



UNIVERSIDADE DA BEIRA INTERIOR
Ciências da Saúde

Emulsão Lipídica Intravenosa no Tratamento de Intoxicações

Diana Sofia Oliveira Miranda

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em
Medicina
(ciclo de estudos integrado)

Orientador: Doutor Vítor Alexandre Pereira Gonçalves Branco

Covilhã, Maio de 2016

Dedicatória

Aos meus pais.

Ao meu irmão.

Agradecimentos

Não podia deixar de começar por agradecer aos meus pais, ao meu irmão e a toda a minha família, pelo apoio incondicional, por nunca deixarem de acreditar em mim, por estarem presentes em todos os momentos e por me terem ensinado a importância do “sonho”, da aprendizagem, do trabalho árduo e da persistência.

Às minhas amigas, por toda a ajuda e compreensão que sempre demonstraram e pelos momentos de felicidade que, juntas vivemos.

Ao meu orientador, Dr. Vitor Branco, pelo exemplo como pessoa e como médico e por toda a disponibilidade e dedicação que teve comigo e com este trabalho. Acima de tudo, o meu muito obrigado por me acompanhar nesta jornada e por estimular o meu interesse e gosto pelo exercício da Medicina.

Destaco o Dr. Miguel Castelo Branco pelo admirável exemplo, como ser humano, como médico e como director do curso desta instituição que me formou.

Resumo

A emulsão lipídica intravenosa é um tratamento eficaz e clinicamente estabelecido para reversão do colapso cardiovascular induzido por anestésicos locais. A teoria mais documentada do seu mecanismo de ação afirma que criando uma fase de lipídica intravascular prolongada, o equilíbrio estabelece-se, provocando uma movimentação do fármaco dos tecidos alvo para uma "bolsa lipídica" recentemente formada.

Os benefícios do mecanismo de ação da emulsão lipídica intravenosa incluem a retenção intravascular do agente tóxico e sua redistribuição para tecidos biologicamente inertes, o aumento da utilização de ácidos gordos na síntese de ATP, num contexto de intoxicação metabólica, o efeito cardiotônico direto e os efeitos nos canais iônicos.

Com base nesta hipótese, a emulsão lipídica tem sido considerada na reversão da toxicidade causada por overdose decorrente da infusão de drogas lipofílicas. As evidências do uso de emulsão lipídica intravenosa no tratamento de intoxicações agudas por fármacos e drogas tem sofrido uma grande evolução nos últimos anos. Casos recentes documentados de ressuscitação bem-sucedida reiteram a eficácia da infusão de emulsão de lipídica para tratar sobredosagens de anestésicos locais, que incluem uma larga variedade de drogas: β -bloqueadores, bloqueadores dos canais de cálcio, pesticidas, herbicidas e uma gama ampla de agentes psicotrópicos.

Assim, a terapia de emulsão de lipídica tem vindo a ganhar uma grande aceitação em salas de emergência e em outros locais de tratamento intensivo, como uma proposta de tratamento aceitável na toxicidade induzida por drogas lipofílicas. As evidências atuais apoiam apenas o uso da emulsão lipídica intravenosa no tratamento da toxicidade sistêmica anestésica local, quando há perigo de vida imediato.

No entanto, os protocolos hospitalares apoiam apenas a administração de emulsão lipídica nos casos de toxicidade anestésica local, nenhum outro protocolo foi estabelecido para o tratamento de intoxicações agudas por outros fármacos.

Palavras-chave

“emulsão lipídica”, “intoxicações”, “lipídeos”, “anestésicos locais”, “não anestésicos locais”, “inseticidas”

Abstract

Intravenous lipid emulsion is an effective and clinically established treatment to reverse the cardiovascular collapse induced by local anesthetics. The most documented theory of its mechanism of action states that by creating an extended intravascular lipid phase, the balance is achieved, causing the movement of the drug from the target tissue to a newly formed "lipid bag".

The benefits of intravenous lipid emulsion include the intravascular retention of the toxic agent and its redistribution to biologically inert tissue, the increase in use of fatty acids in ATP synthesis, in a context of metabolic poisoning, the direct cardio tonic effect and the effects in ion channels. Based on this hypothesis, lipid emulsion has been used to reverse the toxicity caused by overdose due to the infusion of lipophilic drugs. The use of intravenous lipid emulsion in the treatment of acute poisoning by drugs has undergone great development in recent years. Recent documented cases of successful resuscitation confirm the efficacy of the lipid emulsion infusion to treat overdose from local anesthetics, which include a wide variety of drugs: b-blockers, calcium blockers, pesticides, herbicides and a wide range of psychotropic agents.

Thus, lipid emulsion therapy has gained wide acceptance in emergency rooms and other places of intensive treatment, as an acceptable proposal in the treatment of toxicity induced by lipophilic drugs. Current evidence supports only the use of intravenous lipid emulsion in the treatment of systemic local anesthetic toxicity when there is immediate life-danger.

However, hospital protocols support only lipid emulsion administration in cases of local anesthetic toxicity, no other protocol has been established for the treatment of acute poisoning other drugs.

Keywords

"lipid emulsion", "poisoning", "lipid", "local anesthetics", "non-local anaesthetic", "insecticide"

Índice

Dedicatória.....	ii
Agradecimentos	iii
Resumo	iv
Abstract.....	v
Lista de Acrónimos.....	viii
1. Introdução	1
2. Material e Métodos	3
2.1. Revisão da Literatura.....	3
2.2. Caso Clínico	3
3. Revisão Teórica	6
3.1. Descoberta e desenvolvimento da Emulsão Lipídica Intravenosa	6
3.2. Toxicidade dos anestésicos locais	7
3.3. Uso da emulsão lipídica intravenosa em Cuidados de Reanimação Cardiopulmonar..	7
4. Enquadramento Fisiopatológico.....	9
4.1. Modulação farmacocinética - Teoria do aprisionamento lipídico.....	9
4.2. Efeito cardiotónico direto	10
4.3. Teoria do metabolismo dos ácidos gordos	10
4.4. Teoria de modulação através dos canais iónicos	11
5. Controversias do uso da emulsão lipídica intravenosa	12
5.1. Uso de porcos como modelos na ressuscitação lipídica	12
5.2. Co-administração de vasopressor e emulsão lipídica no tratamento da toxicidade sistêmica dos anestésicos	12
5.3. Possível interação com outros fármacos	13
6. Lista bibliográfica de usos já aplicados da emulsão lipídica intravenosa	14
6.1. Beta - Bloqueadores	14
6.2. Bloqueadores dos canais de cálcio	15
6.3. Anti - depressivos	16
7. Discussão do caso clínico.....	18
7.1. Existe bibliografia sobre o agente tóxico utilizado?	18
7.2. Há comprovação científica que apoie o uso da emulsão lipídica neste caso clínico? ..	18
7.3. Terá sido o timing da administração da emulsão adequado?.....	20

8. Conclusão	21
9. Bibliografia	23

Lista de Acrónimos

h	horas
mcg	microgramas
min	minutos
mg	miligramas
mL	mililitros
L	Litros
kg	quilogramas

1. Introdução

Intralipid consiste numa emulsão em água de óleo de soja, predominantemente triglicerídeos neutros, tornados isotônicos com glicerina. Fosfolípidos de gema de ovo, numa concentração de 1%, é o agente emulsionante. A emulsão compreende partículas com 0,5% de diâmetro. No sangue, estas gotículas de gordura formam um compartimento de lípidos, em que uma substância lipofílica pode dissolver-se.⁽¹⁾ Vários estudos em humanos demonstraram que a nutrição parenteral melhorava a cicatrização de feridas, reduzia a perda de proteína muscular, diminuía a perda de peso, isto verificado em doentes catabólicos, um estado caracterizado por rápida perda de peso e por perda de gordura e massa muscular esquelética. Era verificado, ainda, uma melhoria da função imunológica em doentes que não toleravam nutrição por via oral.

