração destes implicaria resultados mais benéficos para o paciente. No entanto, em uma situação que a dose aplicada corresponde a dose terapêutica e a via de administração não é claramente a endovenosa, a epinefrina deve ser utilizada primeiro em razão da possibilidade de o caso ser uma reação alérgica ao anestésico local ao invés de uma intoxicação sistêmica (GOSSELIN *et al.*, 2016).

A posição neutra em relação aos outros anestésicos locais nos casos com parada cardíaca advém, segundo Gosselin *et al.* (2016), da falta de evidências científicas e da preocupação com respeito aos relatos da possível interação de ELI com a epinefrina ou outros medicamentos utilizados na reanimação. Este último fato fica evidente nas recomendações da ASRA (2017), que indica uma redução da dose de epinefrina a valores menores ou iguais a 1µ/Kg (micrograma por quilograma), pois doses usuais (padrão) podem atrapalhar a eficácia da emulsão lipídica.

Nos casos de intoxicação por bupivacaína com risco de vida do paciente, Gosselin *et al.* (2016) sugerem o uso de ELI como parte do tratamento, mas a recomenda se outras intervenções convencionais falharem ou como último recurso.

Olson *et al.* (2017) recomenda o uso da ELI juntamente com outras terapias para tratamento de hipotensão refratária em casos de pacientes hemodinamicamente instáveis, destacando o uso, somente quando há risco à vida do paciente.

Toxbase® (2018) indica especificamente o Intralipid® em situações de intoxicação por anestésicos locais quando há parada cardíaca ou risco à vida do paciente. Da mesma

maneira, a ASRA (2017) recomenda o uso em parada cardíaca e o considera possível, em circunstâncias como instabilidade hemodinâmica grave.

Segundo o Guia de Ressuscitação do *European Research Council* (TRUHLÁŘ *et al.*, 2015), a ELI a 20% é considerada um possível tratamento benéfico, após início do SAVC, em parada cardíaca e choque hemodinâmico, nos casos de intoxicação por anestésicos locais, apesar das evidências clínicas serem limitadas.

O guia da AAGBI (2010a) recomenda o uso de ELI em casos graves de intoxicação por anestésicos locais com manifestação de choque hemodinâmico e o sugere como uma possibilidade a ser considerada quando não há presença deste quadro.

Diante do exposto, observa-se que não há um consenso acerca das indicações para o uso de ELI como antídoto no tratamento das intoxicações por anestésicos locais. Contudo, nas publicações referidas anteriormente, a recomendação é, majoritariamente, para o uso de ELI em casos de intoxicações graves, principalmente em caso de falha de outras terapias convencionais ou como último recurso.

5.2 Contraindicações para o uso da emulsão lipídica intravenosa

O uso da emulsão lipídica deve ser utilizado com cautela, considerando as possíveis contraindicações e avaliando, sempre, o risco e o benefício para o paciente. No entanto, nenhuma contraindicação é absoluta no cenário de parada cardiorespiratória (CAO *et al.*, 2015).

Analisando as publicações que abordam esse assunto, as contraindicações apresentadas são referentes ao uso da emulsão lipídica, tanto em nutrição parenteral como em casos de intoxicação aguda, sendo as mais recorrentes: pancreatite aguda, comprometimento do metabolismo lipídico, doenças hepáticas graves, infarto agudo do miocárdio e hipersensibilidade aos componentes (substâncias ativas e excipientes) do produto, os quais de acordo com a monografia do Intralipid® (FRESENIUS KABI CANADA LTD., 2017) podem ser ovo, soja e proteína de amendoim.

Além dessas, Cao *et al.* (2015) apresentam a sepse grave como uma contraindicação, complicação essa, também, citada na monografia do Intralipid® (FRESENIUS KABI CANADA LTD., 2017), uma condição clínica que afeta o metabolismo lipídico, igualmente a insuficiência renal, diabetes mellitus descompensada, comprometimento da função renal e hipotireoidismo com hipertrigliceridemia. Outrossim, a publicação menciona a síndrome hemofagocítica, choque e traz um alerta para pacientes em

tratamento com derivados cumarínicos devido a interferência da Vitamina K₁, presente no óleo de soja, com essas substâncias.

Olson *et al.* (2017) apresentam a hiperlipidemia, a nefrose lipídica e a doenças pulmonares como contraindicações, devido ao comprometimento temporário da oxigenação adequada, provocado pela alta dose e rápida taxa de infusão, uma complicação apontada como efeito adverso de ELI, principalmente, em recém-nascidos e prematuros (HAYES *et al.*, 2016).

A base de dados IBM Micromedex[®] (2018) também apresenta as contraindicações as associando às várias marcas de emulsões lipídicas. Dessa maneira, as condições clínicas como hiperlipidemia grave (triglicerídeos séricos maiores que 1000mg/dL) ou distúrbios no metabolismo lipídico caracterizado por hipertrigliceridemia são associados a Clinolipid[®], Smoflipid[®] e Omegaven[®] e, especificamente, para o último produto, distúrbios hemorrágicos graves. O Clinolipid[®] é composto por óleo de soja e oliva (semelhante ao Clinoleic[®]); o Smoflipid[®], óleo de oliva, soja, peixe e triglicerídeos de cadeia média e, o Omegaven[®], óleo de peixe (Quadro 1).

5.3 Posologia

As informações acerca da posologia referente ao uso da emulsão lipídica intravenosa como antídoto no tratamento de intoxicações foram analisadas, com exceção das relatadas por Cao *et al.* (2015), que utiliza as recomendações da ASRA de 2011.

Existem diversos tipos de formulações de emulsão lipídica disponíveis no mercado, variando em sua composição (tamanho e fonte dos ácidos graxos, concentração e emulsificante). Contudo a mais utilizada é a ELI à 20%, mais especificamente o Intralipid[®] 20%, constituído de óleo de soja purificado, fosfolípidos de ovo purificados, glicerol anidro, hidróxido de sódio e água para a injetáveis, sendo esse produto em específico, recomendado pelo Toxbase (2018) e Gosselin *et al.* (2016).

Hoegberg *et al.* (2016), em uma revisão sistemática, reportam o uso de Intralipid[®] 20% em 52 (63%) dos 83 relatos de casos ou série de casos envolvendo humanos, incluídos nesse estudo. Outras formulações utilizadas foram Medialipid[®], Lipovenos[®], Kabiven[®] e Intralipos[®] totalizando 13% dos relatos (11). Os 20 restantes (24%), não especificaram a formulação. Com relação à concentração, 71 (85%) dos relatos reportaram a administração de emulsão lipídica a 20%, somente um (1), relatou o uso de emulsão lipídica a 10% e os outros, 11 (aproximadamente 13%), não detalharam essa informação.

No uso como antídoto, em todas as publicações analisadas, há a recomendação de que a ELI seja administrada em uma dose de ataque, em *bolus*, seguida por uma infusão contínua. Ambas as doses indicadas por AAGBI (2010a), ACMT (2010), ASRA (2017), TRUHLÁŘ *et al.* (2015), IBM Micromedex[®], Olson *et al.* (2017) e Toxbase[®] (2018) são apresentadas na Tabela 2. As unidades de medida utilizadas para expressar a dose por infusão contínua encontradas foram: mL/Kg/min e mL/Kg/h, sendo a primeira adotada como padrão, dessa maneira as publicações as quais citaram a referida dose em mL/Kg/h foram convertidas para mL/Kg/min.

Tabela 2: Dose do *bolus* e taxa da infusão contínua indicadas para o uso de emulsão lipídica intravenosa em casos de intoxicação por anestésicos locais.

Autores	<i>Bolus</i>		Infusão Contínua	
	Dose (mL/Kg)	Tempo (min)	Taxa (mL/Kg/min)	Tempo (min)
AAGBI (2010a)	1.5	1	0.25	-
ACMT (2015)	1.5	2 a 3	0.25	até 60*
ASRA (2017)	100 mL** ou 1.5 mL/Kg***	2 a 3	200 a 250 mL** ou 0.25 mL/Kg/min***	15 a 20**
TRUHLÁŘ <i>et al.</i> (2015)	1.5	1	0.25	-
IBM Micromedex [®] (2018)	1.5	2 a 3	0.25	-
Olson <i>et al.</i> (2017)	100 mL ou 1.5 mL/Kg [#]	2 a 3	0.25 a 0.5	30 a 60
Toxbase [®] (2018)	1.5	-	0.25	20 a 30

Fonte: Elaborado pelo autor

Legenda: (-) Não informado na publicação. (*) Em casos em que a estabilidade hemodinâmica depende da terapia pelo uso da emulsão lipídica intravenosa pode ser considerado o prolongamento do tratamento (**) Paciente com mais de 70 Kg (***) Pacientes com menos de 70 Kg (#) Deve-se considerar a massa corporal magra para o cálculo. min - minuto(s). mL - mililitros. Kg - quilograma.

Segundo Olson *et al.* (2014), a dose por infusão contínua pode ou não ser necessária, dependendo da resposta manifestada pelo paciente à dose em *bolus*. De outra maneira, a IBM Micromedex[®] (2018) recomenda, para o tratamento em pacientes com sinais de diminuição do nível de consciência, iniciar o tratamento, utilizando somente a dose administrada por infusão contínua. Não obstante, Gosselin *et al.* (2015) ressaltam que não há estudos comparando o benefício da administração de ambas as doses, em *bolus* e por infusão,

com a administração somente da dose em *bolus*, para quaisquer dos agentes tóxicos de interesse, mesmo aqueles de metabolização rápida.

Conforme mostra a Tabela 2, as doses de ELI, em *bolus* e por infusão contínua, recomendadas nas publicações são as mesmas, 1.5mL/Kg e 0.25mg/Kg/min, respectivamente, com algumas diferenças para as indicadas por ASRA e Olson *et al.* (2017). A ASRA define a dose de ELI a ser administrada considerando uma faixa de peso, assim pacientes com mais de 70 Kg, a dose em *bolus* é de 100 mL e a infusão contínua entre 200 a 250 mL, já para pacientes com peso menor que 70 Kg, ambas as doses têm valores iguais aos das outras publicações. Olson *et al.* (2017) define a dose em *bolus* em 100mL ou 1.5 mL/Kg de massa corporal magra, contudo sem deixar claro se o volume fixo indicado é um valor máximo ou mínimo a ser administrado.

Gosselin *et al.* (2016) relatam a falta de evidências robustas para definir a melhor conduta para a administração de ELI, quando utilizada no tratamento de intoxicações. No entanto, dão destaque ao uso das doses, 1,5 mL/kg em *bolus*, seguida de 0,25 mL/kg/min para a infusão contínua, por serem as referidas com maior frequência nas publicações analisadas em seu estudo de revisão sistemática.

Com relação ao uso da massa corporal magra para o cálculo da dose da emulsão lipídica, a AAGBI (2010a) recomenda a utilização de uma estimativa no caso de pacientes extremamente obesos.

Considerando o tempo empregado para administração da dose da ELI em *bolus*, há recomendações de 1 minuto e, também entre 2 a 3 minutos, sendo este último o mais referido. Já para a infusão contínua, os intervalos variam com cada publicação, sendo o mínimo 15 minutos e o máximo de 60, esta informação será analisada mais a frente, pois o tempo de infusão pode apontar o término do tratamento.

A depender da resposta clínica do paciente à dose inicial (*bolus* e infusão contínua), algumas condutas são recomendadas como: a repetição da dose em *bolus* e/ou aumento ou diminuição da taxa de infusão contínua da emulsão lipídica (Quadro 7).

Quadro 7: Condutas, recomendadas nas publicações analisadas, para o ajuste das doses (*bolus* e infusão contínua), de acordo com o quadro clínico do paciente.

Autores	Quadro Clínico	Bolus	Infusão
AAGBI (2010a)	Instabilidade cardiovascular persistente ou piora nos parâmetros hemodinâmicos	Repetir até 2 vezes	Aumentar para 0,5mL/Kg/min (Somente após 5 min do início da terapia com ELI)

Quadro 7: Continuação

Autores	Quadro Clínico	Bolus	Infusão
ACMT (2015)	Assistolia ou atividade elétrica sem pulso	Repetir	-
	Reincidência da instabilidade hemodinâmica ou casos graves	Repetir (Em casos graves)	Aumentar
ASRA (2017)	Paciente permanece instável	Repetir até 2 vezes	0,5 mL/Kg/min
TRUHLÁŘ <i>et al.</i> (2015)	Não havendo retorno da circulação espontânea	Repetir até 2 vezes (Intervalo de 5 min)	0,5 mL/Kg/min
IBM Micromedex® (2018)	Melhora após 3 min do tratamento.	-	0,025 mL/Kg/min*
	Assistolia ou atividade elétrica sem pulso	Repetir	-
Olson <i>et al.</i> (2017)	Sem resposta ou resposta mínima inicialmente	Repetir até 2 vezes (Intervalo de 5 min)	-
Toxbase® (2018)	Parada cardiorrespiratória persistente ou assistolia	Repetir até 2 vezes	-
	-	-	Titular conforme resposta clínica

Fonte: Elaborado pelo autor

Legenda: ELI – Emulsão Lipídica Intravenosa. (-) Não informado na publicação. (*) Caso necessário a taxa de infusão pode retornar para 0,25 mL/Kg/min. min – minuto (s), mL - mililitros, Kg - quilograma.

