

**USO DE EMULSÃO LIPÍDICA COMO ANTÍDOTO CONTRA
CARDIOTOXICIDADE POR AGENTES LIPÍDICOS OU INIBIDORES DE
METABOLISMO LIPÍDICO MITOCONDRIAL**

**USE OF LIPID EMULSION AS AN ANTIDOTE AGAINST CARDIOTOXICITY BY
LIPID AGENTS OR MITOCHONDRIAL LIPID METABOLISM INHIBITORS**

Tatiana Paschoalette Rodrigues Bachur

Anne Karoline Araújo Rocha

Tiago de Sousa Viana

Juliana Ciarlini Costa

Recebido em 01 abril, 2020 aceito em 22 de abril, 2020

Registro DOI: <http://dx.doi.org/10.22280/revintervol13ed2.472>



RESUMO

As Emulsões Lipídicas Intravenosas (ELI) têm sido usadas, há muitos anos, para fornecer suporte nutricional parenteral a pacientes hospitalizados. No entanto, recentemente, tem havido um interesse crescente em seu papel como antídoto em potencial para uso em pacientes com cardiotoxicidade grave causada por efeito tóxico de diferentes substâncias. No contexto atual, com crescentes casos de tentativa de suicídio por medicamentos diversos, incluindo fármacos lipídicos cardiotóxicos, a possibilidade de utilização das ELI como antídoto torna-se potencialmente relevante. O presente trabalho teve como objetivo analisar a aplicação de Emulsões Lipídicas Intravenosas como antídoto contra a cardiotoxicidade induzida por medicamentos, e compreender os avanços dessa técnica, bem como a sua eficácia e segurança na utilização para este fim. Para tal, realizou-se uma revisão de literatura, tomando como base artigos científicos publicados nos últimos cinco anos, selecionados nas bases de dados MEDLINE e LILACS, na biblioteca eletrônica Google Acadêmico e em sites de instituições oficiais. Apesar de estudos contínuos para aplicação da ELI como um antídoto na cardiotoxicidade induzida por drogas, a literatura disponível ainda é insuficiente para fornecer informações assertivas quanto à dose ideal, duração do tratamento e perfil de efeitos adversos. Levantamos, assim, a discussão para que sejam realizados novos estudos sobre esta que pode ser uma importante ferramenta no tratamento de intoxicações agudas por fármacos lipídicos que culminam em cardiotoxicidade.

Palavras-chave: Emulsão lipídica intravenosa. Antídoto. Cardiotoxicidade.

ABSTRACT

Intravenous lipid emulsions (ELI) have been used for many years to provide parenteral nutritional support to hospitalized patients. However, recently, there has been growing interest in its role as a potential antidote for use in patients with severe cardiotoxicity caused by the toxic effect of different substances. In the current context, with increasing cases of attempted suicide by various medications, including cardiotoxic lipid drugs, the possibility of using ELI as an antidote becomes potentially relevant. The present work aimed to analyze the application of intravenous lipid emulsions as an antidote against drug-induced cardiotoxicity, and to understand the advances in this technique, as well as its efficacy and safety in its use for this purpose. For this proposal, a literature review was carried out, based on scientific articles published in the last five years, selected in the MEDLINE and LILACS databases, in the Google Academic electronic library and on websites of official institutions. Despite ongoing studies for the application of ELI as an antidote in drug-induced cardiotoxicity, the available literature is still insufficient to provide accurate information regarding the ideal dose, duration of treatment and adverse effects profile. Thus, we raised the discussion so that further studies can be carried out on this, which can be an important tool in the treatment of acute intoxications by lipid drugs that culminate in cardiotoxicity.

Keywords: Intravenous Lipid Emulsion. Antidote. Cardiotoxicity.



1 INTRODUÇÃO

As Emulsões Lipídicas Intravenosas (ELI) ou Terapia de Reposição Lipídica (TRL) têm sido usadas há muitos anos para fornecer suporte nutricional parenteral em pacientes hospitalizados. No entanto, recentemente, tem havido um interesse crescente em seu papel como um antídoto em potencial em pacientes com cardiotoxicidade grave causada por efeito tóxico de drogas (ZYOUN *et al.*, 2016).