O uso da emulsão de lipídica intravenosa, como antídoto, é um novo objeto de estudo acadêmico e clínico⁽²⁾ no tratamento da toxicidade sistêmica anestésica local, que também se tem mostrado eficaz para tratar intoxicações com outras drogas lipofílicas. O mecanismo de ação da emulsão lipídica não foi ainda completamente estabelecido, no entanto a sua capacidade de ligação a substâncias lipofílicas é o principal, se não o único, mecanismo pelo qual a emulsão lipídica consegue reverter os efeitos tóxicos dos anestésicos locais.⁽³⁾

O colapso cardiovascular é a principal complicação resultante da intoxicação por anestésicos locais ou injeção intravascular durante a anestesia local.⁽³⁾ A toxicidade sistêmica anestésica local é geralmente resistente a modos convencionais de ressuscitação cardiorespiratória. Em 1998, *Weinberg et al* comprovou, no entanto o uso efetivo da emulsão lipídica, normalmente usada como solução nutricional parenteral total, na ressuscitação de ratos com overdose por bupivacaína.⁽¹⁾ Estudos seguintes, em cães realizados pelo *Dr. Weinberg*, confirmaram a eficácia da emulsão lipídica intravenosa no tratamento de overdose por bupivacaína, mesmo depois de ter decorrido um intervalo de 20 minutos.⁽⁴⁾ *Rosenblatt et al.*, em 2006, fez o primeiro relato da utilização da emulsão lipídica em humanos para o tratamento de intoxicação provocada por anestésicos locais.⁽⁵⁾ Os relatórios de casos subsequentes, demonstraram a reversão rápida da toxicidade sistêmica anestésica local com o uso de emulsão lipídica intravenosa, muitas vezes depois dos esforços de ressuscitação clássicos terem falhado.

A terapia com lípidos também foi utilizada em doentes que sofreram intoxicações com outros tóxicos além dos anestésicos locais. As pesquisas recentes têm-se focado no estudo da eficácia da emulsão lipídica na ressuscitação de doentes com overdose por agentes lipofílicos, além dos anestésicos locais.⁽⁶⁾

Neste sentido, este trabalho tem como objetivo a análise crítica da aplicação clínica da terapia da emulsão lipídica, tendo como base um caso clínico de um doente do Centro Hospital Cova da Beira, na ressuscitação por intoxicação causada por anestésicos locais e, apresentará uma perspetiva quanto ao desenvolvimento do método, instruções de uso e a compreensão generalizada de possíveis controvérsias e aplicações futuras.

2. Material e Métodos

2.1. Revisão da Literatura

Para efetuar a revisão da literatura, realizou-se uma pesquisa bibliográfica nas bases de dados internacionais PubMed e Medscape utilizando as palavras-chave: “*lipid emulsion*”, “*intoxication*”, “*lipid*”, “*local anesthetics*”, “*non-local anaesthetic*”, “*insecticide*”. Foram selecionados os artigos publicados em inglês e português, sem restrição relativamente à data de publicação. Sempre que uma referência dos artigos selecionados foi considerada relevante procedeu-se à consulta do artigo original.

Foi igualmente efetuada uma pesquisa baseada em revistas científicas, nomeadamente da especialidade de Anestesiologia, e em tratados de medicina.

2.2. Caso Clínico

O caso clínico apresentado a seguir refere-se a um doente idoso, do sexo masculino, com diagnóstico de intoxicação por uso de inseticida.

Doente com 86 anos, casado, reformado, mora sozinho e independente para as suas atividades de vida diárias. Foi trazido ao serviço de urgência, do Centro Hospitalar da Cova da Beira, acompanhado pelo filho, que fornece a história, relatando que no dia 2 de Maio de 2015, pelas 10h o doente terá ingerido 100 ml de inseticida Confidor (imidaclopride), sendo encontrado pelo mesmo por volta das 12 horas, após um episódio de vómito. Este relata também que o doente tem apresentado um humor deprimido, desde que a sua esposa foi admitida num lar há cerca de um mês atrás.

Nega outra sintomatologia relevante. Como antecedentes pessoais há a relatar uma hérnia discal, sendo o doente seguido em consulta de ortopedia, e uma hérnia inguinal em 2005.

No que respeita á medicação habitual faz uso de: Aeries 5 mg, Cinarizina + Dimenidrato 20 + 40 mg, Nasomet, Tromalyt e Metamizol em SOS.

Foi contactado o Centro de Informação Antivenenos, tendo o doente indicação para aspiração do conteúdo gástrico, terapêutica sintomática e manutenção em vigilância por 24 horas.

Ao exame objetivo, na admissão na Unidade de Cuidados Agudos Diferenciados, o doente encontrava-se sonolento, com mucosas coradas e hidratadas. Eupneico em ar ambiente, sem esforço respiratório evidente e com uma saturação de oxigénio de 98 %. Trazia sonda nasogástrica com drenagem de conteúdo líquido amarelado. A ausculta cardíaca era rítmica e taquicárdica. A ausculta pulmonar o murmúrio vesicular estava mantido bilateralmente, sem ruídos adventícios. Na ausculta abdominal os ruídos hidroaéreos estavam presentes, o abdomen era mole, depressível, indolor á palpação superficial e profunda. Sem lesões cutâneas aparentes.

Durante o processo de admissão foi realizada gasimetria, na qual o doente se apresentava com acidose metabólica e hipocaliémia, e eletrocardiograma no qual haviam evidências de extra-sístoles supraventriculares frequentes.

Doente evoluiu no dia 2 de Maio com falência respiratória e depressão do estado de consciência, estando indicada proteção da via aérea. Foi colocado tubo orotraqueal e conectado a ventilação mecânica em ventilação mandatória intermitente sincronizada, sendo sedado com Midazolam. Foi contactado novamente o Centro de Informação Antivenenos, que instruiu para o uso de benzodiazepínicos.

No dia 5 de Maio, o doente foi avaliado novamente pelo médico da Unidade de Cuidados Intensivos que decidiu manter o doente na Unidade de Cuidados Agudos Diferenciados, por se ter verificado uma melhoria do quadro clínico. Iniciou-se terapia com emulsão lipídica, na tentativa de reverter a intoxicação pelo inseticida.

No dia 6 de Maio, foi realizada uma tomografia axial computadorizada - crânio encefálica. De acordo o relatório do radiologista, não se identificavam hipodensidades do parênquima que permitam definir lesão isquémica por hipoperfusão, designadamente envolvendo os gânglios da base, tálamos ou tronco. Não foram identificadas imagens de edema cerebral difuso. Visionava-se uma discreta acentuação da hipodensidade da substância branca em ambos os hemisférios cerebrais, sobretudo periventricular (sem significância patológica). Não se definiam lesões hemorrágicas, lesões tumorais ou coleções axiais. Não se encontraram sinais de hidrocefalia, nem de conflito de espaço endocraniano.

No dia 7 de Maio, o doente realizou uma endoscopia digestiva alta, na qual se identificaram lesões exsudativas gástricas. Foram feitas tentativas sucessivas de desmame ventilatório, sem sucesso, por estado comatoso persistente. Observada midríase fixa bilateral com quadro de mioclonias esporádicas. Realizado novo estudo de eletrocardiograma, no qual não se verificou nenhuma anormalidade.

Foi transferido a 7 de Maio para a Unidade de Cuidados Intensivos, onde manteve estabilidade hemodinâmica persistente. Auto-extubou-se a 10 de Maio, sem intercorrências e tolerando ventilação espontânea com aporte de oxigénio a 2 L/min por óculos nasais. Manteve-se vígil, sem alterações do estado de consciência. Iniciou tosse com secreções escassas mucosas, tendo sido prescrito Amoxicilina + Clavulanato, que cumpriu durante 7 dias.

Foi iniciada nutrição entérica (Nutriflex Lipid especial), segundo indicação da Gastroenterologia a 11 de Maio.

Por melhora clínica o doente foi transferido a 12 de Maio para a Unidade de Cuidados Agudos Diferenciados, para se proceder à continuidade dos cuidados. Aqui, o doente progrediu com dieta oral, com boa tolerância. No dia 13 de Maio foi transferido para a enfermaria de Medicina Interna. No dia 14 de Maio foi retirado o cateter venoso central, assim como a sonda vesical, e colhido estudo microbiológico (ponta catéter + hemocultura periférica + urocultura), que se revelaram negativas.

Mantendo estabilidade clínica, sem intercorrências e descartado estado infeccioso, foi solicitada observação pela Psiquiatria, dado o doente manter quadro depressivo major com ideação suicida persistente. Foi então, transferido para o serviço de Psiquiatria a 17 de Maio.

3. Revisão Teórica

3.1. Descoberta e desenvolvimento da Emulsão Lipídica Intravenosa

O desenvolvimento de emulsões lipídicas, para serem aplicadas como suporte nutricional parenteral tem vindo a ser feito desde há vários anos.