As situações clínicas em que os autores recomendam a repetição do *bolus* e/ou aumento da taxa de infusão, em geral, são a persistência da instabilidade cardiovascular, hemodinâmica ou piora do quadro clínico do paciente. Quanto a primeira conduta, todos os autores recomendam a readministração da dose de ELI em *bolus*, no entanto o Toxbase® (2018), a AAGBI (2010a), a ASRA (2017), o TRUHLÁŘ *et al.* (2015) e o Olson *et al.* (2017) indicam que esta deve ser realizada por no máximo mais duas vezes. E, os dois últimos autores, também definem um intervalo mínimo de 5 (cinco) minutos entre as administrações.

Com respeito a taxa de infusão, seu aumento é sugerido por quatro publicações. ACMT (2010), AAGBI (2010a), ASRA (2017), TRUHLÁŘ *et al.* (2015), dessas, as três últimas fazem a mesma recomendação de dobrar para 0,5mL/Kg/min. E a AAGBI (2010a), ainda indica esse aumento somente após 5 (cinco) minutos do início do tratamento. Apenas a base de dados IBM Micromedex® (2018) sugere uma redução da taxa de infusão, para

0,025mL/Kg/min com a melhora clínica do paciente depois de 3 (três) minutos iniciais da terapia e caso seja necessário, essa conduta pode ser revertida, ou seja, essa taxa pode retornar para o valor indicado na Tabela 2, de 0,25mL/Kg/min.

Além das doses iniciais, em *bolus* e por infusão contínua, bem como seus ajustes de acordo com a resposta clínica do paciente, apresentados nas Tabela 2 e Quadro 7, outro fator importante é a duração máxima do tratamento para evitar, segundo Gosselin *et al.* (2016), a administração de altas doses da ELI por períodos indefinidos. Dessa maneira o tempo da infusão contínua (Tabela 2) e a dose total máxima (Tabela 3) sinalizam término da terapia.

Tabela 3: Término do tratamento com emulsão lipídica para intoxicação, de acordo com cada autor.

AUTORES	TÉRMINO DO TRATAMENTO		OBSERVAÇÕES
	DOSE TOTAL MÁXIMA ACUMULADA (mL/Kg)	TEMPO (min)	
AAGBI (2010a)	12	-	-
ACMT (2015)	-	Ideal até 60	Tempo maior em caso da estabilidade hemodinâmica do paciente ser dependente da ELI
ASRA (2017)	12	15 a 20 (tempo da infusão contínua)	O texto sugere que esse tempo pode ser maior em reanimações longas
TRUHLÁŘ <i>et al.</i> (2015)	12	-	Interrupção por: melhora clínica do paciente
IBM Micromedex® (2018)	8 a 10	-	Interrupção por: estabilidade hemodinâmica
Olson <i>et al.</i> (2017)	10 a 12 (30 a 60min iniciais)	30 a 60 (tempo da infusão contínua)	-
Toxbase® (2018)	500mL (dose inicial máxima)	20 a 30 (tempo da infusão contínua)	-

Fonte: Elaborada pelo autor

Legenda: (-) Não informado na publicação. min - minuto(s), mL - mililitros, Kg - quilograma.

A dose total máxima de ELI, ou seja, a dose acumulada durante sua administração em *bolus* e infusão contínua, recomendada nas publicações analisadas variam de 8 a 12mL/kg, sendo indicada com maior frequência, AAGBI (2010a), ASRA (2017) e TRUHLÁŘ *et al.* (2015), a dose máxima de 12 mL/Kg. Já o Toxbase® (2018), recomenda o máximo de 500 mL

como dose inicial, contudo não especifica uma dose total máxima e Olson *et al.* (2017), indica 10 a 12 mL/Kg nos primeiros 30 a 60 minutos, a qual segundo esta publicação, é a dose total na maioria dos relatos de caso com sucesso. Segundo Cao *et al.* (2015), a maioria dos relatos de caso com sucesso terapêutico utilizaram um volume maior que 10mL/Kg de ELI.

Já ACMT (2015), não indica uma dose total máxima, mas refere-se a um tempo ideal de duração da terapia, de 60 minutos, podendo ser estendido caso os parâmetros hemodinâmicos do paciente se estabilize, somente, com a administração da emulsão lipídica. Outros autores sugerem um tempo para a infusão contínua da ELI contudo não há um consenso, a ASRA (2017) recomenda 15 a 20 minutos, o Toxbase® (2018), 20 a 30 minutos e o Olson *et al.* (2017) de 30 a 60 minutos.

E Gosselin *et al.* (2015), em seu estudo de revisão sistemática, sugerem a administração da emulsão lipídica até o limite de 10% do volume sanguíneo total estimado, evitando possíveis complicações provenientes do excesso de triglicérides e uma sobrecarga de fluidos, principalmente em pacientes obesos, prematuros e crianças pequenas. Assim a dose total de ELI, para um paciente de 70 Kg com volume sanguíneo estimado de 5,6 L, seria de 560mL. Contudo, na prática clínica há relatos de uso de volumes maiores, segundo Cao *et al.* (2015), em um caso de paciente pediátrico apresentando hipotensão e convulsões devido a intoxicação por bupropiona, hidroxizina e citalopram, foram administrados 4 L (quatro litros) em 12 horas. E no guia da ASRA (2017), destaca que em reanimações prolongada o volume total de ELI administrado pode se aproximar de 1 L (um litro).

5.4 Efeitos adversos em adultos

As informações sobre os possíveis efeitos adversos do uso da emulsão lipídica (tanto em casos de intoxicação como em nutrição parenteral) foram incluídas neste tópico. Os efeitos adversos em populações especiais como prematuros e crianças (5.4.1), idosos (5.4.2) e gestantes e lactantes (5.4.3) serão abordados separadamente.

O conhecimento dos efeitos adversos de uma terapia é muito importante na avaliação dos riscos e benefícios para o paciente. O uso recente de ELI como antídoto em intoxicações denota a quantidade limitada e a baixa qualidade científica das publicações que tratam desse tema. Conseqüentemente, muitas das evidências estão relacionadas ao uso da emulsão lipídica em nutrição parenteral, utilizada na medicina há mais de 50 anos. Diante disso, fica difícil avaliar a incidência e se todos os efeitos adversos identificados em terapia nutricional parenteral podem ser extrapolados para os casos de intoxicação, já que a primeira,

contém além da emulsão lipídica, solução de aminoácidos e eletrólitos e outra de glicose. (HAYES *et al.*, 2016)

Baseado na duração da terapia, os efeitos adversos podem ser classificados como imediatos, os quais ocorrem em até 48 horas após o início do tratamento e tendem a estar relacionados com altas doses e rápida infusão do medicamento (exceto em reações alérgicas e de hipersuscetibilidade), características da terapia de resgate lipídico. Os efeitos classificados como tardios, que geralmente exigem períodos mais longos de exposição, tendem a estar relacionados com a terapia nutricional (HAYES *et al.* 2016).

Cao *et al.* (2015) analisaram os efeitos adversos publicados nos relatos de casos incluídos em sua revisão (19 no total). Dentre estes, em dois casos de *overdose*, via oral, por fármacos (betabloqueador, bloqueador de canal de cálcio e inibidor seletivo da recaptação neuronal de catecolamina), os pacientes evoluíram para uma parada cardíaca em assistolia, após a administração, em *bolus*, do antídoto. Além desse, outro efeito adverso relatado foi o aumento do nível sérico de amilase.

Olson *et al.* (2017) relataram os seguintes efeitos adversos: flebite, hematúria macroscópica, aumento transitório do nível sérico de amilase, potencial para desenvolvimento ou exacerbação de pancreatite e Síndrome da Embolia Gordurosa (SEG), já que a infusão excessiva da ELI pode, transitoriamente, aumentar a resistência vascular pulmonar e diminuir a difusão pulmonar dos gases, principalmente em pacientes com doença pulmonar subjacente.

Forsberg *et al.* (2016) relataram informações de publicações recentes, sobre a associação da emulsão lipídica em casos de pancreatite, problemas pulmonares graves (por exemplo a síndrome do desconforto respiratório agudo - SDRA), trombose venosa profunda e deposição de gordura. Além da interferência, também citada por Hayes *et al.* (2016), no circuito de aparelhos de oxigenação por membrana extracorpórea, com formação de coágulos sanguíneos e, também, de terapias de substituição renal — como a hemofiltração veno-venosa contínua (HFVVC) — com a obstrução do filtro, podendo até impossibilitar a realização da terapia.

A AAGBI (2010) reporta, somente, o risco de pancreatite e orienta o acompanhamento do paciente, com realização de exames como amilase ou lipase, durante dois dias.

No Toxbase[®] (2018) há somente referência ao aparecimento da síndrome de sobrecarga lipídica, que é caracterizada por várias complicações como anemia, coagulopatias (baixos níveis de fibrinogênio e hemorragia espontânea), comprometimento neurológico (estado mental alterado e convulsões), cefaleia, febre, hepatoesplenomegalia, hiperlipidemia,

icterícia, leucopenia, problemas respiratórios (hipóxia e insuficiência respiratória) e trombocitopenia (HOJSAK E KOLAČEK, 2014; HAYES *et al.*, 2016; FRESENIUS KABI CANADÁ LTD., 2017).

Na monografia do Intralipid[®], os efeitos adversos apresentados são referentes ao uso do produto em terapia de nutrição parenteral, sendo agrupados, de acordo com classificação da Organização Mundial de Saúde (OMS), segundo o órgão ou sistema afetado e indicada a respectiva frequência de sua ocorrência (Figura 3).

O Quadro 8 apresenta os efeitos adversos e suas frequências citados na monografia do Intralipid[®] (FRESENIUS KABI CANADÁ LTD, 2017), de acordo com o órgão ou sistema afetado, seguindo a classificação da Organização Mundial de Saúde (OMS). Os sintomas classificados como incomuns, tem frequência entre 0,1% a 1% e os muito raros de 0,01%, segundo a publicação.

Quadro 8: Efeitos adversos citados na bula do medicamento Intralipid[®], de acordo com o órgão ou sistema afetado e frequência de sua ocorrência.

CLASSIFICAÇÃO DE ÓRGÃO OU SISTEMA DE ACORDO COM A OMS	FREQUÊNCIA	SINTOMAS
Corpo como um todo Distúrbio em geral	Incomum	Cefaleia, temperatura corporal elevada, tremores, calafrio, fadiga.
	Muito raro	Choque anafilático.
Distúrbios cardiovasculares	Muito raro	Efeitos circulatórios (ex. hiper/hipotensão).
Distúrbios gastrintestinais	Incomum	Dor abdominal, náusea, vômito.
Distúrbio do sistema hepático e biliar	Muito raro	Aumento transitório de funções hepáticas.
Distúrbio músculo-esquelético, tecido conjuntivo e ossos	Muito raro	Dor anormal.
Distúrbios plaquetário, de sangramento e coagulação	Muito raro	Trombocitopenia.
Distúrbio das hemácias	Muito raro	Hemólise, reticulocitose.
Distúrbio reprodutivo (homem)	Muito raro	Priaprismo.
Distúrbio cutâneo e seus anexos	Muito raro	Rush cutâneo e urticária.

Fonte: Traduzido e adaptado de FRESENIUS KABI CANADA LTD (2017).

Legenda: OMS – Organização Mundial de Saúde. Incomum – maior que 0,1% e menor que 1%. Muito Raro – menor que 0,01%.

Segundo a monografia do produto Intralipid[®], a trombocitopenia está associada com tratamento prolongado em bebês e o aumento transitório em exames de função hepática

foi observado em terapias prolongadas com emulsões lipídicas em geral. Outro efeito adverso descrito é a acidose como consequência da administração de ELI, contendo triglicerídeos, especialmente quando não é administrada juntamente com soluções de carboidratos.

Quando a capacidade de eliminação da emulsão lipídica é menor do que a quantidade administrada, característico em casos de sobredosagem ou devido ao quadro clínico do paciente envolvendo problemas associados a eliminação do fármaco (distúrbios renais e infecções), sintomas como anemia hemolítica, hiperlipidemia, hepatoesplenomegalia, icterícia, tempo prolongado de coagulação, trombocitopenia e síndrome de sobrecarga lipídica podem aparecer, contudo, normalmente, desaparecem, em dias a semanas, após a interrupção do tratamento (FRESENIUS KABI CANADA LTD., 2017).

A base de dados IBM Micromedex[®] (2018), apresenta os efeitos adversos em dois tópicos diferentes, um aborda os efeitos associados a terapia de ELI, especificamente, para intoxicação e o outro trata dos efeitos adversos da emulsão lipídica, na terapia nutricional. O primeiro tópico traz os seguintes efeitos agudos, mais comuns: dispneia, cianose, reações alérgicas, hiperlipidemia, hipercoagulabilidade, náusea, vômito, dor de cabeça, vermelhidão, aumento da temperatura, sudorese e sonolência e, os menos comuns: dor no peito e nas costas, leve pressão sobre os olhos, tontura, pancreatite e irritação no local da infusão. Já o segundo tópico, apresenta os efeitos adversos de acordo com o órgão ou sistema afetado, classificando-os como comum ou grave e incluindo as frequências de ocorrência de alguns destes efeitos (Quadro 9).

