

CAMILA SOUZA MARCOS

**O PAPEL DA EMULSÃO LIPÍDICA NAS
INTOXICAÇÕES POR ANTIDEPRESSIVOS TRICÍCLICOS –
UMA REVISÃO NARRATIVA**

**Trabalho apresentado à Universidade
Federal de Santa Catarina, como
requisito para conclusão do Curso de
Graduação em Medicina.**

**Florianópolis
Universidade Federal de Santa Catarina
2019**

CAMILA SOUZA MARCOS

**O PAPEL DA EMULSÃO LIPÍDICA NAS
INTOXICAÇÕES POR ANTIDEPRESSIVOS TRICÍCLICOS –
UMA REVISÃO NARRATIVA**

**Trabalho apresentado à Universidade
Federal de Santa Catarina, como
requisito para conclusão do Curso de
Graduação em Medicina.**

Orientadora: Prof.^a Dr.^a Claudia Regina dos Santos

Co-Orientadora: Dr.^a Juliana Loes Torres

**Florianópolis
Universidade Federal de Santa Catarina**

2019

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor,
através do Programa de Geração Automática da Biblioteca Universitária da UFSC.

Marcos, Camila Souza

O papel da emulsão lipídica nas intoxicações por antidepressivos tricíclicos – uma revisão narrativa / Camila Souza Marcos ; orientadora, Cláudia Regina dos Santos Santos, coorientadora, Juliana Loes Torres, 2019.

37 p.

Trabalho de Conclusão de Curso (graduação) -
Universidade Federal de Santa Catarina, Centro de Ciências da Saúde, Graduação em Medicina, Florianópolis, 2019.

Inclui referências.

1. Medicina. 2. Antidepressivos Tricíclicos . 3. Intoxicações . 4. Emulsões Lipídicas Intravenosas . I. Santos, Claudia Regina dos Santos. II. Torres, Juliana Loes Torres . III. Universidade Federal de Santa Catarina. Graduação em Medicina. IV. Título.

AGRADECIMENTOS

Agradeço às grandes mestras que me ajudaram na construção desta revisão: à minha orientadora Claudia Regina dos Santos, e à minha co-orientadora Juliana Loes Torres. Obrigada por aceitarem o desafio de orientar mais um trabalho de conclusão de curso e por terem sido muito presentes e prestativas durante todo o percurso, sempre abertas a questionamentos e impecáveis nos ajustes dos detalhes deste texto.

Agradeço aos meus amigos e familiares, àqueles que conhecem a correria que foi a nossa formação e a construção deste trabalho, e também àqueles que aprenderam a conviver com alguém que vive nessa rotina um tanto peculiar. Agradeço aos meus professores e também aos pacientes que passaram pelo Hospital Universitário (HU - UFSC). Todos esses anos, o HU foi palco de muito aprendizado e da compreensão do paciente como um todo, como uma conexão entre mente e corpo.

E um agradecimento especial a Dra. Fabiola Cremonese, que foi a grande responsável pela ideia principal desse trabalho e também entusiasta do mesmo, meu muito obrigado por todo conhecimento e experiência compartilhados.

RESUMO

Introdução: Os antidepressivos tricíclicos ainda aparecem na atualidade como causa importante na mortalidade devido a intoxicações exógenas e até o presente momento nenhum antídoto específico foi desenvolvido. O tratamento consiste na correção dos distúrbios causados pela intoxicação e suporte ao paciente. Recentemente, a comunidade científica vem demonstrando especial atenção ao uso de emulsão lipídica intravenosa em casos de intoxicações por drogas lipofílicas, sendo os antidepressivos tricíclicos um deles. Assim busca-se o uso de emulsão lipídica intravenosa como uma possível nova terapia no tratamento dessas intoxicações.

Objetivo: avaliar as evidências acerca do uso de emulsão lipídica intravenosa como terapia adjuvante nas intoxicações por antidepressivos tricíclicos.

Método: Trata-se de uma revisão narrativa de literatura. Foi realizada uma busca nas bases de dados do PubMed, incluindo publicações nos idiomas português, espanhol e inglês, sem período de tempo definido. As palavras-chave utilizadas foram termos relacionadas a intoxicação por antidepressivos tricíclicos e emulsão lipídica. Apenas estudos abordagem qualitativa foram identificados nesta pesquisa e os mesmos foram incluídos e armazenados com auxílio do programa EndNote X7.0.1, com o qual se procedeu à contabilização e à exclusão de duplicatas.

Resultados: Um total de 45 artigos foi selecionado para leitura completa.

Conclusão: Com essa revisão percebe-se que o uso de emulsão lipídica intravenosa é promissora como terapia adjuvante em intoxicação por drogas altamente lipofílicas, devendo ser considerada quando falha de intervenções convencionais.

ABSTRACT

Introduction: Tricyclic antidepressants are still present as an important cause in mortality due to exogenous poisoning and to date no specific antidote has been developed. Treatment consists of correcting disorders caused by intoxication and patient support. Recently, the scientific community has been showing special attention to the use of intravenous lipid emulsion in cases of intoxications by lipophilic drugs, with tricyclic antidepressants being one of them. Thus, the use of intravenous lipid emulsion as a possible new therapy in the treatment of these poisonings is sought.

Objective: to evaluate the evidence on the use of intravenous lipid emulsion as adjuvant therapy in tricyclic antidepressant poisonings.

Method: This is a narrative review of literature. PubMed databases were searched, including publications in the Portuguese, Spanish and English languages, with no defined period of time. The keywords used were terms related to intoxication by tricyclic antidepressants and lipid emulsion. Only qualitative approach studies were identified and they were included and stored with the aid of the EndNote X7.0.1 program, with which the duplicates were counted and excluded.

Results: A total of 45 articles were selected for complete reading.

Conclusion: With this review we can see that the use of intravenous lipid emulsion is promising as adjuvant therapy in highly lipophilic drug intoxication and should be considered when conventional interventions fail.

SIGLAS

ADT	Antidepressivos tricíclicos
CVS	Cardiovascular
CA	Carvão ativado
ILE	<i>Intravenous lipid emulsion, i.e.</i> emulsão lipídica intravenosa
IV	<i>Intravenous therapy, i.e.,</i> terapia endovenosa
ECG	Eletrocardiograma
h	Horas
ISRSs	Inibidores Seletivos da Recaptação da Serotonina
IMAO	Inibidores da Monoamina Oxidase
LPA	Lesão pulmonar aguda
min	Minutos
NC	Nível de consciência
PAM	Pressão arterial média
PCR	Parada cardiorespiratória
RL	Ringer Lactato
SNC	Sistema Nervoso Central

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	8
2. OBJETIVOS	11
2.1 OBJETIVOS GERAIS	11
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	11
3. MÉTODOS	12
4. RESULTADOS E DISCUSSÃO	13
4.1. ANTIDEPRESSIVOS TRICÍCLICOS	14
4.1.1. MEDICAMENTOS, USOS COMUNS E EFEITOS COLATERAIS	15
4.1.2. FARMACOLOGIA	15
4.1.3 QUADRO CLÍNICO NA INTOXICAÇÃO POR ADT	17
4.1.4. EXAMES	18
4.1.5. TRATAMENTOS	19
4.1.6. PROGNÓSTICO NA INTOXICAÇÃO	21
4.2. EMULSÃO LIPÍDICA INTRAVENOSA	21
4.2.1. METABOLISMO E MECANISMO DE AÇÃO DOS LIPÍDIOS EM PACIENTES INTOXICADOS	22
4.2.2. USO DE EMULSÃO LIPÍDICA INTRAVENOSA EM INTOXICAÇÕES	25
4.2.3. EMPREGO DE EMULSÃO LIPÍDICA INTRAVENOSA EM INTOXICAÇÕES POR ANTIDEPRESSIVOS TRICÍCLICOS	32
5. CONCLUSÃO	34
6. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	35

1. INTRODUÇÃO

Introduzidos na década de 1950, os antidepressivos tricíclicos (ADT) foram por muito tempo a base da terapia antidepressiva. No entanto, o seu potencial para toxicidade em *overdose* os viu ultrapassados por alternativas mais seguras, tais como inibidores seletivos da recaptação da serotonina (ISRSs) e inibidores da recaptação da serotonina-norepinefrina.¹

Entretanto, o envenenamento com ADT continua sendo uma importante causa de auto-intoxicação relacionada a drogas no mundo desenvolvido e uma causa muito comum de envenenamento e mortalidade em países em desenvolvimento.² Os ADTs são contribuintes substanciais para a mortalidade anual devido a *overdose* de drogas, junto com opiáceos, analgésicos e benzodiazepínicos.¹ Estima-se que a amitriptilina, um dos tipos mais comuns de ADTs prescritos, cause um número relativamente alto de casos fatais provocados por *overdoses*, com 34 por 1 milhão de prescrições³ em comparação com uma taxa de 13,5 para inibidores da monoamina oxidase (IMAO) e 2,0 a 6,2 para ISRSs e antidepressivos "atípicos".⁴ Portanto, devido ao potencial tóxico deste medicamento recomenda-se cuidado especial na prescrição e armazenamento dos ADTs no caso de pacientes com risco aumentado de suicídio.⁵

A toxicidade na ingestão de sobredose de ADT resulta predominantemente no colapso cardiovascular (CVS) resultante do bloqueio do canal de sódio produzido pelo ADT no miocárdio e de subsequentes arritmias ventriculares, depressão miocárdica e hipotensão.⁶ A toxicidade CVS aguda é a principal responsável pela mortalidade na superdosagem de ADT.¹ Após uma *overdose* por ADT, os pacientes tornam-se sintomáticos muito rapidamente e o tempo médio entre a chegada ao hospital até a morte pode ser de apenas 5,4 horas.⁴

Devido aos efeitos tóxicos CVS são observadas anormalidades eletrocardiográficas (ECG), arritmias e hipotensão.⁷ Os indicadores mais comuns de toxicidade por ADT encontrados no ECG incluem taquicardia sinusal, prolongamento do QRS, prolongamento do QTc e desvio do eixo para a direita. Embora a ausência desses indicadores não impeça complicações, sua presença geralmente se correlaciona com o desenvolvimento de depressão cardíaca refratária a tratamentos padrões, taquicardia ventricular ou fibrilação e morte.⁸