Constituída por uma mistura de ácidos graxos de cadeia longa originalmente formulada para fornecer ácidos graxos essenciais e uma fonte densa de calorias, essa terapia tem apresentado importante atuação na reversão da arritmia cardíaca e na restauração da estabilidade hemodinâmica (PANETA; WARING, 2019). Nesse contexto, Karcioğlu (2017) aponta que a TRL tem sido promovida como um tratamento de resgate do colapso cardiovascular decorrente da injeção intravascular não intencional de anestésicos locais desde o final dos anos 90. Seu uso se expandiu na última década para contemplar o tratamento de overdose de medicamentos anestésicos não locais, como bloqueadores dos canais de cálcio, e de outros fármacos como anti-hipertensivos, antidepressivos e antipsicóticos (HAYES *et al.*, 2016).

Nessa perspectiva, é de grande relevância a compressão da possibilidade da utilização de Emulsões Lipídicas Intravenosas no tratamento da cardiotoxicidade associada ao uso de substâncias diversas. Essa prática tem um impacto significativo, influenciando, por exemplo, na melhoria das alterações eletrocardiográficas, da pressão arterial e do nível de consciência, e na redução da ocorrência de convulsões e de estados comatosos, com consequente diminuição das taxas de morbidade e mortalidade associadas à overdose de medicamentos. (ZYOUN *et al.*, 2016).

Superdosagem de drogas, ingestão de medicamentos tóxicos e exposição acidental a medicamentos são responsáveis por mais de 21 mil chamadas anualmente para centros de controle de intoxicações no Brasil, sendo a cardiotoxicidade um dos efeitos colaterais mais sérios associados (SINITOX, 2017). Apesar de casos e relatos anedóticos revelarem que a terapia com emulsão lipídica é promissora, a eficácia e segurança dessa terapia não são amplamente elucidados (KARCIOGLU, 2017). Neste contexto de intoxicações por substâncias diversas com potencial cardiotoxígeno, justifica-se a investigação do uso da TRL como potencial antídoto para

reversão da cardiotoxicidade induzida por fármacos nos serviços de saúde.

Desse modo, o presente trabalho tem como objetivo analisar, com base na literatura vigente, a aplicação de emulsões lipídicas como antídoto contra a cardiotoxicidade induzida por medicamentos, compreender os avanços dessa técnica, bem como a sua eficácia e segurança de sua utilização para esta finalidade.

2 METODOLOGIA

Esta produção literária de cunho acadêmico consiste em uma revisão de literatura com abordagem narrativa e natureza qualitativa, que, segundo Taquette, Minayo e Rodrigues (2015), se ocupa do nível subjetivo e relacional da realidade social e é tratado por meio da história, dos significados, dos valores, das crenças e atitudes dos atores sociais. Este tipo de pesquisa tem como base a análise do material, pela organização e interpretação no atendimento ao objetivo da investigação.

As fontes de pesquisa utilizadas foram as bases de dados MEDLINE e LILACS a biblioteca eletrônica Google Acadêmico, fazendo uso dos descritores ou palavras-chave: “intravenous lipid emulsion”, “antidote” e “cardiotoxicity” e suas combinações. Foram utilizados também informações de sites de instituições oficiais como Ministério da Saúde (MS), Sistema Nacional de Informações Tóxico/Farmacológicas (SINITOX) e Centros de Informações Toxicológicas (CITs).

Os critérios de inclusão para a seleção de artigos científicos foram: artigos originais publicados nos últimos cinco anos nos idiomas português, inglês e espanhol, e com abordagem referente ao assunto. Produções que não atenderam os critérios de seleção foram excluídas. Assim, a partir da busca através dos descritores e após aplicação dos critérios de inclusão, foram selecionadas 20 produções científicas para compor esta revisão.

No conjunto das técnicas de análise, utilizou-se a análise por tópicos, que funciona a partir do desmembramento do texto em unidades, onde a análise torna-se eficaz na condição de se aplicar interpretações diretas e simples.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Terapia de Reposição Lipídica e reversão de efeitos cardiotoxígenos

Emulsões Lipídicas Intravenosas (ELI) estão no mercado desde os anos 60 e são usadas, desde



então, com reconhecidos benefícios clínicos. Originalmente, estas formulações ricas em lipídios eram usadas para fornecer suporte calórico e nutricional intravenoso, mas a partir do ano de 2006, seu uso como terapia de resgate ou antídoto para intoxicação aguda por substâncias cardiotoxícas foi relatado na literatura (KARCIOGLU, 2017).