Quadro 9: Efeitos adversos da emulsão lipídica apresentados por IBM Micromedex[®] (2018) no tópico segurança do medicamento.

SISTEMA	EFEITOS ADVERSOS	
	COMUM	GRAVE
Cardiovascular	Bradiarritmia (35%)	-
Gastrointestinal	Dor abdominal (4%), Flatulência (4%), Vômito (Adulto maior que 7%, Pediátrico 46%)	-
Nervoso Central	Agitação (35%)	-
Endócrino	Hiperglicemia (5 a 7%), Aumento sérico de triglicerídeos (3%)	Intoxicação por alumínio, hipertrigliceridemia, Síndrome de realimentação
Imunológico	Doenças virais (16%)	Reação de hipersensibilidade, Infecção associada a dispositivos invasivos (2%), Sepses

Quadro 9: Continuação

SISTEMA	EFEITOS ADVERSOS	
	COMUM	GRAVE
Respiratório	Apneia (20%)	Problemas no pulmão
Hematológico	-	Hemorragia (39%)
Hepático	-	Problemas no fígado associadas a nutrição parenteral
Outros	-	Morte em prematuros e Síndrome da sobrecarga lipídica

Fonte: Elaborada pelo autor

Legenda: (-), Sem informação. %, porcentagem.

Uma divergência entre a bases de dados IBM Micromedex[®] (2018) e a monografia do Intralipid[®] (FRESENIUS KABI CANADA LTD., 2017) é a frequência relativa a alguns efeitos adversos como dor abdominal e vômito, classificados como reações incomuns na monografia do Intralipid[®] (Quadro 8), ou seja, entre 0,1% e 1% e, no IBM Micromedex[®], 4% para o primeiro sintoma e para o segundo, maior que 7% em adultos e 46% em crianças.

A síndrome de realimentação é um distúrbio envolvendo alterações hidroeletrólíticas associadas a problemas metabólicos que podem ocorrer após a reintrodução alimentar por via oral, enteral ou parenteral em pacientes desnutridos. Sendo observados: alterações neurológicas e respiratórias, arritmia, parada cardíaca, hipomagnesemia, hipocalemia, hipofosfatemia, deficiência de vitaminas (exemplo: tiamina e vitamina B₁), acidose metabólica devido a hiperglicemia, dentre outros (CROOK, HALLY e PANTELI, 2001; VIANA, BURGOS e SILVA, 2012).

Segundo o IBM Micromedex[®] (2018), as emulsões lipídicas para administração intravenosa contêm alumínio e, conseqüentemente, pode ocorrer, com o uso prolongado, acúmulo do metal nos ossos - causando osteodistrofia, no cérebro, ocasionando encefalopatia e no fígado. Sendo que em terapia de nutrição parenteral, a longo prazo, os recém-nascidos e adultos, com problemas renais, são os pacientes que se mostram mais susceptíveis aos efeitos tóxicos do alumínio. A presença do metal em produtos de nutrição parenteral pode ser associada a contaminação da matéria prima (produção ou armazenamento) ou das embalagens utilizadas, além do processo de esterilização por calor, o qual pode transferir ao medicamento o metal presente na embalagem primária. Contudo esse processo só acontece em condições de

soluções com pH elevado, presença de cátions ou substâncias capazes de se ligar ao metal (BOHRER, 2003; BERTAGNOLLI, 2008)

Hayes *et al.* (2016), realizaram uma revisão sistemática, elaborada especificamente para avaliar os efeitos adversos da emulsão lipídica manifestados com menos de 14 dias de uso em animais ou seres humanos, prescritos por qualquer indicação como nutrição parenteral ou em casos de intoxicações, os resultados são apresentados no Quadro 10.

As emulsões lipídicas utilizadas nos estudos avaliados por Hayes *et al.* (2016), incluíam produtos com concentração de 10% e 20% e as marcas, quando citadas, Intralipid®, NutriLipid®, Lipofundin®, Clinoleic®, Lipovenos® e Liposyn® II. Contudo, os autores ressaltaram que ainda não é bem estabelecido se todas as formulações de ELI apresentam os mesmos efeitos adversos.

Quadro 10: Efeitos adversos citados por Hayes *et al.* (2016) de acordo com a classificação elaborada pelos autores

CLASSIFICAÇÃO	EFEITOS ADVERSOS
Disfunção orgânica	Parada cardíaca ² , morte ³ , alteração do débito cardíaco ⁴
	Hemólise ¹ , trombocitopenia ¹ , coagulação intravascular disseminada ² , hemorragia intraventricular ³
	Insuficiência renal aguda ^{1,2}
	Acidose Metabólica ^{1,2}
Efeitos Pulmonares	SDRA ^{1,2} , insuficiência pulmonar aguda, hipóxia, incompatibilidade ventilação/perfusão ^{1,3}
Reação Alérgica	Prurido difuso ¹ , urticária difusa ¹ , exantema urticariforme ¹ , eritema difuso ¹ , broncoespasmo ² .
Oclusões Vasculares	Priapismo ¹ , trombose venosa profunda ² , flebite ² , coagulopatias, embolia gordurosa ¹ , interferência no circuito da ECMO ^{1,2} e HFVVC ²
Suscetibilidade a infecções e Efeitos inflamatórios	Sepse ^{1,2} , diminuição da contagem de linfócitos e neutrófilos ¹ , leucopenia ¹
Outros	Síndrome da sobrecarga lipídica ¹ , hipertrigliceridemia ^{1,2} , lipemia ^{1,2} , pancreatite ^{1,2} , colestase, hiperamilasemia ^{1,2}

Fonte: Elaborado pelos autores

Legenda: ECMO: oxigenação por membrana extracorpórea (do inglês extracorporeal membrane oxygenation); HFVVC: Hemofiltração Venovenosa contínua; (1): Efeitos adversos apresentados na terapia nutricional parenteral; (2): Efeitos adversos relatados no uso da ELI em intoxicações; (3): Efeitos adversos apresentados em pacientes pediátricos. (4) Efeitos adversos relatados em estudo.

A diminuição da contagem de linfócitos e neutrófilos foi observada em estudo com voluntários saudáveis, imediatamente e após 18 horas do término da infusão da emulsão lipídica (500 mL em 6 horas), sendo mais evidente em células linfocitárias. Outro dado que é

apresentado no estudo foi aumento da morte por apoptose em ambas as linhagens de células do sistema imunológico, contudo não está claro como esses resultados se aplicam ao tratamento de pacientes intoxicados (HAYES *et al.*, 2016; CURY-BOAVENTURA *et al.*, 2006).

Segundo os autores, Hayes *et al.* (2016), a insuficiência renal aguda como efeito adverso da emulsão lipídica, para o cenário da toxicologia, é controversa já que em pacientes críticos esse problema pode acontecer por diversos motivos.

O Quadro 11 agrupa e resume todos os efeitos adversos relatados nas publicações incluídas no presente trabalho.

Quadro 11: Efeitos adversos da emulsão lipídica relatados em todas as publicações incluídas no presente trabalho

SISTEMA OU ÓRGÃO	EFEITOS ADVERSOS
Sistema Cardiovascular	<u>Parada cardíaca</u> , bradiarritmia, alteração do débito cardíaco
Sistema Endócrino	Hiperglicemia, <u>hipertrigliceridemia</u> , síndrome de realimentação, <u>lipemia</u>
Sistema Gastrointestinal	<u>Náusea</u> , <u>vômito</u> , flatulência, dor abdominal
Sangue e Sistema Circulatório	<u>Flebite</u> , hematúria macroscópica, anemia hemolítica, TC prolongado, trombocitopenia, hipercoagulabilidade, hemorragia intraventricular*, priapismo, <u>embolia gordurosa</u> , hemodiafiltração veno-venosa contínua, trombose venosa profunda
Fígado	Icterícia, aumento transitório das funções hepáticas
Sistema Imunológico	Reações alérgicas, <u>sepse</u> , leucopenia, neutropenia
Pele e anexos	Vermelhidão, irritação no local da infusão, sudorese, <i>rash</i> cutâneo, urticária.
Pulmões	Dispneia, apneia, cianose, SDRA, LPA, hipóxia, incompatibilidade ventilação/perfusão
Rins	IRA
Sistema Nervoso Central	Sonolência, tontura, agitação
Outros	Morte*, <u>pancreatite</u> , colestase, <u>hiperamilasemia</u> , intoxicação por alumínio, hepatoesplenomegalia, <u>síndrome da sobrecarga lipídica</u> , acidose metabólica, <u>cefaleia</u> , <u>febre</u> , dor no peito e costas, leve pressão sobre os olhos

Fonte: Elaborado pelo autor

Legenda: TC - Tempo de coagulação; SDRA - Síndrome do desconforto respiratório agudo; LPA - Lesão pulmonar aguda; IRA - Insuficiência renal aguda.

(*) - Sintomas apresentados em pacientes pediátricos; Sublinhados os efeitos adversos recorrentes nas

publicações analisadas.

Os efeitos adversos citados duas ou mais vezes por diferentes autores encontram-se sublinhados no Quadro 11, sendo estes: parada cardíaca, lipemia, hipertrigliceridemia, náuseas, vômito, flebite, embolia gordurosa, sepse, pancreatite, hiperamilasemia, cefaleia, febre e síndrome da sobrecarga lipídica.

Segundo Hayes *et al.* (2016), colestase, complicações relacionadas a dispositivos invasivos como o cateter (infecções, flebite e trombose), imunodeficiência, predisposição à sepse e catatonia são efeitos adversos relatados em terapia nutricional, mas não no tratamento de intoxicação de acordo com as publicações incluídas em sua revisão. Já no cenário do uso da ELI em nutrição parenteral, associado a rápida infusão e/ou altas doses, ou em toxicologia são relatados SDRA, priapismo, síndrome da sobrecarga lipídica, embolia gordurosa (pulmonar e cerebral) e efeitos adversos desde hipóxia até insuficiência respiratória aguda necessitando de ventilação mecânica. Além de lipemia, pancreatite, hipertrigliceridemia, hiperamilasemia e colestase.

Os efeitos adversos da emulsão lipídica sob o sistema imunológico estão associados a períodos de tratamento mais longos, entre 4 a 14 dias, tempo superior do que, normalmente, se observa no uso da ELI em casos de intoxicação, menos de 4 dias. Contudo, não há um consenso sobre o período de tratamento e nem evidências suficientes para avaliar essa relação no cenário do uso de ELI como antídoto (HAYES *et al.*, 2016).

A flebite, que pode ser consequência da administração de fármacos ou soluções com elevada osmolaridade, tem maior risco de aparecer com a infusão de NPT, devido a sua alta osmolaridade, do que com a infusão da ELI sozinha (HAYES *et al.*, 2016).

5.4.1 Efeitos adversos em populações especiais – Prematuros e Crianças

Em populações especiais, prematuros e crianças, idosos, gestantes e lactantes, são poucos os autores que relatam possíveis efeitos adversos. Cao *et al.* (2015) apresenta um relato de caso de uma criança (13 anos), com intoxicação por antidepressivo tricíclico, que desenvolveu pancreatite e SDRA.

A base de dados IBM Micromedex (2018) e Olson *et al.* (2017) incluem no *Black Box Warning* o uso da emulsão lipídica com extrema cautela em pacientes prematuros e recém-nascidos com baixo peso, devido a relatos de morte com evidência de acúmulo de gordura nos pulmões. E recomenda não exceder a dose máxima de 1g de gordura/Kg em 4

horas, o que corresponderia a 5 mL/Kg da emulsão lipídica à 20%. Além de monitorar o nível sérico de triglicerídeos e de ácido graxos livres. Já a recomendação, segundo Fresenius Kabi Canada LTD. (2017), é de 0,5 a 4 g de gordura/Kg em 24 horas (2,5 a 20 mL/Kg) e para recém-nascidos com baixo peso ou bebês pequenos para idade gestacional 0,5 g de gordura/Kg em 24 horas (2,5 mL/Kg).

Segundo Hayes *et al.* (2016), os distúrbios mais frequentes em prematuros são os pulmonares e durante a primeira semana de vida são mais susceptíveis a hipóxia, associada a hipertrigliceridemia ou, mais provavelmente, devido ao aumento da síntese de prostaglandinas e, conseqüentemente, aumento da resistência vascular pulmonar, efeito este observado com baixas doses da emulsão lipídica a 20% (7,5–15mL/kg/dia), igualmente a redução da tensão de oxigênio: arterial (5mL/kg/dia), alveolar (10mL/kg/dia) e transcutânea (2,5mL/kg/dia em bebês com doenças pulmonares subjacentes).