Em relação ao sistema nervoso central (SNC) as principais manifestações de toxicidade aparecem como letargia, alteração de nível de consciência, levando em última instância ao

coma; esses sintomas ocorrem devido aos efeitos anti-histamínicos e anticolinérgicos do ADT. Enquanto, que a toxicidade levando a convulsões, acontece como resultado do antagonismo do receptor GABA-A no cérebro.⁹

O manejo da toxicidade do ADT concentra-se basicamente na minimização da absorção gástrica, alcalinização com bicarbonato e terapia de suporte.¹ Uma vez que a toxicidade cardíaca é evidente, a base da terapia é a alcalinização sérica por terapia com bicarbonato de sódio e/ou hiperventilação.⁸

O uso da terapia com emulsão lipídica intravenosa (ILE) em humanos não é novo, sendo usada há anos como parte da nutrição parenteral. Quando utilizados para nutrição parenteral, as complicações potenciais incluem reação alérgica, embolia gordurosa, imunossupressão, pancreatite, hipertrigliceridemia e tromboflebite.¹⁰

O mecanismo de ação preciso da ILE não é totalmente compreendido. Diversos mecanismos têm sido propostos: a ILE pode sequestrar fármacos lipossolúveis para o interior do compartimento intravascular, deixando menor quantidade disponível para causar toxicidade tecidual, teoria original também conhecida como “*lipid-sink*”; a ILE pode fornecer ácidos graxos extras para um coração incapaz de usar seu fornecimento normal de energia quando em estresse; ácidos graxos de cadeia longa podem ativar canais de cálcio nos miócitos, aumentando a liberação posterior de cálcio intracelular e levando a uma melhor contratilidade; ácidos graxos de cadeia longa e média estimulam um aumento do cálcio citosólico nas células pancreáticas, causando a liberação de insulina, que por sua vez, poderá melhorar o desempenho cardíaco no choque e a ILE aumenta a elevação da pressão sanguínea em resposta a vasopressores adrenérgicos.^{6,11} Em resumo, esses mecanismos em conjunto promovem o transporte lipídico do fármaco, um efeito de volume e um efeito cardiotônico.⁹

O uso de ILE já está bem estabelecido no tratamento da intoxicação refratária por cardiotoxicidade em anestésicos locais (droga lipofílica), também mediada pelo potente bloqueio do canal de sódio. A Associação de Anestesiologistas da Grã-Bretanha e Irlanda recomenda ILE para o tratamento de emergência por envenenamento devido anestésico local.¹²

Nos últimos anos, a terapia com ILE surgiu como uma terapia adjuvante de resgate para o tratamento de manifestações tóxicas causadas por drogas lipofílicas, incluindo antidepressivos

cíclicos, e como tratamento primário de manifestações tóxicas após exposição a anestésicos locais.¹⁰ A ILE está sendo recomendada cada vez mais para o tratamento do comprometimento CVS não responsivo a terapias padrão de suporte devido a toxicidade de uma variedade de agentes farmacêuticos e químicos.¹³ Como ADTs são drogas altamente lipofílicas e comuns em situações de sobredosagem, o uso de ILE aparece como um alvo lógico no tratamento da toxicidade desses medicamentos.¹⁴

A experiência com o ILE como uma droga de ressuscitação em humanos, no entanto, é muito limitada. Relatos de casos iniciais da terapia ILE para o tratamento da toxicidade de drogas lipofílicas, outras além de anestésicos locais, têm sido principalmente limitados a pacientes que apresentam toxicidade grave e potencialmente fatal.¹⁰

Atualmente, existem vários relatos de casos clínicos ^{1,9,15-23} que sugerem evidências da eficácia da terapia de ILE no tratamento da superdosagem de diversos medicamentos lipofílicos, dentre eles o uso para ADTs aparece com grande destaque.

Dado o grande número de casos graves ocasionados por intoxicações por ADT e sendo que muitos deles são refratários às terapias padrões de ressuscitação, o ILE aparece como uma nova terapia adjuvante com grande possibilidade de utilização, nessa revisão narrativa busca-se revisar a literatura médica publicada sobre estudos relativos a intoxicação causada por ADTs, o uso de ILE e quais os principais parâmetros para o seu uso especificamente nas intoxicações por ADT.

2. OBJETIVOS

2.1 OBJETIVOS GERAIS

Descrever as evidências acerca do uso de ILE no tratamento de intoxicações por ADT.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Realizar revisão bibliográfica sobre os ADTs
- Descrever o que é ILE, indicações e forma de utilização
- Descrever os estudos envolvendo o uso de ILE
- Descrever os estudos envolvendo o uso de ILE nas intoxicações por ADTs
- Avaliar as evidências que sugerem o uso ou não de ILE no tratamento de intoxicações por ADTs

3. MÉTODOS

Este estudo é caracterizado como revisão narrativa de literatura. Possui o objetivo de mapear o conhecimento disponível de um determinado assunto sob ponto de vista teórico ou conceitual.²⁴

A busca dos artigos foi realizada na base de dados PubMed incluindo publicações de sem período de tempo definido, nos idiomas português, inglês e espanhol. Os descritores de busca foram consultados no Medical Subject Heading (MeSH), a busca realizada em fonte de dados publicados ou não, para que a pesquisa fosse ampla e sensível.

Na estratégia de busca, foram utilizados os seguintes termos: ("Antidepressive Agents, Tricyclic"[Mesh] OR tricyclic*) AND ("Fat Emulsions, Intravenous"[Mesh] OR "Fat Emulsion*" OR "Lipid Emulsion*" OR intralipid), "Antidepressive Agents, Tricyclic"[Mesh] OR "Tricyclic Antidepressive Agents" OR "Agents, Tricyclic Antidepressive" OR "Antidepressant Drugs, Tricyclic" OR "Drugs, Tricyclic Antidepressant" OR "Tricyclic Antidepressant Drugs" OR "Antidepressants, Tricyclic" OR "Tricyclic Antidepressants", "Fat Emulsions, Intravenous"[Mesh] OR "Emulsions, Intravenous Fat" OR "Intravenous Fat Emulsions" OR "Lipid Emulsions, Intravenous" OR "Emulsions, Intravenous Lipid" OR "Intravenous Lipid Emulsions"

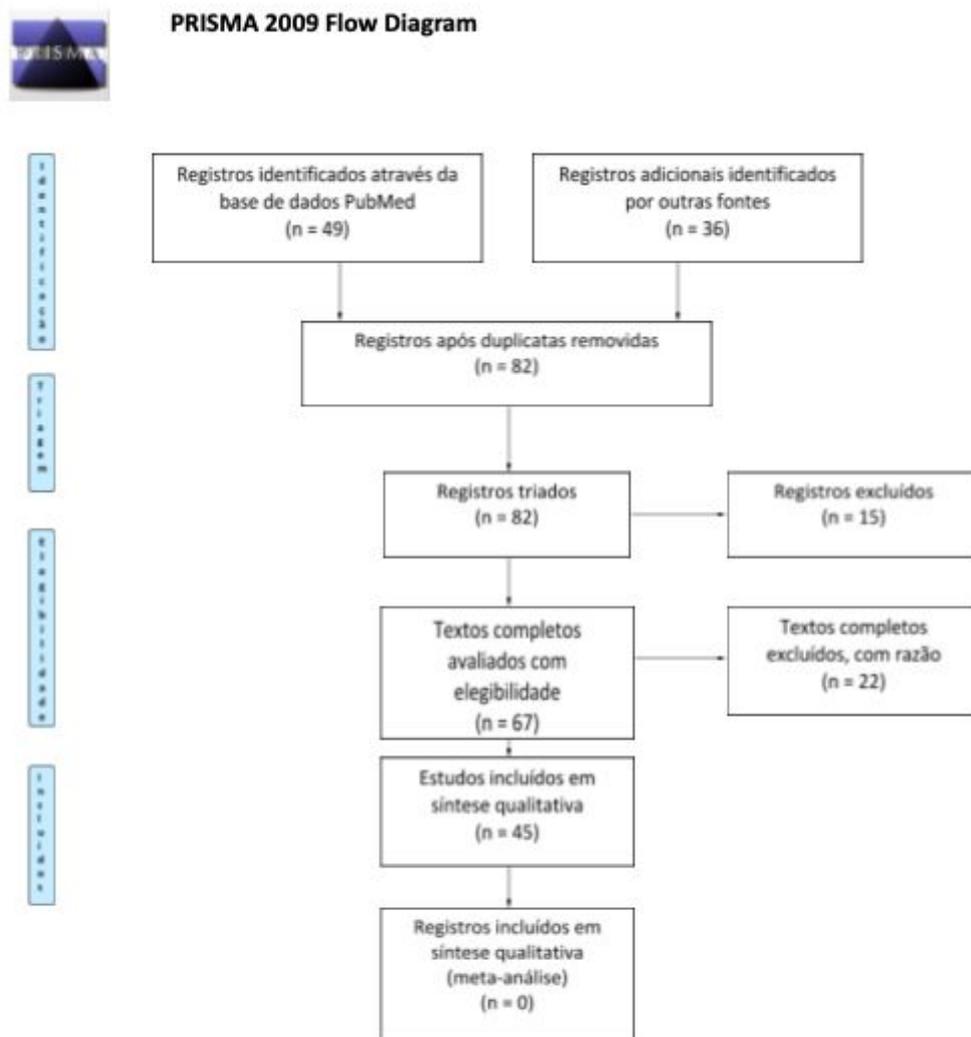
Todas as publicações que continham fatores epidemiológicos, sociodemográficos, quadro clínico, doses tóxicas, doses terapêuticas, farmacológicos e tratamentos relacionados às intoxicações por ADTs e a utilização de ILE foram incluídas, porém apenas textos com dados qualitativos foram identificados nesta pesquisa. Foram selecionados, para leitura na íntegra, todas as publicações potencialmente elegíveis, com número considerável de participantes e variáveis com associação estatisticamente significativas. Além disso, as listas de referências dos artigos foram examinadas para identificar publicações relevantes e elegíveis, as quais pudessem complementar a busca eletrônica.

Os artigos foram armazenados com auxílio do programa EndNote X7.0.1, com o qual se procedeu à contabilização e exclusão de duplicatas.