De acordo com Karcioglu (2017), as substâncias cuja cardiotoxicidade foi revertida com ELI naquele primeiro relato foram agentes anestésicos locais, os quais são reconhecidos, desde a década de 1970, por sua toxicidade grave, incluindo colapso cardiovascular, arritmia e convulsões, sendo frequentemente estas condições resistentes à reversão através das medidas de ressuscitação convencionais, conferindo alta mortalidade em casos de intoxicação. Ainda na atualidade, a reversão da cardiotoxicidade causada por estas substâncias lança mão do uso das ELI (PANETA; WARING, 2019).

Antes disto, os experimentos de laboratório de Weinberg e colaboradores já haviam identificado a TRL como um tratamento potencial para a toxicidade anestésica local em 1998. Sendo que, só apenas após as traduções clínicas de Rosenblatt *et al.* (2006) e Litz *et al.* (2006), o uso da TRL ganhou aceitação entre a comunidade de anesthesiologia e, então, as organizações profissionais têm defendido seu uso.

Mais recentemente, experimentos em animais demonstraram que a administração de ELI é capaz de prevenir e tratar essa toxicidade sistêmica de agentes anestésicos locais, incluindo reversão da arritmia cardíaca e restauração da estabilidade hemodinâmica (SPRAY, 2016).

Atualmente, contudo, muitos têm sido os estudos que buscam validar o efeito da TRL como antídoto específico em casos de cardiotoxicidade provocada por outros fármacos e substâncias lipídicas ou inibidoras do metabolismo lipídico mitocondrial que não sejam anestésicos locais. Para estes últimos, a ELI já vem sendo utilizada como antídoto em alguns protocolos de ressuscitação nos Estados Unidos da América (KARCIOGLU, 2017). No entanto, apesar de certo avanço, esta terapia ainda não foi aprovada pela Food and Drug Administration (FDA) (FETTIPLACE; WEINBERG, 2018).

Dentre os anestésicos locais, o uso de ELI tem sido feito especialmente em intoxicações por bupivacaína, mas também em outros de características químicas semelhantes, com menor toxicidade, porém também potencialmente promotores de efeitos tóxicos no coração, como a levobupivacaína (isômero S (_)-bupivacaína puro) e a ropivacaína (PANETA; WARING, 2019).

Já entre os fármacos não anestésicos que estão em estudo para reversão de cardiotoxicidade por ELI, conforme explicitado por Graudins, Lee e Druda (2016) e por Corwin *et al.* (2017), encontram-se os agentes lipofílicos, como antidepressivos tricíclicos; anti-hipertensivos; propranolol (bloqueador β); verapamil e diltiazem (bloqueadores dos canais de cálcio); bupropiona (inibidor seletivo da recaptção da dopamina) e barbitúricos.

Ademais, ainda há um relato na literatura, escrito por Han, Lim e Noh (2019) do uso de Terapia Lipídica na tentativa de reversão de taquicardia ventricular refratária e colapso cardíaco provocados por múltiplos envenenamentos por ervas desconhecidas. Para eles, os produtos à base de plantas são utilizados para fins terapêuticos há muito tempo, havendo ainda uma grande variedade de ervas, das quais os efeitos terapêuticos ou colaterais não são claros, podendo ser muitas delas potencialmente tóxicas ou até fatais para vários órgãos, incluindo coração, pulmão, rim, fígado, cérebro e outros. Dessa forma, os autores nos deixam uma sugestão para a realização de mais estudos envolvendo o uso de emulsão lipídica contra a cardiotoxicidade provocada também por acidentes com plantas.

Mecanismos de ação da terapia lipídica

Vários mecanismos de ação para a Terapia de Emulsão Lipídica têm sido sugeridos; no entanto, o mecanismo exato é desconhecido. São quatro as teorias propostas: a do depósito lipídico (*lipid sink*); a do metabolismo de ácidos graxos; a da modulação de canal iônico e a da inibição do óxido nítrico sintase.