Outro efeito adverso importante observado em diversos relatos de casos, envolvendo principalmente pacientes recém-nascidos, foi a síndrome de sobrecarga lipídica, caracterizada pelos sintomas, como icterícia, hepatoesplenomegalia, distúrbios respiratórios e hemorragia espontânea (HAYES *et al.*, 2016).

Hayes *et al.* (2016) apresenta um caso de intoxicação de ELI em terapia nutricional em recém-nascido tratado com exsanguineotransfusão. Os efeitos adversos apresentados foram apneia, diminuição da pressão parcial de oxigênio, hipertrigliceridemia (níveis séricos de triglicerídeos em 12.900 mg/dL após 2 horas do término da infusão de ELI), letargia e taquipneia, provavelmente decorrente de acidose metabólica (FAIRCHILD, PATTERSON e GUMPPER, 1999).

5.4.2 Efeitos adversos em populações especiais – Idosos

Em pacientes idosos, a oxidação lipídica e a eliminação de ELI parecem não sofrer alterações, além da incidência de efeitos adversos não ser maior em pacientes nessa faixa de idade (HAYES *et al.*, 2016).

5.4.3 Efeitos adversos em populações especiais – Grávidas e Lactantes

No caso de gravidez, os fármacos são classificados de acordo com o risco de produzirem dano ao feto, com base em estudos em animais ou humanos. As emulsões lipídicas são, com exceção do Soyacal 10%, classificados como categoria C de risco para

gravidez (HAYES *et al.*, 2016). Isso significa, segundo Brasil (2010), duas possibilidades: ou não foram realizados estudos em animais e nem em mulheres grávidas ou os resultados de estudos em animais revelaram risco para o feto, mas não foram desenvolvidos estudos em seres humanos. Em vista disso, não há uma conclusão clara sobre o risco da emulsão lipídica para o feto. Apesar disso, segundo Olson *et al* (2017), a ELI é utilizada na terapia de nutrição parenteral sem observação de efeitos indesejados em mulheres grávidas, contrariamente, Hayes *et al* (2016) reportaram em sua revisão sistemática, que altas taxas de infusão do medicamento podem induzir contrações uterinas e cita um estudo o qual avalia os efeitos da nutrição parenteral total na placenta e relata acúmulo de gordura nesse órgão antes da morte fetal (22^a de gestação) em um dos 20 casos analisados.

5.5 Interferências laboratoriais

O manejo do paciente intoxicado depende do seu estado clínico, que é avaliado principalmente através de vários parâmetros bioquímicos. Um dos maiores problemas relacionados a administração de ELI é a lipemia, a qual pode impossibilitar a leitura da amostra, atrasando a liberação dos resultados ou interferir significativamente nos valores de parâmetros bioquímicos (aumentando ou diminuindo-os), o que pode mascarar o estado real do paciente, levando a uma conduta terapêutica equivocada (GRUNBAUM *et al.*, 2016; CAO *et al.*, 2015).

O tipo de interferência nos resultados, sua influência, se elevação ou diminuição e o seu grau, pode variar de acordo com os reagentes e a plataforma de automação laboratorial utilizados (GRUNBAUM *et al.*, 2016). A lipemia provoca a dispersão da luz em todo o espectro visível da luz (300 a 700 nm) e, conseqüentemente, exerce efeitos significativos em ensaios turbidimétricos e nefelométricos. Os ensaios colorimétricos que fazem leituras de absorvância em comprimentos de onda mais curtos do espectro visível são, portanto, os mais suscetíveis a interferências (FARRELL e CARTER, 2016).

Segundo Cao *et al.* (2015), o uso prolongado de emulsões lipídicas, como nutrição parenteral, tem sido bem estudado e os riscos são conhecidos. No entanto, o novo uso da emulsão lipídica como terapia de reanimação, em alto volume e curto prazo tem experiência limitada. Casos de administração de emulsão lipídica foram associados com “lipemia extrema”, que impediu a análise de eletrólitos séricos (painel metabólico básico), hematócrito (hemograma completo), testes de função hepática e função de coagulação por horas, até 39

horas. A ultracentrifugação foi necessária para medir os eletrólitos 3 horas após a administração deste medicamento.

Olson *et al.* (2017) relatam que imediatamente após a infusão de quantidades elevadas de ELI, testes de hemoglobina, hematócrito, contagem de leucócitos, contagem de plaquetas, eletrólitos, glicose, transaminases hepáticas, creatinina, creatina quinase e coagulação não podem ser interpretados por várias horas. Também há problemas com CO-oximetria para os gases sanguíneos, a saturação de oxigênio pode não ser mensurável e a metemoglobina pode estar falsamente elevada.

Na monografia do Intralipid® (FRESENIUS KABI CANADA LTD., 2017), as informações encontradas se referem a seu uso na terapia nutricional, as quais são descritas a seguir. Esse medicamento pode interferir com algumas análises laboratoriais (bilirrubina, lactato desidrogenase, saturação de oxigênio, hemoglobina, etc.) se a amostra de sangue é colhida antes que a gordura tenha sido, adequadamente, eliminada da corrente sanguínea. Observa-se que na maioria dos pacientes essa eliminação acontece em um intervalo de 5 a 6 horas, após a interrupção da administração da emulsão lipídica. Com intuito de evitar as interferências, em análises laboratoriais colorimétricas, a amostra deve ser coletada antes da infusão do medicamento. Em caso de níveis aumentados de transaminases, fosfatase alcalina ou bilirrubina, a administração do Intralipid® deve ser revisada, diminuído a dose ou adiando a próxima infusão, por exemplo, até a normalização desses exames.

Finalmente, segundo Grunbaum *et al.* (2016), existem várias técnicas disponíveis para remover o excesso de lipídios da amostra, tais como, micro centrifugação de alta velocidade, ultracentrifugação, uso de solventes orgânicos, agentes especiais (LipoClear™) e diluição da amostra. Contudo, não há um método único e igualmente eficaz para todos analitos. Sendo assim, a interferência pode persistir mesmo com o emprego destes procedimentos.

5.6 Recomendações para agentes tóxicos, que não são anestésicos locais

O primeiro relato de caso com uso da emulsão lipídica como antídoto no cenário de intoxicação por substâncias químicas que não eram anestésicos locais, data de 2008 e foi diante de um quadro de parada cardiorrespiratória, devido a *overdose*, via oral, por bupropiona e lamotrigina (SIRIANNI *et al.*, 2008). ELI foi administrada com desfecho positivo para o paciente, após a realização dos procedimentos padrão de reanimação

cardiopulmonar, sem sucesso em restaurar a circulação espontânea. Depois desse relato, ELI vem sendo utilizada frente a vários agentes tóxicos (GOSELIN *et al.*, 2015).

As substâncias químicas ou grupo de substâncias relacionados às recomendações e sugestões para o uso de ELI, segundo Gosselin *et al.* (2016), são resumidas na Tabela 4.

Tabela 4: Substâncias químicas ou grupo de substâncias relacionadas a recomendações ou sugestões para o uso de ELI em cada uma das situações clínicas referidas, segundo Gosselin *et al.* (2016).

Substâncias químicas ou grupo	Parada Cardíaca	Toxicidade COM risco para a vida	Toxicidade SEM risco para a vida
Amitriptilina	Neutro	Falha terapêutica/ último recurso (Sugestão)	Não como primeira linha de tratamento
Antiarrítmicos Classe 1	Neutro	Neutro	Não como primeira linha de tratamento (Sugestão)
Baclofeno	Neutro	Neutro	Não como primeira linha de tratamento (Sugestão)
Bupropiona	Neutro	Falha terapêutica/ último recurso e não como primeira linha de tratamento (Sugestão)	Não como primeira linha de tratamento (Sugestão)
Beta Bloqueadores Lipossolúveis	Neutro	Neutro	Não como primeira linha de tratamento (Sugestão)
Beta Bloqueadores Não Lipossolúveis	Neutro	Não como primeira linha de tratamento (Sugestão)	Não como primeira linha ou parte das modalidades de terapia (Sugestão)
Cocaína	Neutro	Não como primeira linha de tratamento (Sugestão)	Falha terapêutica/ último recurso ou parte das modalidades de terapia (Sugestão)
Bloqueadores dos Canais de Cálcio Não Diidropiridínicos (Diltiazem, Verapamil)	Neutro	Não como primeira linha de tratamento (Sugestão)	Não como primeira linha de tratamento (Sugestão)
Bloqueadores dos Canais de Cálcio Diidropiridínicos	Neutro	Não como primeira linha de tratamento (Sugestão)	Não utilizar (Sugestão)
Difenidramina	Neutro	Não como primeira linha de tratamento (Sugestão)	Não como primeira linha de tratamento (Recomendação) e Não utilizar (Sugestão)
Ivermectina	Neutro	Neutro	Não como primeira linha de tratamento (Sugestão)
Lamotrigina	Neutro	Não como primeira linha de tratamento (Sugestão)	Não como primeira linha ou parte das modalidades de terapia (Sugestão)
Malation	Neutro	Não como primeira linha de tratamento (Sugestão)	Não como primeira linha de tratamento (Sugestão)

Tabela 4: Continuação

Substâncias químicas ou grupo	Parada Cardíaca	Toxicidade COM risco para a vida	Toxicidade SEM risco para a vida
Olanzapina	Neutro	Não como primeira linha de tratamento (Sugestão)	Não como primeira linha de tratamento (Sugestão)
ISRS	Neutro	Neutro	Não como primeira linha de tratamento (Sugestão)
Outros Antidepressivos Cíclicos	Neutro	Não como primeira linha de tratamento (Sugestão)	Não utilizar (Sugestão)
Outros Anti-histamínicos	Sem dados suficientes para elaborar recomendação ou sugestão		
Outros Antipsicóticos	Neutro	Não como primeira linha de tratamento (Sugestão)	Não como primeira linha de tratamento (Sugestão)
Outros Inseticidas	Neutro	Não como primeira linha de tratamento (Sugestão)	Não como primeira linha de tratamento (Sugestão)
Outros Pesticidas	Neutro	Não como primeira linha de tratamento (Sugestão)	Não como primeira linha de tratamento (Sugestão)

Fonte: Elaborado pelo autor.

Legenda: ISRS - Inibidor Seletivo de Recaptação de Serotonina

As recomendações e sugestões de Gosselin *et al.* (2016) para as diferentes substâncias ou grupo de substâncias, de acordo com cada uma das situações clínicas: parada cardíaca, toxicidade com risco para a vida e toxicidade sem risco para a vida (Tabela 4), se resumem a neutralidade, a não utilização da ELI como tratamento de primeira linha, sua administração quando outras terapias falharem ou como último recurso, a sugestão de não usar de maneira nenhuma, como no caso da difenidramina, e a não sugestão ou recomendação devido à falta de dados sobre o uso de ELI frente às substâncias, como para o grupo de outros anti-histamínicos.

Segundo Gosselin *et al.* (2016), essas sugestões ou recomendações foram feitas considerando as seguintes razões: a existência de evidências clínicas para o uso seguro e eficaz de outras terapias já estabelecidas; a falta de relatos de casos e estudos que demonstram uma conexão causal dos efeitos positivos de ELI; a falta de estudos comparativos e de possíveis interações da ELI com as outras terapias já estabelecidas; além da presença de problemas, como viés nas publicações.

Finalmente, Gosselin *et al.* (2016) sugerem a administração da emulsão lipídica se outras terapias já estabelecidas não estabilizarem o quadro clínico do paciente e se os sintomas, os quais colocam em risco a vida do paciente persistirem, mesmo após o retorno da circulação espontânea. Além disso, não indicam a administração de ELI em parada cardíaca com atividade elétrica sem pulso, devido a relatos de sua interação com epinefrina, e com

tratamentos extra corporais do paciente, por exemplo, ECMO. Segundo Fosberg *et al.* (2015) em nenhum caso de intoxicação por via oral é recomendado o uso da emulsão lipídica intravenosa.

5.7 Proposta de protocolo de uso

A proposta de protocolo de uso de emulsão lipídica intravenosa para o tratamento de intoxicação aguda por anestésicos locais foi elaborada a partir da análise de todos os resultados obtidos na realização deste trabalho. O protocolo (Apêndice A) foi dividido em introdução, mecanismo de ação, indicações, contraindicações, emulsão lipídica, posologia, administração da ELI com outros medicamentos, monitoramento do paciente, efeitos adversos, efeitos adversos em populações especiais, interferências laboratoriais e fluxograma de indicação.

A indicação da ELI incluída na proposta de protocolo contemplou situações clínicas em que há risco de comprometimento de algum órgão ou risco à vida do paciente, como exemplo: parada cardíaca e instabilidade hemodinâmica. Seguindo as recomendações e sugestões de Gosselin *et al.* (2016).

A posologia proposta considerou as informações mais recorrentes nas publicações, sendo assim, a dose em *bolus* 1,5mL/Kg, seguido de uma infusão contínua com taxa inicial de 0,25mL/Kg/min. Conforme a resposta do paciente, o *bolus* pode ser readministrado por mais 2 (duas) vezes com intervalo de 5 (cinco) minutos entre as aplicações e a taxa da infusão contínua pode ser aumentada até 0,5mL/Kg/min. O término do tratamento deve obedecer a dose máxima acumulada de 12mL/Kg e o tempo máximo de infusão, 60 minutos. O cálculo da dose deve, quando possível, ser baseado no peso estimado de massa magra do paciente.