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Nessa revisão narrativa foram analisados e 45 fontes de informação, sendo as mesmas: 15 relatos de caso, 1 estudo ecológico, 1 estudo transversal, 1 estudo de coorte; 6 ensaios clínicos, 2 estudos caso-controle, 2 livros; 3 *guidelines*, 1 editorial, 8 revisões, 1 resumo, 1 bula e 2 revisões sistemáticas.

Abaixo segue resultados obtidos na pesquisa de dados e fluxograma demonstrando etapas da análise e escolha dos dados utilizados.



From: Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group (2009). Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. PLoS Med 6(7): e1000097. doi:10.1371/journal.pmed1000097

For more information, visit www.prisma-statement.org.

Figura 1 - Prisma Flow Diagrama; fonte www.prisma-statement.org

A seguir serão apresentadas as informações consideradas relevantes como resultado desta revisão, envolvendo ADTs, ILE, intoxicações, formas de uso e os estudos que reportam a utilização de ILE no tratamento de intoxicações, incluindo aquelas cujo um causador foi um ADT.

4.1. ANTIDEPRESSIVOS TRICÍCLICOS

A depressão é um problema comum na sociedade ocidental, com uma prevalência ao longo da vida superior a 16%. Numerosos medicamentos têm sido utilizados para combater esta doença, incluindo ADTs. Apesar do uso decrescente de ADTs, sua utilização ainda é comum e está associada a morbidade e mortalidade significativas.¹⁰

Embora a *overdose* por ADT intencional apresente apenas uma taxa de mortalidade de 3%, representa uma das principais causas de internação na UTI e morte intra-hospitalar entre os pacientes com ingestão de *overdoses* intencionais.²⁵ Nos EUA, o ADT é responsável pelo terceiro maior número de mortes, e a amitriptilina é o agente causador mais comum entre os ADTs.²⁶

A grande toxicidade na ingestão por sobredosagem dos ADT pode ser explicada pelos seguintes mecanismos:⁵

- Estímulo da liberação e inibição da recaptação de neurotransmissores (noradrenalina, dopamina e serotonina), levando ao aumento da concentração dessas substâncias nas sinapses;
- Antagonismo competitivo aos receptores muscarínicos, alfa-adrenérgico, serotoninérgicos e da histamina;
- Na superdosagem desses medicamentos, ocorre estabilização de membrana, levando a demora da despolarização e retardo na condução cardíaca. Esse efeito pode provocar arritmias cardíacas graves. A causa da estabilização de membranas está relacionada a inibição dos canais de sódio. A acidose metabólica ou respiratória pode aumentar a toxicidade desses agentes, pois contribui para a inibição dos canais rápidos de sódio.

A maior parte dos ADT apresenta um estreito índice terapêuticos, de modo que doses levemente acima da dose terapêutica máxima podem gerar efeitos tóxicos. Em geral, doses acima de 3-5 mg/kg são consideradas tóxicas e a ingestão de 10 a 20 mg/kg é potencialmente

fatal.⁶ Os sintomas que ameaçam a vida em adultos são frequentemente observados com doses de ADT superiores a 1000 mg.²⁷ Entretanto, o quadro clínico não depende unicamente da dose ingerida, sendo também importantes a idade do paciente, o uso concomitante de outras drogas e também influenciado pela existência de doença cardíaca prévia.⁵

4.1.1. MEDICAMENTOS, USOS COMUNS E EFEITOS COLATERAIS

Os ADTs incluem um grupo de fármacos que são usados no tratamento da depressão, bem como dores neurológicas, enxaquecas, incontinência urinária, déficit de atenção, transtorno de hiperatividade,²⁸ ataques de pânico, ansiedade severa, distúrbios fóbicos, transtornos obsessivo-compulsivos e transtornos alimentares.²⁷

Os ADT estão disponíveis para administração por via oral em concentrações variadas. Os mais comumente utilizados no Brasil são: imipramina, amitriptilina, nortriptilina e clomipramina.⁵ Amitriptilina é um medicamento amplamente observado tanto no uso terapêutico como intoxicações. A toxicidade da amitriptilina geralmente ocorre em doses superiores a 10mg/kg. No entanto, sinais graves de toxicidade podem ocorrer mesmo em doses mais baixas.⁷

Efeitos colaterais típicos observados em pacientes tratados com doses terapêuticas incluem sintomas anticolinérgicos, como taquicardia, midríase, xerostomia, pele seca, retardo do esvaziamento gástrico, peristaltismo intestinal retardado ou mesmo íleo paralítico, retenção urinária e confusão ou agitação. Cefaleia, fadiga, ansiedade, aumento da pressão intra-ocular, visão turva, sonolência, fraqueza e tontura também são comuns, assim como as queixas gastrintestinais, incluindo constipação, anorexia, náusea e dor epigástrica. Outros efeitos adversos incluem oftalmoplegia ou paralisia ocular e pancreatite aguda.²⁷ Quando em doses terapêuticas do medicamento padrão respiratório não sofre alterações.⁵

O médico que trata um paciente com esse tipo de medicamento deve estar ciente do risco de cardiotoxicidade - mesmo em níveis terapêuticos. Prescrição de antidepressivos para pacientes idosos deprimidos com doença cardíaca subjacente aumenta a probabilidade de complicações.⁸

4.1.2. FARMACOLOGIA

Os ADTs consistem em um núcleo aromático de três anéis com uma cadeia lateral de

aminopropila alifática. Os tricíclicos terciários, por exemplo, cloridrato de amitriptilina e hidrocloreto de imipramina, são classificados como tal com base nos três carbonos substituintes de azoto.⁸

Os ADT podem ser classificados em dois grupos: primeira geração (imipramina, amitriptilina e nortriptilina) e de segunda geração (maprotilina e amoxapina). Os ADT de primeira geração têm maior toxicidade e ainda são os mais comumente prescritos e usados no nosso meio.⁵

Os ADTs são bem absorvidos pelo trato digestivo. As concentrações séricas atingem o pico plasmático duas a oito horas após a ingestão, podendo chegar a mais de 12 horas nos casos de superdosagem. São substâncias lipofílicas e a distribuição tecidual é ampla (volume de distribuição = 10 a 50 l/kg) e rápida. Apenas 1 a 2% da droga concentra-se na corrente sanguínea, ligando-se fortemente a proteínas plasmáticas. A biotransformação é hepática, com baixa taxa de recirculação entero-hepática. Menos de 5% são excretados por via renal. A meia-vida varia de acordo com o composto, podendo ser de 18 horas para imipramina, chegando a 80 horas para protriptilina.⁵ Em doses tóxicas, a meia-vida média é de 37 horas, e comumente maior que 60 horas.⁹ Também, os efeitos anticolinérgicos desses fármacos podem retardar o esvaziamento gástrico, resultando em absorção lenta ou deficiente. Os produtos de biotransformação ativos podem contribuir para a toxicidade; diversos fármacos são biotransformados, principalmente no fígado gerando outros antidepressivos conhecidos, aminas secundárias farmacologicamente ativas (p.ex., amitriptilina gera nortriptilina, imipramina gera desipramina).⁶

Os ADTs atuam através da inibição da recaptação pré-sináptica de norepinefrina e serotonina, aumentando assim funcionalmente a concentração desses neurotransmissores nos receptores do SNC. Portanto, seu efeito terapêutico está nos sistemas autonômico, nervoso central e CVS. Todos os ADTs são antagonistas competitivos dos receptores muscarínicos da acetilcolina.²⁸

Os ADTs possuem graus variados de pelo menos cinco mecanismos pelos quais atuam farmacologicamente: ligações antagônicas competitivas com a histamina; com receptores de acetilcolina alfa-noradrenérgicos e muscarínicos; inibição da bomba de amina; bloqueio da recaptação de norepinefrina e um efeito semelhante à quinidina na membrana miocárdica.⁸

Os três últimos mecanismos, isto é, ações anticolinérgicas, inibição da bomba de amina e, especialmente, efeitos miocárdicos semelhantes à quinidina são responsáveis pelas manifestações cardíacas da toxicidade dos ADTs. O efeito CVS anticolinérgico do ADT inclui taquicardia sinusal e ritmos juncionais. A potencialização da norepinefrina nas sinapses adrenérgicas pelo bloqueio da recaptação pode produzir arritmias atriais e ventriculares. Os efeitos miocárdicos semelhantes à quinidina dos ADTs resultam em atrasos de condução, disritmias e débito cardíaco diminuído. Os tempos de condução prolongada que levam a aumentos nos intervalos P-R, QRS e Q-T resultam principalmente do efeito dos ADTs no sistema His-Purkinje.⁸

Embora os ADTs sejam biotransformados pelo sistema do citocromo P450, eles não são inibidores potentes do mesmo, e interações clinicamente importantes não são geralmente observadas.⁴

4.1.3 QUADRO CLÍNICO NA INTOXICAÇÃO POR ADT

Sintomas devido a sobredose de ingestão de ADT geralmente têm início em 30 a 40 minutos após a ingestão, mas poderão ser retardados devido a absorção intestinal lenta ou deficiente, produzidas pelos efeitos anticolinérgicos do medicamento.⁶ Na *overdose* de ADT, a grande maioria dos casos apresentam complicações maiores em 6 horas após a ingestão. Embora a incidência de complicações tardias seja realmente baixa, arritmias ventriculares foram relatadas até 5 dias após a ingestão.⁹

O número de comprimidos ingeridos não é indicador de gravidade da intoxicação e sim a sintomatologia desenvolvida pelo paciente nas primeiras horas após a ingestão dos medicamentos.⁵

A intoxicação por ADT leva a grande variedade de sinais e sintomas, envolvendo principalmente o aparelho CVS e o SNC. A cardiotoxicidade é responsável pelo elevado número de eventos fatais.⁵

Os efeitos observados em sobredosagens são previsíveis com base na ligação do receptor. A hipotensão ocorre como resultado de depressão miocárdica devido às propriedades de bloqueio dos canais de sódio, bem como ao antagonismo alfa. As convulsões ocorrem como resultado do bloqueio do canal de sódio e do antagonismo do ácido aminobutírico. O retardo da condução intraventricular ocorre como resultado do bloqueio do

canal de sódio, assim como o prolongamento do QRS, enquanto o prolongamento do QT ocorre como resultado do bloqueio do efluxo de potássio. A depressão do SNC pode ocorrer como resultado do antagonismo dos receptores H1, enquanto os efeitos antimuscarínicos são o resultado do antagonismo do receptor M1.¹⁰ A acidose associada à toxicidade potencializa a irritação miocárdica e a arritmogênese.¹

