

Uso de emulsão lipídica como antídoto no tratamento de intoxicações por anestésicos locais e outros fármacos lipofílicos: Uma revisão da literatura

Introdução

Os anestésicos locais são comumente usados em procedimentos cirúrgicos, pois são capazes de promover um bloqueio reversível da condução nervosa, com perda da sensibilidade em área circunscrita do organismo, sem alterar o nível de consciência do indivíduo. Dessa maneira, a anestesia produzida é seletiva para a parte do corpo escolhida. Em geral, a ação dos anestésicos locais se restringe ao local de sua aplicação e estes podem ser administrados por diferentes vias: tópica, infiltração, bloqueio de campo e de nervo, intravenosa regional, espinhal ou peridural, de acordo com as circunstâncias clínicas (Bern, *et al.*, 2011).

Com o advento dos anestésicos locais de ação longa, a anestesia locorregional ganhou grande impulso, sendo cada vez mais utilizada. Novas técnicas de bloqueio foram descritas e esse procedimento é frequentemente associado à anestesia geral com o propósito de proporcionar analgesia pós-operatória. A contrapartida é a necessidade da utilização de grandes doses do anestésico, com risco de acidentes por injeção intravascular de forma inadvertida (Udelsmann *et al.*, 2012).

Segundo Gosselin *et al.*, (2015) a toxicidade sistêmica exercida por anestésicos locais é uma ocorrência iatrogênica grave com incidência estimada de aproximadamente 1 em 1000 procedimentos. A apresentação clínica varia com manifestação de convulsões e disritmias até parada cardíaca. O tratamento compreende oxigenação, ventilação, uso de atropina, e a reanimação cardíaca usual nessa condição, nem sempre é efetiva. Outras circunstâncias de exposição comumente relatadas como causa de intoxicação por anestésicos locais são o uso repetido da dose terapêutica e a administração não intencional de uma dose tóxica (Flomenbaum *et al.*, 2011).

Atualmente, entre os anestésicos locais, a bupivacaína destaca-se por ser o mais utilizado na anestesia locorregional, em razão da qualidade da anestesia proporcionada e pela duração de sua ação (Udelsmann *et al.*, 2012). Por outro lado, é o agente com maior potencial de cardiotoxicidade. A bupivacaína e outros anestésicos locais lipofílicos de ação longa, foram implicados em inúmeros casos de paradas cardíacas

resistentes às condutas terapêuticas convencionais de reanimação do paciente (Rothschild *et al.*, 2010; Bern, *et al.*, 2011).

Apesar do desenvolvimento de novos anestésicos locais com características químicas semelhantes, mas menos tóxicos que bupivacaína, como a levobupivacaína (isômero S (-)-bupivacaína puro) e a ropivacaína, a cardiotoxicidade desses fármacos não foi abolida. Vários casos de parada cardíaca induzida por ropivacaína foram relatados (Flomenbaum *et al.*, 2011).

Há muito tempo, as emulsões lipídicas administradas por via intravenosa (ELI) são empregadas para suprir calorias na forma de ácidos graxos livres, como um componente da terapia de nutrição parenteral (Marrafa *et al.*, 2012). Recentemente, elas têm sido utilizadas, também, como antídoto contra o colapso cardiovascular induzido pela bupivacaína e outros anestésicos locais lipofílicos (Waring, 2012).

Os primeiros estudos relataram com maior frequência o uso de Intralipid®, por via intravenosa, que é comercializada em formulações que contêm óleo de soja em diferentes concentrações (10, 20 ou 30%) em mistura com outros lipídios e fosfolipídios. Os efeitos produzidos por Intralipid® têm sido também atribuídos a outras emulsões lipídicas em formulações, compostas por diferentes extratos de óleos (Waring, 2012).

A predominante teoria para o mecanismo de ação da ELI é que elas geram uma fase lipídica expandida intravascular e, dessa maneira, um novo equilíbrio é estabelecido, com o deslocamento do agente dos tecidos alvo de sua toxicidade para o depósito lipídico (*lipid sink*) recém-formado (Rothschild *et al.*, 2010; Bern, *et al.*, 2011; Gosselin *et al.*, 2015).