Os efeitos adversos incluídos foram os apresentados, principalmente, no uso da ELI em casos de intoxicação relatados em todas as publicações analisadas. Já em populações especiais (prematuros, recém nascidos, grávidas, lactantes e idosos) foram descritos todos os efeitos adversos citados.

Na seção intitulada emulsão lipídica, descreveu-se os produtos comercializados no Brasil já que o Intralipid[®], marca de ELI mais utilizada em relatos de caso e estudos e, recomendada por Gosselin *et al.* (2016), possui registro com *status* cancelado/vencido, de acordo com o portal eletrônico da ANVISA (ANVISA, 2018a).

6. CONCLUSÃO

O uso da emulsão lipídica intravenosa no tratamento de intoxicações é recente e a sustentação de sua utilização é baseada em relatos de caso ou série de casos, estudos em animais, com resultados de extrapolação incerta para seres humanos e alguns estudos de revisão sistemática, com melhor qualidade científica.

A luz dos conhecimentos atuais, as evidências clínicas disponíveis permitem a recomendação para o uso da ELI, como tratamento de primeira linha, somente para os casos de intoxicação por bupivacaína no cenário de parada cardíaca. Em outras situações clínicas de toxicidade com risco à vida (disritmias, choque, comprometimento de órgão e hipotensão) exercida por esse fármaco, há indicação para o uso de ELI, se as condutas terapêuticas convencionais utilizadas falharem ou como último recurso. Para outros anestésicos locais, até o momento, nas situações clínicas de toxicidade com risco à vida, referidas anteriormente, as evidências disponíveis possibilitam apenas a sugestão para o uso da ELI, como último recurso.

O regime de dosagem mais comumente relatado na literatura, quando a ELI foi usada frente a toxicidade da bupivacaína e outros anestésicos locais, compreendeu a administração de uma dose de 1,5 mL/kg, em *bolus*, em 2 a 3 minutos, seguida de infusão de 0,25 mL/kg/min de ELI a 20%. Dentre os produtos comercialmente disponíveis, o mais utilizado foi o Intralipid®.

Acerca da melhor sequência de administração dos medicamentos utilizados na reanimação do paciente, como ELI, epinefrina e bicarbonato de sódio, não existem evidências clínicas suficientes

As contraindicações que foram descritas neste trabalho são referentes ao uso da emulsão lipídica, tanto em nutrição parenteral como em casos de intoxicação. Contudo, cabe enfatizar que nenhuma contraindicação é absoluta no cenário de parada cardiorrespiratória.

As evidências mais fortes da ocorrência de efeitos adversos manifestados pelo paciente devido ao uso da ELI no tratamento de intoxicações vêm do uso da emulsão lipídica em terapia nutricional e são associados altas doses e/ou taxa de infusão muito rápida. Tais efeitos adversos também foram descritos anteriormente neste trabalho.

As interferências laboratoriais relacionadas à administração de emulsão lipídica são devido a lipemia e o tipo e grau de interferência dependem exame realizado, do método, reagentes e da plataforma de automação laboratorial utilizados.

Portanto, no tratamento de intoxicações por anestésicos locais, a emulsão lipídica deve ser usada com cautela, considerando as melhores evidências clínicas disponíveis. Diante disso, o protocolo proposto no presente trabalho deve ser atualizado periodicamente, na busca das melhores e mais recentes evidências científicas.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AAGBI. **AAGBI Safety Guideline: Management of Severe Local Anestésicos Toxicity.** Association of Anaesthetists of Great Britain & Ireland, 2010a, 2p. Disponível em: <https://www.aagbi.org/sites/default/files/la_toxicity_2010_0.pdf>. Acesso em: 9 jul. 2018.

AAGBI. **AAGBI Safety Guideline: Management of Severe Local Anestésicos Toxicity: Accompanying Notes.** Association of Anaesthetists of Great Britain & Ireland, 2010b, 1p. Disponível em: <https://www.aagbi.org/sites/default/files/la_toxicity_notes_2010_0.pdf>. Acesso em: 9 jul. 2018.

ACMT. **Interim Guidance for the use of lipids resuscitation therapy.** American College of Medical Toxicologia, (2015), 2p. Disponível em: <https://www.acmt.net/Library/Position_Drafts/Lipid_Resuscitation_Therapy_Guidelines.pdf>. Acesso em: 9 jul. 2018.

AIRES, M.M. **Fisiologia.** Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2012, 1335p.

ANVISA. **Consultas: Medicamentos Registrados.** Agência Nacional de Vigilância Sanitária, 2018a. Disponível em: <<https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/>>. Acesso em: 21 out. 2018.

ANVISA. **Uso *off label* de medicamentos.** Assessoria de Imprensa da Agência Nacional de Vigilância Sanitária, 2018b. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/resultado-de-busca?p_p_id=101&p_p_lifecycle=0&p_p_state=maximized&p_p_mode=view&p_p_col_id=column-1&p_p_col_count=1&_101_struts_action=%2Fasset_publisher%2Fview_content&_101_assetEntryId=2863214&_101_type=content&_101_groupId=219201&_101_urlTitle=uso-off-label-de-medicamentos&redirect=http%3A%2F%2Fportal.anvisa.gov.br%2Fresultado-de-busca%3Fp_p_id%3D3%26p_p_lifecycle%3D0%26p_p_state%3Dnormal%26p_p_mode%3Dview%26p_p_col_id%3Dcolumn-1%26p_p_col_count%3D1%26_3_groupId%3D0%26_3_keywords%3Doff%2Blabel%26_3_cur%3D1%26_3_struts_action%3D%252Fsearch%252Fsearch%26_3_format%3D%26_3_for_mDate%3D1441824476958&inheritRedirect=true> Acesso em: 18 out. 2018.

ASRA. **Checklist for Managing Local Anesthetic Systemic Toxicity (LAST).** American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine, 2017, 2p. Disponível em: <https://www.asra.com/content/documents/asra_last_checklist_2018.pdf>. Acesso em: 9 jul. 2018.

BARBOSA, M.P.L.; BONI, C.L.A. e ANDRADE, F.C.J. Conduta na intoxicação por anestésicos locais. **Revista Médica de Minas Gerais**, Minas Gerais, v. 20, n. 4, p. S24-S30, 2010. Disponível em: <<http://rmmg.org/exportar-pdf/1022/v20n4s1a05.pdf>>. Acesso em: 29 mai. 2018.

BARTLETT, D. Intravenous lipids: antidotal therapy for drug overdose and toxic effects of local anesthetics. **Critical Care Nurse**, Califórnia, v. 34, n. 5, p. 62-66, out. 2014. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.4037/ccn2014755>>. Acesso em: 22 jun. 2018.

BERN, S.; AKPA, B.S., KUO, I; WEINBERG, G. Lipid Resuscitation: A Life-Saving Antidote for Local Anesthetic Toxicity. **Current Pharmaceutical Biotechnology**, v. 12, n. 2 p. 313-319, 2011. Disponível em: <<https://doi.org/10.2174/138920111794295800>>. Acesso em: 2 nov. 2018

BERTAGNOLLI, D.C. **Migração de metais por interação das embalagens com soluções parenterais**. 2008. Tese (Doutorado em Química) - Centro de Ciências Naturais e Exatas, Universidade Federal de Santa Maria, Santa Maria, 2008. Disponível em: <<https://repositorio.ufsm.br/bitstream/handle/1/4166/DENISEDECASTROBERTAGNOLLI.pdf?sequence=1&isAllowed=y>>. Acesso em: 29 set. 2018.

BOHRER, D.; NASCIMENTO, P.C.; BINOTTO, R.; BECKER, E. Influence of the glass packing on the contamination of pharmaceutical products by aluminium. Part III: Interaction container-chemicals during the heating for sterilisation. **Journal of Trace Elements in Medicine and Biology**. [S.I.], v. 17, n. 2, p. 107-115, 2003. Disponível em: <[https://doi.org/10.1016/S0946-672X\(03\)80006-8](https://doi.org/10.1016/S0946-672X(03)80006-8)>. Acesso em: 29 set. 2018.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância Sanitária. Portaria nº 272, de 8 de abril de 1998. Aprova o Regulamento Técnico para fixar os requisitos mínimos exigidos para a Terapia de Nutrição Parenteral. **Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil**, Poder Executivo, Brasília, DF, 23 abr. 1998. Disponível em: <http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/svs/1/1998/prt0272_08_04_1998.html>. Acesso em: 19 out. 2018.

BRASIL. Ministério da Saúde, Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução da Diretoria Colegiada nº 60, de 17 de dezembro de 2010. Estabelece frases de alerta para princípios ativos e excipientes em bulas e rotulagem de medicamentos. **Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil**, Poder Executivo, Brasília, DF, 22 dez. 2010, Seção 1, p.82. Disponível em: <http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2010/res0060_17_12_2010.html>. Acesso em: 27 set. 2018.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. Relação Nacional de Medicamentos Essenciais - RENAME 2018 [recurso eletrônico]. **Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos**. Brasília, DF, 2018, 218p. Disponível em: <<http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2018/novembro/23/17-0407M-RENAME-2018.pdf>>. Acesso em: 8 dez. 2018.

BUTTERWORTH, J.F.; MACKAY, D.C.; WASNICK, J.D. (Eds.) **Morgan & Mikhail's Clinical Anesthesiology**, 5ed., New York, NY: McGraw-Hill, 2013, 1366p. Disponível em: <<http://accessmedicine.mhmedical.com/content.aspx?bookid=564§ionid=42800547>> Acesso em: 19 out. 2018.

CAO, D.; HEARD, K.; FORAN, M.; KOUFMAN, A. Intravenous lipid emulsion in the emergency department: a systematic review of recent literature. **The Journal of Emergency Medicine**, [S.I.], v. 48, n. 3, p. 387-397, mar 2015. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.jemermed.2014.10.009>>. Acesso em: 11 de jun. de 2018.

CATTERALL, W.A.; MACKIE K. Local Anesthetics. In: BRUNTON, L.L.; HILAL-DANDAN, R.; KNOLLMANN, B.C. **Goodman & Gilman's: The Pharmacological Basis Of Therapeutics**. 13. ed. New York, NY: McGraw-Hill, 2017. Disponível em: <<http://accessmedicine.mhmedical.com/content.aspx?bookid=2189§ionid=170106799>>. Acesso em: 19 out. 2018.

CAVE, G. e HARVEY, M.G. Should we consider the infusion of lipid emulsion in the resuscitation of poisoned patients. **Critical Care**, [S.I.], v. 18, n. 5, p. 457, 2014. Disponível em: <<https://doi.org/10.1186/s13054-014-0457-5>>. Acesso em: 22 out. 2018.

CAVE, G.; HARVEY, M.G. e CASTLE, C.D. The Role of Fat Emulsion Therapy in a Rodent Model of Propranolol Toxicity: A Preliminary Study. **Journal of Medical Toxicology**, [S.I.], v. 2, n. 1, p. 4-7, 2006. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3550030/>>. Acesso em: 20 out. 2018.

Clinoleic: emulsão injetável. Responsável Técnico Jônia Gurgel Moraes. São Paulo, SP: Baxter Hospitalar, 2016. Bula do medicamento, para profissionais. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=14677842016&pIdAnexo=3242531>. Acesso em: 22 out. 2018.

COLE, J.B.; STELLPFLUG, S.J.; ENGBRETSSEN, K.M. Asystole immediately following intravenous fat emulsion for overdose. **Journal of Medical Toxicology**, [S.I.], v. 10, n. 3, p. 307-310, 2014. Disponível em: <<https://doi.org/10.1007/s13181-014-0382-7>>. Acesso em: 21 set. 2018.

CROOK, M.A.; HALLY V. e PANTELI, J.V. The Importance of the Refeeding Syndrome. **Nutrition**, [S.I.], v. 17, n. 7, p. 632-637, jul-ago 2001. Disponível em: <[https://doi.org/10.1016/S0899-9007\(01\)00542-1](https://doi.org/10.1016/S0899-9007(01)00542-1)>. Acesso em: 29 set. 2018.

CURY-BOAVENTURA, M.F.; GORJÃO, R.; DE LIMA, T.M.; PIVA, T.M.; PERES, C.M.; SORIANO, F.G.; CURTI, R. Toxicity of a Soybean Oil Emulsion on Human Lymphocytes and Neutrophils. **Journal of Parenteral and Enteral Nutrition**, [S.I.], v. 30, n. 2, p. 115-123, 2006. Disponível em: <<https://doi.org/10.1177/0148607106030002115>>. Acesso em: 27 set. 2018.

FAIRCHILD, K.D.; PATTERSON, A. e GUMPPER, K.F. Overdose of Intravenous Fat Emulsion in a Preterm Infant: Case Report. **Nutrition in Clinical Practice**, [S.I.], v. 14, n. 3, p. 116-119, june 1999. Disponível em: <<https://doi.org/10.1177/088453369901400304>>. Acesso em: 14 out. 2018.