A teoria do depósito lipídico (*lipid sink*) é a mais amplamente aceita no tratamento de envenenamentos agudos (GOSSELIN *et al.*, 2016). De acordo com essa teoria, quando grandes volumes de lipídios são infundidos por via intravenosa, eles atuam como um "depósito de lipídios", onde os medicamentos lipofílicos são acumulados e absorvidos. Isso remove grandes quantidades desses medicamentos potencialmente perigosos de seus locais de destino e, portanto, reduzem seus efeitos nocivos e o desenvolvimento de complicações. Essa teoria também pode explicar a resposta de complicações cardiovasculares e neurológicas associadas à overdose de outras drogas lipossolúveis (SINGH; JUNEJA, 2019).

Segundo a teoria do metabolismo de ácidos graxos, o miocárdio utiliza ácidos graxos para produção de energia nas condições aeróbicas normais, sendo eles os responsáveis por gerar 80-90% do trifosfato de adenosina (ATP)



cardíaco. Os anestésicos locais inibem o metabolismo dos ácidos graxos pelo miocárdio e, portanto, interferem na produção de energia. Grandes volumes de lipídios fornecem ao miocárdio uma fonte alternativa de energia, reduzindo assim os efeitos nocivos dos anestésicos locais e restaurando a função normal do miocárdio (GOSSELIN *et al.*, 2016; SINGH e JUNEJA, 2019).

Já para a teoria da modulação de canal iônico, a emulsão lipídica em altas doses causa aumento nos níveis séricos de ácidos graxos, afetando o funcionamento dos canais de íons sódio e cálcio presentes no miocárdio. Essa teoria também sugere que a Terapia de Emulsão Lipídica pode ter um efeito cardiotônico direto, pois afeta o transporte de carnitina, o que melhora a utilização de ácidos graxos pelo miocárdio, causando um efeito inotrópico positivo e melhora da função cardíaca. Este efeito pode explicar especialmente a utilidade da ELI na ressuscitação de pacientes em situação de parada cardíaca (GOSSELIN *et al.*, 2016; SINGH e JUNEJA, 2019).

Por fim, a teoria da inibição do óxido nítrico sintase propõe que a liberação de óxido nítrico pode contribuir para a hipotensão associada à toxicidade sistêmica do anestésico local. Ao inibir a óxido nítrico sintetase endotelial, a Terapia de Emulsão Lipídica pode reduzir a vasodilatação induzida por óxido nítrico e, portanto, melhorar a hipotensão (SINGH; JUNEJA, 2019).

Importância da TRL no atual contexto de intoxicações por fármacos no Brasil

Segundo dados do Centro de Informação e Assistência Toxicológica (Ciatox) da Unicamp, o uso de medicamentos é a principal causa de intoxicação no Brasil. Intoxicação essa que, segundo dados do Sistema Nacional de Informações Tóxico-Farmacológicas (Sinitox), vinculado à Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz), pode ser decorrente, principalmente de quatro situações: erro de prescrição médica; erro de administração do fármaco (por falta de orientação adequada ou mesmo por automedicação); acidente e tentativa de suicídio.

Grande parte desses acidentes envolve fármacos cardiotoxicos, sendo, conforme Walter *et al.* (2018), o choque cardiogênico induzido por muitos deles um efeito tóxico cada vez mais comum, principalmente em acidentes intencionais (tentativas de suicídio). Nesse contexto, as overdoses de betabloqueadores (BBs) e bloqueadores dos canais de cálcio (BCCs) são responsáveis por mais de 65% das mortes por todos os medicamentos cardiovasculares (WALTER

et al., 2018). Ademais, a toxicidade do BB é a causa mais comum de choque cardiogênico na América e a superdosagem de BCC é menos frequente, porém, este é o agente cardiovascular com a maior taxa de mortalidade na mesma população, sendo responsável por 48% de todas as mortes por agentes cardiovasculares. (WALTER *et al.*, 2018)

Dessa forma, os números comprovam a importância de se dar continuidade aos estudos com Terapia de Reposição Lipídica como antídoto para cardiotoxicidade de fármacos lipídicos, uma vez que muitos destes estão envolvidos em acidentes tóxicos a nível nacional e que a existência de um antídoto para os efeitos tóxicos deles no coração poderia melhorar o manejo de pacientes intoxicados em diversas unidades de saúde nacionais.