Outros dois mecanismos de ação da ELI foram propostos e são descritos a seguir. Um destes consiste no aumento da captação e utilização de ácidos graxos pelo miocárdio com maior produção de fosfato de alta energia nos miócitos, o que pode contribuir para aumentar o desempenho hemodinâmico. A administração de lipídio em *bolus* pode, somente com base na lei de ação de massas ou através de um mecanismo ainda não conhecido, servir para reverter possíveis impedimentos à fosforilação oxidativa mitocondrial devido à bupivacaína, antidepressivos tricíclicos ou verapamil (Cave e Harvey, 2009; Gosselin *et al.*, 2015).

Finalmente, a ELI pode restaurar a função mitocondrial, por meio do aumento da concentração de cálcio intracelular. Foi demonstrado que aplicação de ácidos graxos livres, tanto de cadeia insaturada quanto saturada, pode ativar canais de cálcio regulados por voltagem em miocárdio isolado. O aumento do desempenho cardíaco por este mecanismo pode ser de particular importância na intoxicação por agentes bloqueadores de canal de cálcio (Cave e Harvey, 2009; Gosselin *et al*, 2015).

Todos esses postulados permitem conjecturar a convincente hipótese que o efeito benéfico da ELI demonstrado na toxicidade exercida pela bupivacaína pode se estender a outros agentes lipofílicos (em grau similar, ou seja, com coeficientes de partição óleo/água semelhantes ao da bupivacaína) e/ou que inibem o metabolismo lipídico mitocondrial (Cave e Harvey, 2009).

Vários casos de sucesso na reanimação de pacientes pelo uso da ELI, após colapso cardiovascular causado por anestésicos locais, foram relatados e, atualmente, além do seu emprego no tratamento das intoxicações por anestésicos locais, a EL (i.v.) tem sido utilizada em casos de intoxicação por outros agentes lipofílicos tais como, antidepressivos tricíclicos, propranolol (β -bloqueador), verapamil e diltiazem (bloqueadores de canais de cálcio), bupropiona (inibidor seletivo da recaptação de dopamina) e barbitúricos (Udelsmann, 2012; Marrafa *et al*, 2012).

Recentemente, nos Estados Unidos da América, foram emitidas diretrizes de consenso nacional, incluindo uma lista de antídotos recomendados para o uso no cuidado às emergências toxicológicas em hospitais, na qual consta a Intralipid® (Lam *et al*, 2011; Marrafa *et al*, 2012). Apesar de tal recomendação, Marrafa *et al* (2012) relatam que o uso da ELI como antídoto ainda não foi aprovado pela *Food and Drug Administration* (FDA).

No Brasil, observou-se que a ELI não se encontra entre os antídotos recomendados pela Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) do ano de 2014 ou pelo Formulário Terapêutico Nacional, de 2010.

Diante da necessidade de atualização da lista de antídotos recomendados por um Centro de Informação e Assistência Toxicológica, em Fortaleza, no estado do Ceará, foi feito um estudo de revisão sobre o uso de ELI, tendo em vista sua possível inclusão como opção terapêutica para tratar intoxicações.

O objetivo do presente estudo foi realizar uma revisão da literatura que possa compor corpo de evidência sobre eficácia e segurança da ELI para o uso como antídoto no tratamento de intoxicações por anestésicos locais e outros fármacos lipofílicos.

Metodologia

Para o desenvolvimento desta revisão da literatura optou-se em fazer uma adaptação da proposta de Mendes; Silveira; Galvão (2008), obedecendo-se às seguintes etapas: 1) identificação da questão norteadora, seguida pela busca dos descritores ou palavras-chaves; 2) determinação dos critérios de inclusão e exclusão da pesquisa; 3) categorização dos estudos, resumizando e organizando as informações relevantes; 4) apresentação da revisão e síntese do conhecimento de cada artigo revisado de maneira sucinta e sistematizada.

A estratégia adotada para elaboração da pergunta foi o método PICO, no qual são explanados: o problema de saúde a qual se aplica (P = população de interesse = pacientes intoxicados por anestésicos locais ou outros fármacos lipofílicos; a tecnologia a ser avaliada (I = intervenção = emulsão lipídica intravenosa usada como antídoto); as tecnologias alternativas de comparação (C = comparador = tratamento convencional) e os resultados ou desfechos em saúde de interesse (O = *outcomes* [resultados] = eficácia e segurança (NOBRE, BERNARDO E JATENE, 2003). Desta forma, elaborou-se a seguinte pergunta: 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?