Das várias alterações no ECG descritas com *overdose* de amitriptilina, a taquicardia sinusal é a mais comum, mesmo com número reduzido de comprimidos ingeridos.⁵ Também podem ser encontrados intervalo QRS com duração maior que 100 ms, desvio do eixo para direita com complexos QRS negativos nas derivações I e aVL e a amplitude da onda R superior a 3 mm na derivação aVR.³

A morte é geralmente decorrente de hipotensão e arritmia ventricular causada pelo bloqueio dos canais cardíacos de sódio rápidos, levando a distúrbios da condução cardíaca, como taquicardia com complexo QRS alargado. Sendo que a hipotensão refratária durante as superdoses de ADT é a causa mais comum de morte.³

As arritmias fatais são raras, uma vez que a taquicardia ventricular ocorre apenas em aproximadamente 4% dos casos.⁹ A morte súbita pode ocorrer raramente, até mesmo vários dias após a aparente recuperação do quadro agudo de intoxicação.⁵

4.1.4. EXAMES

Exames complementares devem ser solicitados de acordo com o quadro clínico apresentado pelo paciente. Nos casos graves deve-se solicitar: gasometria arterial, eletrólitos (principalmente nos casos onde seja feita a alcalinização do sangue - risco de alcalemia e hipocalemia), creatinofosfoquinase e parcial de urina (útil para acompanhamento de lesão muscular causada pelas convulsões). Também é importante solicitar radiografia de tórax para avaliação da área cardíaca, edema pulmonar e confirmação de aspiração de conteúdo gástrico (pneumonite/pneumonia).⁵

O ECG, entretanto, tem indicação de ser feito em todos os pacientes no momento da admissão, independente da gravidade da intoxicação, visto que ADTs podem causar alterações no ECG mesmo em doses terapêuticas. O ECG é utilizado para diagnóstico de arritmias já instaladas ou como parâmetro em caso de evolução desfavorável. As alterações mais comumente encontradas são: taquicardia sinusal, alargamento de QRS, prolongamento

do intervalo QT e do intervalo PR, bloqueio átrio-ventricular, taquicardia ventricular e fibrilação ventricular. O alargamento do QRS $> 0,12$ segundos apresenta boa correlação com o grau de toxicidade, sendo bom parâmetro para avaliação do paciente. O QRS $> 0,16$ segundos parece estar relacionado a alto risco de convulsões e cardiotoxicidade (arritmias e hipotensão).⁵

Não existe correlação fiel entre a concentração sérica do fármaco e o grau de toxicidade, não sendo, portanto, indicada para ser utilizada como único parâmetro na avaliação e acompanhamento do paciente. Dosagens séricas seriadas não são indicadas por isso e não devem ser usadas como parâmetros para alta hospitalar.⁵ Apesar disso, em 2014, Paksu *et al* realizaram um estudo retrospectivo com 250 pacientes admitidos na emergência de um hospital universitário intoxicadas por amitriptilina. Nesse estudo, um dos resultados encontrados foi a presença de correlação entre o nível sérica da droga na admissão e a taxa de complicação, resultado contrário ao observado em estudos anteriores. Esse estudo deixa aberta a possibilidade para futuros estudos e a possibilidade da análise do nível sérica da droga como um dos critérios de avaliação.⁷

4.1.5. TRATAMENTOS

Atualmente, as opções de tratamento são limitadas àquelas que podem reduzir ou retardar a absorção e, posteriormente, as medidas destinadas a resolver os distúrbios fisiológicos causados pelos efeitos tóxicos da *overdose*.¹⁷

Pode ser realizada a administração carvão ativado (CA) por via oral se as condições forem apropriadas e tempo de ingesta do medicamento menor que 1 hora. A lavagem gástrica não será indicada após ingesta leve a moderada se o CA for administrado prontamente, mas deverá ser considerada no caso de ingestas maiores também considerando o intervalo menor que 1 hora da ingesta (p.ex., > 20 a 30 mg / kg).⁶

Na maioria dos casos, a taquicardia sinusal induzida por ADTs e taquiarritmia supraventriculares não requerem tratamento, desde que não se observe instabilidade hemodinâmica do paciente.⁸ Contudo, outras arritmias induzidas por ADT são complicadas pelo fato de fármacos antiarrítmicos, comumente usados, como a amiodarona, são contra indicados devido ao prolongamento do intervalo QT. Os agentes antiarrítmicos de Classe 1a e 1c também são contraindicados devido ao bloqueio dos canais de sódio.¹⁷

Quando presentes alterações no ECG como prolongamento de duração de QRS e outras arritmias, sobretudo aquelas com instabilidade hemodinâmica associada, recomenda-se a terapia de alcalinização sérica para atingir um intervalo de pH de 7,45-7,55 para reduzir a toxicidade cardíaca da ADT. A alcalinização é conhecida por aumentar a ligação às proteínas, causando uma diminuição do medicamento ativo no plasma e nos tecidos. O bicarbonato de sódio e a hiperventilação demonstraram diminuir o intervalo QRS prolongado e suprimir arritmias.⁸ Recomenda-se que os pacientes com complexo QRS prolongado sejam tratados com 1-2 mEq / kg de bolus de bicarbonato intravenoso (IV) em intervalos de 3 a 5 minutos para reverter a anormalidade no ECG. Em casos de prolongamento de intervalo QT orienta-se utilizar sulfato de magnésio (25-50 mg / kg, máximo de 2 g, IV em 2 minutos).²

Quando a taquicardia persiste apesar do tratamento com bicarbonato de sódio, o uso de lidocaína poderá ser considerado, embora as evidências em humanos ainda sejam limitadas. A lidocaína compete com os ADTs pela ligação no canal de sódio, porém se liga durante um menor período de tempo, podendo, portanto, reverter algum bloqueio de canal de cálcio.⁶

Em casos extremos em que os pacientes apresentam parada cardíaca devido à condução prejudicada, a ressuscitação prolongada é relatada como tendo um resultado clínico positivo. A recuperação por prolongada massagem cardíaca é atribuída à redistribuição da amitriptilina, conseqüentemente diminuindo seus efeitos tóxicos no miocárdio.²⁶

Os vasopressores devem ser usados para hipotensão após uma *overdose* de ADT que não tenha respondido ao tratamento inicial (incluindo bicarbonato de sódio e reposição volêmica). A adrenalina parece ser superior à noradrenalina no tratamento da hipotensão refratária e na prevenção de arritmias.²⁹

O glucagon é uma opção de tratamento para hipotensão grave, insuficiência cardíaca ou choque cardiogênico. Em casos graves, uma infusão de insulina e dextrose demonstrou melhorar a contratilidade miocárdica e melhorar a perfusão sistêmica. É particularmente útil na presença de acidose.⁶

Para atividade convulsiva, os benzodiazepínicos são orientados como primeira escolha.¹⁰ Anticonvulsivantes como a fenitoína também bloqueiam os canais de sódio e, portanto, são contraindicados no tratamento de convulsões induzidas por ADTs.¹⁹

Os pacientes que se apresentam ao departamento de emergência após uma *overdose* de medicamentos psicotrópicos com $GCS \leq 8$ devem ser submetidos à intubação na primeira oportunidade. Alguns pacientes com $GCS > 8$ também podem necessitar de intubação. Sendo que a intoxicação por ADT retarda o esvaziamento gástrico e pode causar vômitos, aumentando o risco de aspiração, particularmente em pacientes com nível de consciência reduzido, um limiar baixo para a intubação precoce deve ser adotado e a necessidade deve ser continuamente reavaliada.²⁹

Devido a cardiotoxicidade, o flumazenil não é recomendado para pacientes com intoxicação por ADT.²⁷ Em função da intensa ligação aos tecidos e as proteínas, levando a um amplo volume de distribuição, a diálise e a hemoperfusão não são eficiente.⁶ Embora fisostigmina, fenitoína e beta-bloqueador tenham sido usados para tratar pacientes intoxicados por ADT no passado, esses agentes são contraindicados no manejo atual de pacientes intoxicados por ADT.²⁷

4.1.6. PROGNÓSTICO NA INTOXICAÇÃO

As primeiras 24 horas são decisivas para o paciente intoxicado por ADTs. Na maioria dos casos a evolução será favorável se não há intercorrências nesse período. Os casos leves não necessitam de internação hospitalar, enquanto os casos moderados e graves devem ser tratados no hospital, de preferência em unidade de tratamento intensivo, até a estabilização do quadro.⁴

O paciente gravemente intoxicado por ADT pode apresentar as seguintes complicações: edema pulmonar aguda; pneumonia de aspiração, no caso de estar associada a depressão do SNC, devido ao alto risco de aspiração do conteúdo gástrico; rabdomiólise, nas convulsões reentrantes; síndrome neuroléptica maligna e síndrome de secreção inapropriada de hormônio antidiurético, parecem estar associadas a casos graves de intoxicação por ADT.⁴

4.2. EMULSÃO LIPÍDICA INTRAVENOSA

A ILE foi introduzida no início dos anos 1960 como um substrato energético e fonte de calorias contendo ácidos graxos essenciais, administrados por via parenteral como um suplemento nutricional em pacientes com lesão grave, infecção ou depleção nutricional.³⁰

As preparações diferentes de ILE variam em termos de composição de ácidos graxos e

as vantagens e desvantagens de usar várias preparações ILE (por exemplo, óleo à base de soja, ou de peixe ou azeite de oliva) são um tema de debate intenso na ciência da nutrição.¹⁴

Atualmente, a terapia ILE encontra-se rapidamente disponível na maioria dos hospitais para superalimentação com a formulação mais conhecida e utilizada como Intralipid e também o Liposyn. O Intralipid consiste principalmente em óleo de soja (20%) e fosfolípidos da gema do ovo (2,25%) emulsificados em glicerina e água. O resultado é uma mistura de triglicerídeos de cadeia média e longa, contendo os ácidos graxos livres linoleato, oleato, palmitato, linolenato e estearato. O Intralipid a 20% está disponível em convenientes bolsas de 100 mL.^{6,31} A formulação alternativa, Liposyn, também é fornecida na concentração de 20% com óleo de cártamo a 10% além do óleo de soja (10%) e dos fosfatídeos do ovo (1,2%). Ambas as preparações são oferecidas em formulações de 10 e 30%, porém não se sabe se estas são comparáveis com a formulação de 20% em eficácia e segurança. Ainda não se sabe se Intralipid e Liposyn são produtos igualmente eficazes.⁶