Em 1920, *Yamakawa* infundiu uma solução de lecitina estabilizada emulsificada num humano e em 1945, *McKibbin et al.* defenderam o uso de emulsões lipídicas como suprimento calórico em nutrição parenteral.⁽⁷⁾ Na década de 50, as emulsões de lípidos derivadas de óleo de castor e semente do algodão já estavam disponíveis comercialmente, tendo estas um suporte calórico elevado e uma osmolaridade reduzida. Contudo, foram relatados casos frequentes de febre, dor lombar, defeitos de coagulação não específicos, infiltração hepática por pigmento ceróide e icterícia, após a administração intravenosa deste concentrado.⁽⁸⁾ Como consequência dos efeitos adversos documentados provocados pela administração da emulsão, a *Food and Drug Administration* decidiu banir o seu uso nos Estados Unidos em 1964. Investigações subsequentes na Europa levaram, em 1967, ao desenvolvimento de uma nova fórmula de emulsão lipídica derivada do óleo de soja estabilizado com fosfatídios de gema de ovo. Os efeitos colaterais relatados, após ensaios na Europa, não foram considerados relevantes. Assim, estes achados juntamente com os dados de vários centros de pesquisa nos Estados Unidos⁽⁹⁾ levaram a que, em 1981, a *Food and Drug Administration* aprovasse dois tipos de emulsões lipídicas: emulsão de soja - *Intralipid* e emulsão de óleo de semente de açafrão - *Liposyn*.

No que concerne ao uso das emulsões lipídicas no tratamento de intoxicações por anestésicos locais, em 1998 *Weinberg* e seus colegas demonstraram que as emulsões lipídicas, usadas em nutrição parenteral, eram um antídoto eficaz no combate à cardiotoxicidade decorrente da administração de anestésicos locais, aumentando em cerca de 50% a dose média letal.⁽¹⁾ *Rosenblatt et al.* e posteriormente *Litz et al.* foram os primeiros a publicar o uso bem sucedido das emulsões lipídicas no tratamento da paragem cardiorespiratória provocada pela administração de anestésicos locais, quando a reanimação clássica não tinha sido eficaz. Desde então, vêm sendo relatados casos bem sucedidos do uso das emulsões lipídicas para tratamento dessas intoxicações.⁽⁷⁾

3.2. Toxicidade dos anestésicos locais

A administração de anestésicos locais, embora seja segura na maioria dos casos, pode provocar intoxicações quando é administrada inapropriadamente ou, mesmo, quando administrada corretamente.⁽⁸⁾

O bloqueio dos canais de Na⁺ e a alteração do fluxo de K⁺ e Ca²⁺ são os mecanismos principais da ação, quer terapêutica, quer tóxica dos anestésicos locais. No caso, a intoxicação sistêmica por anestésicos locais tem como focos de interesse principal o sistema nervoso central e o aparelho cardiovascular, sendo que as suas manifestações tendem a aparecer 1 a 5 minutos após a injeção podendo, no entanto, o *onset* variar entre 30 segundos a 60 minutos.⁽⁹⁾

A toxicidade do sistema nervoso central, classicamente inicia-se por sintomas de excitação e as manifestações englobam desde queixas de sabor metálico na boca, dormência da língua, desorientação, distúrbios auditivos e visuais e sonolência. À medida que as concentrações dos anestésicos vão aumentando, a excitação inicial do sistema nervoso central é superada por um quadro de rápida depressão do sistema nervoso central, verificando-se sintomas como convulsões, síncope, paragem cardiorrespiratória e coma.⁽⁹⁾ A toxicidade cardiovascular só se torna evidente quando o nível plasmático do fármaco já comprometeu o sistema nervoso central, traduzindo-se em pré-cordialgia, palpitações, diaforése, hipotensão, arritmias e em depressão miocárdica de difícil reversão. Doses mais tóxicas do anestésico são capazes de inibir a condução dos nós sinoauricular e auriculoventricular, conduzindo a um prolongamento o intervalo PR, e alargamento do complexo QRS; isto pode desencadear bloqueios auriculoventriculares de grau 1, 2 ou 3 e arritmias, tanto bradicardias como taquiarritmias.⁽⁷⁾

A avaliação destes pacientes deve basear-se na sua apresentação clínica. Os níveis sanguíneos do anestésico podem ser medidos, no entanto estes valores podem não se correlacionar com o grau de toxicidade ou, ainda não serem obtidos em tempo útil de se conseguir uma decisão terapêutica apropriada. A necessidade de serem realizados estudos imagiológicos é determinada pela clínica, caso existam dúvidas quanto à etiologia dos sintomas do paciente.

3.3. Uso da emulsão lipídica intravenosa em Cuidados de Reanimação Cardiopulmonar

De acordo com as novas *guidelines* de 2015 em cuidados de reanimação cardiopulmonar, preconizadas *European Resuscitation Council*⁽¹⁰⁾ a paragem cardíacorespiratória é uma complicação rara da intoxicação provocada por uma sobredosagem de anestésicos locais, especialmente após uma injeção intravascular negligente.

A toxicidade sistémica dos anestésicos locais tende a reproduzir-se por manifestações clínicas que afetam tanto o sistema nervoso central como o sistema cardiovascular; agitação intensa, perda de consciência, convulsões, bradicardia, assistolia ou taquiarritmias ventriculares podem ser alguns dos sintomas. A toxicidade ocorre tipicamente em resultado da anestesia local, quando um bólus de anestésico entra numa artéria ou veia. O direcionamento do anestésico local para os miócitos cardíacos causa colapso cardiovascular, geralmente após 1 a 5 min da injeção, mas o início da ação pode variar entre 30 segundos a 60 min. Apesar da hipotensão significativa, arritmias e convulsões caracterizarem o quadro típico desta intoxicação, o diagnóstico é feito por exclusão.

Embora existam muitos relatos de casos de doentes que foram ressuscitados após a administração de emulsão lipídica intravenosa, provas do seu benefício no tratamento da paragem cardiorrespiratória induzida por anestesia local são limitadas. Contudo, mesmo havendo uma escassez de dados científicos que comprovam a sua eficácia, os doentes com colapso cardiovascular e paragem cardíaca decorrentes da toxicidade dos anestésicos locais podem beneficiar do tratamento com emulsão lipídica intravenosa a 20%.

Na ausência de efeitos colaterais documentados, diretrizes recomendam que, a emulsão lipídica a 20% deve estar disponível para uso sempre que os doentes recebem grandes doses de anestésico local (por exemplo, em salas de cirurgia, em salas de emergência).

Na emergência de uma paragem cardiorrespiratória, os procedimentos começam pela interrupção imediata da infusão do anestésico local e pela obtenção de ajuda. Assegurar e manter as vias aéreas e, se necessário, entubar o paciente. Dar oxigénio a 100% e garantir a ventilação adequada (a hiperventilação pode ser benéfica, na medida em que aumenta o pH plasmático, possibilitando a reversão de uma possível acidose metabólica). O controlo de convulsões é feito através da administração de uma benzodiazepinas, como o tiopental ou propofol. Está preconizada a administração de um bólus inicial de emulsão lipídica intravenosa a 20%, em $1,5 \text{ mL kg}^{-1}$, em 1 minuto e, de seguida, iniciar uma infusão em $15 \text{ mL kg}^{-1} \text{ h}^{-1}$.

Se o retorno da circulação espontânea não for alcançado em até 5 min, está indicado duplicar a taxa de infusão da emulsão lipídica e aplicar um máximo de dois bólus de emulsão adicionais, em intervalos de 5 minutos até que o doente esteja estabilizado ou tenha recebido uma dose cumulativa máxima de 12 mL kg^{-1} de emulsão lipídica

4. Enquadramento Fisiopatológico

A compreensão dos mecanismos farmacológicos de ação da emulsão lipídica numa intoxicação aguda é de especial importância, quando consideramos as suas aplicações clínicas. Apesar dos inúmeros estudos já publicados e dos que ainda estão a ser realizados, o mecanismo de ação preciso da emulsão lipídica, em vários casos de intoxicações por diversos fármacos, continua por esclarecer completamente.