Nesta pesquisa foram definidos como critérios de inclusão os estudos: Revisões Sistemáticas, Metanálises e Ensaio Clínico Controlado Randomizado e foram excluídos, estudos com qualidade metodológica inferior.

Os termos utilizados foram: Fat Emulsions, Intravenous AND Antidotes, para a busca nas seguintes bases de dados: Pubmed; Cochrane Library e Trip Database e foram levantados os estudos encontrados nas referidas bases até novembro de 2015, sem restrição de período. Ressalta-se que para as bases Pubmed e Cochrane Libray utilizou-se os MeSH termos.

Resultados e Discussão:

Os resultados obtidos na busca por estudos relatando a eficácia e segurança da ELI, no uso como antídoto para o tratamento da intoxicação por anestésicos locais ou outros fármacos lipofílicos, são apresentados na **Tabela 1**.

Conforme mostra a **Tabela 1**, do total de 69 estudos encontrados, as revisões sistemáticas foram em número de 07, os ensaios clínicos controlados e randomizados 04 e nenhuma metanálise.

Tabela 1: Estudos sobre eficácia e segurança da emulsão lipídica intravenosa uso como antídoto para o tratamento da intoxicação por anestésicos locais ou outros fármacos lipofílicos.

Base de dados	Descritores	Resultados	Tipos de Estudo	Estudos selecionados
<i>Medline (via Pubmed)</i>	("Fat Emulsions, Intravenous"[Mesh])	53	Revisão sistemática: 05	Revisão sistemática: 03
	AND "Antidotes"[Mesh]		Metanálise: 0	Metanálise: 0
<i>The Cochrane Library (via Bireme)</i>	("Fat Emulsions, Intravenous"[Mesh])	0	Ensaio clínico randomizado: 04	Ensaio clínico randomizado: 02
	AND "Antidotes"[Mesh]		Revisão sistemática: 0	Revisão sistemática: 0
<i>Trip Data Base</i>	Fat Emulsions, Intravenous AND "Antidotes"	16	Metanálise: 0	Metanálise: 0
			Ensaio clínico randomizado: 0	Ensaio clínico randomizado: 0

Após análise, foram selecionadas 03 revisões sistemáticas e 02 ensaios clínicos controlados e randomizados. Com respeito as 02 revisões sistemáticas localizadas no Trip Database, o uso do proxy da Universidade Federal do Ceará, não permitiu o acesso a estas. Os demais estudos que não foram selecionados para esta investigação, divergiam da questão formulada, tema da presente pesquisa. Os resultados dos artigos selecionados foram sintetizados conforme descrito a seguir:

Ensaio Clínico Randomizado:

Segundo Taftachi *et al.* (2012), estudos anteriores demonstraram que a instabilidade hemodinâmica de pacientes intoxicados por diversos fármacos lipofílicos, além dos anestésicos locais, respondeu a administração de Intralipid®. Diante disso, esses autores realizaram um ensaio controlado randomizado, com 30 pacientes, com diagnóstico documentado de intoxicação por fármacos lipofílicos não anestésicos locais, atendidos pelo Departamento de Emergência Toxicológica de um hospital em Teerã no Irã, entre outubro de 2010 e março de 2011.

O objetivo deste estudo foi avaliar o efeito da ELI, como antídoto, sobre o nível de consciência e testes de rotina do perfil metabólico na intoxicação por fármacos lipofílicos não anestésicos locais. Os pacientes foram avaliados por meio da Escala de Coma de Glasgow, de parâmetros hemodinâmicos, análise gasosa do sangue arterial e sódio, potássio, ureia e creatinina no soro e glicose no sangue.

Os autores ressaltaram que o uso de Intralipid® se aplica aos agentes com lipossolubilidade alta, em grau similar a bupivacaína, ou seja, com coeficientes de partição óleo/água semelhantes aos desse anestésico local. Dessa maneira, foi necessário identificar o fármaco para conhecer sua solubilidade em lipídeos.