Vale ressaltar que essas preparações lipídicas foram desenvolvidas para permitir o suporte nutricional parenteral e nenhuma foi desenvolvida especificamente nem possui uma Autorização de Introdução no Mercado para fins de ressuscitação de toxicidade aguda por medicamentos.³²

O ILE tem uma longa história de uso seguro em pacientes gravemente enfermos, embora seja recomendado evitar taxas excessivamente rápidas de infusão (maior que 100ml/h) para reduzir a sobrecarga de gordura com potenciais efeitos adversos, incluindo lesão pulmonar.¹⁶

O perfil geral de segurança do lipídio infundido é promissor. Além disso, o ILE é prático para armazenar do ponto de vista de uma farmácia. É barato, não requer armazenamento especial e tem prazo de validade de 2 anos. Assim, o ILE é atraente para armazenar em um departamento de emergência para o caso comum de colapso CVS induzido por fármacos ou drogas. Se não for utilizado, o ILE pode ser facilmente reciclado em estoque de nutrição parenteral até o final de sua vida útil de 2 anos, eliminando assim qualquer desperdício.³³

4.2.1. METABOLISMO E MECANISMO DE AÇÃO DOS LIPÍDIOS EM PACIENTES INTOXICADOS

Como o ILE já foi aprovado pela *Food and Drug Administration* para nutrição parenteral e está disponível em farmácias hospitalares, surgiu o interesse da classe médica em estender seu uso ao tratamento de emergência de toxicidade de medicamentos que não os anestésicos locais.¹⁴ Nos últimos anos, a terapia com ILE surgiu como uma nova terapia adjuvante para o tratamento de manifestações tóxicas causadas por substâncias lipofílicas, incluindo antidepressivos cíclicos, e como tratamento primário de manifestações tóxicas após exposição a anestésicos locais.¹⁰ A ILE vem sendo recomendada cada vez mais para o tratamento do comprometimento CVS que não responde a terapias padrão de suporte devido à toxicidade de uma variedade de agentes farmacêuticos e químicos.¹³

Em relação ao embasamento científico do seu uso, as micro e nanoemulsões são frequentemente estudadas como sistemas de liberação de fármacos para aplicações terapêuticas com o objetivo de alcançar uma entrega mais eficiente ou direcionada. O princípio inverso da bio-detoxificação por agentes de eliminação de drogas é de crescente interesse para os cientistas que lidam com drogas com base na utilidade clínica das propriedades absorptivas.³⁴

O mecanismo de ação proposto para a terapia lipídica nas intoxicações não é totalmente compreendido, mas acredita-se que seja uma combinação de redução da ligação tecidual pelo restabelecimento do equilíbrio na fase lipídica plasmática e, possivelmente, um efeito energético-metabólico benéfico.³⁵

A principal teoria e mais antiga, conhecida como “*lipid-sink*” ou “coletor de lipídios”, estabelece que substâncias lipofílicas, como os anestésicos locais, são arrastadas para o “coletor de lipídios” e um gradiente de concentração se desenvolve entre o tecido e o sangue, fazendo com que a droga lipofílica se afaste do coração ou cérebro (áreas de alta concentração) para o “coletor de lipídios”.³⁶ Ao criar um compartimento, a ILE cria um compartimento para substâncias solúveis em meio lipofílico. No sangue, a ILE existe como pequenas vesículas de gordura que fornecem um compartimento separado do compartimento lipofílico onde as drogas lipofílicas se dissolvem; criando esse compartimento intravascular de aprisionamento lipofílico a concentração efetiva do fármaco lipofílico disponível aos

tecidos é diminuída.³³

Em resumo, a ILE pode sequestrar fármacos lipossolúveis para o interior do compartimento intravascular, deixando menos disponível para causar toxicidade tecidual.⁶ Ainda vale ressaltar que de acordo com essa teoria o ILE reduz o volume de distribuição de um fármaco lipofílico.¹⁰

Uma segunda teoria envolve o fornecimento de grandes concentrações de um substrato energético miocárdico para superar a inibição miocárdica. Em condições normais, os ácidos graxos livres são o substrato preferido para a produção de ATP no miocárdio, enquanto os carboidratos são o substrato preferido nos estados de choque.¹⁰ Os resultados de estudos são variáveis, mas alguns mostram que a oferta aumentada de ácidos graxos melhora o desempenho cardíaco no coração isquêmico e hipodinâmico. A ILE pode também restaurar a função dos miócitos aumentando o cálcio intracelular. Foi observado em tecido cardíaco isolado que os ácidos graxos livres ativam diretamente o canal cálcio voltagem-dependente. Estes ácidos são os constituintes principais da ILE. Embora o acúmulo de cálcio induzido por ácido graxo seja geralmente visto como prejudicial ao tecido isquêmico, o cálcio citosólico adicional pode ser benéfico no caso de depleção não-isquêmica do miocárdio induzido por drogas.³³ O resultado final dos dois últimos mecanismos é um aumento da inotropia cardíaca (aumento da contratilidade) e cronotropia (aumento da frequência cardíaca).³⁷

Em relação à dosagem, as recomendações continuaram a ser largamente baseadas em sua indicação original para a anestesia local. Seu uso em superdosagem, no entanto, representa um cenário farmacológico diferente, pois a quantidade de fármaco e o tempo de eliminação são muito maiores do que aqueles observados em intoxicações produzidas por anestésicos locais.²²

As recomendações atuais para a dosagem de ILE na toxicidade de medicamentos baseiam-se na opinião de especialistas, evidências experimentais e nos relatórios de casos iniciais. Para um paciente que está hemodinamicamente instável devido à toxicidade sistêmica por anestésico local, recomenda-se administrar um bolus de 1,5 mL / kg (massa corporal magra) durante 1 a 2 minutos. Em caso de resposta inicial mínima ou ausente, pode ser realizado mais dois bolus de 1,5 mL / kg (com intervalo de 5 minutos entre os bolus). Após o bolus inicial, infusões contínuas podem ser administradas após o bolus inicial de 0,25 a 0,5 mL/kg/min durante 30 a 60 minutos.⁶ A dose máxima diária recomendada de ILE a ser

administrada desta forma é de 10 a 12 mL/kg. Todas as doses são para massa corporal magra e os pacientes devem ser cuidadosamente monitorados durante e várias horas após a ILE.¹⁴ A meia-vida da ILE é de 30 a 60 minutos e varia de acordo com o estado clínico do paciente, a dose administrada de ILE e o tamanho das gotículas.³⁸

Em relação a interação entre terapias, não é provável que as terapias tradicionais utilizadas tenham interação com o ILE, pois não são lipossolúveis e não afetam o metabolismo dos ácidos graxos intracelulares e carboidratos. Além disso, a ILE pode ser sinérgica com altas doses de insulina e dextrose, pois ambas podem fornecer energia de diferentes formas ao miocárdio. Enquanto que o uso de glucagon com ILE não parece ser recomendado visto que o mecanismo de ação dessas terapias podem se sobrepor e também o ILE pode dissolver o glucagon na parte aquosa do plasma e impedi-lo de atingir local de ação extravascular onde apresente real eficácia.³⁹

4.2.2. USO DE EMULSÃO LIPÍDICA INTRAVENOSA EM INTOXICAÇÕES

Infelizmente, ensaios clínicos randomizados controlados de ILE no tratamento de intoxicações causadas por fármacos lipofílicos não são viáveis devido a considerações práticas e éticas.¹⁴ A seguir são descritos os principais achados de casos clínicos disponíveis na literatura tanto de sucesso como de fracasso e também ensaios em modelos animais que possibilitaram melhorar o entendimento do uso de ILE, assim como a teoria de ação de ILE, o regime de infusão e também efeitos colaterais possíveis (Quadro 1).

Quadro 1 - Descrição de casos com uso de ILE

REFERÊNCIA	AUTOR	ANO	PACIENTE	TOXINA	DOSE	USO DE ILE	OUTROS TRATAMENTOS	DESFECHO PRIMÁRIO E RESULTADO	COMPLICAÇÕES
15	Rosenblatt, <i>et al</i>	2006	58 anos, M	Bupivacaína	20mL a 0,5%	Bolus de 100mL à 20% seguida de infusão de 0,5 mL/kg/min por 2 h	Sim	PCR revertida	
				Mepivacaína	20mL a 1,5%				
16	Sirianni, <i>et al</i>	2008	17 anos, F	Bupropiona	7.95	Bolus de 100 mL à 20%	Sim	Reversão de PCR (retorno de pulso) e melhora hemodinâmica	LPA
				Lamotrigina	4 g				

17	Finn, <i>et al</i>	2009	61 anos, M	Quetiapina	4,3 g	Bolus de 100 mL à 20% seguida de infusão de 6 mL/kg por 1 h	Sim	Melhora de NC e hemodinâmica	
				Sertralina	3,1 g				
18	Engels, <i>et al</i>	2010	27 anos, M	Amitriptilina	4,25 g	Bolus de 100mL à 20% seguida de infusão de 400mL por 30 min	Sim	Reversão de choque refratária	
19	Hendro, <i>et al</i>	2011	20 meses, F	Dosulepina	45 mg/kg	Bolus de 10 mL à 20% (1mL/kg) seguida de infusão de 150mL/h (0,25 mL/kg/min) por 1h	Sim	Reversão de arritmia ventricular	
1	Blaber, <i>et al</i>	2012	36 anos, F	Dosulepina	2,25 g	Bolus de 100mL à 20% (1,5mL/kg/min) seguida de infusão de 400 mL (0,25 mL/kg/min) por 15 min	Sim	Reversão de colapso CVS	
25	Kiberd, <i>et al</i>	2012	25 anos, F	Amitriptilina	Desconhecida	Bolus de 150mL à 20%, seguido por outro bolus de 40mL e infusão de 16 mL/h por 39h	Sim	Toxicidade não revertida por ILE	
20	Harvey, <i>et al</i>	2012	51 anos, M	Amitriptilina	43 mg/kg	Bolus de 100mL à 20% seguida de infusão de 400mL por 30 min	Sim	Reversão de instabilidade hemodinâmica	
21	Jacinto J, <i>et al</i>	2014	34 anos, F	Amitriptilina	23 mg/kg	Bolus de 97,5 mL (1,5 mL/kg) à 20% seguido de infusão de 487,5 mL (0,25 mL/kg/min) por 30 min	Sim	Reversão de hipotensão refratária	
				Bromazepan	3,69 mg/kg				
22	Agarwal, <i>et al</i>	2014	44 anos, M	Amitriptilina	2,25 g	Bolus de 250mL de Intralipid 20%, com infusão de 100 mL/h por 2 dias, seguido por infusão de 18 mL/h por 17 dias	Sim	ILE mantida por 19 dias devido instabilidade recorrente após a descontinuação de ILE	
23	Clement, <i>et al</i>	2016	18 anos, F	Amitriptilina	Desconhecida	Bolus de intralipid 20% - dose desconhecida	Sim	Reversão de colapso CVS	LPA
				Venlafaxina					
2	Amiri, <i>et al</i>	2016	27 anos, M	Clonazepam	70 mg	Bolus de 2 cc/kg à 10% seguido de infusão de 0,5 cc/kg/h por 4h	Sim	Sem melhora de quadro clínico após infusão de ILE	
				Amitriptilina	4 g				
9	Sabah, <i>et al</i>	2017	25 anos, F	Amitriptilina	2,5 g	500 ml (concentração desconhecida) por 2h	Sim	Melhora de NC	