FARRELL, C-J.L. e CARTER, A.C. Serum indices: managing assay interference. **Annals of Clinical Biochemistry**, [S.I.], v. 53, n. 5, p. 527-538, 2016. Disponível em: <<https://doi.org/10.1177/0004563216643557>>. Acesso em: 15 out. 2018.

FDA. **Drugs@FDA: FDA Approved Drug Products**. Food And Drug Administration. Disponível em: <<https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm>>. Acesso em: 21 out. 2018.

FERREIRA, P.E.M. e MARTINI, R.K. Cocaína: lendas, história e abuso. **Revista Brasileira de Psiquiatria [online]**, São Paulo, v. 23, n. 2, p. 96-99, 2001. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/rbp/v23n2/5583.pdf>>. Acesso em: 22 out. 2018.

FORSBERG, M.; FORSBERG, S.; EDMAN, G.; HÖJER, J. No support for lipid rescue in oral poisoning: A systematic review and analysis of 160 published cases. **Human and Experimental Toxicology**, v. 36, n. 5, p. 461-466, 2017. Disponível em: <<https://doi.org/10.1177/0960327116679715>>. Acesso em: 11 de jun. 2018.

FRESENIUS KABI CANADÁ LTD, **Product Monograph: Intralipid***, Toronto, 11 mai. 2017. Disponível em: <<https://www.fresenius-kabi.com/en-ca/documents/Intralipid-PM-ENG.pdf>>. Acesso em: 12 set. 2018.

GOSELIN, S.; MORRIS, M.; MILLER-NESBITT, A.; HOFFMAN, R.S.; HAYES, B.D.; TURGEON A.F.; GILFIX, B.M.; GRUNBAUM, A.M.; BANIA, T.C.; THOMAS, S.H.; MORAIS, J.A.; GRAUDINS, A.; BAILEY, B.; MÉGARBANE, B.; CALELLO, D.P.; LEVINE, M. STELLPFLUG, S.J.; HOEGBERG, L.C.; CHUANG, R.; STORK, C.; BHALLA, A.; ROLLINS, C.J.; LAVERGNE, V.; AACT LIPID EMULSION THERAPY WORKGROUP. Methodology for AACT evidence-based recommendations on the use of intravenous lipid emulsion therapy in poisoning. **Clinical Toxicology**, Filadélfia, v. 53, n. 6, p. 557-564, 2015. Disponível em: <<https://doi.org/10.3109/15563650.2015.1052498>>. Acesso em: 8 jun. 2018.

GOSELIN, S.; HOEGBERG, L. C. G.; HOFFMAN, R. S.; GRAUDINS, A.; STORK, C. M.; THOMAS, S. H. L.; STELLPFLUG, S. J.; HAYES, B. D.; LEVINE, M.; MORRIS, M.; NESBITT-MILLER, A.; TURGEON, A. F.; BAILEY, B.; CALELLO, D. P.; CHUANG, R.; BANIA, T. C.; MÉGARBANE, B.; BHALLA, A.; LAVERGNE, V. Evidence-based recommendations on the use of intravenous lipid emulsion therapy in poisoning. **Clinical Toxicology**, Filadélfia, v. 54, n. 10, p. 899-923, set 2016. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1080/15563650.2016.1214275>>. Acesso em: 11 jun. 2018.

GRUNBAUM, A. M.; GILFIX, B. M.; HOFFMAN, R. S.; LAVERGNE, V.; MORRIS, M.; MILLER-NESBITT, A.; GOSELIN, S. - Review of the effect of intravenous lipid emulsion on laboratory analyses. **Clinical Toxicology**, Filadélfia, v. 54, n. 2, p. 92-102, 2016. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.3109/15563650.2015.1115515>>. Acesso em: 11 jun. 2018.

GUIMARAES, D.R.S.; FERREIRA, G.A.; COSTA, A.K.M.; ROMEU, G.A.; NOBRE, A.C.L.; MATOS, V.C. Avaliação das prescrições de nutrição parenteral dos usuários de um hospital público de fortaleza. **Revista Brasileira de Farmácia Hospitalar e Serviços de Saúde**, São Paulo, v. 3, n. 2, p. 25-29, 2012. Disponível em: <<http://www.sbrafh.org.br/rbfhss/public/artigos/2012030205BR.pdf>>. Acesso em: 21 out. 2018.

GUILHERMANO, L.G.; SCHWARTSMANN, L.C.B.; SERRES, J.C.P.; LOPES, M.H.I. (Org.). **Páginas da História da Medicina**. Porto Alegre: EDIPUCRS, 2010, 310p.

HARVEY, M. e CAVE, G. Intralipid Outperforms Sodium Bicarbonate in a Rabbit Model of Clomipramine Toxicity. **Annals of Emergency Medicine**, [S.I.], v. 49, n. 2, p. 178-185,

2007. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.annemergmed.2006.07.016>>. Acesso em: 20 out. 2018.

HAYES, B.D.; GOSSELIN, S.; CALELLO, D.P.; NACCA, N.; ROLLINS, C.J.; ABOURBIH, D.; MORRIS, M; MILLER-NESBITT, A.; MORAIS, J.A.; LAVERGNE, V.; LIPID EMULSION WORKGROUP. Systematic review of clinical adverse events reported after acute intravenous lipid emulsion administration. **Clinical Toxicology**, Filadélfia, v. 54, n. 5, p. 365-404, 2016. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.3109/15563650.2016.1151528>>. Acesso em: 11 jun. 2018.

HOEGBERG, L.C.G.; BANIA, T. C.; LAVERGNE, V.; BAILEY, B.; TURGEON, A. F.; THOMAS, S.H.L.; MORRIS, M; MILLER-NESBITT, A.; MÉGARBANE, B.; MAGDER, S.; GOSSELIN, S.; LIPID EMULSION WORKGROUP. Systematic review of the effect of intravenous lipid emulsion therapy for local anesthetic toxicity. **Clinical Toxicology**, Filadélfia, v. 54, n. 3, p. 167-193, 2016. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.3109/15563650.2015.1121270>>. Acesso em: 11 jun. 2018.

HOJSAK, I. e KOLÁČEK, S. Fat Overload Syndrome After the Rapid Infusion of SMOFlipid Emulsion. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*, [S.I.], v. 38, n.1, p. 119-121, jan. 2014. Disponível em: <<https://doi.org/10.1177/0148607113482001>>. Acesso em: 20 set. 2018.

IBM Micromedex*. **Fat emulsion**. 2018. Disponível em: <<https://www.micromedexsolutions.com/micromedex2/librarian?partner=true>>. Acesso em: 11 ago. 2018.

KFOURI FILHO, M. e AKAMINE, D. **Terapia Nutricional Parenteral**, 2ª ed. São Paulo: Atheneu, 2005, 118p.

LITZ, R.J.; POPP, M.; STEHR, S.N.; KOCH, T. Successful resuscitation of a patient with ropivacaine-induced asystole after axillary plexus block using lipid infusion. **Anaesthesia**, [S.I.], v. 61, n. 8, p. 800-801, ago. 2006 Disponível em: <<https://doi.org/10.1111/j.1365-2044.2006.04740.x>>. Acesso em: 6 abr. 2018.

MARCHINI, J.S.; OKANO, N.; CUPO, P.; PASSOS, N.M.R.S.; SAKAMOTO, L.M.; BASILE-FILHO, A. Nutrição parenteral - princípios gerais, formulários de prescrição e monitorização. **Medicina (Ribeirão Preto. Online)**, Ribeirão Preto, v. 31, n. 1, p. 62-72, mar. 1998. Disponível em: <<https://doi.org/10.11606/issn.2176-7262.v31i1p62-72>>. Acesso em: 31 mai. 2018.

MARTINS, L.S. e FILHO ANDRADE, A. Uso de solução lipídica em intoxicação por beta-bloqueador: relato de caso. **Revista Médica de Minas Gerais**, Minas Gerais, v. 27, n. e-1911, p. 1-5, 2017. Disponível em: <<http://www.dx.doi.org/10.5935/2238-3182.20170093>>. Acesso em: 8 dez. 2018.

NELSON, L.S.; LEWIN, N.A.; HOWLAND, M.A.; HOFFMAN, R.S.; GOLDFRANK, L.R.; FLOMENBAUM, N.E. **Goldfrank's toxicologic emergencies**. New York, NY: MCGRAW-HILL, 2011, 1960p.

OLSON, K.R.; ANDERSON, I.B.; BENOWITZ, N.L.; BLANC, P.D.; CLARK, R.F.; KEARNEY, T.E.; KIM-KATZ, S.Y.; WU, A.B. (Editores). **Poisoning & Drug Overdose**. New York, NY. McGraw-Hill, 7. ed. 2017. Disponível em:

<<http://accessmedicine.mhmedical.com/content.aspx?bookid=2284§ionid=177337358>>. Acesso em: 24 set. 2018.

PICARD, J.; WARD, S.C.; ZUMPE, R.; MEEK, T. BARLOW, J.; HARROP-GRIFFITHS, W. Guidelines and the adoption of 'lipid rescue' therapy for local anaesthetic toxicity. **Anaesthesia**, [S.I.], v. 64, n. 2, p. 122-125, fev. 2009 Disponível em: <<https://doi.org/10.1111/j.1365-2044.2008.05816.x>>. Acesso em: 21 out. 2018.

RANG, P.H.; DALE, M.M.; RITTER, J.M.; FLOWER, R.J.; HENDERSON, G. **Farmacologia**. 7ª ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2012 778 p.

ROSENBLATT, M.A.; ABEL, M.; FISCHER, G.W.; ITZKOVICH, C.J.; EISENKRAFT, J.B. Successful use of a 20% lipid emulsion to resuscitate a patient after a presumed bupivacaine-related cardiac arrest. **Anesthesiology**, [S.I.], v. 105, n. 1, p. 217-218, 2006. Disponível em: <<http://anesthesiology.pubs.asahq.org/article.aspx?articleid=1923252>>. Acesso em: 6 abr. 2018.

SANTA CATARINA. Secretaria de Estado de Saúde. Portaria nº 447, de 14 de julho de 2014. Publica a Política de Antídotos na Rede de Atenção à Saúde no Estado de Santa Catarina. **Diário Oficial do Estado de Santa Catarina**, Santa Catarina, 21 jul. 2014, p. 5-8. Disponível em: <<http://www.doe.sea.sc.gov.br/Portal/VisualizarJornal.aspx?tp=pap&cd=980>> Acesso em: 8 dez. 2018.

SANTOS, P.B.S. **Avaliação do uso da emulsão lipídica como antídoto no tratamento das intoxicações causadas por anestésicos locais e outros fármacos lipofílicos: revisão de literatura**. 2013. 49 f. Monografia (Graduação em Farmácia) – Faculdade de Farmácia, Odontologia e Enfermagem, Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, 2013.

SIEGEL, R.K. e HIRSCHMAN A. Short Communications: Moreno and the first study on cocaine: a historical note and translation. **Journal of Psychoactive Drugs**, [S.I.], v. 15, n. 3, p. 219-220, jul-set 1983. Disponível em: <<https://doi.org/10.1080/02791072.1983.10471951>>. Acesso em: 18 out. 2018.

SIRIANNI, A.J.; OSTERHOUDT, K.C.; CALELLO, D.P.; MULLER, A.A.; WATERHOUSE, M.R.; GOODKIN, M.B.; WEINBERG, G.L.; HENRETIG, F.M. Use of Lipid Emulsion in the Resuscitation of a Patient With Prolonged Cardiovascular Collapse After Overdose of Bupropion and Lamotrigine. **Annals of Emergency Medicine**, [S.I.], v. 51, n. 4, p. 412-415, 2008. Disponível em: <<https://doi.org/10.1197/j.aem.2005.08.016>>. Acesso em: 5 out. 2018.

TEBBUTT, S.; HARVEY, M.; NICHOLSON, T.; CAVE, G. Intralipid prolongs survival in a rat model of verapamil toxicity. **Academic Emergency Medicine**, [S.I.], v. 13, n. 2, p. 134-139, 2006. Disponível em: <<https://doi.org/10.1197/j.aem.2005.08.016>>. Acesso em: 20 out. 2018.

TOXBASE®. **Intralipid 20% - antídoto**. UK National Poisons Information Service. Última atualização fev. 2018 Disponível em: <https://www.toxbase.org/Poisons-Index-A-Z/I-Products/Intralipid-&ust=1541111280000000&usg=AFQjCNEB11PKfPFx7SWC_E3NzkX_5ysUg&hl=pt-BR> Acesso em: 23 jul. 2018.

TREVOR, A.J.; KATZUNG, B.G. e KRUIDERING-HALL, M. (Eds.). **Katzung & Trevor's Pharmacology: Examination & Board Review**, 11. ed. New York, NY: McGraw-Hill; 2015. Disponível em: <<http://accessmedicine.mhmedical.com/content.aspx?bookid=1568§ionid=95702580>>. Acesso em: 19 out. 2018.