Os pacientes foram randomicamente divididos em dois grupos, caso (n = 15) e controle (n = 15) e, ao serem incluídos no estudo, todos tinham a Escala de Coma de Glasgow em ≤ 9 . Os pacientes do grupo caso receberam infusão de 10 cc/kg de intralipid® 10%, enquanto que, os controles receberam somente tratamento de suporte. As características clínicas e os resultados de exames laboratoriais foram avaliados na admissão dos pacientes e 6 horas depois.

Os fármacos lipofílicos ingeridos pelos pacientes, tanto no grupo caso como no controle foram: benzodiazepínicos, antidepressivos tricíclicos, anti-histamínicos, relaxantes musculares, inibidores seletivos da recaptação de serotonina, antipsicóticos, acetaminofeno, anti-inflamatórios não esteroidais, salicilatos e opióides. Em todos os casos a intoxicação foi devido à tentativa de suicídio.

Foi referido que não houve diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos, com respeito à idade, o gênero, o tempo decorrido entre a intubação e a extubação e a necessidade de intubação e/ou ventilação mecânica. Entre os dois grupos, também, não houve diferença estatisticamente significativa dos resultados tanto na admissão como seis horas depois, com respeito aos parâmetros hemodinâmicos avaliados, a análise gasosa do sangue arterial e medida de sódio, potássio, ureia e creatinina no soro. Diferença estatisticamente significativa foi observada entre os dois grupos, em termos de diferença na Escala de Coma de Glasgow e a glicose no sangue, seis horas após a admissão.

Os autores relataram que o efeito da Intralipid® aumentar o nível de consciência, já havia sido previamente descrito na literatura. Porém, a redução do nível de glicose no sangue observada neste estudo contraria os resultados de investigações anteriores, mostrando que a infusão de lipídeo é acompanhada por um aumento agudo na produção de glicose endógena e dos níveis de glicose no plasma.

O ensaio clínico realizado por Gil *et al.* (2013), investigou o uso da ELI como antídoto nas intoxicações pelo glifosato (N-[fosfometil] glicina), que é um dos herbicidas mais usados no mundo. Apesar de ser muito pouco tóxico para animais e ser categorizado pela Organização Mundial da Saúde como “improvável de apresentar risco agudo em uso normal”, a ingestão de grandes quantidades resulta na manifestação de toxicidade grave em humanos devido a surfactantes presentes nas formulações desse herbicida.

Considerando que os surfactantes têm propriedades semelhantes aos lipídeos, formularam a hipótese de que a emulsão lipídica na circulação pode atenuar a toxicidade desses compostos em casos de intoxicação aguda por glifosato.

O estudo foi prospectivo, não cego e envolveu 44 pacientes intoxicados por glifosato devido à tentativa de suicídio, os quais foram divididos em dois grupos, o

tratado (n = 22), com ELI e o controle (n = 22), que recebeu apenas o tratamento sintomático, conservador. Antes do tratamento com ELI, quando comparados os dois grupos, os pacientes não diferiram com respeito às características clínicas, idade, sexo, quantidade de glifosato ingerida e tempo decorrido após a ingestão.

No grupo tratado, a emulsão lipídica 20 % foi administrada por via intravenosa na taxa de 20 mL/h em pacientes que ingeriram menos que 100 mL de glifosato. Os pacientes que ingeriram quantidade \geq 100 mL receberam uma dose de ataque de 500 mL de ELI administrada em 2 até 3 h, dependendo do estado do paciente, seguida por uma dose de manutenção de 1000 mL nas 24 horas seguintes.

Após o tratamento, os parâmetros clínicos avaliados foram: desfecho clínico, duração da hospitalização, desenvolvimento de falência respiratória, deterioração cardiovascular (arritmia), falência renal, estado mental alterado e convulsões. Nenhum dos pacientes tratados com ELI manifestou hipotensão, enquanto que, aproximadamente 41% dos pacientes do grupo controle apresentaram esta complicação. Além disso, foi observada a manifestação de arritmia entre os pacientes do grupo controle, mas não entre aqueles tratados com ELI. De outra maneira, a incidência de alteração mental, falência respiratória e insuficiência renal aguda foi semelhante nos dois grupos.