Existem muitos relatos de casos onde ILE foi realizada e instabilidades hemodinâmicas refratárias às medidas padrões foram revertidas. Nesses relatos de casos é quase impossível atribuir as melhorias visualizadas apenas ao uso de ILE devido a múltiplos medicamentos ingeridos e terapias prévias administradas. Entretanto, a cronologia da recuperação torna provável que a ILE tenha contribuído significativamente para os desfechos favoráveis observados.^{1,9,15-23} Em alguns relatos, pacientes que encontravam-se em protocolo de ressuscitação com suporte avançado há vários minutos, inclusive sem pulso, apresentaram retorno de pulso minutos após a infusão do primeiro bolus de ILE, alguns relatos parecem quase que milagrosos devido ao efeito temporal.¹⁶

No campo pediátrico também existem relatos de caso, no qual o uso de ILE em adição a terapia padrão para toxicidade de ADT (incluindo bicarbonato de sódio) e cardioversão elétrica foram efetivos em reverter um quadro de arritmia ventricular e estabilização

progressiva do paciente, tendo alta dias após sem sequelas. No campo pediátrico esse relato de caso apresentou grande importância pois foi o primeiro caso reportado de uso de ILE como terapia adjuvante em *overdose* medicamentosa não causada por anestésico local. Esse caso reforça ao crescente número de relatos a respeito da efetividade do uso de ILE como uma terapia adjuvante em *overdoses* por drogas lipofílicas e mostra seu perfil de segurança em população pediátrica.¹⁹

Em 2014, Agarwala R *et al*, apresentou o caso de um paciente com colapso CVS refratário ao tratamento padrão após uma superdosagem de amitriptilina e que foi tratado com ILE e apresentou melhora inicial. Mas por instabilidade recorrente quando se realizava a descontinuação ILE, a terapia lipídica foi reiniciada, mas o tratamento de alta dose foi prejudicado por lipemia profunda. Devido a isso, utilizou-se uma infusão de dose baixa e o paciente não apresentou toxicidade adicional, apesar dos níveis de amitriptilina na faixa tóxica por 21 dias. Ele sobreviveu e teve alta sem sequelas a longo prazo. Esse caso somou aos relatos de caso de terapia de ILE previamente usadas devido a possibilidade de observar que uma infusão de baixas doses de ILE foi bem tolerada e pode ter prevenido com sucesso a toxicidade recorrente em um caso de *overdose* de ADT grave. Entretanto, a melhora desse paciente não pode ser atribuída apenas a ILE, pois existem dois confundidores importantes. Primeiro, o paciente continuou a receber terapia de bicarbonato com a ILE. Segundo, a hipotermia inicial e o reaquecimento podem ter contribuído para a instabilidade hemodinâmica. Assim, é impossível dizer qual o papel que realmente desempenhou no desfecho. A dosagem de ILE para este caso foi diferente da relatada em outras partes da literatura, pois os profissionais usaram um bolus inicial maior e mantiveram o paciente em uma infusão por mais tempo. Na época deste caso, em 2009, um protocolo padrão não estava disponível, e havia acesso apenas ao suporte remoto do Centro de Envenenamento e Toxicologia, de modo que a dosagem foi feita de forma empírica.²²

Em contrapartida, existem relatos de casos onde não foram observadas mudanças dramáticas hemodinâmicas ou em nível de consciência como em tantos outros relatos. Vale ressaltar que ambos os casos utilizaram esquemas de infusão e doses menores de ILE daquelas realizadas em casos de sucesso. Os próprios autores alegam que a não evidência de melhora considerável pode se dever a esse fator.^{2,25}

Vale lembrar que nos relatos de caso analisados, todas às terapias padrões de

ressuscitação foram administradas, não sendo encontrados relatos de caso onde a ILE foi usada como monoterapia. Enquanto é impossível fornecer apenas a ILE em prejuízo de terapias padrões, torna-se difícil separar os efeitos exclusivos do ILE das terapias administradas previamente ou concomitantemente. Mesmo quando a melhora do quadro clínico apresenta temporalidade compatível com o uso de ILE fica a dúvida se o efeito é exclusivo da ILE ou se às outras terapias administradas previamente atingiram efeito pleno junto com infusão de ILE. Mas como explicado anteriormente, às terapias tradicionais provavelmente não apresentam interação com a ILE, pois não são lipossolúveis e não afetam o metabolismo dos ácidos graxos intracelulares e carboidratos.³⁹

Em um estudo caso-controle randomizado, 30 pacientes que haviam sofrido intoxicação por substâncias lipofílicas não anestésicas locais foram distribuídos aleatoriamente em grupos caso (n = 15) e controle (n = 15). No grupo de casos, todos os pacientes receberam 10 cc/kg de ILE a 10% logo na admissão junto com os outros cuidados de suporte padrões relativos à intoxicação das drogas lipofílicas. Os pacientes do grupo controle receberam apenas os cuidados padrões de suporte. Os pacientes que receberam ILE apresentaram aumento do nível de escala de coma Glasgow e diminuição da glicemia. O efeito da ILE no aumento do nível de consciência já havia sido previamente relatado na literatura em outros casos, e essa série de casos demonstra comprovado efeito de ILE nesse parâmetro. Os próprios autores lembram, em geral, em relatos de caso e estudos eram usadas soluções de ILE a 20%, neste estudo foi utilizado ILE a 10%. Caso o regime padrão de 20% fosse utilizado o incremento do nível de GCS poderia ter acontecido mais rapidamente ou os paciente intubados seriam extubados mais rapidamente caso a terapia padrão tivesse sido utilizada. Ao contrário da maioria dos relatos de caso onde a infusão de ILE é realizada quando todas as medidas padrões já foram realizadas e o paciente encontra-se em instabilidade refratária aos tratamentos, esse estudo é importante pois o uso de ILE foi realizado logo na admissão e nenhum paciente apresentava deterioração do quadro clínico ao nível de necessitar de ressuscitação avançada (colapso CVS, hipotensão refratária ou parada cardíaca) na admissão, mostrando assim a possibilidade de realizar a terapia com ILE logo na admissão evitando assim piora dos parâmetros no seguimento do caso. Entretanto, esse estudo apresenta o problema de não fazer o relato exato de quantidade de medicamento ingerido ou os medicamentos ingeridos de forma específica, a confirmação de ingestão e o critério de

inclusão foram exames de urina detectados para substâncias lipofílicas. Também não foi informado o tempo entre o primeiro atendimento e a ingestão da medicação. Esses dados podem representar um grande *viés* no estudo de maneira que, mesmo sendo randomizado, os pacientes com melhores condições clínicas e já iriam apresentar melhora mesmo sem o uso de ILE podem ter ficado no grupo que receberam ILE.⁴⁰

Favorável ao uso precoce de ILE, em 2011, Weinberg, um dos autores com maior número de publicações na área, publicou um editorial que reforça o uso de ILE o mais precocemente possível. Analisando os primeiros relatos do uso de ILE em intoxicações tanto em humanos como em animais e acredita-se que a recuperação provavelmente será melhor quando a toxicidade tecidual for abordada com ILE e revertida logo no início da intoxicação.⁴¹ Contrário ao argumento do uso precoce, uma revisão de 2016 realizada pela Toxicology Reports adverte para o uso de ILE logo após a ingestão de substâncias tóxicas, pois a presença dos lipídios no sangue podem aumentar a absorção gastrointestinal de substâncias tóxicas, aumentando assim a probabilidade de toxicidade sistêmica.³⁰ Também contrário, Perichon *et al*, postulou a partir de estudo em modelo animal que a terapia ILE durante a fase de absorção do fármaco pode aumentar sua absorção e liberação do fármaco a órgãos com alto fluxo sanguíneo, aumentando assim a toxicidade do fármaco.¹³

Em 2017, Mithani *et al*, em um estudo de coorte retrospectivo em pacientes referenciados para um centro de intoxicação regional, relataram que foram analisados 36 pacientes que ingeriram medicamentos em tentativa de suicídio (bloqueadores de canal de cálcio, beta-bloqueadores, bupropiona e anticonvulsivantes) e 17 pacientes que ingeriram múltiplos agentes. Os pacientes foram incluídos no estudo pois desenvolveram instabilidade hemodinâmica refratária a tratamentos convencionais e receberam ILE como terapia de resgate. Neste estudo, não foi possível verificar melhora clínica importante da pressão arterial média após a administração de ILE. Os pesquisadores concluíram que a ILE deve permanecer como uma opção de tratamento potencial para pacientes com *overdose* hemodinamicamente instáveis somente após falha do tratamento convencional. Além disso, os eventos adversos incluíram a necessidade de aumento da sedação após a administração de ILE em um paciente e a interferência com análises laboratoriais em seis pacientes.³⁷ O quadro 2 descreve os estudos clínicos em modelos animais.