Eficácia e segurança da ELI

A ELI tem sido amplamente utilizada como antídoto na intoxicação por anestésicos locais. Recentemente, foi descrito seu efeito no tratamento para envenenamento induzido por antipsicóticos, antidepressivos ou bloqueadores dos canais de cálcio (HAN; LIM; NOH, 2019). Karcioğlu (2017) aponta que as evidências sobre a eficácia e segurança do ILE na reversão da toxicidade aguda de inúmeras substâncias (anestésicos locais e outros compostos lipofílicos) consistem principalmente em relatos de casos e estudos em animais, os quais indicam que várias toxinas cardiovasculares, incluindo amiodarona, antidepressivos tricíclicos, bupropiona, verapamil, amlodipina, propranolol e quetiapina respondem à terapia com ELI (MITHANI, 2017), tendo como resultados escores elevados na escala de coma de Glasgow e aumento da pressão arterial sistólica após a administração (O'CONNOR; WILSON, 2016).

Ensaio clínico randomizado controlado utilizando emulsão lipídica no tratamento de toxicidade aguda não são encontrados, em especial devido a considerações práticas e éticas (ZYOUUD *et al.*, 2016). No entanto, o uso de ELI como terapia para intoxicação aguda vem se mostrando uma alternativa segura e eficaz, com estudos *in vitro* sugerindo uma maior eficácia da ELI com o aumento da lipofilicidade do medicamento (MITHANI, 2017; NETO *et al.*, 2017).

Efeitos adversos da TRL

Como o número de pacientes tratados com ELI por toxicidade de drogas aumentou gradualmente nos últimos anos, houve uma maior conscientização dos efeitos adversos que surgem



do tratamento com a TRL (PANETA; WARING, 2019). Os efeitos adversos comumente encontrados após a administração dessa terapia incluem hipertrigliceridemia, embolia gordurosa, hipersensibilidade e reações alérgicas, infecção, irritação venosa local, pancreatite aguda e desequilíbrio eletrolítico (HARVEY; CAVE, 2017).

O'Connor e Wilson (2016) apontaram que reações mais graves e retardadas também foram documentadas em vários casos, incluindo pancreatite, devido ao alto conteúdo lipídico recebido durante reversão; síndrome do desconforto respiratório agudo e acúmulo de gordura, que podem se manifestar como embolia gordurosa e anemia hemolítica. No entanto, a maioria das complicações está associada a altas doses de emulsão lipídica, principalmente além da dose recomendada. Os efeitos adversos são raramente encontrados com dosagem apropriada, que é de até 12,5 mL/kg em 24 horas (KARCIOGLU, 2017).

ELI como antídoto para cardiotoxicidade

A maioria das evidências clínicas até agora é baseada em relatos de casos e séries de casos. Até que ensaios clínicos randomizados sejam concluídos para determinar o uso potencial total das ELI no tratamento de efeitos tóxicos agudos, bem como em segurança e eficácia da linha de base, a interpretação das evidências atuais tem suas limitações (O'CONNOR; WILSON, 2016).

O Colégio Americano de Toxicologia Médica (ACMT), por exemplo, recomenda o uso das ELI para pacientes intoxicados com instabilidade hemodinâmica ou outra instabilidade, como convulsões intratáveis, que não respondem às medidas padrão de ressuscitação. Sua recomendação de dosagem é um bolus de 1,5 mL/kg, seguido de uma infusão de 0,25 mL/kg/min, não sendo estabelecida uma dose máxima (KARCIOGLU, 2017).

Já o *Lipid Emulsion Workgroup* da Academia Americana de Toxicologia Clínica recomenda o uso das ELI em pacientes em parada cardíaca devido à toxicidade da bupivacaína e em casos de envenenamentos. Sendo comum a decisão de usar a ELI em vez de ou em conjunto com outras terapias, como a insulino-terapia euglicêmica, baseada no julgamento clínico do médico assistente, sendo, sempre que possível, que essas terapias sejam administradas em consulta com um toxicologista clínico (CORWIN et al., 2017).