TRUHLÁŘ, A.; DEAKIN, C.D.; SOAR, J.; KHALIFA, G.E.; ALFONZO, A.; BIERENS, J.J.; BRATTEBØ, G.; BRUGGER, H.; DUNNING, J.; HUNYADI-ANTIČEVIĆ, S.; KOSTER, R.W.; LOCKEY, D.J.; LOTT, C.; PAAL, P.; PERKINS, G.D.; SANDRONI, C.; THIES, K.C.; ZIDEMAN, D.A.; NOLAN, J.P.; CARDIAC ARREST IN SPECIAL CIRCUMSTANCES SECTION COLLABORATORS. European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2015 - Section 4. Cardiac arrest in special circumstances. **Resuscitation**, [S.I.], v. 95, p. 148-201, out. 2015. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2015.07.017>>. Acesso em: 12 set. 2018.

TURNER-LAWRENCE, D.E. e KERNS II, W. Intravenous Fat Emulsion: A Potential Novel Antidote. **Journal of Medical Toxicology**, [S.I.], v. 4, n. 2, p. 109-114, 2008. Disponível em: <<https://doi.org/10.1007/BF03160965>>. Acesso em: 22 out. 2018.

VIANA, L.A.; BURGOS, M.G.P.A.; SILVA, R.A. Qual é a importância clínica e nutricional da síndrome de realimentação? **Arquivos Brasileiros de Cirurgia Digestiva**, São Paulo, v. 25, n. 1, p. 56-59, mar. 2012. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1590/S0102-67202012000100013>>. Acesso em: 20 set. 2018.

WEINBERG, G.L.; VADEBONCOUER, T.R.; RAMARAJU, G.A.; GARCIA-AMARO, M.F.; CWIK, M.J. Pretreatment or resuscitation with a lipid infusion shifts the dose-response to bupivacaine-induced asystole in rats. **Anesthesiology**, [S.I.], v. 88, p. 1071-1075, 1998. Disponível em: <<http://anesthesiology.pubs.asahq.org/article.aspx?articleid=1947600>>. Acesso em: 31 mai. 2018.

WEINBERG, G.L.; PALMER, J.W.; VADEBONCOUER, T.R.; ZUECHNER, M.B.; EDELMAN, G.; HOPPEL, C.L. Bupivacaine Inhibits Acylcarnitine Exchange in Cardiac Mitochondria. **Anesthesiology**, [S.I.], v. 92, n. 2, p. 523-528, 2000. Disponível em: <<http://anesthesiology.pubs.asahq.org/article.aspx?articleid=1946245>>. Acesso em: 5 nov. 2018.

WEINBERG, G.L.; RICHARD RIPPER, B.A.; FEINSTEIN, D.L.; HOFFMAN, W. Lipid Emulsion Infusion Rescues Dogs From Bupivacaine-Induced Cardiac Toxicity. **Regional Anesthesia and Pain Medicine**, Filadélfia, v. 28, n. 3, p. 198-202, 2003. Disponível em: <<https://doi.org/10.1053/rapm.2003.50041>>. Acesso em: 31 mai. 2018

WEINBERG, G.L.; RIPPER, R.; MURPHY, P.; EDELMAN, L.B.; HOFFMAN, W., STRICHARTZ, G.; FEINSTEIN, D.L. Lipid infusion accelerates removal of bupivacaine and recovery from bupivacaine toxicity in the isolated rat heart. **Regional Anesthesia and Pain Medicine**, Filadélfia, v. 31, n. 4, p. 296-303, 2006. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.rapm.2005.02.011>>. Acesso em: 2 jun. 2018.

WEINBERG, G.L. Lipid Emulsion Infusion: Resuscitation for Local Anesthetic and other Drug Overdose. **Anesthesiology**, [S.I.], v. 117, n. 1, p. 180-187, 2012. Disponível em:

<<http://anesthesiology.pubs.asahq.org/article.aspx?articleid=1934026>>. Acesso em: 3 ago. 2018.

APÊNDICE A – PROPOSTA DE PROTOCOLO DE USO

PROPOSTA DE PROTOCOLO DE USO DE EMULSÃO LIPÍDICA INTRAVENOSA PARA O TRATAMENTO DE INTOXICAÇÃO AGUDA POR ANESTÉSICOS LOCAIS.

INTRODUÇÃO

O uso da emulsão lipídica intravenosa foi sugerido por Weinberg *et al.* (1998) para o tratamento da cardiotoxicidade induzida pela bupivacaína, um anestésico local. A principal hipótese de mecanismo de ação elaborada pelo autor era a formação de um compartimento lipídico no sangue, separado da fase aquosa do plasma, na qual esse fármaco lipofílico poderia se dissolver.

Os primeiros relatos de casos de intoxicação de humanos por anestésicos locais, que mostraram clinicamente, a eficácia de ELI na reanimação de pacientes com parada cardíaca quando usada após a falha dos métodos de tratamento convencionais, foram um caso de intoxicação devido a bupivacaína e mepivacaína e um outro devido a ropivacaína. Em ambos os casos a emulsão lipídica utilizada foi o Intralipid® 20% (Rosenblatt *et al.* 2006; Litz *et al.* 2006).

Com base em estudos com animais e no mecanismo de ação proposto, Sirianni *et al.* (2008) introduziram o uso de ELI no tratamento de intoxicações por outras substâncias químicas lipofílicas que não eram anestésicos locais. Assim, os autores relataram um caso, de parada cardiorrespiratória por *overdose*, via oral, devido a bupropiona e lamotrigina, com desfecho positivo atribuído a ELI, a qual foi administrada após os procedimentos padrão de reanimação cardiopulmonar terem fracassado em restabelecer a circulação espontânea.

Apesar da crescente empolgação com relação a emulsão lipídica, sua indicação no tratamento de intoxicações agudas continua *off-label*, ou seja, sem aprovação de órgãos reguladores, como a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) ou *Food and Drug Administration* (FDA). Além disso, a sustentação para seu uso é baseada em relatos de caso ou série de casos, que apresentam muito viés e qualidade científica baixa, opiniões de especialistas, estudos com animais, com resultados de extrapolação incerta para seres humanos e algumas revisões sistemáticas e estudos controlados, que têm melhor qualidade científica.

MECANISMO DE AÇÃO

O mecanismo de ação da emulsão lipídica no tratamento de intoxicações ainda não foi completamente elucidado e, entre outras, as três teorias mais aceitas são descritas a seguir (GOSSELIN *et al.*, 2015; CAO *et al.*, 2015).

A teoria do particionamento (*lipid sink*), proposta por Weinberg *et al.* (1998), propõem que substâncias lipofílicas se depositariam na fase lipídica — criada pela infusão de ELI nos vasos sanguíneos — resultando na diminuição de sua concentração disponível no plasma e, conseqüentemente, gerando um gradiente de concentração, favorável a passagem das moléculas do agente tóxico dos tecidos — onde poderiam se ligar aos receptores — para o compartimento intravascular. Isso ocasionaria a redução dos efeitos adversos produzidos, com a melhora do quadro clínico do paciente (OLSON *et al.*, 2017; CAO *et al.*, 2015; IBM MICROMEDEX®, 2018).

A teoria bioenergética argumenta que a infusão de emulsão lipídica fornece um suprimento continuado de ácidos graxos aos miócitos cardíacos, aumentando a performance do órgão, mesmo em condições de estresse (CAO *et al.*, 2015; TURNER-LAWRENCE e KERNS II, 2008).

Os ácidos graxos de cadeia longa, tanto instaurados como saturados, podem ativar canais de cálcio dependentes de voltagem nos miócitos cardíacos, aumentando a concentração do cálcio no meio intracelular. Dessa forma ocorre um aumento da contratilidade do músculo cardíaco e restauração da função do miocárdio.

INDICAÇÕES

As indicações apresentadas nesse protocolo são baseadas em diferentes situações clínicas (parada cardíaca e toxicidade com risco à vida), envolvendo nas intoxicações devido a bupivacaína ou devido a outros anestésicos locais, segundo Gosselin *et al.* (2016). Esses autores declaram que as situações clínicas de risco à vida podem ser: disritmias, choque, comprometimento de órgão e hipotensão. As recomendações são descritas na Tabela 1.

A ELI é recomendada como tratamento de primeira linha para casos de intoxicação por bupivacaína, sendo administrada após início dos procedimentos de Suporte Avançado de Vida Cardiovascular (SAVC). E, recomendado se falha de conduta terapêutica convencionais ou último recurso em casos de parada cardíaca devido a intoxicação por outros

anestésicos locais e, toxicidade com risco de dano a algum órgão ou risco à vida do paciente em intoxicações por anestésicos locais.

A sugestão feita por Gosselin *et al.* (2016) em situações de parada cardíaca em intoxicações por outros anestésicos locais é neutra, pois não há evidências científicas suficientes para uma indicação diante desse quadro clínico. De maneira diferente, vários guias de uso da ELI em toxicologia recomendam sua administração juntamente com outras terapias, quando há risco à vida do paciente, como parada cardíaca, choque hemodinâmico, hipotensão refratária em pacientes hemodinamicamente instáveis (Toxbase[®], 2018; Olson *et al.*, 2017; TRUHLÁŘ *et al.*, 2015; AAGBI, 2010). Dessa forma, esse protocolo indica o uso da ELI se falha terapêutica ou como último recurso para os casos de parada cardíaca em intoxicação devido a outros anestésicos locais.

Tabela 1: Recomendações de uso de ELI em diferentes situações clínicas nas intoxicações por bupivacaína ou por outros anestésicos locais.

Situações Clínicas	Bupivacaína	Outros Anestésicos Locais
Parada Cardíaca	Tratamento de primeira linha ¹⁻⁵ , Após início do SAVC ^{1,2}	Se falha terapêutica ou último recurso
Toxicidade Com Risco À Vida	Se falha terapêutica ou último recurso ¹	Se falha terapêutica ou Último recurso ¹

Fonte: Elaborado pelo autor

Legenda: SAVC - Suporte Avançado de Vida Cardiovascular. (1) Gosselin *et al.* (2016). (2) TRUHLÁŘ *et al.*, 2015. (3) Toxbase[®], 2018. (4) Olson *et al.*, 2017. (5) AAGBI, 2010a.

CONTRAINDICAÇÕES

As contraindicações descritas a seguir se referem ao uso da emulsão lipídica, tanto em nutrição parenteral como em casos de intoxicação aguda. No entanto, ressalta-se que nenhuma contraindicação é absoluta no cenário de parada cardiorespiratória (CAO *et al.*, 2015).

Doenças pulmonares, devido ao comprometimento temporário de uma adequada oxigenação, hiperlipidemia, nefrose lipídica, pancreatite aguda, comprometimento do metabolismo lipídico, doenças hepáticas graves, infarto agudo do miocárdio, choque agudo e hipersensibilidade aos componentes do produto. Em condições clínicas graves que afetam o metabolismo lipídico, como sepse grave, insuficiência renal, diabetes mellitus descompensada, comprometimento da função renal e hipotireoidismo com

hipertrigliceridemia (OLSON *et al.*, 2017; FRESENIUS KABI CANADA LTD., 2017; CAO *et al.*, 2015)

EMULSÃO LIPÍDICA

Para o cenário de intoxicações aguda a concentração da emulsão lipídica recomendada é 20% e o produto mais utilizado é o Intralipid®, composto por óleo de soja (20%), glicerol (2,5%), fosfolipídios de ovo (1,2%), hidróxido de sódio e água para injetáveis. No entanto, atualmente, esse produto não é mais comercializado no Brasil.

Outras emulsões lipídicas utilizadas na literatura científica são: Medialipid®, Intralipos®, Liposyn® III, Lipovenos®, ClinOleic®, Lipofundin®, SmoFlipid®, sendo as quatro últimas comercializadas no Brasil (Quadro 1).

Quadro 1: Emulsões lipídicas (nome comercial, concentração, composição e fabricante) com registro válido de acordo com consulta realizada no site da ANVISA, no dia 21 de outubro de 2018

EMULSÃO LIPÍDICA				EMPRESA
Nome Comercial	Concentração	Princípio Ativo	Excipientes	
ÓLEO DE SOJA				
LIPOVENOS®	20%	Óleo de soja	lecitina de ovo, glicerol, oleato de sódio e água para injetáveis	Fresenius Kabi Brasil
CELEPID® TM*	10 e 20%	Óleo de soja	-	Claris Produtos Farmacêuticos do Brasil
ÓLEO DE SOJA + OUTROS princípios ativos (Óleo de oliva, de peixe, TCM)				
CLINOLEIC®	20%	Óleo de soja (4%) e oliva (16%)	fosfolipídios de ovo, glicerol, oleato de sódio, hidróxido de sódio, água para injetáveis	Baxter Hospitalar
LIPOFUNDIN®	20%	Óleo de soja (10%) + TCM (10%)	lecitina de ovo, glicerol, oleato de sódio, α -tocoferol e água para injetáveis	Laboratórios B. Braun
LIPOVENOS® MCT	20%	Óleo de soja (10%) + TCM (10%)	lecitina de ovo, glicerol, oleato de sódio, hidróxido de sódio e água para injetáveis.	Fresenius Kabi Brasil

Quadro 1: Continuação

EMULSÃO LIPÍDICA				EMPRESA
Nome Comercial	Concentração	Princípio Ativo	Excipientes	
LIPIDEM®	20%	TCM (100 g) + Óleo de soja (80 g) + Triglicerídeos do ácido ômega-3 (20 g)	lecitina de ovo, glicerol, α -tocoferol, palmitato de ascorbila, hidróxido de sódio, oleato de sódio, água para injetáveis	Laboratórios B. Braun
SMOFLIPID®	20%	Óleo de soja (6%) + TCM (6%) + Óleo de oliva (5%) + Óleo de peixe (3%)	lecitina de ovo, glicerol, oleato de sódio, hidróxido de sódio, água para injetáveis e racealfatocoferol	Fresenius Kabi Brasil
ÓLEO DE PEIXE				
OMEGAVEN®	10%	Óleo de peixe (10%)	lecitina de ovo, glicerol, oleato de sódio, hidróxido de sódio e água para injetáveis.	Fresenius Kabi Brasil

Legenda: (*) - Não encontrado a bula ou informações adicionais do produto além das apresentadas nos resultados da consulta no site da ANVISA. / TCM - triglicerídeos de cadeia média.