Quadro 2 - Ensaios clínicos em modelos animais

REF ERÊN CIA	AUTOR	AN O	MOD ELO	TOXINA	REGIME DE ILE	RESULTADOS PRIMÁRIOS E DESFECHO
42	Weinberg, <i>et al</i>	1998	Ratos	Bupivacaína	Pré-tratamento: 15 mL/kg de 10%, 20% ou 30%	Aumento da dose média letal
43	Weinberg, <i>et al</i>	2003	Cachorros	Bupivacaína	Resgate: bolus de 4 mL/kg à 20% seguida por infusão de 0,5 mL/kg por 10 min	Aumento da sobrevida; melhora hemodinâmica, PO ₂ e pH
39	Bania, <i>et al</i>	2007	Cachorros	Verapamil	Resgate: 7 mL/kg à 20%	Aumento da PAM e de sobrevida
44	Heinonen, <i>et al</i>	2013	Suínos	Amitriptilina	Resgate: 1,5 mL/kg por 1 min à 20% seguido por infusão de 0,25 mL/kg/min por 29 min	Diminuição da concentração plasmática de amitriptilina no cérebro, mas sem diferença em sobrevida ou parâmetros hemodinâmicos
35	O'Sullivan, <i>et al</i>	2014	Suínos	Desipramina	Resgate: bolus de 2 mL/kg seguida de infusão de 0,25 mL/kg/min por 10 min	Superioridade da vasopressina em relação aos outros tratamentos, inclusive ILE
13	Perichon, <i>et al</i>	2013	Ratos	Amitriptilina	Resgate: bolus de 4,5 mL/kg por 5 minutos seguida de infusão de 4 mL/kg/min até o fim do experimento	Sem evidência de melhora hemodinâmica e menor sobrevida do que os controles
38	Varney <i>et al</i>	2014	Suínos	Amitriptilina	Resgate: bolus de 7 mL/kg seguida de infusão de 0,25 mL/kg/min por 60 min	Superioridade de bicarbonato de sódio para reverter hipotensão quando comparado ao ILE

Em 1998 e 2003, Weinberg *et al*, em modelo experimental com ratos e cachorros respectivamente, mostraram vantagens na utilização de ILE em modelos intoxicados por anestésicos locais. No primeiro estudo com roedores ele conseguiu mostrar que o pré-tratamento com ILE em paciente com assistolia induzida por bupivacaína conseguiu aumentar a dose média letal e também sugeriu que o benefício observado foi devido a um efeito coletor lipídico - “*lipid-sink*”. No segundo estudo, com cães, apresentou resultados semelhantes ao primeiro estudo, provando dessa forma que os benefícios observados em roedores também foram constatados em animais maiores (com peso mais próximo ao dos seres humanos).^{42,43} Em 2007, Bania *et al*, também mostraram resultados positivos (aumento da pressão arterial média e de sobrevida) em modelo experimental com cachorros, sendo que nesse modelo a toxicidade foi induzida por verapamil, mostrando que o uso de ILE pode se estender a outras substâncias lipofílicas.³⁹

Em 2013, Heinonen *et al*, em modelo experimental com suínos intoxicados por amitriptilina mostrou comparação com o grupo controle (infusão de ringer lactato (RL)), a ILE aumentou consideravelmente a concentração de amitriptilina no plasma arterial e diminuiu a concentração de amitriptilina no cérebro. Observou-se também um efeito paralelo mas menos potente da ILE na concentração de amitriptilina no coração (cerca de 17% mais baixa). Esse estudo veio somar peso e trazer evidências a teoria do coletor lipídico, evidenciando a capacidade do ILE de extrair uma droga lipofílica de tecidos com maior grau de acometimento e aprisioná-la na circulação sanguínea. Entretanto, em relação ao desfecho e resultados finais a infusão de ILE não mostrou maior sobrevida ou parâmetros hemodinâmicos.⁴⁴ Em oposição a teoria de aprisionamento lipídica da substância, em 2014, Varney *et al*, apresentaram um estudo em modelo animal em que quantidades semelhantes de amitriptilina foram encontradas nas camadas aquosa e lipídica.³⁸

Em 2014, O'Sullivan mostrou superioridade da infusão de ILE em relação a infusão de RL, mas não foi capaz de demonstrar tal superioridade em relação a vasopressina, sendo que a mesma foi a terapia com melhores resultados neste estudo.³⁵ E como em 2013, Perichon *et al*, também mostraram superioridade do bicarbonato de sódio e solução de Hartmann à ILE.¹³ Em 2014, Varney *et al*, um modelo animal com intoxicação por grande dose de ADT compararam resultados entre tratamento com ILE e tratamento padrão com bicarbonato de sódio. Os resultados apresentados foram que o tratamento da ILE não conseguiu melhorar a hipotensão induzida por amitriptilina quando comparado com o tratamento padrão de bicarbonato de sódio.³⁸

Em uma revisão de literatura publicada pelo Journal of Intensive Care Medicine em 2014, foi mostrado que com o uso de ILE em nutrição enteral é observado uma predisposição para infecções (especialmente devido a levedura sistêmica), imunomodulação, tromboflebite com administração periférica e reações de hipersensibilidade. Mas nessa publicação também considera-se que é improvável que os efeitos colaterais da ILE dada a longo prazo em nutrição parenteral (por exemplo, contaminação microbiana, efeitos pró-inflamatórios e hepatoesplenomegalia) sejam relevantes para os pacientes que receberam ILE como um bolus mais infusão de curta duração para o tratamento toxicidade induzida por substâncias lipofílicas. Além das complicações citadas anteriormente, a administração de ILE pode interferir nos resultados laboratoriais. A hemoglobina total e a dosagem de metahemoglobina

ficam elevadas na presença de ILE no sangue devido à interferência com as medidas espectrofotométricas. Da mesma forma, eletrólitos, excesso de base e hemoglobina não podem ser determinados após a administração de ILE.¹⁴ Em 2012, Levine *et al*, apresentaram um caso em que os laboratórios do paciente não eram interpretáveis imediatamente após o uso de ILE devido à lipemia profunda.¹⁰ Essas alterações podem prejudicar avaliações laboratoriais, entretanto como em geral a ILE é realizada como medida “heroica”, o benefício da reversão da instabilidade hemodinâmica refratária às medidas padrões supera o problema de os laboratórios se tornarem interpretáveis por algumas horas.

Embora a relação causal com a infusão de ILE não seja clara, relatos de complicações em adultos são lipemia transitória, pancreatite, síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA) e parada cardíaca pós-infarto do miocárdio.⁹ Por exemplo, no caso apresentado por Sirianni *et al* em 2008 o paciente manifestou lesão pulmonar aguda grave após tratamento com ILE, mas apresentava também fator de risco significativo para essa síndrome pós ressuscitação prolongada. Mas vale lembrar que a paciente foi liberada sem sequelas maiores.¹⁶ Em 2012, Levine *et al* relataram um caso em que paciente apresentou hipertrigliceridemia acentuada e pancreatite, sendo que a causa mais provável temporalmente foi o tratamento com ILE.¹⁰

4.2.3. EMPREGO DE EMULSÃO LIPÍDICA INTRAVENOSA EM INTOXICAÇÕES POR ANTIDEPRESSIVOS TRICÍCLICOS

Devido ao grande número de mortes ocasionadas por intoxicações por ADTs, desenvolvimento de medidas corretivas adequadas para lidar com esse tipo de envenenamento é, portanto, um assunto pragmático de crescente interesse.

Como relatado anteriormente, existem muitos trabalhos publicados na área com o uso de ILE e medicamentos tricíclicos, incluímos relatos de caso, modelos animais, série de casos que mostraram alterações positivas no desfecho com o uso de ILE em intoxicações por ADT.^{1,9,16,18-23} Mas também vale lembrar que existem relatos de caso, modelos animais, estudo coorte que não mostraram alterações no desfecho ou no caso de modelos animais em que o ILE foi usado como monoterapia o mesmo apresentou desempenho pior quando comparado às terapias padrões.^{2,13,25,35,38}

Em 2011, o Guidelines in Emergency Medicine Network (GEMNet): guideline for the

management of tricyclic, considerando estudos em animais previamente apresentados e relatos de caso e dado o mecanismo fisiológico plausível, trouxe a orientação de que ILE pode ser considerada para o tratamento de toxicidade com risco de vida após a superdosagem de ADT que é refratária a outras medidas.²⁹

Em 2016, em uma revisão sistemática de literatura em relação ao uso de ILE em parada cardíaca devido a amitriptilina ou qualquer outro ADT às recomendações são neutras, devendo ser realizado a análise de risco/benefício em cada caso. Em intoxicações com risco de vida por amitriptilina, sugerem usar ILE se outras terapias falharam ou em último recurso mas não sugerem usar ILE como primeira linha de tratamento. Em intoxicações com risco de vida por outros ADTs sugerem não usar ILE como terapia de primeira linha. Em intoxicações sem risco a vida devido amitriptilina recomendam não usar ILE como primeira escolha de tratamento e além disso sugerem não usar ILE como parte das modalidades de tratamento. Em intoxicações sem risco a vida devido outros ADTs sugerem não usar ILE em nenhuma circunstância.⁴⁵

A avaliação definitiva da eficácia e segurança da terapia com ILE é difícil tanto para ADT quanto para outras substâncias lipofílicas. Os pacientes que podem se beneficiar frequentemente ingeriram mais de uma droga cardiotoxica e frequentemente apresentam-se em condições clínicas extremas. Como resultado, ensaios de alta qualidade são quase impossíveis de se realizar.¹⁹

5. CONCLUSÃO

Após essa revisão narrativa a respeito de intoxicação por ADTs e uso de ILE como terapia adjuvante em intoxicações causadas por drogas lipofílicas podemos perceber que a ILE é promissora como terapia adjuvante para intoxicações envolvendo substâncias altamente lipofílicas que podem causar um rápido colapso CVS ou do SNC. Evidências de investigações em animais, relatos de casos, séries de casos apoiam esse conceito, assim como a experiência clínica inicial com o tratamento da toxicidade de drogas anestésicas locais. Em pacientes hemodinamicamente instáveis devido à superdosagens de fármacos lipossolúveis, no caso de falha de intervenções mais convencionais, lembrar sempre de considerar a ILE como terapia adjuvante para hipotensão refratária, principalmente se acompanhada de alterações CVS, como arritmias ou até mesmo paradas cardíacas.