Com base nos resultados obtidos, os autores concluíram que a administração de ELI parece ser um tratamento efetivo em casos de ingestão de glifosato em quantidade suficiente para a manifestação de toxicidade grave.

Revisões sistemáticas:

O estudo de Cave e Harvey (2009) envolveu relatos de casos de intoxicação em animais ou humanos, devido a fármacos lipofílicos de diferentes classes: antidepressivos tricíclicos, bloqueadores de canais de cálcio e β -bloqueadores, não incluindo os anestésicos locais. Em todos esses casos a ELI foi utilizada como antídoto no tratamento da intoxicação.

A busca foi realizada nas seguintes bases de dados: PubMed, OVID (1966 - fevereiro de 2009) e EMBASE (1947 - fevereiro de 2009), usando os termos: “intravenous” AND [“fat emulsion” OR “lipid emulsion” OR “Intralipid”] AND

[“toxicity” OR “resuscitation” OR “rescue” OR “arrest” OR “antidote”]. Além disso, foi feita a busca manual de conferências em publicações de Congressos de Toxicologia Clínica da América do Norte e de Centros de Intoxicação da Associação Europeia e encontros de Toxicologia Clínica, entre os anos de 2005 a 2008.

Na literatura pesquisada foram identificadas 149 citações possivelmente relevantes. No entanto, os estudos incluídos nesta revisão foram 14 experimentos realizados em animais, um único ensaio em humanos e quatro relatos de caso de intoxicação humana. Segundo os autores, o único ensaio envolvendo humanos foi realizado em uma população muito pequena e, por isso, os resultados obtidos não podem ser generalizados para o cenário clínico de intoxicação aguda por antidepressivos tricíclicos. Quanto aos relatos de caso de intoxicação humana, embora sejam bastante sugestivos, não conseguiram definir categoricamente a ELI como a única responsável pela recuperação dos pacientes intoxicados.

Os autores concluíram que a ELI é um antídoto possivelmente benéfico para colapso cardiovascular ou parada cardíaca secundária a overdose por medicamentos lipofílicos cardiotoxicos, além da indicação já aceita atualmente para a intoxicação por anestésicos locais.

Cave *et al.* (2011) realizaram uma revisão sistemática cujo objetivo foi sumarizar os estudos relatando o uso da ELI em humanos, como antídoto no tratamento de intoxicações causadas tanto por anestésicos locais, quanto por outros fármacos lipofílicos. A busca foi realizada nas seguintes bases de dados: PubMed, OVID (1966 – junho de 2010) e EMBASE (1947 – junho de 2010), usando os termos: ‘intravenous’ AND [‘lipid emulsion’ OR ‘fat emulsion’ OR ‘Intralipid’] AND [‘toxicity’ OR ‘arrest’ OR ‘rescue’ OR ‘resuscitation’ OR ‘antidote’]. Além disso, foi feita a busca manual de conferências em publicações de Congressos de Toxicologia Clínica da América do Norte e de Centros de Intoxicação da Associação Europeia e encontros de Toxicologia Clínica, entre os anos de 2005 a 2010.

A busca identificou um total de 42 relatos de casos. Destes, somente em 19 casos as intoxicações foram causadas por anestésicos locais. Nos 23 casos restantes, fármacos de outras classes, tais como, sedativos/hipnóticos, bloqueadores dos canais de

cálcio, β -bloqueadores e antidepressivos tricíclicos, foram os responsáveis pelas intoxicações.

Nas intoxicações por anestésicos locais, o objetivo primário do uso da ELI foi reverter, o colapso cardiovascular/parada cardíaca em 13 casos, e a depressão do sistema nervoso central (SNC) em seis casos. Com respeito aos fármacos lipofílicos das outras classes referidas, a principal finalidade do uso da ELI foi reverter o colapso cardiovascular/parada cardíaca em 18 casos, e a depressão do SNC em cinco casos.

Segundo os autores, os dados dos relatos de caso avaliados, sugerem um possível benefício da ELI na cardiotoxicidade, devido à bupivacaína, mepivacaína, ropivacaína, haloperidol, antidepressivos tricíclicos, β -bloqueadores lipofílicos e bloqueadores de canais de cálcio, quando essa pode levar o indivíduo a óbito. Além disso, nesses casos, os efeitos adversos relatados com o uso da ELI foram mínimos.