Atualmente tanto as suas ações farmacocinéticas como farmacodinâmicas têm sido implicadas no uso da emulsão lipídica como antídoto, permanecendo, no entanto, as contribuições relativas de cada uma incertas.⁽⁸⁾

4.1. Modulação farmacocinética - Teoria do aprisionamento lipídico

Primeiramente descrita por *Weinberg* em 1998, esta teoria propõe que, após a injeção da emulsão lipídica intravenosa, o agente lipofílico tóxico distribui-se, preferencialmente, pelo compartimento lipídico intravascular recentemente criado, mantendo-se afastado do lugar onde atuaria como agente tóxico. Esta teoria serviu como base, para a maioria dos desenvolvimentos feitos usando a emulsão como tratamento, tendo a grande parte dos agentes estudados uma elevada solubilidade lipídica.⁽¹⁾

Assim sendo, a emulsão lipídica intravascular injetada aprisiona o agente tóxico em quantidades suficientes, de forma a que este deixa de estar disponível no tecido alvo, permitindo reverter a sua toxicidade. As evidências sustentam que a emulsão consegue reverter ambas as toxicidades, neurológica e cardíaca, embora o cérebro não metabolize ácidos gordos como fonte de energia num grau significativo. *Weinberg et al.*⁽¹⁾ relatou que após a injeção de um composto de bupivacaína radiomarcada em perfusão em corações de ratos, uma infusão subsequente de emulsão lipídica resultava num declínio mais rápido do teor de bupivacaína no miocárdio do que observado nos casos controle, estando este efeito de acordo com o mecanismo de aprisionamento. Mais evidências para fundamentar esta teoria foram fornecidas pelos estudos de *Mazoit et al.*⁽¹¹⁾, que demonstrou que as soluções da emulsão lipídica conseguem aglutinar grandes quantidades de anestésicos locais lipossolúveis.

Em outro estudo, *Weinberg et al.*⁽¹²⁾ analisou amostras de sangue armazenadas comparando o tratamento com emulsão lipídica com o tratamento com vasopressina, em ratos ressuscitados devido a uma intoxicação por sobredosagem com bupivacaína; descobrindo que a concentração de

bupivacaína foi substancialmente maior no grupo submetido a tratamento com vasopressina do que nos ratos tratados com emulsão lipídica.

Considerados em conjunto, estes estudos fundamentam o papel do aprisionamento lipídico na ressuscitação através do uso da emulsão lipídica, como tratamento de intoxicação por bupivacaína e outras overdoses por drogas lipofílicas.

4.2. Efeito cardiotônico direto

Enquanto os estudos clínicos e experimentais favorecem um mecanismo farmacocinético importante na ação da emulsão lipídica intravenosa, eles não constituem uma explicação completa.

Dados recentes sugerem que as emulsões lipídicas nas doses utilizadas têm efeitos cardiotônicos diretos. Nas experiências, os ratos nos quais se infundiu emulsão de lípidos, mostraram aumentar a pressão sanguínea e as taxas de fluxo da aorta em relação aos que foram infundidos com o mesmo volume de solução salina. Além disto, *Fettiplace et al.* relatou que os corações isolados de ratos que se encontravam em contração isovolumétrica, contraíram com maior força, face a um aumento da demanda de oxigênio, quando se aumentou a perfusão da emulsão lipídica.⁽¹³⁾ Em outro estudo realizado por *Fettiplace et al.*, foi pesquisado a contribuição relativa do volume, do efeito de aprisionamento e dos efeitos cardiotônicos num modelo em silico, para que fosse observada a recuperação dos ratos que tinham desenvolvido choque induzido por bupivacaína. Verificou-se que o modelo com melhores resultados dentre os três propostos foi o efeito cardiotônico direto, sendo o responsável mais importante pela melhoria observada.⁽¹⁴⁾ Ficou também demonstrado que a emulsão lipídica poderia aumentar os níveis de cálcio dentro dos miócitos cardíacos, conduzindo a um efeito ionotrópico positivo.

Sem dúvida, os efeitos cardiotônicos diretos desempenham um papel fulcral para a reversão da cardiotoxicidade induzida por diversos fármacos. Isto parece particularmente importante na paragem cardíaca ou no comprometimento crítico da circulação, uma vez que oferecem apoio imediato antes que qualquer outro mecanismo distributivo desenvolva a sua ação.

4.3. Teoria do metabolismo dos ácidos gordos

Existem evidências de que as vias metabólicas influenciadas pela emulsão lipídica são importantes no seu mecanismo de ação. *Partownavid et al.* demonstrou na sua experiência que a emulsão lipídica falhava na sua atuação de reversão da toxicidade da bupivacaína em ratos, quando era introduzido um inibidor do metabolismo dos ácidos gordos.⁽¹⁵⁾ Por outro lado, em outro estudo⁽¹⁶⁾

não foi relatado nenhum efeito adverso com o uso de oxfenicine, um bloqueador do transporte de ácidos gordos para dentro das mitocôndrias, no que respeita ao tempo de sobrevivência durante uma infusão de verapamil em todos os ratos avaliados.

Neste sentido, embora os dados experimentais comprovem uma redução da concentração de bupivacaína dentro das células do miocárdio após uma infusão com emulsão lipídica, fundamentada pelos seus mecanismos farmacocinéticos, as experiências citadas são concludentes sobre os mecanismos metabólicos e cardiotónicos serem uma condição necessária, se não indispensável, para justificar o efeito da emulsão lipídica no tratamento da toxicidade induzida pela bupivacaína. Estes factos, são especialmente importantes no desenvolvimento clínico da emulsão como antídoto, uma vez que sugerem que o teste farmacocinético por si só é ineficaz para avaliar o potencial da ação da emulsão lipídica.

4.4. Teoria de modulação através dos canais iónicos

Os ácidos gordos livres, os quais aumentam a sua concentração após um bólus de emulsão lipídica, têm efeitos, tanto na função dos canais de sódio, como nos canais de cálcio. Evidências sugerem que, a acumulação de ácidos gordos derivados de membranas celulares são importantes nos eventos patogénicos que causam isquemia do miocárdio, estando estes eventos diretamente relacionados com o aumento de cálcio nos tecidos, atuando precisamente no canal iónico, não sendo modulados por nenhum sistema de segundo mensageiro celular. Tal efeito pode ser particularmente importante para o melhoramento da toxicidade desencadeada por bloqueadores dos canais de cálcio e, pode ser responsável pelo efeito cardiotónico direto da emulsão lipídica.⁽¹⁷⁾ *Mottram et al.* demonstrou através da cultura de um tecido heterológico que, o ácido esteárico (ácido gordo saturado) antagonizava parcialmente os canais de sódio dependentes da voltagem.⁽¹⁸⁾ Este efeito antagonista foi demonstrado experimentalmente, permitindo chegar à conclusão que a modulação dos canais de sódio do coração contribuía para a reversão da toxidade decorrente da bupivacaína.

Em outro estudo, foi discutido o facto da alta toxicidade cardíaca dos anestésicos locais poder ser resultado da inibição prolongada do canal de sódio cardíaco: Nav1.5, tendo-se mostrado a inversão parcial do antagonismo do canal de sódio induzido pela bupivacaína, com a aplicação da emulsão lipídica, verificando-se ainda uma rápida resolução da duração do complexo QRS.⁽¹⁹⁾

5. Controvérsias do uso da emulsão lipídica intravenosa

5.1. Uso de porcos como modelos na ressuscitação lipídica

Os estudos realizados para investigar o uso da emulsão lipídica como antídoto que apresentaram resultados negativos foram principalmente feitos em suínos. Os suínos tendem a apresentar maior susceptibilidade a reações alérgicas mediadas por complemento com formulações de lipossomais, sendo isto importante nos estudos negativos envolvendo o uso da emulsão. *Weinberg* e colaboradores, efetuaram uma pesquisa onde reuniram todos os autores de trabalhos onde foram utilizados suínos na investigação da emulsão lipídica como antídoto; concluíram que uma maioria observou descoloração da pele dos animais tratados com lípidos, dados consistentes com reações anafilactóides. Além disto, dois dos dez porcos tratados com emulsão em um outro estudo visando o tratamento de intoxicação com amitriptilina, necessitaram de um bólus adicional de adrenalina, além da infusão da emulsão lipídica.⁽²⁰⁾

Apesar destes resultados em modelos animais, particularmente em modelos suínos, os dados que estão disponíveis do uso da emulsão lipídica como antídoto em humanos não indicam a ocorrência deste tipo de reações adversas.