Entretanto, visto que a qualidade da literatura revisada apresenta baixo nível de evidência, é necessário enfatizar que os estudos controlados que refletem cenários de intoxicação humana são necessários para promover o conhecimento das limitações, indicações, efeitos adversos, eficácia e melhores regimes para o tratamento com ILE.

6. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Blaber M.S., Khan J.N., Brebner J.A., McCoim R. ; “Lipid rescue” for tricyclic antidepressant cardiotoxicity. *J Emerg Med*; 2012 Sep;43(3):465-7.
2. Amiri H., Zamani N., Hassanian-Moghaddam H., Shadnia S.; Cardiotoxicity of tricyclic antidepressant treated by 2650 mEq sodium bicarbonate: A case report. *JRSM Cardiovascular Dis.*; 2016.
3. Mbuyah F, Petrosyan F, Triruchelvam N, Kistangari G. Electrocardiographic changes in amitriptyline overdose. *Cleveland Clinic Journal of Medicine*, 2015, July;82(7):396-398.
4. Sarko J. ANTIDEPRESSANTS, OLD AND NEW: A Review of Their Adverse Effects and Toxicity in Overdose. *Emergency Medicine Clinics of North America*, 2000, Volume 18, Issue 4, Pages 637-654.
5. Andrade Filho A, Campolina D, Borges Dias M. *Toxicologia na Prática Clínica. Folium*, 2013.
6. Kent R.O. *Manual de toxicologia clínica. Mc Graw Hill (6a edição)*, 2014.
7. Paksu S, Duran L, Altuntas M, Zengin H, Salis O, Ozsevik SN, Albayrak H, Murat N, Guzel A, Paksu MS. Amitriptyline overdose in emergency department of university hospital: evaluation of 250 patients. *Hum Exp Toxicol*, 2014 Sep;33(9):980-90.
8. Grouleau G, Jotte R, Barish R. The electrocardiographic manifestations of cyclic antidepressant therapy and overdose: a review. *J Emerg Med*, 1990, Sep-Oct;8(5):597-605.
9. Sabah KMN, Chowdhury AW, Islam MS, Saha BP, Kabir SR, Kawser S. Amitriptyline induced ventricular tachycardia: a case report. *BMC Res Notes*, 2017 Jul 14;10(1):286.
10. Levine M, Brooks DE, Franken A, Grahah R. Delayed-onset seizure and cardiac arrest after amitriptyline overdose, treated with intravenous lipid emulsion therapy. *Pediatrics*, 2012, Aug;130(2):e432-8.
11. Cave G, Harvey M. Intravenous lipid emulsion as antidote beyond local anesthetic toxicity: a systematic review. *Acad Emerg Med*. 2009 Sep;16(9):815-24.
12. Cave G, Harrop-Griffiths W, Havey M, Meek T, Picard J, Short T, Weinberg G. Guidelines for the management of severe local anesthetic toxicity. 2010, disponível

em :https://www.aagbi.org/sites/default/files/la_toxicity_2010_0.pdf.

13. Perichon D, Turfus S, Gerostamoulos D, Graudins A. An assessment on the in vivo effects of intravenous lipid emulsion on blood drug concentration and hemodynamics following oro-gastric amitriptyline overdose. *Clin Toxicol (Phila)*, 2013, May;51(4):208-15.
14. Ozcan MS, Weinberg G. Intravenous lipid emulsion for the treatment of drug toxicity. *J Intensive Care Med*. 2014 Mar-Apr;29(2):59-70.
15. 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 Jul;105(1):217-8.
16. Sirianni AJ, Osterhoudt KC, Calello DP, Muller AA, WaterhouseMR, Goodkin MB, Weinberg GL, Henretig FM. Use of lipid emulsion in the resuscitation of a patient with prolonged cardiovascular collapse after overdose of bupropion and lamotrigine. *Ann Emerg Med*. 2008 Apr;51(4):412-5, 415.e1.
17. Finn SD, Uncles Dr, Willers J, Sable N. Early treatment of a quetiapine and sertraline overdose with Intralipid. *Anaesthesia*. 2009 Feb;64(2):191-4.
18. Engels PT, Davidow JS. Intravenous fat emulsion to reverse hemodynamic instability from intentional amitriptyline overdose. *Resuscitation*, Volume 81, Issue 8, 2010, Pages 1037-1039.
19. Hendron D, Menagh G, Sandilands EA, Scullion D. Tricyclic Antidepressant Overdose in a Toddler Treated With Intravenous Lipid Emulsion. *Pediatrics* 2011, Dec , 128 (6) e1628-e1632.
20. Harvey M, Cave G. Case report: successful lipid resuscitation in multi-drug overdose with predominant tricyclic antidepressant toxidrome. *Int J Emerg Med*. 2012; 5: 8. Published online 2012 Feb 2.
21. Jacinto, J. ; Borburema, T. L. R.; Zannin, M.. Uso de Emulsão Lipídica em Intoxicação por Amitriptilina: Relato de caso. *Toxicovigilância Toxicologia Clínica*, v. V, p. 142-142, 2014.
22. Agarwala R, Ahmed SZ, Wiegand TJ. Prolonged use of intravenous lipid emulsion in a severe tricyclic antidepressant overdose. *J Med Toxicol*. 2014 Jun;10(2):210-4.
23. Clement Odigwe C, Tariq M, Kotecha T, Mustafa U, Senussi N, Ikwu I, Bhattacharya A, Ifeanyi Ngene J, Ojiako K, Iroegbu N. Tricyclic antidepressant overdose treated

- with adjunctive lipid rescue and plasmapheresis. *Proc (Bayl Univ Med Cent)*. 2016 Jul; 29(3): 284–287.
24. Rother ET. Revisão sistemática x revisão narrativa. *Acta paul. Enferm* 2007; 20(2):v-vi.
 25. Kiberd MB, Minor SF. Lipid therapy for the treatment of a refractory amitriptyline overdose. *CJEM*. 2012 May;14(3):193-7.
 26. Dhanikula AB, Lamontagne D, Leroux JC. Rescue of amitriptyline-intoxicated hearts with nanosized vesicles. *Cardiovasc Res*. 2007 Jun 1;74(3):480-6. Epub 2007 Feb 21.
 27. Woolf AD, Erdman AR, Nelson LS, Caravati EM, Cobaugh DJ, Booze LL, Wax PM, Manoquerra AS, Scharman EJ, Olson KR, Chyka PA, Christianson G, Troutman WG. Tricyclic antidepressant poisoning: an evidence-based consensus guideline for out-of-hospital management. *Clin Toxicol (Phila)*. 2007;45(3):203-33.
 28. Gheshlaghi F, Eizadi-Mood N, Emamikhah-Abarghooei S, Arzani-Shamsabadi M. Evaluation of serum sodium changes in tricyclic antidepressants toxicity and its correlation with electrocardiography, serum pH, and toxicity severity. *Adv Biomed Res*. 2012; 1: 68.
 29. Body R, Bartram T, Azam F, Mackway-Jones K. Guidelines in Emergency Medicine Network (GEMNet): guideline for the management of tricyclic antidepressant overdose. 2011 Apr;28(4):347-68.
 30. Eisenkraft A, Falk A. The possible role of intravenous lipid emulsion in the treatment of chemical warfare agent poisoning. *Toxicology reports*, 2016, 3, 202–210.
 31. INTRALIPID BULA. Fresenius Kabi Brasil LTDA, 2011, Bula. - Disponível em < <http://www.wikibula.com.br/bulas/intralipid-bula-fresenius>>. Acesso em 25 de maio de 2019.
 32. Waring WS. Intravenous lipid administration for drug-induced toxicity: a critical review of the existing data. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2012 Jul;5(4):437-44.
 33. Turner-Lawrence DE, Kerns Ii W. Intravenous fat emulsion: a potential novel antidote. *J.Med Toxicol*. 2008 Jun; 4 (2): 109-14.
 34. Fettiplace MR, Lis L, Ripper R, Kowal K, Pichurko A, Vitello D, Weinberg G. Multi-modal contributions to detoxification of acute pharmacotoxicity by a triglyceride micro-emulsion. *Journal of controlled release : official journal of the Controlled Release Society*, 2014, 198, 62–70.

35. O'Sullivan JC, Johnson AD, Waterman MA. Comparative resuscitation measures for the treatment of desipramine overdose. *Mil Med*, 2014 Nov;179(11):1266-72.
36. Rothschild L, Bern S, Oswald S, Weinberg G. Intravenous lipid emulsion in clinical toxicology. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med*. 2010 Oct 5;18:51.
37. Mithani S, Dong K, Wilmott A, Podmoroff H, Lalani N, Rosychuk RJ, Chuang R, Yarema MC. A cohort study of unstable overdose patients treated with intravenous lipid emulsion therapy. *CJEM*. 2017 Jul;19(4):256-264.
38. Varney SM, Bebartá VS, Vargas TE, Boudreau S, Castaneda M. Intravenous lipid emulsion therapy does not improve hypotension compared to sodium bicarbonate for tricyclic antidepressant toxicity: a randomized, controlled pilot study in a swine model. *Acad Emerg Med*. 2014 Nov;21(11):1212-9.
39. 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 Feb;14(2):105-11.
40. 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. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2012 Mar;16 Suppl 1:38-42.
41. Weinberg, G. L., Intravenous lipid emulsion: Why wait to save a life? *Emergency Medicine Australasia*, 2011, 23: 113-115.
42. Weinberg GL *et al.* Pretreatment or Resuscitation Shifts the Dose-Response to Asystole in Rats. *Anesthesiology*, 1998; 88:1071-5.
43. Weinberg G, Ripper R, Feinstein DL, Hoffman W. Lipid emulsion infusion rescues dogs from bupivacaine-induced cardiac toxicity. *Reg Anesth Pain Med*. 2003 May-Jun;28(3):198-202.
44. Heinonen JA, Litonius E, Backman JT, Neuvonen PJ, Rosenberg PH. Intravenous lipid emulsion entraps amitriptyline into plasma and can lower its brain concentration--an experimental intoxication study in pigs. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2013 Sep;113(3):193-200.
45. Gosselin S, Hoegberg LC, Hoffman RS, Graudins A, Storck CM, Thomas SH, et al. Evidence-based recommendations on the use of intravenous lipid emulsion therapy in poisoning. *Clin Toxicol (Phila)*. 2016 Dec;54(10):899-923.