Os autores concluíram que, apesar do número crescente de casos relatando o uso da ELI como antídoto no tratamento de intoxicações por fármacos lipofílicos, descritos na literatura, a indicação da ELI para esse uso não é incondicional. Dessa maneira, nos casos de intoxicação por agentes tóxicos lipofílicos, o uso de ELI pode ser considerado em situação de instabilidade cardiovascular grave, especialmente quando esta não responde ao tratamento convencional. Além disso, o uso da ELI não é recomendado quando a depressão do SNC, manifestada por nível de consciência reduzido, for o único motivo.

Waring (2012) realizou um estudo de revisão sistemática com o propósito de melhor caracterizar os resultados clínicos da administração de ELI como um possível antídoto, capaz de reverter a neurotoxicidade e cardiotoxicidade de alguns agentes anestésicos locais e de vários outros agentes lipofílicos de diferentes grupos farmacológicos.

A busca foi realizada nas seguintes bases de dados: PubMed, OVID (1966 – junho de 2011) e EMBASE (1947 – junho de 2011), usando os termos: ['Intralipid' OR 'lipid emulsion' OR 'lipid therapy' OR 'lipid administration' OR 'fat emulsion' OR 'fat therapy' OR 'fat administration'] AND ['Parenteral' OR 'intravenous' OR

‘administration’ OR ‘administer’ OR ‘antidote’ OR ‘rescue’ OR ‘treatment’ OR ‘therapy’]. Além disso, foi feita a busca manual de conferências em publicações de Congressos de Toxicologia Clínica da América do Norte e de Centros de Intoxicação da Associação Europeia e encontros de Toxicologia Clínica, entre os anos de 2002 a 2011.

As buscas identificaram 399 artigos, dos quais 140 foram de direta relevância para a toxicologia clínica humana. Destes, 76 casos clínicos, nos quais a ELI foi administrada a pacientes, foram incluídos no estudo. Tais casos (n = 76) referiram cardiotoxicidade causada por agentes de diversos grupos farmacológicos. Os anestésicos locais foram responsáveis por 21 casos (27,6%), os agentes cardiovasculares por 20 casos (26,3%), os agentes psicotrópicos por 19 casos (25,0%), os agentes antiepiléticos por 8 casos (10,5%), e outros agentes por 8 casos (10,5%).

Foi relatada significativa melhora clínica de 51 pacientes (67,1%), para os quais as medidas convencionais de reanimação foram julgadas ineficazes. Foi reportada melhora clínica de 100% dos pacientes (n = 21) que manifestaram toxicidade por anestésicos locais e 54,5% (n = 30) dos 50 pacientes com cardiotoxicidade devido a outros fármacos.

Segundo Waring (2012), apesar do recente interesse no possível papel da ELI como um novo antídoto para a cardiotoxicidade induzida por fármacos, os dados disponíveis são insuficientes para fornecer certeza com respeito aos seus mecanismos de ação, sua eficácia e ao perfil de seus efeitos adversos. A maior força de evidência vem de dados pré-clínicos e clínicos que sustentam o papel da ELI em pacientes com cardiotoxicidade associada aos anestésicos locais, o que explica a inclusão de ELI como um potencial tratamento em protocolos de reanimação, atuais. O papel da ELI na cardiotoxicidade devido a outros fármacos é menos claro e muito poucos dados estão disponíveis para permitir que qualquer conclusão seja tirada.

Conclusão:

A revisão realizada mostrou que o uso da ELI como antídoto parece ser uma alternativa possível para tratamento de intoxicações causadas por anestésicos locais e outros fármacos lipofílicos. No entanto, as evidências atuais que sustentam esse uso são escassas e incertas, apontando a necessidade de estudos adicionais. Com respeito a esse fato, recentemente, a *American Academy of Clinical Toxicology* (AACT) criou um grupo internacional de trabalho com os objetivos de sumarizar as evidências disponíveis sobre: (1) a eficácia clínica de ELI nas intoxicações causadas por anestésicos locais; (2) a eficácia clínica de ELI nas intoxicações por fármacos não anestésicos locais; (3) efeitos adversos de ELI divididos em efeitos clínicos e interferências analíticas (Gosselin *et al.*, 2015).