5.2. Co-administração de vasopressor e emulsão lipídica no tratamento da toxicidade sistêmica dos anestésicos

Está descrito em várias publicações a administração concomitante de um vasopressor com emulsão lipídica no sentido de reverter a paragem cardíaca resultante da intoxicação sistêmica por anestésicos locais em modelos animais, no entanto os resultados não foram muito animadores. *Hiller et al.*, em 2009, realizou uma experiência e onde descobriu que uma injeção de epinefrina de 10 mcg/kg prejudicava a ressuscitação dos ratos em assistolia induzida pela bupivacaína baseada na administração de emulsão lipídica.⁽²¹⁾ O bólus de epinefrina foi associado também com o aumento de lactato no soro, acidose e a uma recuperação da circulação espontânea menos eficaz. Em trabalhos anteriores, foi demonstrada a superioridade da emulsão lipídica face a vários vasopressores, como a epinefrina e uma combinação de vasopressina com epinefrina em roedores com paragem cardíaca induzida pela bupivacaína.^{(12),(22)}

Em contrapartida, verificou-se uma recuperação superior quando eram utilizados vasopressores isoladamente em suínos em paragem cardíaca induzida por bupivacaína, apesar de esta ser acompanhada por hipóxia significativa.⁽²³⁾ Além disso, foi relatada uma menor recuperação em leitões que foram tratados com emulsão lipídica intravenosa isoladamente em comparação com aqueles tratados com adrenalina, e verificou-se também uma maior sobrevivência, traduzida pelo retorno da circulação espontânea mais eficaz em leitões que receberam adrenalina com ou sem lípidos, face a uma paragem cardíaca induzida por bupivacaína.⁽²⁴⁾

Apesar destas evidências, tem sido demonstrado que a administração de uma dose elevada de adrenalina (100 mcg/kg) em conjunto com emulsão lipídica durante uma paragem cardíaca por bupivacaína tem resultado quase universalmente em deletério nos modelos animais. O que parece claro é que a prevenção de hipóxia (conhecida por exacerbar a toxicidade do anestésico local) e o assegurar de uma adequada ressuscitação cardiopulmonar é essencial para a recuperação.

Tendo em consideração os dados publicados até então, parece ainda controversa a desaplicação dos vasopressores, em particular a adrenalina, a partir de algoritmos de reanimação para a toxicidade sistêmica anestésica local.

5.3. Possível interação com outros fármacos

Tendo por base, a teoria do aprisionamento lipídico para explicar a utilização da emulsão lipídica intravenosa como tratamento da paragem cardíaca induzida por toxinas, foi levantada a questão de possíveis interações medicamentosas da emulsão com outros fármacos lipofílicos terapêuticamente administrados. Foi mostrado num estudo, em modelos suínos, que a emulsão lipídica assimilava a amiodarona circulante no plasma, o que se traduzia num aprimoramento da sua função hipotensiva, isto quando administrada numa dose máxima.

Contudo, o efeito clínico potencial da modulação farmacocinética da emulsão lipídica sobre outros fármacos utilizados como terapêutica permanece incerto.⁽²⁵⁾

6. Lista bibliográfica de usos já aplicados da emulsão lipídica intravenosa

Como já foi referido a terapia emulsão lipídica não se encontra limitada ao tratamento da toxicidade anestésica local. Devido aos relatos recentes de casos humanos em que a reanimação foi bem sucedida, tem havido um interesse crescente no potencial benefício do uso da emulsão lipídica em paragens cardíacas atribuíveis a fármacos lipofílicos, não - anestésicos locais. Assim, foi sugerida a eficácia da emulsão lipídica para o tratamento de overdoses de fármacos não - anestésicos locais: beta bloqueadores, bloqueadores dos canais de cálcio, pesticidas, herbicidas e drogas psicotrópicas, como os antidepressivos tricíclicos. Estes medicamentos partilham uma característica comum, um bloqueador do canal de sódio com propriedades semelhantes, com os anestésicos locais e são bastante lipofílicos. É ponderado que a emulsão lipídica exerça o mesmo efeito de "aprisionamento lipídico" com estes fármacos lipofílicos, diminuindo assim a quantidade de fármaco ativo no tecido alvo e reduzindo a sua toxicidade.

6.1. Beta - Bloqueadores

Os beta-bloqueadores têm sido utilizados há quase 50 anos, estando hoje entre os fármacos cardiovasculares mais utilizados.⁽²⁶⁾ Além deste papel tradicional no tratamento de hipertensão e outras desordens cardiovasculares, os beta-bloqueadores são também utilizados para outros fins, como enxaquecas, hipertiroidismo, glaucoma, ansiedade e vários outros distúrbios. Como resultado da sua utilização alargada, a incidência de overdose com estes agentes também tem vindo a aumentar. A toxicidade dos antagonistas beta-adrenérgicos produz manifestações clínicas que incluem bradicardia, hipotensão, arritmias, hipotermia, hipoglicemia e convulsões; sendo que, a sua apresentação clínica pode variar de assintomático até choque.

O propranolol foi o primeiro beta-bloqueador a ser utilizado em larga escala; o que conduziu a que uma grande parte das experiências clínicas e casos de overdose documentados com o uso de beta-bloqueadores fossem fornecidos por este fármaco. O propranolol é um beta-bloqueador não seletivo, demonstrando igual afinidade para os receptores beta 1 e beta 2, é também o mais tóxico e os mais utilizado em tentativas de suicídio em todo o mundo.

“Em 2014 Relatório anual da *American Association of Poison Control Centers* relatou 10.691 exposições individuais a beta-bloqueadores, incluindo o propranolol; das exposições relatadas, 3137 eram em crianças menores de 6 anos, e 6314 foram em adultos com 21 anos de idade e mais velhos. Aproximadamente 84% das exposições foram intencionais.”⁽²⁷⁾

Tendo em conta estes dados foram realizados vários estudos para concluir a eficácia do uso da emulsão lipídica como antídoto na toxicidade do propranolol. *Grant et al.* concluiu na sua pesquisa que o uso da emulsão lipídica pode ser eficaz em melhorar a toxicidade do propranolol em modelos de ratos.⁽²⁸⁾ Ainda no mesmo estudo, foi verificado um efeito significativo na prevenção do prolongamento do complexo QRS quando era instituído um pré tratamento com emulsão lipídica contra o efeito de anestésico local do propranolol. Apesar de outros mecanismos do propranolol que contribuem para o prolongamento do QRS, como o bloqueio beta e o efeito depressor do sistema nervoso central, possam estar documentados eles não alteram a interpretação dos dados, mostrando o efeito benéfico da emulsão lipídica. Num outro relato realizado em coelhos⁽²⁶⁾, foi constatado que a infusão da emulsão atenuava a hipotensão induzida pelo propranolol; estes achados favorecem a teoria do aprisionamento lipídico.

Num estudo semelhante realizado também em coelhos, que pretendia analisar o uso da emulsão na toxicidade do atenolol, não foram verificadas nenhuma alteração significativa na pressão arterial média após a infusão dos lipídios.⁽²⁸⁾ Estes resultados podem criar dúvidas quanto ao uso da emulsão para tratamento de intoxicações induzidas por beta bloqueadores, no entanto eles podem ser explicados pelo facto do atenolol não ter características tão lipofílicas como o propranolol.

6.2. Bloqueadores dos canais de cálcio

A toxicidade provocada pelos bloqueadores dos canais de cálcio é uma das sobredosagens por medicamentos de prescrição médica mais fatais. As manifestações clínicas imediatas caracterizam-se pela rápida progressão da hipotensão, bradiarritmia e paragem cardíaca; quando o fármaco utilizado tem uma formulação de libertação mais prolongada podem verificar-se atrasos no aparecimento das arritmias, choque, colapso cardíaco súbito e isquemia do intestino. Outras respostas à sobredosagem por bloqueadores dos canais de cálcio são a supressão da libertação de insulina pelo pâncreas e a diminuição da utilização de ácidos gordos livres pelo tecido cardíaco. Esses fatores produzem hiperglicemia, acidose láctica e diminuição da contractilidade cardíaca.

Os bloqueadores dos canais de cálcio são utilizados para tratar angina, hipertensão e arritmias e para prevenir enxaquecas, tendo como principais efeitos cardiovasculares vasodilatação arterial periférica, efeito cronotrópico negativo, efeito dromotrópico negativo e efeito ionotrópico negativo.