No Brasil, observou-se que a emulsão lipídica não está entre os antídotos recomendados pela Lista Nacional de

Medicamentos Essenciais (RENAME) de 2018 ou pelo Formulário Nacional Terapêutico, 2010, medida que vigora ainda hoje, principalmente por carência de estudos com maior nível de evidência acerca da aplicação dessa terapia como antídoto contra a cardiotoxicidade provocada por fármacos analgésicos e não analgésicos lipídicos.

4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Apesar de estudos contínuos para aplicação das ELI como antídoto para a cardiotoxicidade induzida por medicamentos, os dados disponíveis ainda são insuficientes para fornecer certeza quanto à dose ideal, duração do tratamento e perfil de efeitos adversos.

A principal evidência vem de dados clínicos e pré-clínicos que aprovam o uso da TRL em pacientes com cardiotoxicidade causada por agentes anestésicos locais, mas ainda sem bom nível de evidência científica para as demais substâncias lipofílicas que se encontram atualmente em estudos.

Pode-se perceber, contudo, que a TRL parece ter um impacto clínico positivo em alguns casos de cardiotoxicidade atribuível a anestésicos locais e outras substâncias químicas, embora ainda haja relatos que demonstram falha na resposta terapêutica, além de apresentarem poucos dados para determinar as características e o perfil do paciente que se beneficiaria com a administração das ELI.

Sabe-se também, que embora apresente benefícios, a TRL, assim como toda terapia medicamentosa, apresenta efeitos adversos, sendo os mais relatados a lipemia, pancreatite aguda e síndrome do desconforto respiratório do adulto. Todavia, muito dificilmente esses efeitos irão impedir a decisão de considerar a terapia lipídica como um antídoto no contexto de cardiotoxicidade com risco de vida, uma vez que os benefícios, em muitos casos, podem superar os riscos.

Entretanto, ainda há carência de estudos acerca do perfil de efeitos adversos da terapia, bem como dos reais benefícios dela para o tratamento de pacientes intoxicados por diversas substâncias lipofílicas. Esse cenário revela uma oportunidade para futuros estudos, que podem ser essenciais à comprovação da eficácia e segurança da ELI como antídoto para cardiotoxicidade. Estes estudos tornam-se imprescindíveis à melhora e adequação do manejo desse efeito tóxico nos serviços de saúde a nível nacional, os quais têm se deparado constantemente com a ocorrência de casos de