Referências:

Bern, S.; Akpa, B. S., Kuo, I; Weinberg, G. Lipid Resuscitation: A Life-Saving Antidote for Local Anesthetic Toxicity. **Current Pharmaceutical Biotechnology**, v. 12, p. 313-319, 2011.

Udelsmann, A.; Dreyer, E.; Melo, M. S.; Bonfim, M. R.; Borsoi, L. F. A.; DE OLIVEIRA; T. G. Lipídeos nas intoxicações por anestésicos locais. *ABCD Arq Bras Cir Dig*, v. 25, n. 3, p. 169-172, 2012.

Gosselin, 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. L.; Morais, J. A.; Graudins, A.; Bailey, B.; Mégarbane, B.; Calello, D. P.; Levine, M.; Stellpflug, S. J.; Hoegberg, L. C. G.; Chuang, R.; Stork, C.; Bhalla, A.; Rollins, C. J.; Lavergne, A. and on Behalf of the AACT lipid emulsion therapy workgroup Methodology for AACT evidence-based recommendations on the use of intravenous lipid emulsion therapy in poisoning. *Clinical Toxicology*. v. 53, p. 557–564, 2015.

Flomenbaum, N. E.; Goldfrank, L. R.; Hoffman, R. S.; Howland, M. A.; Lewin, N. A.; Nelson, L. **S. Goldfrank's Toxicologic Emergencies**, 9th edition. United States of America: McGraw-Hill, 2011.

Rothschild, L.; Bern, S.; Oswald, S.; Weinberg, G. Intravenous lipid emulsion in clinical toxicology. *Scandinavian Journal of Trauma, Resuscitation and Emergency Medicine*, v.18, n. 51,p. 1-8, 2010.

Goldfrank'S. **Toxicologic Emergencies**. 8th edition. United States of America: McGraw-Hill, 2011.

Marraffa, J. M.; Cohen, V.; Howland, M. A. Antidotes for toxicological emergencies: A practical review. **Am J Health-Syst Pharm.**, vol. 69, 2012.

Waring, W.S. Intravenous lipid administration for drug-induced toxicity: a critical review of the existing data. *Expert Rev. Clin. Pharmacol.* v. 5, n.4, p. 437-444, 2012.

Cave, G.; Harvey, M.. Intravenous Lipid Emulsion as Antidote Beyond Local Anesthetic Toxicity: A Systematic Review. **Society for Academic Emergency Medicine**, v. 16, n. 9, p. 815–824, 2009.

Lam, S. W.; Engebretsen, K. M.; Bauer, S. R. Toxicology Today: What You Need to Know Now. **Journal of Pharmacy Practice**, v. 24, n. 2, p. 174-188, 2011.

Mendes, K. D. S.; Silveira, R.C.C.P.; Galvão, C. M. Revisão Integrativa: método de pesquisa para a incorporação de evidências na saúde e na enfermagem. *Texto Contexto Enferm*, Florianópolis, 2008 Out-Dez; 17(4): 758-64.

Nobre, M. R. C.; Bernardo, W. M.; Jatene, F. B. A prática clínica baseada em evidências. Parte I: questões clínicas bem construídas. *Rev. Assoc. Med. Bras.*, v.49, n. 4, p.445-449, 2003.

Taftachi, F.; Sanaei-Zadeh, H.; Sepehrian, B.; Zamani, N. Lipid emulsion improves Glasgow Coma Scale and decreases blood glucose level in the setting of acute non-local anesthetic drug poisoning – a randomized controlled trial European. Review for Medical and Pharmacological Sciences v. 16, Suppl 1, p. 38 - 42, 2012.

Gil, H.W., Park, J.S., Park, S.H., Hong, S.Y. Effect of intravenous lipid emulsion in patients with acute glyphosate intoxication. Clinical Toxicology, v. 51, p. 767–771, 2013.

Cave, G.; Harvey, M.; Graudins, A. Review article: Intravenous lipid emulsion as antidote: A summary of published human experience. **Emergency Medicine Australasia**, v. 23, p. 123–141, 2011.