Por existirem diversas formulações destes fármacos, com inícios de ação variáveis há problemas nas tomadas de decisão médicas, no que respeita à duração adequada de acompanhamento para pacientes com história de ingestão de bloqueadores de canais de cálcio.

“Em 2013, a *American Association of Poison Control Centers* informou 4921 exposições individuais a bloqueadores de canais de cálcio, resultando em 29 mortes e 68 casos graves; 1128 exposições ocorreram em crianças com menos de 6 anos.”⁽²⁷⁾

Neste sentido, foram realizados estudos para perceber a eficácia da emulsão lipídica no tratamento da overdose por bloqueadores dos canais de cálcio. Um desses bloqueadores dos canais de cálcio estudados foi o verapamil, fármaco utilizado no manejo da angina *pectoris*, arritmias supraventriculares e hipertensão e cuja solubilidade em lípidos é elevada. *Young* e colegas verificaram num doente que se apresentava em choque decorrente de intoxicação por verapamil uma recuperação completa, imediatamente após a infusão de um bólus de 100 ml de emulsão lipídica, isto depois do paciente já ter sido submetido a outras manobras de ressuscitação ineficazes nos 20 minutos anteriores.⁽²⁹⁾

Num outro estudo em que foram utilizados modelos animais ficou demonstrado que tanto a sobrevivência como a pressão sanguínea eram superiores em animais ressuscitados com emulsão lipídica, cálcio, atropina e solução salina em comparação com os animais que receberam apenas cálcio, atropina e solução salina.⁽¹⁶⁾ *Eric Perez et al.* definiu uma pesquisa para determinar a dose ótima de emulsão lipídica para reverter uma overdose de verapamil, chegando à conclusão que a emulsão lipídica melhorava tanto a frequência cardíaca, como a pressão arterial média face a uma intoxicação grave por este fármaco; concluíram ainda que, o maior benefício para a sobrevivência ocorria em concentrações de 18,8 mL/kg de emulsão, enquanto que, o maior benefício para os demais parâmetros já citados ocorria em concentrações de 24,8 mL/kg de emulsão. Ficou comprovado também que concentrações superiores a 18,6 mL/kg não traduziam nenhuma melhoria na taxa de sobrevivência.⁽³⁰⁾

Nestes casos, juntamente com os outros casos na literatura, sugerem que a infusão de lípidos pode ter benefícios terapêuticos na gestão de overdose por verapamil. Atualmente, *The American College of Medical Toxicologists* afirma que “em circunstâncias onde existe comprometimento hemodinâmico grave, ou outro, a instabilidade decorrente de xenobióticos, com um elevado grau de solubilidade em lípidos, a terapia de ressuscitação através do uso da emulsão lipídica é vista como uma terapêutica aconselhável, mesmo se o paciente não estiver em paragem cardíaca.”⁽³¹⁾

6.3. Anti - depressivos

Os antidepressivos tricíclicos representaram uma das causas mais importantes de mortalidade por envenenamento até 1993 e, ainda hoje, continuam a ser uma das principais causas de morte por autoenvenenamento. Embora os inibidores da recaptção da serotonina representem a terapia de

primeira linha para a depressão atualmente, os antidepressivos tricíclicos continuam a ser amplamente prescritos para esta patologia e com um número cada vez maior de outras indicações como transtornos de ansiedade, transtorno de déficit de atenção e síndromes de dor crônica.

As intoxicações decorrentes dos antidepressivos tricíclicos podem dever-se tanto a uma ingestão aguda como a uma ingestão crônica do fármaco, sendo que a ingestão crônica manifesta-se normalmente por uma exacerbação dos efeitos secundários do próprio medicamento.

Os sintomas da intoxicação por antidepressivos tendem a progredir de forma rápida e imprevisível, afetando primariamente o sistema nervoso autónomo, o sistema nervoso central e o coração. A sintomatologia anticolinérgica inclui boca e pele secas, retenção urinária e diminuição da motilidade gástrica e intestinal. No que concerne aos sintomas no sistema nervoso central verifica-se uma alteração do estado mental, delirium, alucinações, convulsões e cefaleias. Já no sistema cardiovascular podem ocorrer disrítmicas cardíacas, hipotensão e bloqueio de condução cardíaca.

Relativamente ao uso da emulsão lipídica no tratamento da intoxicação por antidepressivos, *Yoav et al.* mostrou, em modelos de ratos, uma mortalidade consideravelmente menor nos que foram infundidos com emulsão lipídica face a uma intoxicação por clomipramina, em comparação com os controlo, nos quais se utilizou solução salina.⁽³²⁾ Numa outra experiência em coelhos também por intoxicação por clomipramina, demonstrou-se que acelerada recuperação da hipotensão induzida pelo fármaco quando foi administrada emulsão lipídica, contrastando com os modelos que foram tratados com solução salina e bicarbonato de sódio, os quais desenvolveram atividade eléctrica sem pulso irreversível.⁽³³⁾

7. Discussão do caso clínico

7.1. Existe bibliografia sobre o agente tóxico utilizado?

O caso clínico apresentado diz respeito a uma tentativa de suicídio pela ingestão de um inseticida “Confidor”; na sua formulação encontra-se imidaclopride.

O imidaclopride é um inseticida membro da classe de inseticidas relativamente recentes os neonicotinóides. Estes foram introduzidos para uso comercial apenas na última década e a sua utilização tem vindo a aumentar a nível mundial. As suas aplicações são variadas, sendo utilizados na agricultura, em jardinagem e em animais de estimação.⁽³⁴⁾

Este inseticida atua seletivamente sobre vários tipos de receptores nicotínicos de acetilcolina pós sinápticos no sistema nervoso central, apresentando uma seletividade muito superior por estes receptores em insectos do que em mamíferos. Após a sua ligação ao receptor os impulsos nervosos são descarregados espontaneamente, porém, subsequentemente os neurónios deixam de conseguir propagar qualquer sinal. A intoxicação por imidaclopride em mamíferos é considerada moderada, por exemplo a dose letal oral (DL50) em ratos é 420 mg/kg; este após a sua ingestão é rapidamente e quase completamente absorvido, sendo metabolizado na sua maioria em ácido 6 - cloronicotínico e o seu conjugado de glicina e em 5 - hidroximidaclopride.⁽³⁵⁾

No entanto, apesar deste perfil de segurança em mamíferos, várias publicações descreveram efeitos clínicos moderados como taquicardia, hipertensão, midríase, náuseas e vômitos e efeitos clínicos graves, tais como rabdomiólise, manifestações neuropsiquiátricas, fibrilação ventricular e morte como consequências da intoxicação pelo imidaclopride.⁽³⁴⁾

Os estudos em animais confirmam a sua toxicidade baixa em vertebrados comparada com a toxicidade em insetos; contudo, faltam ainda dados relativos à exposição e toxicidade em humanos.

7.2. Há comprovação científica que apoie o uso da emulsão lipídica neste caso clínico?

Relativamente ao uso da emulsão lipídica como tratamento para reversão da intoxicação por inseticida, nomeadamente o Confidor (imidaclopride) neste caso clínico, as publicações científicas que o corroboram são escassas, uma vez que os estudos publicados fazem referência a outros tipos de inseticidas, pesticidas e herbicidas.

No que respeita especificamente a intoxicações por inseticidas foram várias as pesquisas realizadas. Foram realizadas cinco experiências em animais com a finalidade de testar o efeito da emulsão lipídica como tratamento em casos de intoxicação por diclorvós, paratião e malatião.⁽³⁶⁾

Gang e os seus colaboradores avaliaram a toxicidade intraperitoneal do diclorvós em modelos de ratos. Neste estudo, um dos grupos de ratos testados recebeu solução salina a 0,9%, 5 mL/kg de emulsão lipídica e pralidoxine e no outro grupo foram administrados atropina, emulsão lipídica e pralidoxine. Ficou comprovado que o uso da emulsão isoladamente não constituía nenhum benefício para o tratamento e que a combinação desta com os restantes fármacos mencionados aumentavam significativamente a sobrevivência dos modelos.