intoxicação por fármacos, principalmente em tentativas de suicídio, envolvendo, em uma parcela considerável dos casos, o uso de substâncias lipofílicas e cardiotoxícas, como barbitúricos, antidepressivos tricíclicos, agentes bloqueadores de canais de cálcio, entre outros.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. CORWIN, D. J. *et al.* Adverse events associated with a large dose of intravenous lipid emulsion for suspected local anesthetic toxicity. *Clinical Toxicology*, [s.l.], v. 55, n. 6, p.603-607, 2017.
2. FETIPLACE, M. R.; WEINBERG, G. The mechanisms underlying lipid resuscitation therapy. *Regional Anesthesia & Pain Medicine*, [s.l.], v. 43, n. 2, p. 138-149, 2018.
3. FIOCRUZ. Fundação Oswaldo Cruz. Sistema Nacional de Informações Tóxico-Farmacológica. Casos Registrados de Intoxicação Humana, de Intoxicação Animal e de Solicitação de Informação por Agente Tóxico. Brasil, 2017. Disponível em: <http://www.fiocruz.br/sinifox>. Acesso em: 21 mar. 2020.
4. GRAUDINS, A.; LEE, H. M.; DRUDA, D. Calcium channel antagonist and beta-blocker overdose: antidotes and adjunct therapies. *British Journal of Clinical Pharmacology*, [s.l.], v. 81, n. 3, p. 453-461, 2016.
5. GOSSELIN, S. *et al.* Evidence-based recommendations on the use of intravenous lipid emulsion therapy in poisoning. *Clinical Toxicology*, [s.l.], v. 54, n. 10, p.899-923, 2016.
6. HAN, S.; LIM, H.; NOH, H.. Intravenous lipid emulsion therapy for cardiac arrest and refractory ventricular tachycardia due to multiple herb intoxication. *Clinical And Experimental Emergency Medicine*, [s.l.], v. 6, n. 4, p.366-369, 2019.
7. HARVEY, M.; CAVE, G.. Lipid emulsion in local anesthetic toxicity. *Current Opinion in Anaesthesiology*, [s.l.], v. 30, n. 5, p.632-638, 2017.
8. HAYES, B. D. *et al.* Systematic review of clinical adverse events reported after acute intravenous lipid emulsion administration. *Clinical Toxicology*, [s.l.], v. 54, n. 5, p.365-404, 2016.
9. KARCIOGLU, O. Use of lipid emulsion therapy in local anesthetic overdose. *Saudi Medical Journal*, [s.l.], v. 38, n. 10, p.985-993, 2017.
10. LITZ, R. J. *et al.* Successful resuscitation of a patient with ropivacaine-induced asystole after axillary plexus block using lipid infusion. *Anaesthesia*, [s.l.], v. 61, n. 8, p. 800-801, 2006.
11. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Relação Nacional de Medicamentos Essenciais – RENAME 2018. Brasília, DF. Disponível em: http://bvsmis.saude.gov.br/bvsmis/publicacoes/medicamentos_rename.pdf. Acesso em: 21 mar. 2019.
12. MITHANI, S. *et al.* A cohort study of unstable overdose patients treated with intravenous lipid emulsion therapy. *Canadian Journal of Emergency Medicine*, [s.l.], v. 19, n. 04, p. 256-264, 2016.
13. NETO, E. M. R. *et al.* Intoxication Local Anaesthetics: Intravenous use of Lipid Emulsion as Antidote. *Journal of Chemical and Pharmaceutical Research*, [s.l.], v. 9, n. 3, p. 368-372, 2017.
14. O'CONNOR, J.; WILSON, S. S. Intravenous Lipid Emulsion for Management of Systemic Toxic Effects of Drugs. *Aacn Advanced Critical Care*, [s.l.], v. 27, n. 4, p.394-404, 2016.
15. PANETA, M.; WARING, W. S.. Literature review of the evidence regarding intravenous lipid administration in drug-induced cardiotoxicity. *Expert Review Of Clinical Pharmacology*, [s.l.], v. 12, n. 7, p.591-602, 2019.
16. ROSENBLATT, M. A. *et al.* Successful use of a 20% lipid emulsion to resuscitate a patient after a presumed bupivacaine-related cardiac arrest. *Anesthesiology-Philadelphia then Hagerstown*, [s.l.], v. 105, n. 1, p. 217, 2006.
17. SINGH, O.; JUNEJA, D. Lipidic Emulsion Therapy. *In: SINGH, Omender; DEVEN, Deven (ed.). Principles And Practice Of Critical Care Toxicology*. 1. ed. New Delhi: Jaypee Brothers Medical Publishers, 2019. cap. 5, p. 60-67.
18. SPRAY, J. W. Review of Intravenous Lipid Emulsion Therapy. *Journal Of Infusion Nursing*, [s.l.], v. 39, n. 6, p. 377-380, 2016.
19. TAQUETTE, S. R.; MINAYO, M. C. S.; RODRIGUES, A. O. The perceptions of medical researchers on qualitative methodologies. *Cadernos de Saúde Pública*, v. 31, n. 4, p.722-732, 2015.
20. WALTER, E. *et al.* Review of management in cardiotoxic overdose and efficacy of delayed intralipid use. *Journal of the Intensive Care Society*, [s.l.], v. 19, n. 1, p. 50-55, 2018.



21. WEINBERG, G. L. *et al.* Pretreatment or resuscitation with a lipid infusion shifts the dose-response to bupivacaine-induced asystole in rats. *Anesthesiology: The Journal of the American Society of Anesthesiologists*, [s.l.], v. 88, n. 4, p. 1071-1075, 1998.
22. ZYOUND, S. H. *et al.* Intravenous Lipid Emulsion as an Antidote for the Treatment of Acute Poisoning: A Bibliometric Analysis of Human and Animal Studies. *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology*, [s.l.], v. 119, n. 5, p.512-519, 20 maio 2016.