POSOLOGIA

Como apresentado no Quadro 2, a administração da ELI em casos de intoxicação deve considerar uma dose de ataque em *bolus* de 1,5 mL/Kg, em 2 a 3 minutos, seguida por infusão contínua de 0,25 mL/Kg/min, no máximo, por 60 minutos. Se necessário, a dose em *bolus* pode ser reaplicada, por no máximo mais duas vezes, em intervalo de 5 min. A infusão contínua pode ser titulada conforme a resposta clínica do paciente, até a taxa de 0,5 mL/Kg/min, no máximo. O término do tratamento deve respeitar a dose máxima de 12 mL/Kg e o tempo máximo de infusão contínua, como ilustrado no Quadro 2.

Quadro 2: Posologia para a administração da emulsão lipídica intravenosa em casos de intoxicação

<i>Bolus</i>			<i>Infusão Contínua</i>			Dose Máxima acumulada (mL/Kg)
Dose (mL/Kg)	Tempo (min)	Repetição	Taxa inicial (mL/Kg/min)	Taxa máxima (mL/Kg/min)	Tempo máximo (min)	
1,5	2-3	Máximo 2 vezes, intervalo 5 min	0,25	0,5	60	12

Legenda: min - minuto, mL - mililitro, Kg - quilograma.

A repetição do *bolus* e/ou aumento da taxa de infusão devem ser considerados, em geral, quando há persistência da instabilidade cardiovascular, hemodinâmica ou piora do quadro clínico do paciente.

Em pacientes prematuros ou recém-nascidos, é recomendado uma dose máxima de 5 mL/Kg nas primeiras 4 horas, devido a efeitos adversos (IBM Micromedex[®], 2018).

No cálculo da dose da emulsão lipídica, utilizar, quando possível, a estimativa da massa corporal magra. Principalmente para pacientes extremamente obesos (Olson *et al.*, 2017; AAGBI, 2010a).

ADMINISTRAÇÃO DA ELI COM OUTROS MEDICAMENTOS

Não existem evidências clínicas suficientes para indicar qual dos medicamentos utilizados para a reanimação do paciente (ELI, epinefrina e bicarbonato de sódio) deve ser utilizado primeiro ou qual sequência de administração resultaria em maior benefício para o paciente.

Em situações que, a dose administrada do anestésico local corresponde a dose terapêutica e a via de administração não é claramente a endovenosa, a epinefrina deve ser utilizada primeiro em razão da possibilidade de ser uma reação alérgica ao fármaco ao invés de uma intoxicação sistêmica (GOSSELIN *et al.*, 2016).

A ASRA (2017) indica uma redução da dose de epinefrina a valores menores ou iguais a 1 micrograma/Kg, pois doses padrão podem interferir na eficácia da emulsão lipídica.

MONITORAMENTO DO PACIENTE

Monitoramento dos sinais vitais: pressão arterial, frequência cardíaca, oxigenação, de duas a seis horas após o início do tratamento com a ELI (ASRA, 2017) e do nível sérico de triglicerídeos e de ácido graxos livres, principalmente, em pacientes recém-nascidos e prematuros (IBM Micromedex[®], 2018)

Acompanhamento do paciente com realização de exames como amilase ou lipase, durante dois dias, para excluir um quadro de pancreatite como efeito adverso da emulsão lipídica (AAGBI, 2010a).

EFEITOS ADVERSOS

Os dados referentes aos efeitos adversos da administração de ELI em intoxicações agudas são escassos e associados a relatos de casos, publicações com qualidade científica baixa. Conseqüentemente, as evidências científicas disponíveis são referentes ao uso da emulsão lipídica em terapia nutricional relacionados à altas doses e/ou taxa de infusão rápida. Contudo é incerta a generalização de todos os efeitos adversos observados nessa terapia para o cenário de intoxicação aguda (HAYES *et al.*, 2016).

Os efeitos adversos já relatados no uso da ELI em intoxicações incluem: dor de cabeça, dor no peito e nas costas, leve pressão sobre os olhos, sudorese, aumento da temperatura, irritação no local da infusão, vermelhidão, náusea, vômito, sonolência, tontura, reações alérgicas, hiperamilasemia, lipemia, hipertrigliceridemia pancreatite, hipercoagulabilidade, trombose venosa profunda, flebite, acidose metabólica, Insuficiência Renal Aguda (IRA), dispneia, cianose, embolia gordurosa, Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo (SDRA), sepse e parada cardíaca.

Outros efeitos adversos, apesar de serem associados ao uso da ELI em terapia nutricional, devem ser considerados: síndrome de sobrecarga lipídica, incompatibilidade ventilação/perfusão, Síndrome da Embolia Gordurosa, obstrução de circuitos em aparelhos de Oxigenação por Membrana Extracorpórea (ECMO) e de terapias de substituição renal, como a Hemofiltração Veno-venosa Contínua (HFVVC), com a obstrução do filtro e podendo até impossibilitar a realização da terapia.

Para alguns dos efeitos adversos citados, como IRA e SDRA, não é possível identificar a ELI como única e explícita causa do sintoma apresentado.

Efeitos Adversos em Populações Especiais

Em prematuros e recém-nascidos há relatos de morte com evidências de acúmulo de gordura nos pulmões, sendo recomendado a dose máxima de 5 mL/Kg nas primeiras 4 (quatro) horas (IBM Micromedex[®], 2018). Os pacientes desses grupos são mais susceptíveis a problemas pulmonares como hipóxia, associada à hipertrigliceridemia, observado com baixas doses de emulsão lipídica 20% (7,5–15 mL/kg/dia), com redução da tensão de oxigênio: arterial (5 mL/kg/dia), alveolar (10 mL/kg/dia) e transcutânea (2,5 mL/kg/dia em bebês com doenças pulmonares subjacentes) (HAYES *et al.*, 2016).

Em mulheres grávidas a ELI é utilizada na terapia de nutrição parenteral sem observação de efeitos indesejados (Olson *et al*, 2017). Hayes *et al* (2016), reportam em sua revisão sistemática, que altas taxas de infusão do medicamento podem induzir contrações uterinas e cita um estudo, o qual avalia os efeitos da nutrição parenteral total na placenta e relata acúmulo de gordura nesse órgão antes da morte fetal (22^a de gestação) em um dos 20 casos analisados.

INTERFERÊNCIAS LABORATORIAIS

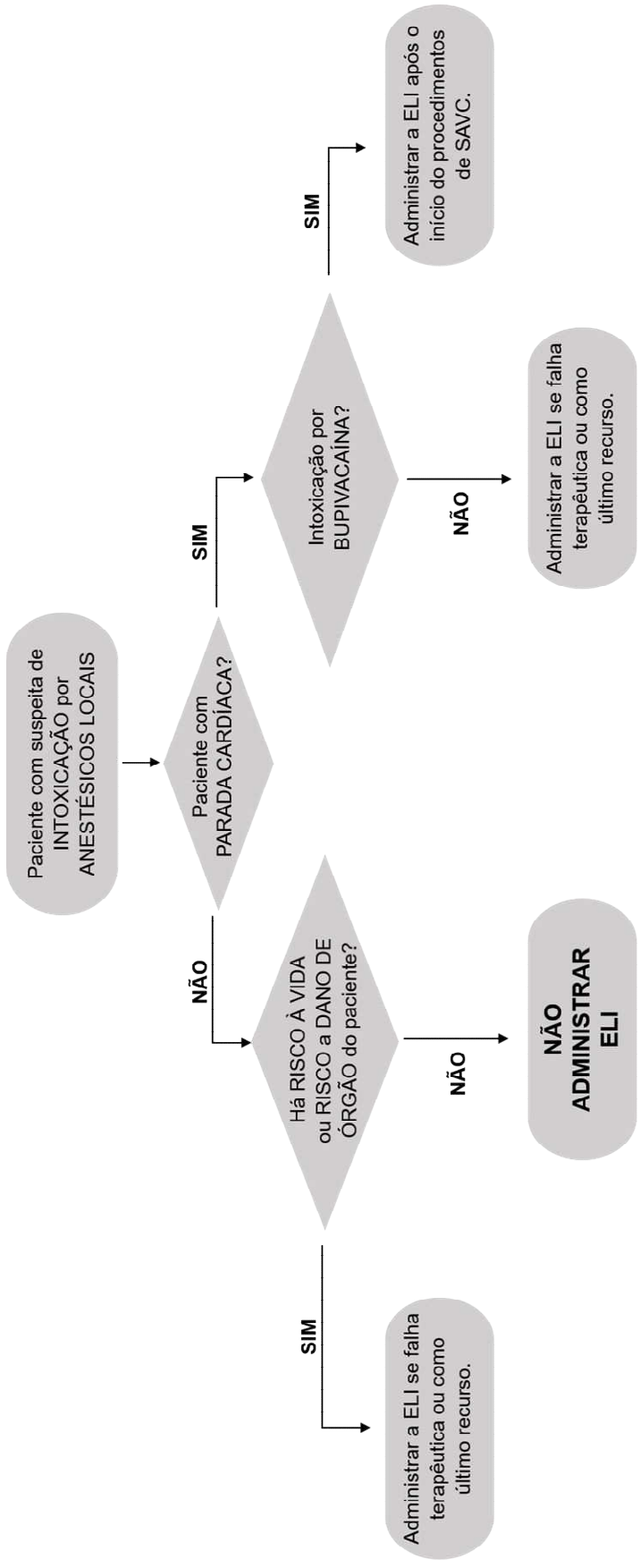
As possíveis interferências laboratoriais relacionadas à administração de emulsão lipídica estão associadas a lipemia, em consequência da administração de altas doses e taxa de infusão rápida. A lipemia pode impossibilitar a leitura da amostra, atrasando a liberação dos resultados ou interferir significativamente nos valores de parâmetros bioquímicos (aumentando ou diminuindo-os), principalmente em exames realizados por ensaios colorimétricos, turbidimétricos e nefelométricos. Contudo, além do tipo de exame realizado, essa interferência dependerá, também, do método, dos reagentes e da plataforma de automação laboratorial utilizados (GRUNBAUM *et al.*, 2016; CAO *et al.*, 2015).

Alguns relatos de casos citam a impossibilidade de realização de alguns exames por até, 39 horas, devido a lipemia: análise de eletrólitos séricos (painel metabólico básico), hemograma completo, contagem de leucócitos, glicose, creatinina, creatina quinase, testes de função hepática e função de coagulação. Também há problemas com CO-oximetria para os gases sanguíneos, a saturação de oxigênio pode não ser mensurável e a metemoglobina pode estar falsamente elevada (CAO *et al.*, 2015; OLSON *et al.* 2017)

Existem várias técnicas disponíveis para remover o excesso de lipídios da amostra, tais como, micro centrifugação de alta velocidade, ultracentrifugação, uso de solventes orgânicos, agentes especiais (LipoClear™) e diluição da amostra. Contudo, não há um método único e igualmente eficaz para todos analitos. Sendo assim, a interferência pode persistir mesmo com o emprego destes procedimentos (GRUNBAUM *et al.*, 2016).

FLUXOGRAMA DE INDICAÇÃO

O fluxograma abaixo (próxima página) é baseado nas indicações do uso de ELI, de acordo com as recomendações desse presente protocolo. Incluído o Quadro 2 com o resumo da posologia proposta.



A administração da ELI deve seguir a seguinte POSOLOGIA

BOLUS		INFUSÃO CONTÍNUA				
DOSE (mL/kg)	TEMPO DE ADMINISTRAÇÃO (min)	REPETIÇÃO	TAXA INICIAL (mL/kg/min)	TAXA MÁXIMA (mL/kg/min)	TEMPO MÁXIMO (min)	DOSE MÁXIMA ACUMULADA (mL/kg)
1,5	2-3	Máximo 2 vezes, intervalo 5 min	0,25	0,5	60	12

* De acordo com a resposta clínica do paciente.