Num outro estudo, foi analisado o efeito da emulsão na intoxicação por paratião.⁽³⁷⁾ Aqui foi avaliado o tempo entre exposição - infusão de emulsão lipídica, tendo em conta que a exposição isolada ao inseticida (grupo controle) provocava nos modelos animais, tanto uma diminuição da frequência respiratória, como uma diminuição do volume corrente, o que culminava em apnéia. Deste modo, foi testado numa primeira fase, a infusão de emulsão a 20% após 5 minutos da exposição ao inseticida e, numa segunda fase, a infusão de emulsão a 20% após 20 minutos da exposição ao inseticida. Concluiu-se que no primeiro grupo o início dos sintomas de apnéia era similar ao do grupo controle, enquanto que no segundo grupo havia um atraso significativo no início dos sintomas.

Celikel et al. realizou uma pesquisa para examinar a eficácia do tratamento com emulsão face a uma intoxicação por malatião.⁽³⁸⁾ Aqui, mais uma vez foi testada a administração de emulsão lipídica a 20% isoladamente em comparação com a administração de emulsão combinada com atropina e pralidoxine, após a exposição ao inseticida. Comprovou-se que a administração isolada de emulsão não trazia qualquer benefício e que, depois de 8 horas de observação, o grupo de ratos nos quais foi infundida emulsão a 20%, atropina e pralidoxine ocorreu uma reversão clara da toxicidade do inseticida. Ficou também demonstrado que, quanto maior o atraso na administração da emulsão de lípidos, maior era o declínio da sua eficácia para corrigir a toxicidade do malatião.

Ozkan e colegas escolheram verificar a eficácia da emulsão lipídica oral na neurotoxicidade, na atividade da acetilcolinesterase e no stress oxidativo em modelos com intoxicação aguda por clorpirifós. O resultado do estudo foi que a emulsão lipídica reduzia o grau de inibição da acetilcolinesterase, resultante do envenenamento por clorpirifós, e diminuía a gravidade da neurodegeneração cerebelar.⁽³⁹⁾

7.3. Terá sido o timing da administração da emulsão adequado?

De acordo com o caso clínico apresentado o paciente deu entrada no serviço de urgência do centro hospital cova da beira no dia 2 de Maio de 2015 com suspeita de intoxicação por imidaclopride e a terapêutica com emulsão lipídica foi realizada apenas no dia 5 de Maio de 2015.

Na grande maioria dos estudos realizados e nas *guidelines* internacionais tanto americanas como europeias é apoiado o uso da emulsão lipídica para reverter situações de intoxicações tanto por anestésicos locais tanto por outros fármacos lipofílicos; a administração da emulsão lipídica reportada nesses casos é feita logo após ou poucos minutos após a entrada do paciente no serviço de urgência e, na maior parte dos casos reportados é administrada em associação com outros fármacos preconizados para estas situações.

Relativamente aos protocolos de gestão das emergências médicas nos casos de intoxicações existe uma abordagem geralmente aceite de controlar em primeiro lugar as vias aéreas, para assegurar a máxima oxigenação e ventilação; em seguida, a supressão dos ataques epiléticos, preferencialmente com a administração de benzodiazepínicos; sendo posteriormente iniciada a infusão da emulsão lipídica para reverter os sinais e sintomas decorrentes da intoxicação. Os procedimentos de suporte básico de vida, nomeadamente as compressões torácicas, têm de ser feitos quando indicados clinicamente para assegurar a perfusão dos tecidos e a circulação dos fármacos administrados durante as tentativas de ressuscitação, incluindo a emulsão de lípidios.

A infusão lipídica inicial requer um bólus de emulsão lipídica a 20%, aproximadamente 1,5 ml/kg de massa corporal, que é imediatamente seguido por uma infusão contínua de aproximadamente 0,25 a 0,50 ml/kg/min por cerca de 20 minutos após a recuperação da circulação espontânea. Acredita-se que é a injeção inicial do bólus de lípidos a chave para a rápida melhora clínica, entretanto, este deve ser repetido ou a dosagem aumentada em caso de insucesso no retorno da circulação espontânea ou declínio da pressão sanguínea, respetivamente. Num estudo, *Archie* e os seus colaboradores relataram um caso no qual após um período de 70 minutos no qual foram realizadas tentativas de ressuscitação cardiopulmonar falhadas, que incluíram a administração de bicarbonato de sódio, foi considerada a infusão de emulsão lipídica.⁽⁴⁰⁾ Foram aplicado um bólus de 100 ml de emulsão a 20% que foi seguido quase simultaneamente por retorno da circulação espontânea.

Assim, pode-se concluir que apesar de no caso do nosso doente o tratamento ter sido bem sucedido o timing de administração não foi o correto, tendo em conta os casos já publicados.

8. Conclusão

Desde que foi publicado em 2006, o relatório do sucesso uso da emulsão lipídica intravenosa na reversão da paragem cardíaca induzida pela bupivacaína, ela tem sido aplicada em intoxicações por medicamentos que afetam o sistema nervoso e cardíaco.

Os recentes avanços na compreensão do mecanismo de ação da emulsão lipídica no tratamento de casos de intoxicação sugerem que o envolvimento de canais iónicos, os efeitos cardiotónicos e metabólicos são importantes, juntamente com a teoria farmacocinética do “aprisionamento lipídico”, dando aplicabilidade terapêutica numa ampla variedade de intoxicações por agentes lipossolúveis, incluído os anestésicos locais, os beta bloqueadores, os bloqueadores dos canais de cálcio, os antidepressivos e ainda uma ampla gama de inseticidas, como o imidaclopride.

No entanto, apesar do número crescente de casos relatados na literatura, os viés das publicações científicas atualmente disponíveis e a falta de estudos de qualidade dos estudos realizados em humanos impossibilitam que a terapia com emulsão lipídica seja indicada como o agente de primeira linha no tratamento de casos de intoxicações. Além disto, não existem evidências atualmente que a emulsão seja mais eficaz que os vasopressores ou que o seu uso deva preceder ou anteceder o uso dos vasopressores no tratamento emergencial.

Outro facto importante são as possíveis interferências com outros eventuais tratamentos medicamentosos dos doentes, além do facto das perfusões lipídicas em nutrição parenteral serem projetadas para infusões lentas, contrariando a sua administração em casos de urgência feita em bólus e em grandes doses. É de considerar ainda que, estudos recentes demonstraram que em casos de hipóxia a emulsão lipídica poderia apresentar efeitos deletérios e que a acidose provocava uma diminuição da afinidade dos lípidos pelos agentes lipossolúveis.

Apesar desta falta de evidências, a *European Resuscitation Council* preconiza o armazenamento de emulsão lipídica a 20% nas salas de emergência e centros cirúrgicos, onde manobras de ressuscitação podem ser necessárias; e a *American College of Medical Toxicology* afirma que apesar de não haver na atualidade nenhum padrão para o uso de emulsão lipídica, um médico treinado pode a seu critério considerar a utilização da emulsão lipídica para circunstâncias graves de instabilidade hemodinâmica decorrente de intoxicação por fármacos lipossolúveis.

Deste modo, é de especial importância a implementação de uma base de dados generalizada dos casos de ressuscitação, nos quais a emulsão lipídica foi utilizada, que permita a sua comparação crítica e a sua análise; estes dados deverão fornecer informações aos médicos e demais profissionais

de saúde com relação aos fatores do tratamento que melhoram ou impedem a sobrevivência do doente.

Em resumo, mais estudos e experiências são necessários para delinear doses ótimas e formulações de emulsão lipídica intravenosa para ser aplicada com segurança em humanos.

9. Bibliografia

1. Weinberg GL, VadeBoncouer T, Ramaraju GA, Garcia-Amaro MF, Cwik MJ. Pretreatment or resuscitation with a lipid infusion shifts the dose-response to bupivacaine-induced asystole in rats. *Anesthesiology*. 1998;88(4):1071-5.
2. Cave G, Harvey M, Graudins A. Intravenous lipid emulsion as antidote: a summary of published human experience. *Emerg Med Australas*. 2011;23(2):123-41.
3. Weinberg GL. Current concepts in resuscitation of patients with local anesthetic cardiac toxicity. *Reg Anesth Pain Med*. 2002;27(6):568-75.
4. Weinberg G, Ripper R, Feinstein DL, Hoffman W. Lipid emulsion infusion rescues dogs from bupivacaine-induced cardiac toxicity. *Reg Anesth Pain Med*. 2003;28(3):198-202.
5. Rosenblatt MA, Abel M, Fischer GW, Itzkovich CJ, Eisenkraft JB. Successful use of a 20% lipid emulsion to resuscitate a patient after a presumed bupivacaine-related cardiac arrest. *Anesthesiology*. 2006;105(1):217-8.
6. Rothschild L, Bern S, Oswald S, Weinberg G. Intravenous lipid emulsion in clinical toxicology. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med*. 2010;18:51.
7. Udelsmann A, Dreyer E, Melo MeS, Bonfim MR, Borsoi LF, de Oliveira TG. Lipids in local anesthetic toxicity. *Arq Bras Cir Dig*. 2012;25(3):169-72.
8. Cave G, Harvey MG. Should we consider the infusion of lipid emulsion in the resuscitation of poisoned patients? *Crit Care*. 2014;18(5):457.
9. Neal JM, Mulroy MF, Weinberg GL, Medicine ASORAaP. American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine checklist for managing local anesthetic systemic toxicity: 2012 version. *Reg Anesth Pain Med*. 2012;37(1):16-8.
10. Fernández Lozano I, Urkía C, Lopez Mesa JB, Escudier JM, Manrique I, de Lucas García N, et al. European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2015: Key Points. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2016.
11. Mazoit JX, Le Guen R, Beloeil H, Benhamou D. Binding of long-lasting local anesthetics to lipid emulsions. *Anesthesiology*. 2009;110(2):380-6.
12. Weinberg GL, Di Gregorio G, Ripper R, Kelly K, Massad M, Edelman L, et al. Resuscitation with lipid versus epinephrine in a rat model of bupivacaine overdose. *Anesthesiology*. 2008;108(5):907-13.
13. Fettiplace MR, Ripper R, Lis K, Lin B, Lang J, Zider B, et al. Rapid cardiotoxic effects of lipid emulsion infusion*. *Crit Care Med*. 2013;41(8):e156-62.
14. Fettiplace MR, Akpa BS, Ripper R, Zider B, Lang J, Rubinstein I, et al. Resuscitation with lipid emulsion: dose-dependent recovery from cardiac pharmacotoxicity requires a cardiotoxic effect. *Anesthesiology*. 2014;120(4):915-25.

15. Partownavid P, Umar S, Li J, Rahman S, Eghbali M. Fatty-acid oxidation and calcium homeostasis are involved in the rescue of bupivacaine-induced cardiotoxicity by lipid emulsion in rats. *Crit Care Med.* 2012;40(8):2431-7.
16. Bania TC, Chu J, Perez E, Su M, Hahn IH. Hemodynamic effects of intravenous fat emulsion in an animal model of severe verapamil toxicity resuscitated with atropine, calcium, and saline. *Acad Emerg Med.* 2007;14(2):105-11.
17. Huang JM, Xian H, Bacaner M. Long-chain fatty acids activate calcium channels in ventricular myocytes. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1992;89(14):6452-6.
18. Mottram AR, Valdivia CR, Makielski JC. Fatty acids antagonize bupivacaine-induced I(Na) blockade. *Clin Toxicol (Phila).* 2011;49(8):729-33.
19. Nadrowitz F, Stoetzer C, Foadi N, Ahrens J, Wegner F, Lampert A, et al. The distinct effects of lipid emulsions used for "lipid resuscitation" on gating and bupivacaine-induced inhibition of the cardiac sodium channel Nav1.5. *Anesth Analg.* 2013;117(5):1101-8.
20. Weinberg G, Rubinstein I. Pig in a poke: species specificity in modeling lipid resuscitation. *Anesth Analg.* 2012;114(4):907-9.
21. Hiller DB, Gregorio GD, Ripper R, Kelly K, Massad M, Edelman L, et al. Epinephrine impairs lipid resuscitation from bupivacaine overdose: a threshold effect. *Anesthesiology.* 2009;111(3):498-505.
22. Di Gregorio G, Schwartz D, Ripper R, Kelly K, Feinstein DL, Minshall RD, et al. Lipid emulsion is superior to vasopressin in a rodent model of resuscitation from toxin-induced cardiac arrest. *Crit Care Med.* 2009;37(3):993-9.
23. Mayr VD, Mitterschiffthaler L, Neurauder A, Gritsch C, Wenzel V, Müller T, et al. A comparison of the combination of epinephrine and vasopressin with lipid emulsion in a porcine model of asphyxial cardiac arrest after intravenous injection of bupivacaine. *Anesth Analg.* 2008;106(5):1566-71, table of contents.
24. Mauch J, Martin Jurado O, Spielmann N, Bettschart-Wolfensberger R, Weiss M. Comparison of epinephrine vs lipid rescue to treat severe local anesthetic toxicity - an experimental study in piglets. *Paediatr Anaesth.* 2011;21(11):1103-8.
25. Niiya T, Litonius E, Petäjä L, Neuvonen PJ, Rosenberg PH. Intravenous lipid emulsion sequesters amiodarone in plasma and eliminates its hypotensive action in pigs. *Ann Emerg Med.* 2010;56(4):402-8.e2.
26. Harvey MG, Cave GR. Intralipid infusion ameliorates propranolol-induced hypotension in rabbits. *J Med Toxicol.* 2008;4(2):71-6.
27. Mowry JB, Spyker DA, Brooks DE, McMillan N, Schauben JL. 2014 Annual Report of the American Association of Poison Control Centers' National Poison Data System (NPDS): 32nd Annual Report. *Clin Toxicol (Phila).* 2015;53(10):962-1147.
28. Cave G, Harvey M. Lipid emulsion may augment early blood pressure recovery in a rabbit model of atenolol toxicity. *J Med Toxicol.* 2009;5(1):50-1.

29. Young AC, Velez LI, Kleinschmidt KC. Intravenous fat emulsion therapy for intentional sustained-release verapamil overdose. *Resuscitation*. 2009;80(5):591-3.
30. Perez E, Bania TC, Medlej K, Chu J. Determining the optimal dose of intravenous fat emulsion for the treatment of severe verapamil toxicity in a rodent model. *Acad Emerg Med*. 2008;15(12):1284-9.
31. Toxicology ACoM. ACMT position statement: interim guidance for the use of lipid resuscitation therapy. *J Med Toxicol*. 2011;7(1):81-2.
32. Yoav G, Odelia G, Shaltiel C, Goor Y, Goor O, Cabili S. A lipid emulsion reduces mortality from clomipramine overdose in rats. *Vet Hum Toxicol*. 2002;44(1):30.
33. Harvey M, Cave G. Intralipid outperforms sodium bicarbonate in a rabbit model of clomipramine toxicity. *Ann Emerg Med*. 2007;49(2):178-85, 85.e1-4.
34. Mohamed F, Gawarammana I, Robertson TA, Roberts MS, Palangasinghe C, Zawahir S, et al. Acute human self-poisoning with imidacloprid compound: a neonicotinoid insecticide. *PLoS One*. 2009;4(4):e5127.
35. Proença P, Teixeira H, Castanheira F, Pinheiro J, Monsanto PV, Marques EP, et al. Two fatal intoxication cases with imidacloprid: LC/MS analysis. *Forensic Sci Int*. 2005;153(1):75-80.
36. Levine M, Hoffman RS, Lavergne V, Stork CM, Graudins A, Chuang R, et al. Systematic review of the effect of intravenous lipid emulsion therapy for non-local anesthetics toxicity. *Clin Toxicol (Phila)*. 2016;54(3):194-221.
37. Dunn C, Bird SB, Gaspari R. Intralipid fat emulsion decreases respiratory failure in a rat model of parathion exposure. *Acad Emerg Med*. 2012;19(5):504-9.
38. Basarslan SK, Alp H, Senol S, Evliyaoglu O, Ozkan U. Is intralipid fat emulsion a promising therapeutic strategy on neurotoxicity induced by malathion in rats? *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2014;18(4):471-6.
39. Ozkan U, Osun A, Basarslan K, Senol S, Kaplan I, Alp H. Effects of intralipid and caffeic acid phenethyl ester on neurotoxicity, oxidative stress, and acetylcholinesterase activity in acute chlorpyrifos intoxication. *Int J Clin Exp Med*. 2014;7(4):837-46.
40. Sirianni AJ, Osterhoudt KC, Calello DP, Muller AA, Waterhouse MR, Goodkin MB, et al. Use of lipid emulsion in the resuscitation of a patient with prolonged cardiovascular collapse after overdose of bupropion and lamotrigine. *Ann Emerg Med*. 2008;51(4):412-5, 5.e1.